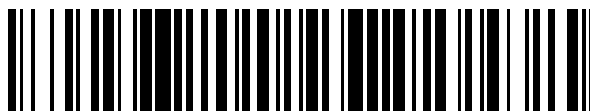


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 455**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/14** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2008** **E 08713603 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014** **EP 2118064**

54 Título: **Compuestos de 6-aminoisoquinolina útiles como moduladores de cinasa**

30 Prioridad:

**10.01.2007 US 621887**

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

**23.12.2014**

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

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 525 455 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de 6-aminoisoquinolina útiles como moduladores de cinasa.

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

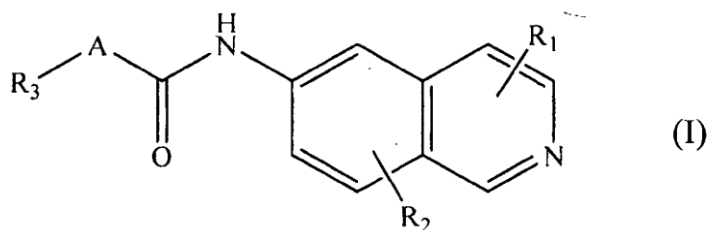
Una variedad de hormonas, neurotransmisores y sustancias biológicamente activas controlan o ajustan las funciones de organismos vivos a través de receptores específicos ubicados en membranas celulares. Muchos de estos receptores median la transmisión de señales intracelulares mediante la activación de proteínas que se unen a  
10 nucleótidos de guanina (proteínas G) a las que se acopla el receptor. Tales receptores se denominan genéricamente receptores acoplados a proteínas G (GPCR) e incluyen, entre otros, receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, receptores  $\beta$ -adrenérgicos, receptores opioideos, receptores cannabinoides y receptores de prostaglandinas. El efecto de estos receptores no es directo sino que está mediado por una multitud de proteínas intracelulares. La importancia de estas proteínas secundarias o "posteriores" sólo se está reconociendo e investigando ahora como posibles puntos de  
15 intervención en estados patológicos. Una de las clases más importantes de estas proteínas posteriores es la clase de "cinasas".

Las diversas cinasas desempeñan un papel importante en la regulación de diversas funciones fisiológicas. A modo de ejemplo, las cinasas se han implicado en varios estados patológicos, incluyendo: indicaciones cardiacas tales como angina de pecho, hipertensión esencial, infarto de miocardio, arritmias supraventriculares y ventriculares, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, insuficiencia renal, diabetes, indicaciones respiratorias tales como asma, bronquitis crónica, broncoespasmo, enfisema, obstrucción de las vías respiratorias, indicaciones de las vías respiratorias superiores tales como rinitis, alergias estacionales, enfermedad inflamatoria, inflamación en respuesta a  
20 lesión, artritis reumatoide. La importancia de los inhibidores de p38 MAPK como nuevos fármacos para la artritis reumatoide se refleja por el gran número de compuestos que se han desarrollado a lo largo de los últimos años (J. Westra y P. C. Limburg Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, volumen 6, número 8, agosto de 2006). Otros estados incluyen enfermedad inflamatoria del intestino crónica, glaucoma, hipergastrinemia, indicaciones gastrointestinales tales como trastorno ácido/péptico, esofagitis erosiva, hipersecreción gastrointestinal, mastocitosis, reflujo gastrointestinal, úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, dolor, obesidad, bulimia nerviosa, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, malformaciones orgánicas (por ejemplo, malformaciones cardiacas), enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, infección por Epstein-Barr y cáncer (Nature Reviews Drug Discovery 1, 493-502 2002). En otros estados patológicos, el papel de las cinasas sólo se está aclarando ahora. La retina es un tejido complejo compuesto por múltiples capas celulares interconectadas, altamente especializadas para transformar luz y color en señales eléctricas percibidas por el cerebro. El daño o la muerte de las células primarias que detectan la luz, los fotorreceptores, da como resultados efectos devastadores sobre la visión. Pese a la identificación de numerosas mutaciones que producen degeneraciones retinianas heredadas, los mecanismos celulares y moleculares que conducen desde las mutaciones primarias hasta la apoptosis de fotorreceptores no se entienden bien, pero pueden implicar la ruta de wnt (AS Hackam The Wnt Signaling Pathway in Retinal Degeneration IUBMB Life, volumen 57, número 6/junio de 2005).  
30

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

En vista del papel de las cinasas en muchos estados patológicos, hay una necesidad urgente y continuada de ligandos 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.

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



en la que A es  $-\text{CH}(\text{R}_{10})\text{CH}_2-$  o  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_{10})-$ , en el que  $\text{R}_{10}$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o amino no sustituidos;

5 en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, nitro, ciano, carbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

en la que  $\text{R}_3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, amino, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo, carbonilo, carbonilamino, tioalquilo, sulfonilo, sulfonilamino, acilo o carboxilo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en la modulación de la acción de una cinasa en una célula, un tejido o un mamífero vivo que comprende administrar a o poner en contacto con la célula, el tejido o el mamífero un compuesto según la reivindicación 1 o aumentar la eficacia de otro agente terapéutico en una célula, tejido o mamífero vivo que comprende administrar a o poner en contacto con la célula, el tejido o el mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un  
15 compuesto según la reivindicación 1.

En otra realización, la presente invención proporciona un derivado de 6-aminoisoquinolina según la invención para su uso en el tratamiento de un estado que comprende administrar a un sujeto que necesita el tratamiento una cantidad segura y eficaz de un derivado de 6-aminoisoquinolina, en el que el estado se selecciona del grupo que  
20 consiste en enfermedad ocular, trastorno óseo, obesidad, enfermedad cardiaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, pancreatitis, cáncer, infarto de miocardio, alteración gástrica, hipertensión, control de la fertilidad, congestión nasal, trastorno de la vejiga neurogénica, trastorno gastrointestinal y trastorno dermatológico.

En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas.

Todos los porcentajes, relaciones y proporciones usados en este documento son porcentajes en peso a menos que se especifique lo contrario.

25 “Alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. “Alquilo” puede ejemplificarse mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los propios sustituyentes también pueden estar sustituidos. Cuando están sustituidos, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, amino, ciano, halógeno, alcoxilo o hidroxilo. “Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” se refiere a grupos alquilo que contienen de uno a cuatro átomos de carbono.

30 “Alquenilo” se refiere a un resto de hidrocarburo alifático insaturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Los restos alquenilo deben contener al menos un alqueno. “Alquenilo” puede ejemplificarse mediante grupos tales como etenilo, n-propenilo, isopropenilo y n-butenilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los propios sustituyentes también pueden estar sustituidos. Cuando están sustituidos, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo, halógeno o alcoxilo. Los sustituyentes pueden situarse en el propio alqueno  
35 y también en átomos de elementos adyacentes o el resto alquinilo. “Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>” se refiere a grupos alquenilo que contienen de dos a cuatro átomos de carbono.

40 “Alquinilo” se refiere a un resto de hidrocarburo alifático insaturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Los restos alquinilo deben contener al menos un alquino. “Alquinilo” puede ejemplificarse mediante grupos tales como etinilo, propinilo y n-butinilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando están sustituidos, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo, amino, ciano, halógeno, alcoxilo o hidroxilo. Los propios sustituyentes también pueden estar sustituidos. Los sustituyentes no están en el propio alquino, sino en los átomos de elementos adyacentes del resto alquinilo. “Alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>” se refiere a grupos alquinilo que contienen de dos a cuatro átomos de carbono.

45 “Acilo” o “carbonilo” se refiere al grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$  en el que R es alquilo; alquenilo; alquil-alquinilo, arilo, heteroarilo, carbocíclico, heterocarbocíclico; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo. Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo se refiere a un grupo en el que el resto carbonilo está precedido por una cadena de alquilo de 1-4 átomos de carbono.

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

- “Amino” se refiere al grupo -NR'R' en el que cada R' es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo. Los propios dos grupos R' pueden estar unidos para formar un anillo.
- 5 “Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático. “Arilo” puede ejemplificarse mediante fenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Los propios sustituyentes también pueden estar sustituidos. Cuando están sustituidos, el grupo sustituyente es preferiblemente heteroarilo; acilo, carboxilo, carbonilamino, nitro, amino, ciano, halógeno o hidroxilo.
- “Carboxilo” se refiere al grupo -C(=O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 10 “Carbonilamino” se refiere al grupo -C(O)NR'R' en el que cada R' es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo. Los propios dos grupos R' pueden estar unidos para formar un anillo.
- “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tienen un sustituyente arilo de manera que el sustituyente arilo se une a través de un grupo alquilo. “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo” puede ejemplificarse mediante bencilo.
- “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo de manera que el sustituyente heteroarilo se une a través de un grupo alquilo.
- 15 “Grupo carbocíclico” o “cicloalquilo” significa un anillo hidrocarbonado monovalente saturado o insaturado. Los grupos carbocíclicos son monocíclicos, o son sistemas de anillos bicíclicos en puente, espiro o condensados. Los grupos carbocíclicos monocíclicos contienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos carbocíclicos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 9 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos carbocíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los propios sustituyentes también pueden estar sustituidos.
- 20 Los grupos carbocíclicos preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y cicloheptilo. Los 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 de fluoro, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente, el halógeno es fluoro, cloro o bromo.
- 25 “Heteroarilo o “heteroaromático” se refiere a un radical carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo carbocíclico. Heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los propios sustituyentes pueden estar sustituidos. Sustituyentes preferidos, pero no limitativos, son arilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo; amino; halógeno, hidroxilo, ciano, nitro; carboxilo; carbonilamino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los grupos heteroaromáticos preferidos incluyen tetrazoilo, triazolilo; tienilo, tiazolilo, purinilo, pirimidilo, piridilo y furanilo. Los grupos heteroaromáticos más preferidos incluyen benzotiofuranilo; tienilo, furanilo, tetrazoilo, triazolilo; y piridilo.
- 30 “Heteroátomo” significa un átomo distinto del carbono en el anillo de un grupo heterocíclico o un grupo heteroaromático o la cadena de un grupo heterogéneo. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.
- 35 “Grupo heterocarbocíclico” o “heterocicloalquilo” o “heterocíclico” significa un anillo hidrocarbonado monovalente saturado o insaturado que contienen al menos un heteroátomo. Los grupos heterocarbocíclicos son monocíclicos, o son sistemas de anillos bicíclicos en puente, espiro o condensados. Los grupos heterocarbocíclicos monocíclicos contienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos heterocarbocíclicos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 9 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos heterocarbocíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los propios sustituyentes también pueden estar sustituidos. Los grupos heterocarbocíclicos preferidos incluyen epoxi, tetrahidrofuranilo, azaciclopentilo, azaciclohexilo, piperidilo y homopiperidilo. Los grupos heterocarbocíclicos más preferidos incluyen piperidilo y homopiperidilo. El grupo heterocarbocíclico más preferido es piperidilo. Los grupos heterocarbocíclicos no son aromáticos.
- 40 “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 hidroxi.
- “Elemento de unión” significa una cadena lineal de n átomos de elementos en la que n es un número entero de desde 1 hasta 4.
- 45 “Átomo de elemento” significa un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los átomos de elementos pueden estar sustituidos hasta su valencia normal. Si no se especifica la sustitución, los sustituyentes requeridos para la valencia son hidrógeno.
- 50 “Anillo” significa un conjunto de átomos de elementos que son cíclicos. Los anillos pueden ser carbocíclicos, aromáticos o heterocíclicos o heteroaromáticos, y pueden estar sustituidos o no sustituidos, y pueden estar saturados o no saturados. Las uniones del anillo con la cadena principal pueden estar condensadas o ser

espirocíclicas. Los anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los anillos contienen al menos 3 átomos de elementos y como máximo 10 átomos de elementos. Los anillos monocíclicos pueden contener de 3 a 7 átomos de elementos y los anillos bicíclicos pueden contener desde 8 hasta 12 átomos de elementos. Los propios anillos bicíclicos pueden estar condensados o ser espirocíclicos.

5 "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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo.

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

10 "Portador farmacéuticamente aceptable" significa un portador que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente compatible con los otros constituyentes de la composición, no perjudicial para el receptor, y no indeseable ni biológicamente ni de otro modo. "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, 16ª ed.

20 "Cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento se refiere a una dosificación de los compuestos o las composiciones eficaz para influir, reducir o inhibir la actividad, 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 deseado *in vivo* en un animal, preferiblemente, un ser humano, tal como reducción en la presión intraocular.

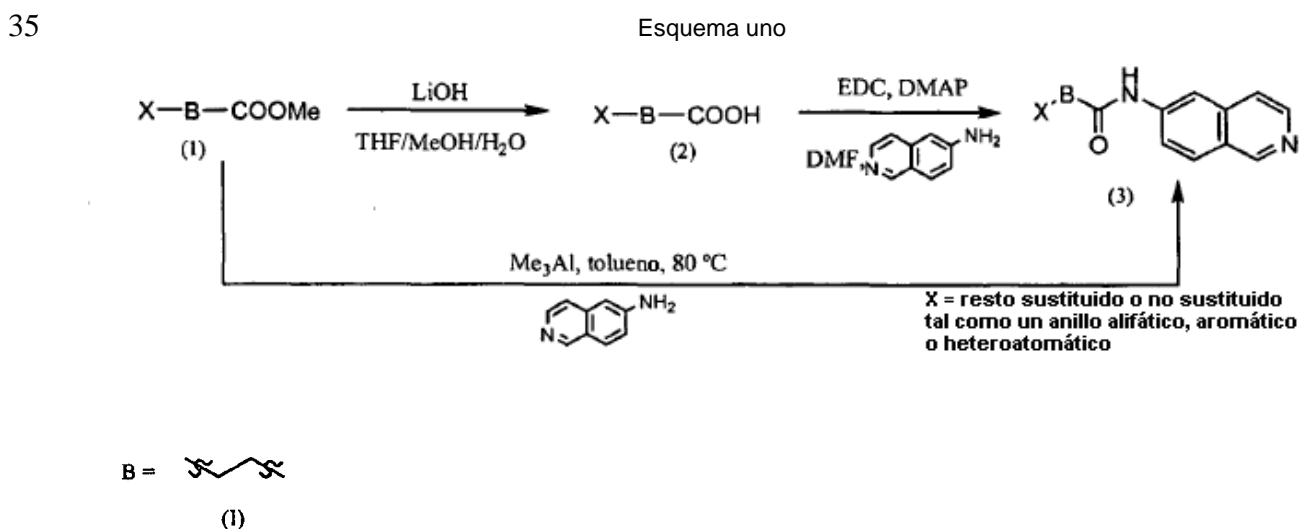
25 "Administrar" tal como se usa en el presente documento se refiere a la administración de los compuestos según sea necesario para lograr el efecto deseado.

"Enfermedad ocular" tal como se usa en el presente documento incluye glaucoma, alergia, cánceres de los ojos, enfermedades neurodegenerativas de los ojos y ojos secos.

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

El término "controlar la enfermedad o el estado" se usa para referirse al cambio de la actividad de una o más cinasas para afectar a la enfermedad o al estado.

Los compuestos de 6-aminoisoquinolina unidos a carbono pueden sintetizarse mediante el esquema general expuesto a continuación:



Esquema 1: Se saponificó el éster aromático seleccionado (1) con una base apropiada tal como LiOH para formar el

ácido libre (2), entonces se acopló a 6-aminoisoquinolina usando procedimientos de acoplamiento convencionales tales como EDC y DMAP en DMF para formar el compuesto deseado (3). Alternativamente, se hizo reaccionar el éster (1) con la amida de trimetilaluminio de la 6-aminoisoquinolina para generar la amida (3) directamente.

5 Las abreviaturas usadas en los esquemas sintéticos mostrados tienen los siguientes significados: Boc<sub>2</sub>O 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.

10 Los compuestos de 6-aminoisoquinolina de las fórmulas anteriores y las composiciones que los incluyen tienen actividad inhibidora de cinasa y por tanto son útiles en influir o inhibir la acción de cinasas, y en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o estados influidos por cinasas. Las 6-aminoisoquinolinas pueden usarse para influir o inhibir la acción de cinasas o bien en una célula *in vitro* o bien en una célula en un organismo vivo *in vivo*. En una realización preferida, la cinasa inhibida es una rho cinasa. Los compuestos según la fórmula (I) se usan en métodos de inhibición de cinasas en una célula, un tejido o un animal tal como un ser humano que comprenden administrar a, o poner en contacto con, la célula una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de estas 6-aminoisoquinolinas. La una o más de las 6-aminoisoquinolinas se administran preferiblemente en una formulación farmacéuticamente aceptable, tal como en o con un portador farmacéuticamente aceptable cuando las 6-aminoisoquinolinas se administran a una célula o células en un organismo o cuerpo vivo. En otra realización, las 6-aminoisoquinolinas según la fórmula (I) se usan en métodos para influir en la acción de una cinasa en una célula que comprenden administrar a, o poner en contacto con, la célula una cantidad eficaz de una o más 6-aminoisoquinolinas para influir en la acción de la cinasa en la célula. La una o más de las 6-aminoisoquinolinas se administran preferiblemente en una formulación farmacéuticamente aceptable, tal como en o con un portador farmacéuticamente aceptable cuando las 6-aminoisoquinolinas se administran a una célula o células en un organismo o cuerpo vivo.

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

30 Las 6-aminoisoquinolinas, en algunas realizaciones, se administrarán conjuntamente con la administración de un segundo, o en algunos casos un tercer, agente terapéutico que se dirige al tratamiento o la prevención de un estado o enfermedad afectado por esos receptores específicos. Combinar la administración de las 6-aminoisoquinolinas con otros agentes terapéuticos proporcionará una reducción o prevención de la enfermedad o el estado al que se dirige el agente terapéutico, dando como resultado la mejora de la capacidad del agente terapéutico para tener el efecto deseado durante un periodo de tiempo más largo. Adicionalmente, la administración del agente terapéutico o agonista de receptor con una formulación de 6-aminoisoquinolina permitirá dosis inferiores de los otros agentes terapéuticos que van a administrarse durante un periodo de tiempo más largo.

35 Pueden administrarse uno o más agentes terapéuticos con uno o más compuestos de 6-aminoisoquinolina. Los agentes terapéuticos y/o los compuestos de 6-aminoisoquinolina se administran preferiblemente en una formulación farmacéuticamente aceptable con un portador farmacéuticamente aceptable cuando las 6-aminoisoquinolinas se administran a una célula o células en un organismo vivo o un mamífero, preferiblemente un ser humano.

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

45 Las composiciones pueden incluir una o más de las isoformas de fórmula (I) cuando están presentes. Cuando existe un centro estereogénico, cada enantiómero puede usarse por separado, o pueden combinarse en cualquier proporción.

50 Las composiciones farmacéuticas para su uso según la presente invención pueden formularse de 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, administración en dosificación sólida, colirio, en una formulación tópica basada en aceite, inyección, inhalación (a través o bien de la boca o bien de la nariz), oral, bucal, parenteral o rectal. Pueden encontrarse generalmente técnicas y formulaciones en "Remington's Pharmaceutical Sciences", (Meade Publishing Co., Easton, Pa.). Las composiciones terapéuticas normalmente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento.

55 Las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad segura y eficaz de los compuestos objeto, y un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad de un compuesto suficiente para inducir de manera significativa una modificación positiva en el estado que está tratándose, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (en

- una razón beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance del criterio médico bien fundado. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el estado particular que está tratándose, la edad y el estado físico del paciente que está tratándose, la gravedad del estado, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia coexistente, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del médico responsable.
- 5
- La vía mediante la cual se administrará el compuesto de la presente invención (componente A) y la forma de la composición la dictarán el tipo 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 o parenteral) o administración tópica (por ejemplo, aplicación local sobre la piel, ocular, sistema de administración con liposomas, o iontoforesis).
- 10
- Los portadores para la administración sistémica normalmente comprenden al menos uno de a) diluyentes, b) lubricantes, c) aglutinantes, d) disgregantes, e) colorantes, f) sabores, 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.
- 15
- El constituyente 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 del constituyente a) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 90%.
- 20
- El constituyente b) es un lubricante. Los lubricantes adecuados para formas farmacéuticas sólidas se ejemplifican mediante 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 del constituyente b) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10%.
- 25
- El constituyente c) es un aglutinante. Los aglutinantes adecuados para formas farmacéuticas sólidas incluyen polivinilpirrolidona; silicato de aluminio y magnesio; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; gelatina; tragacanto; y celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. La cantidad del constituyente c) en la composición sistémica es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50%, y en las formas farmacéuticas sólidas oculares de hasta el 99%.
- 30
- El constituyente d) es un disgregante. Los disgregantes adecuados para formas farmacéuticas sólidas incluyen agar, ácido algínico 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 del constituyente d) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10%.
- 35
- El constituyente e) para formas farmacéuticas sólidas es un colorante tal como un colorante FD&C. Cuando se usa, la cantidad del constituyente e) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,1%.
- 40
- El constituyente f) para formas farmacéuticas sólidas es un sabor tal como mentol, menta y sabores de frutas. La cantidad del constituyente f), cuando se usa, en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,0%.
- El constituyente g) para formas farmacéuticas sólidas es un edulcorante tal como aspartamo y sacarina. La cantidad del constituyente g) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 1%.
- 45
- El constituyente h) es un antioxidante tal como hidroxianisol butilado ("BHA"), hidroxitolueno butilado ("BHT") y vitamina E. La cantidad del constituyente h) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5%.
- El constituyente j) es un conservante tal como cloruro de benzalconio, metilparabeno y benzoato de sodio. La cantidad del constituyente j) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5%.
- 50
- El constituyente k) para formas farmacéuticas sólidas es un deslizante tal como dióxido de silicio. La cantidad del constituyente k) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5%.
- 55
- El constituyente m) es un disolvente, tal como agua, solución salina isotónica, oleato de etilo, glicerina, aceites de ricino hidroxilados, alcoholes tales como etanol y disoluciones de tampón fosfato. La cantidad del constituyente m)

en la composición sistémica o tópica es normalmente de desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 100%.

5 El constituyente 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 del constituyente n) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 8%.

10 El constituyente o) es un tensioactivo tal como lecitina, polisorbato 80 y lauril-sulfato de sodio, y TWEENS® de Atlas Powder Company de Wilmington, Delaware. Los tensioactivos adecuados incluyen los dados a conocer en C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, págs. 587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª ed. 1975, págs. 335-337; y el volumen 1 de McCutcheon, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, págs. 236-239. La cantidad del constituyente o) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%.

15 Aunque las cantidades de los componentes A y B en las composiciones sistémicas variarán dependiendo del tipo de composición sistémica preparada, el derivado específico seleccionado para el componente A y los constituyentes del de componente B, en general, las composiciones sistémicas comprenden del 0,01% al 50% de componente A y del 50 al 99,99% de componente B.

Las composiciones para administración parenteral normalmente comprenden 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.

20 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 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, desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 75%.

25 Los comprimidos pueden fabricarse por compresión, ser comprimidos moldeados, con recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar, recubrimiento pelicular o fabricarse por múltiples compresiones. Los comprimidos normalmente comprenden el componente A y el componente B, un portador que comprende constituyentes seleccionados del grupo que consiste en a) diluyentes, b) lubricantes, c) aglutinantes, d) disgregantes, e) colorantes, f) sabores, 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 colorantes FD&C, que puede añadirse para modificar el aspecto. Los comprimidos masticables preferiblemente contienen g) edulcorantes tales como aspartamo y sacarina, o f) sabores tales como mentol, menta, sabores de frutas, o una combinación de los mismos.

30

35

Las cápsulas (que incluyen formulaciones de liberación prolongada y liberación sostenida) normalmente comprenden 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 normalmente comprenden componente A, y preferiblemente además comprenden k) deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo.

40

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

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

50

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

55



composiciones líquidas orales preferiblemente comprenden uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en e) colorantes, f) sabores y g) edulcorantes.

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuestos objeto incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Tales composiciones normalmente comprenden una o más 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) sabores, g) edulcorantes, h) antioxidantes y k) deslizantes.

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

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

El intervalo de dosificación del compuesto para la administración sistémica es de desde aproximadamente 0,01 hasta a aproximadamente 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal, lo más preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal por día. Las dosificaciones transdérmicas se diseñarán para lograr niveles similares en suero o plasma, basándose en técnicas conocidas por los expertos en la técnica de formulaciones farmacocinéticas y transdérmicas. Se espera que los niveles en plasma para la administración sistémica estén en el intervalo de 0,01 a 100 nanogramos/ml, (ng/ml), más preferiblemente desde 0,05 hasta 50 ng/ml y lo más preferiblemente desde 0,1 hasta 10 ng/ml. Aunque estas dosificaciones se basan en una tasa de administración diaria, también pueden usarse dosificaciones acumuladas semanal o mensualmente para calcular las necesidades clínicas.

Las dosificaciones pueden variarse basándose en el paciente que está tratándose, en el estado que está tratándose, en la gravedad del estado que está tratándose, en la vía de administración, etc. para lograr el efecto deseado.

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

Las cantidades exactas de cada componente en la composición tópica dependen de diversos factores. La cantidad de componente A añadido a la composición tópica depende de la  $CI_{50}$  del componente A, expresada normalmente en unidades nanomolares (nM). Por ejemplo, si la  $CI_{50}$  del medicamento es de 1 nM, la cantidad de componente A será de desde aproximadamente el 0,0001 hasta aproximadamente el 0,1%. Si la  $CI_{50}$  del medicamento es de 10 nM, la cantidad de componente A) será de desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1%. Si la  $CI_{50}$  del medicamento es de 100 nM, la cantidad de componente A será de desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 10%. Si la  $CI_{50}$  del medicamento es de 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, es inferior), puede reducirse la eficacia del tratamiento. Un experto en la técnica sabrá cómo calcular 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 la administración por dosis unitaria del medicamento. En las siguientes referencias se describen técnicas y composiciones para obtener formas farmacéuticas útiles en los métodos de esta invención: Modern Pharmaceutics, 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).

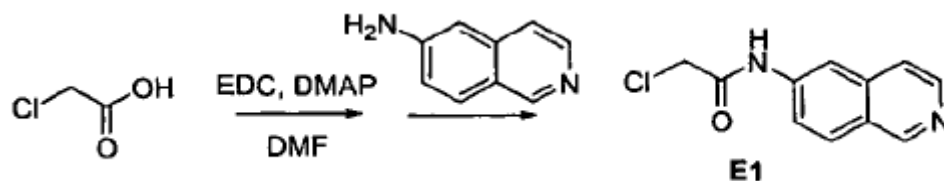
El componente B puede componer un único constituyente o una combinación de dos o más constituyentes. En las composiciones tópicas, el componente B comprende un portador tópico. Los portadores tópicos adecuados comprenden uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en solución salina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

El portador de la composición tópica puede comprender además uno o más constituyentes seleccionados del grupo

que consiste en q) emolientes, r) propelentes, s) disolventes, t) humectantes, u) espesantes, v) polvos, w) fragancias, x) pigmentos, e y) conservantes.

- 5 El constituyente q) es un emoliente. La cantidad del constituyente q) en una composición tópica basada en la piel es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95%. Los emolientes adecuados incluyen alcohol estearílico, monorrucinoleato 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 cacahuate, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, vaselina, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido plamítico, 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.
- 10 El constituyente r) es un propelente. La cantidad del constituyente r) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 95%. Los propelentes adecuados incluyen propano, butano, isobutano, dimetil éter, dióxido de carbono, óxido nitroso y combinaciones de los mismos.
- 15 El constituyente s) es un disolvente. La cantidad del constituyente s) en la composición 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.
- 20 El constituyente t) es un humectante. La cantidad del constituyente 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 específicos incluyen glicerina.
- 25 El constituyente u) es un espesante. La cantidad del constituyente u) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 95%.
- 30 El constituyente v) es un polvo. La cantidad del constituyente v) en la composición tópica es normalmente del 0 al 95%. Los polvos adecuados incluyen beta-ciclodextrinas, hidroxipropil-ciclodextrinas, caliza, talco, tierra de Fuller, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de tetra-alquil-amonio, esmectitas de trialquil-aril-amonio, silicato de aluminio y magnesio químicamente modificado, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice pirógena, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, monoestearato de etilenglicol, y combinaciones de los mismos. Para aplicaciones oculares, los polvos específicos incluyen beta-ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina y poliacrilato de sodio. Para formulaciones oculares con dosificación en gel, puede usarse poliacrilato de sodio.
- 35 El constituyente w) es una fragancia. La cantidad del constituyente w) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 0,5%, particularmente, de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,1%. Para aplicaciones oculares, normalmente no se usa una fragancia.
- 40 El constituyente x) es un pigmento. Los pigmentos adecuados para aplicaciones cutáneas incluyen pigmentos inorgánicos, pigmentos de laca orgánicos, pigmentos nacarados, y mezclas de los mismos. Los pigmentos inorgánicos útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en dióxido de titanio como rutilo o anatasa, codificado en el Color Index con la referencia CI 77,891; óxidos de hierro negros, amarillos, rojos y marrones, codificados con las referencias CI 77,499, 77,492 y 77,491; violeta de manganeso (CI 77,742); azul ultramarino (CI 77,007); óxido de cromo (CI 77,288); hidrato de cromo (CI 77,289); y azul férrico (CI 77,510) y mezclas de los mismos.
- 45 Los pigmentos orgánicos y las lacas útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en D&C rojo n.º 19 (CI 45,170), D&C rojo n.º 9 (CI 15,585), D&C rojo n.º 21 (CI 45,380), D&C naranja n.º 4 (CI 15,510), D&C naranja n.º 5 (CI 45,370), D&C rojo n.º 27 (CI 45,410), D&C rojo n.º 13 (CI 15,630), D&C rojo n.º 7 (CI 15,850), D&C rojo n.º 6 (CI 15,850), D&C amarillo n.º 5 (CI 19,140), D&C rojo n.º 36 (CI 12,085), D&C naranja n.º 10 (CI 45,425), D&C amarillo n.º 6 (CI 15,985), D&C rojo n.º 30 (CI 73,360), D&C rojo n.º 3 (CI 45,430), el colorante o las lacas basados en carmín de cochinilla (CI 75,570) y mezclas de los mismos.
- 50 Los pigmentos nacarados útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en los pigmentos nacarados blancos tales como mica recubierta con óxido de titanio, oxiclورو de bismuto, pigmentos nacarados coloreados tales como mica de titanio con óxidos de hierro, mica de titanio con azul férrico y óxido de cromo, mica de titanio con un pigmento orgánico del tipo mencionado anteriormente así como los basados en oxiclورو de bismuto y mezclas de los mismos. La cantidad de pigmento en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 10%. Para aplicaciones oculares generalmente no se usa un pigmento.
- 55

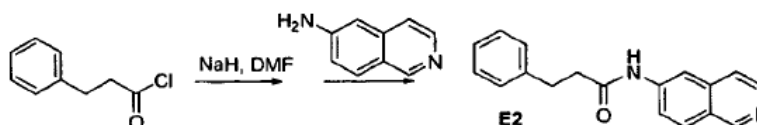
- 5 En una realización particularmente preferida de la invención, se preparan composiciones farmacéuticas tópicas para administración ocular que comprenden normalmente componente A y B (un portador), tal como agua purificada, y uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en y) azúcares o alcoholes de azúcar tales como dextranos, particularmente manitol y dextrano 70, z) celulosa o un derivado de la misma, aa) una sal, bb) EDTA 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 hidroxipropilmetilcelulosa, particularmente, hidroxipropilmetilcelulosa.
- 10 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 5,8-7,5.
- 15 El componente A puede incluirse en kits que comprenden componente A, una composición sistémica o tópica descrita anteriormente, o ambos; e información, instrucciones, o ambos de que el uso del kit proporcionará tratamiento para estados cosméticos y médicos en mamíferos (particularmente seres humanos). La información e instrucciones pueden estar en forma de palabras, imágenes o ambos, y similares. Además, o de manera alternativa, el kit puede comprender el medicamento, una composición, o ambos; e información, instrucciones, o ambos, referentes a métodos de aplicación del medicamento, o de la composición, preferiblemente con el beneficio de tratar o prevenir estados cosméticos y médicos en mamíferos (por ejemplo, seres humanos).
- 20 La invención se explicará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos ilustrativos.
- En los siguientes ejemplos se describen procedimientos para la preparación de las 6-aminoisoquinolinas.
- Todas las temperaturas se facilitan en grados centígrados. Los reactivos y materiales de partida se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos de bibliografía publicada.
- 25 A menos que se indique lo contrario, se realizó purificación mediante HPLC, cuando fue apropiado, disolviendo de nuevo el compuesto en un pequeño volumen de DMSO y filtrando a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (disco de nailon). Entonces se purificó la disolución usando, por ejemplo, una columna de HPLC de 50 mm Dynamax de Varian con Microsorb Guard-8 C<sub>8</sub> de 21,4 mm. Se seleccionó una mezcla de elución inicial típica de MeOH al 40-80%:H<sub>2</sub>O como apropiada para el compuesto diana. Se mantuvo este gradiente inicial durante 0,5 minutos, después se aumentó hasta MeOH al 100%:H<sub>2</sub>O al 0% a lo largo de 5 minutos. Se mantuvo MeOH al 30 100% durante 2 minutos más antes de reequilibrar de vuelta al gradiente de partida inicial. El tiempo de ejecución total típico fue de 8 minutos. Se analizaron las fracciones resultantes, se combinaron según fuera apropiado, y después se evaporaron para proporcionar material purificado.
- 35 Se registraron espectros de resonancia magnética protónica (<sup>1</sup>H-RMN) en un espectrómetro de <sup>1</sup>H-RMN Varian INOVA 400 MHz, espectrómetro de <sup>1</sup>H-RMN Varian INOVA 500 MHz, espectrómetro de <sup>1</sup>H-RMN Bruker ARX 300 MHz, espectrómetro de <sup>1</sup>H-RMN Bruker DPX 400 MHz o un espectrómetro de <sup>1</sup>H-RMN Bruker DRX 500 MHz. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados. Aunque los desplazamientos químicos se notifican en ppm a campo más bajo de tetrametilsilano, se indican con referencia al pico de protón residual del pico de disolvente respectivo para <sup>1</sup>H-RMN. Las constantes de acoplamiento entre protones se notifican en hercios (Hz).
- 40 Se realizó HPLC analítica usando una columna de 5 micrómetros C<sub>18</sub> 125 Å 50 x 4,60 mm Aqua de Phenomenex acoplada con un detector UV VWD de la serie 1100 de Agilent. Como fase acuosa se usa un tampón neutro de BES al 0,1% (p/v), pH 7,1, con LiOH y CH<sub>3</sub>CN al 1% en H<sub>2</sub>O. El gradiente inicial fue tampón acuoso de MeOH al 55% que aumentó hasta MeOH al 100% a lo largo de 3 minutos. Se mantuvo MeOH al 100% durante 2 minutos antes de reequilibrarse al gradiente de partida inicial. Se analizaron los espectros a 254 nm. Se obtuvieron espectros de CL-EM usando un instrumento de ESI-EM AQA de Thermofinnigan. Se hicieron pasar las muestras a través de una 45 columna de 5 micrómetros C<sub>18</sub> 125 Å 50 x 4,60 mm Aqua de Phenomenex. El gradiente inicial fue MeOH al 55%:CH<sub>3</sub>CN al 1% en H<sub>2</sub>O, que se aumentó hasta MeOH al 100% a lo largo de 3 minutos. Se mantuvo MeOH al 100% durante 2 minutos antes de reequilibrarse al gradiente de partida inicial. La configuración de pulverización para la sonda de EM fue a 350 µl/min con una tensión de cono de 25 mV y una temperatura de sonda de 450°C.
- 50 Las siguientes preparaciones ilustran procedimientos para la preparación de productos intermedios y métodos para la preparación de 6-aminoisoquinolinas.
- Ejemplo 1. Preparación de 2-cloro-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E1)



(Ejemplo de referencia)

Al ácido cloroacético en DMF se le añadieron EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina. Se agitó esta mezcla durante 4 horas. Se lavó la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 2-cloro-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E1).

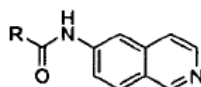
5 Ejemplo 2. Preparación de N-(isoquinolin-6-il)-3-fenilpropanamida (E2)



A 6-aminoisoquinolina en DMF enfriada hasta 0°C se le añadió NaH y se agitó la disolución durante 30 minutos a 0°C. Después se añadió cloruro de hidrocinaomóilo y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se extrajo con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos al 10%/EtOAc) dio N-(isoquinolin-6-il)-3-fenilpropanamida (E2).

10

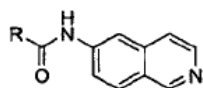
Usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 1-2 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 3-7.



N.º de ejemplo	R
3	CH <sub>3</sub>
4	m-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe
5	
6	
7	trans-CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

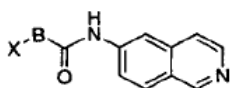
Los ejemplos 3 a 7 son ejemplos de referencia.

15 De manera similar, usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 1-2 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 8-38.



Los ejemplos 10 y 12 a 30 son ejemplos de referencia.

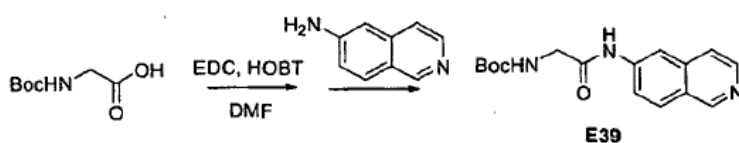
N.º de ejemplo	R
8, 9, 10, 11, 12	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> , CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
13, 14, 15	CH <sub>2</sub> F, CHF <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub>
16, 17, 18, 19, 20, 21	CH <sub>2</sub> OH, CH <sub>2</sub> OMe, CH <sub>2</sub> OEt, CH <sub>2</sub> OBn, CH <sub>2</sub> OAc, CH <sub>2</sub> OBz
22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30	



Los ejemplos 31, 32, 36 y 38 son ejemplos de referencia.

N.º de ejemplo	B	X
31	CH <sub>2</sub>	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl
32	CH <sub>2</sub>	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F
33	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO <sub>2</sub> Me
34	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONH <sub>2</sub>
35	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONHMe
36	CH=CH	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO <sub>2</sub> Me
37	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONHBn
38	CH=CH	o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl

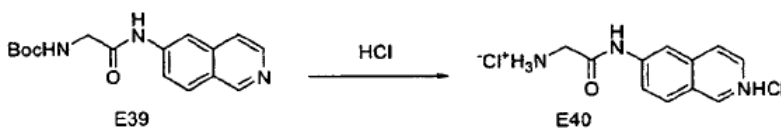
Ejemplo 39. Preparación de 2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetil-carbamato de terc-butilo (E39)



(Ejemplo de referencia)

- 5 A N-Boc-glicina en DMF se le añadieron EDC, HOBT y 6-aminoisoquinolina. Se agitó esta mezcla durante 8 horas. Se lavó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetil-carbamato de terc-butilo (E39).

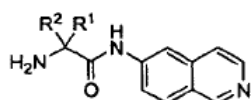
Ejemplo 40. Preparación de clorhidrato de 2-amino-N-isoquinolin-6-il-acetamida (E40)



(Ejemplo de referencia)

- 10 A 2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetil-carbamato de terc-butilo (E39) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió HCl (4 M) en dioxano y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la reacción para dar diclorhidrato de 2-amino-N-isoquinolin-6-il-acetamida (E40).

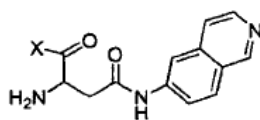
Usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 39-40 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 41-57.



Los ejemplos 47 a 52 son ejemplos de referencia.

15

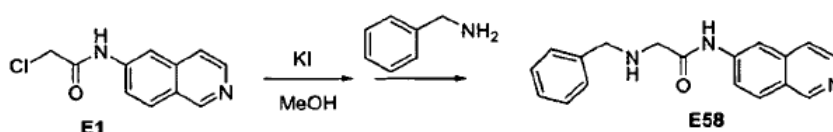
N.º de ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> (forman juntos un anillo)
41	H	Me	-
42	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-
43	H	p-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	-
44	H	p-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	-
45	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	-
46	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	-
47	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-
48	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-
49	Me	Me	-
50, 51, 52	-	-	



N.º de ejemplo	X
53	OH
54	OMe
55	NHMe
56	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
57	m-NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe

El ejemplo 53 es un ejemplo de referencia.

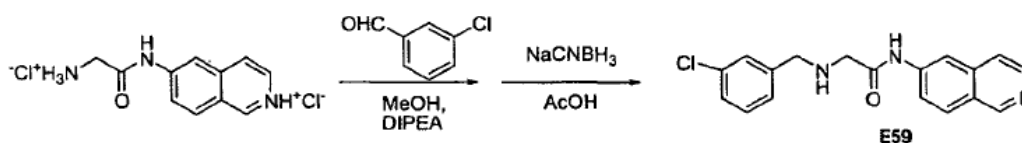
Ejemplo 58. Preparación de 2-(bencilamino)-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E58)



(Ejemplo de referencia)

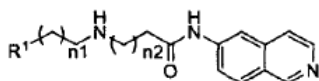
- 5 A 2-cloro-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E1) en MeOH se le añadió KI y se calentó la disolución hasta 60°C durante 40 minutos. Se enfrió la mezcla hasta 45°C y se añadió bencilamina y se agitó a 45°C. Tras 2-4 horas, se evaporaron los disolventes y se llevó el residuo a EtOAc y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). Se secaron las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (2 M) al 2% en MeOH/MeOH al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 2-(bencilamino)-N-(isoquinolin-6-il)acetamida purificada (E58).

- 10 Ejemplo 59. Ejemplo de N-(isoquinolin-6-il)-2-(3-metoxibencilamino)acetamida (E59) (ejemplo de referencia)



- 15 A m-clorobenzaldehído en MeOH se le añadió diclorhidrato de 2-amino-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (del ejemplo 40) y se ajustó el pH a 5 con DIPEA. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> y se ajustó el pH a ~5,0 con ácido acético. Se agitó la mezcla 12 horas, se extinguió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar N-(isoquinolin-6-il)-2-(3-clorobencilamino)acetamida (E59).

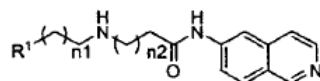
Usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 58-59 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 60-63.



Los ejemplos 60 a 63 son ejemplos de referencia.







N.º de ejemplo	n1	n2	R <sup>1</sup>
60	0	0	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO <sub>2</sub> Me
61	0	0	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F
62	0	0	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OAc
63	0	0	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCF <sub>3</sub>

- 20 De manera similar, usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 58-59 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 64-86.

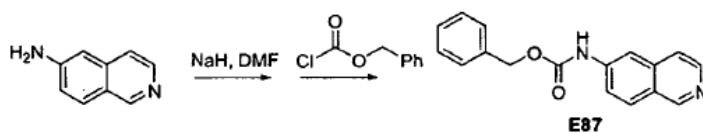


Los ejemplos 64 a 83 son ejemplos de referencia.

N.º de ejemplo	n1	n2	R <sup>1</sup>
64	0	0	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe

65	0	0	o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl
66	0	0	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONHMe
67	0	0	
68	0	0	CH <sub>3</sub>
69	0	0	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CF <sub>3</sub>
70	0	0	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F
71	0	0	1,2,4-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -Cl <sub>3</sub>
72	0	0	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -Cl <sub>2</sub>
73	0	0	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -Cl <sub>2</sub>
74	0	0	
75	0	0	
76	0	0	
77	0	0	
78	0	0	
79	1	0	o,p-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -Cl <sub>2</sub>
80	1	0	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO <sub>2</sub> Me
81	1	0	o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F
82	1	0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
83	2	0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
84	0	1	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl
85	0	1	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
86	0	1	o-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

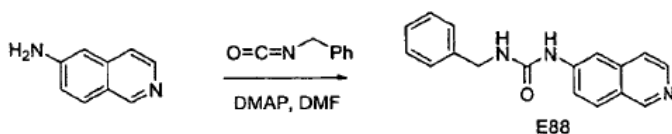
Ejemplo 87. Preparación de isoquinolin-6-ilcarbamato de bencilo (E87)



(Ejemplo de referencia)

5 A 6-aminoisoquinolina en DMF a -40°C se le añadió NaH y se calentó la disolución hasta 0°C durante 30 minutos. Después se añadió cloroformiato de bencilo y se agitó la reacción a 0°C durante 2 horas. Se extinguió la disolución con AcOH, se vertió en NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 90%/Hex) dio isoquinolin-6-ilcarbamato de bencilo (E87).

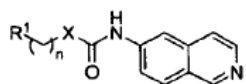
Ejemplo 88. Preparación de 1-bencil-3-(isoquinolin-6-il)urea (E88)



(Ejemplo de referencia)

10 A 6-aminoisoquinolina en DMF se le añadieron DMAP e isocianato de bencilo y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la mezcla en NaHCO<sub>3</sub> (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 1-bencil-3-(isoquinolin-6-il)urea (E88).

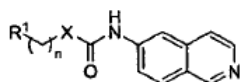
Usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 87-88 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 89-98.



Los ejemplos 89 a 98 son ejemplos de referencia.

N.º de ejemplo	n	X	R <sup>1</sup>
89	0	O	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe
90	0	NH	o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
91	0	NH	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
92	0	NH	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
93	0	NH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
94	0	NH	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl
95	1	O	o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl
96	1	NH	o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl
97	1	NH	
98	2	O	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

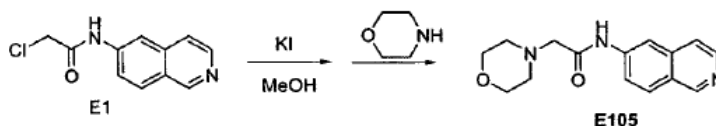
De manera similar, usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 87-88 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 99-104.



Los ejemplos 99 a 104 son ejemplos de referencia.

N.º de ejemplo	n	X	R1
99	0	O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
100	0	O	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl
101	0	O	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F
102	0	NH	
103	1	NH	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONHMe
104	1	NH	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl

5 Ejemplo 105. Preparación de N-(isoquinolin-6-il)-2-morfolinoacetamida (E105):

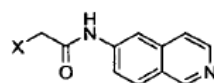


(Ejemplo de referencia)

A 2-cloro-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E1) en MeOH se le añade KI y se calienta la disolución hasta 60°C durante 40 minutos. Se enfría la mezcla hasta 45°C y se añade morfolina y se agita a 45°C. Tras 2-4 horas, se evaporan los disolventes y se lleva el residuo a EtOAc y se extrae con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). Se secan las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan. La cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> (2 M) al 2%/MeOH/MeOH al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da N-(isoquinolin-6-il)-2-morfolinoacetamida (E105).

10

Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 105 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 106-116.



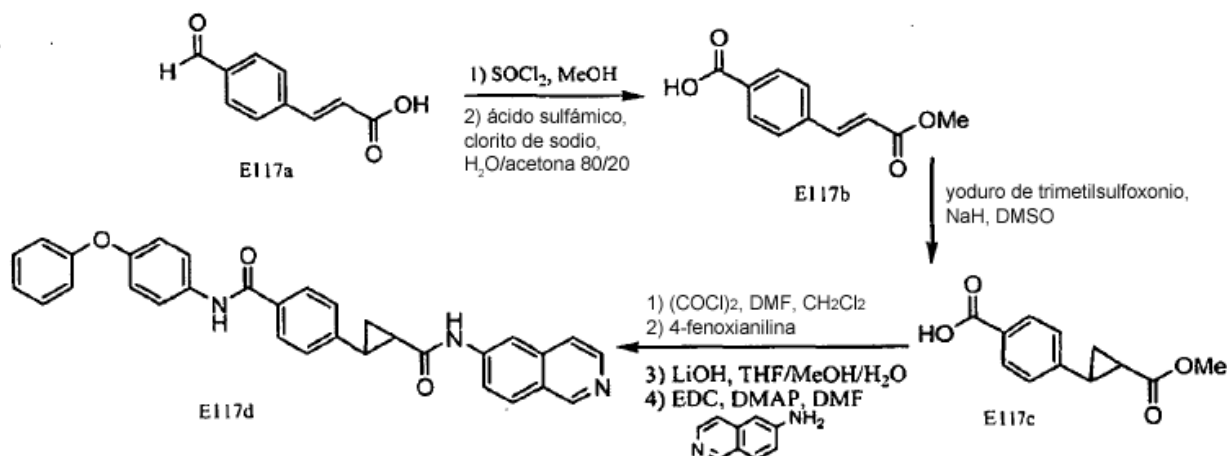
Los ejemplos 106 a 116 son ejemplos de referencia.

N.º de ejemplo	X
106	
107	
108	



109	
110	
111	
113	
114	
115	
116	

Ejemplo 117. Síntesis de 4-(2-(isoquinolin-6-ilcarbamoil)ciclopropil)-N-(4-fenoxifenil)benzamida: (E117d) (ejemplo de referencia)



5 Se protegió una suspensión con agitación de ácido 4-formilcinnámico (58,3 mmol) en 130 ml de metanol de la atmósfera con un tubo de protección de  $\text{CaCl}_2$  fijado al extremo de un condensador. Se mantuvo la mezcla de reacción a entre  $-50$  y  $-45^\circ\text{C}$  [nieve carbónica/acetona] mientras se añadía cloruro de tionilo (3 equiv.) a lo largo de 1 h usando una bomba de jeringa (velocidad de adición: 0,25 ml/min). Durante la adición, la reacción se volvió más espesa pero continuó agitándose. Tras la adición, se dejó agitar la reacción y llegar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los productos volátiles a presión reducida (evaporador rotatorio). Se añadió diclorometano. Se agitó la reacción y se añadió agua cuidadosamente. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación. Se retiró la fase acuosa y se descartó. Se lavó la fase orgánica consecutivamente con salmuera,  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. Se recrystalizó el sólido en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanos para proporcionar el éster metílico intermedio.

15 Se disolvió el éster metílico (9,31 mmol) en 300 ml de acetona, después se diluyó con 75 ml agua. A esta suspensión se le añadieron el ácido sulfámico (1,45 eq.) y clorito de sodio (1,40 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante tres horas. Se extrajo la mezcla de reacción con  $\text{EtOAc}$  y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se recrystalizó el material en  $\text{EtOAc}$  para dar el ácido intermedio, E117b.

20 Se pesaron 2,2 eq. de  $\text{NaH}$  (dispersión al 60% en aceite) y 2,5 eq. de yoduro de trimetilsulfoxonio en un matraz seco bajo nitrógeno. Se añadieron 20 ml de DMSO anhidro y se agitó la reacción una hora a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota el ácido intermedio E117b (6,8 mmol), disuelto en 6 ml de DMSO anhidro. Tras 2,5 horas a temperatura ambiente, se vertió la reacción en  $\text{HCl}$  1 N y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una cantidad mínima de tiosulfato de sodio acuoso y después salmuera. Después se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el ciclopropano

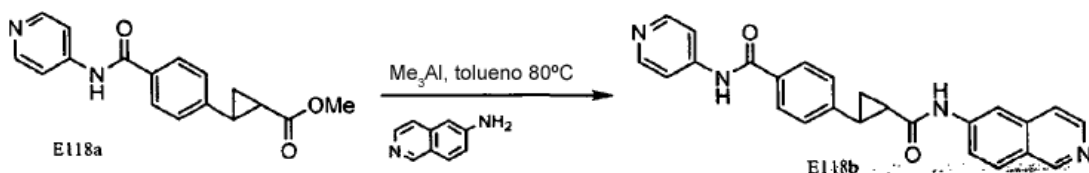
intermedio E117c. Se usó el material E117c sin purificación adicional.

Se disolvió el ciclopropano intermedio (0,95 mmol) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro bajo nitrógeno. Se añadieron dos gotas de DMF anhidra seguido por 1,1 eq. de cloruro de oxalilo. Tras 1,5 horas, se añadió esta disolución gota a gota a una disolución de 1,0 eq. de 4-fenoxianilina y 1,2 eq. de  $\text{Et}_3\text{N}$  disueltos en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua. Se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó la amida intermedia mediante cromatografía ultrarrápida.

Se disolvió la amida intermedia (0,125 mmol) en 1,2 ml de THF/MeOH 3:1. Se añadieron 3 eq. de  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  disueltos en 300  $\mu\text{l}$  de agua a esta disolución a  $0^\circ\text{C}$ . Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente. Tras una hora, se extinguió la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., después se redujo el pH a 3 con  $\text{HCl}$  1 N. O bien se recogió el precipitado mediante filtración o bien se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el ácido intermedio. Se usó el material sin purificación adicional.

Se disolvió el ácido intermedio en 1 ml de DMF anhidra bajo nitrógeno. Se añadieron 1,6 eq. de EDC seguido por 0,08 eq. de DMAP y 1,3 eq. de 6-aminoisoquinolina y se dejó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el compuesto final E117d mediante cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 118. Síntesis de 4-(2-(isoquinolin-6-ilcarbamoil)ciclopropil)-N-(piridin-4-il)benzamida (E118) (ejemplo de referencia)



Usando los procedimientos en el ejemplo 117, se preparó el producto intermedio 118a. Se suspendieron 1,2 eq. de 6-aminoisoquinolina en 0,5 ml de tolueno en un matraz seco bajo nitrógeno. Se añadieron gota a gota 1,2 eq. de trimetilaluminio 2,0 M en heptano. Tras una hora, todo el material suspendido se había disuelto. Se añadió esta disolución a 0,1 mmol del producto intermedio 118a suspendido en 0,5 ml de tolueno bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. Se añadió sal de Rochelle ac. sat. a la reacción y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el compuesto E118b mediante cromatografía ultrarrápida.

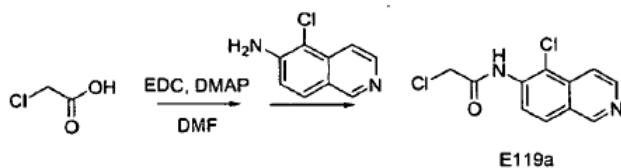
Ejemplo de referencia uno: El ensayo de malla trabecular porcina (PTM) basado en células.

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

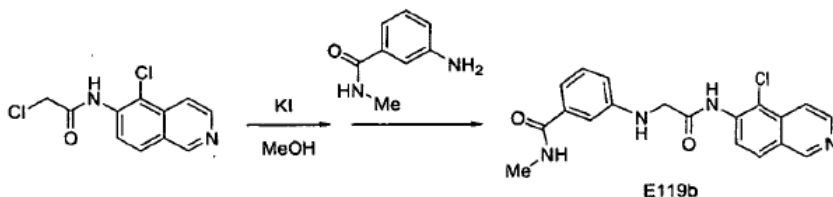
Se sembraron las células en placas de múltiples pocillos de vidrio, recubiertas con fibronectina, el día antes de someter a prueba el compuesto en condiciones de cultivo convencionales. Se añadieron compuestos a las células en presencia de FBS al 1% que contenía DMEM y DMSO al 1%. Cuando se incubaron los compuestos con las células durante el periodo que se determinó que era óptimo, se retiraron los medios y el compuesto y se fijaron las células durante 20 minutos en paraformaldehído libre de metanol al 3%. Se aclararon las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se permeabilizaron las células con Triton X-100 al 0,5% durante dos minutos. Tras dos lavados adicionales con PBS, se tiñó F-actina con faloidina marcada con Alexa-fluor 488 y se tiñeron los núcleos con DAPI.

Se redujeron los datos a la longitud media de fibras de actina rectas y se normalizaron con respecto a células control tratadas con DMSO (100%) e Y-27632  $50 \mu\text{M}$  (0%). Y-27632 es un inhibidor de rho cinasa que se sabe que da como resultado la despolimerización de F-actina en estas células.

Ejemplo 119. Preparación de 2-cloro-N-(5-cloro-isoquinolin-6-il)acetamida (E119a) y 3-(2-(5-cloroisoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetilamino)-N-metil-benzamida (E119b) (ejemplo de referencia)



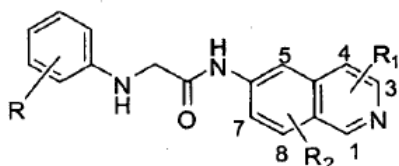
A ácido cloroacético en DMF se le añaden EDC, DMAP y 5-cloro-6-aminoisoquinolina. Se agita esta mezcla durante 4 horas. Se lava la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), se extrae con EtOAc, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se evapora. La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da 2-cloro-N-(5-cloro-isoquinolin-6-il)acetamida.



5 A 2-cloro-N-(5-cloroisoquinolin-6-il)acetamida en MeOH se le añade KI y se calienta la disolución hasta 60°C durante 40 minutos. Se enfría la mezcla hasta 45°C y se añade 3-amino-N-metilbenzamida y se agita a 45°C. Tras 2-4 horas o cuando la CCF indica que se ha completado la reacción, se evaporan los disolventes y se lleva el residuo a EtOAc y se extrae con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.). Se secan las fases orgánicas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se evaporan. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , NH<sub>3</sub> (2 M) en MeOH/MeOH al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da 3-(2-(5-cloroisoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetilamino)-N-metilbenzamida pura.

10

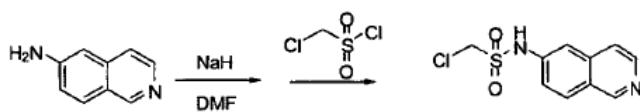
Usando el procedimiento general mostrado para el ejemplo 119b, pueden sintetizarse los siguientes compuestos a partir de la 6-aminoisoquinolina correspondiente.



Los ejemplos 120 a 135 son ejemplos de referencia.

Ejemplo	R	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>
120	3-CONHMe	5-Cl	H
121	3-CONHMe	5-Br	H
122	3-CONHMe	5-Me	H
123	3-CONHMe	5-nPr	H
124	3-CONHMe	5-CH=CH <sub>2</sub>	H
125	3-CONHMe	5-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H
126	3-CONHMe	5,8-diMe	H
127	3-CONHMe	7-Me	1-Cl
128	3-COMe	5-Cl	H
129	3-COMe	5-Me	H
130	3-CO <sub>2</sub> Me	5-Cl	H
131	3-CO <sub>2</sub> Me	5-Me	H
132	3-Cl	5-Cl	H
133	3-Cl	5-Me	H
134	3-OMe	5-Cl	H
135	3-OMe	5-Me	H

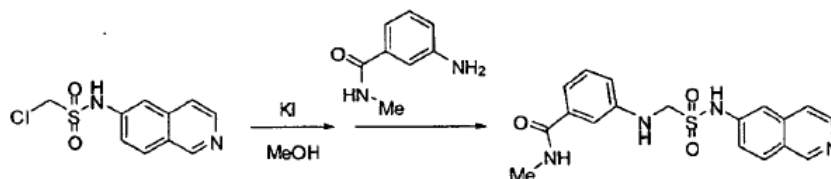
15 Ejemplo 136. Preparación de 3-((N-isoquinolin-6-ilsulfamoil)metilamino)-N-metilbenzamida. (E136)



(Ejemplo de referencia)

A 6-aminoisoquinolina en DMF a 0°C se le añade NaH. Tras 30 min, se añade cloruro de clorosulfonilo a la reacción. Tras 2-4 horas a ta o cuando la CCF indica que se ha completado, se extingue la reacción mediante la adición de agua y se extrae con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran

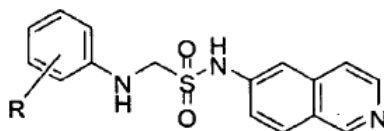
y se evaporan. La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da 1-cloro-N-(isoquinolin-6-il)metanosulfonamida.



- 5 A 1-cloro-N-(isoquinolin-6-il)metanosulfonamida en MeOH se le añade KI y se calienta la disolución hasta 60°C durante 40 minutos. Se enfría la mezcla hasta 45°C y se añade 3-amino-N-metilbenzamida y se agita a 45°C. Tras 2-4 horas o cuando la CCF indica que se ha completado de la reacción, se evaporan los disolventes y se lleva el residuo a EtOAc y se extrae con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). Se secan las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , NH<sub>3</sub> (2 M) al en MeOH/MeOH al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da 3-((N-(isoquinolin-6-il)sulfamoyl)metilamino)-N-metilbenzamida.

10 Ejemplos 137-141

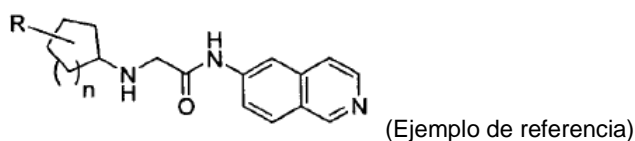
Usando el procedimiento general mostrado para el ejemplo 136, pueden sintetizarse los siguientes compuestos a partir de la 6-aminoisoquinolina correspondiente.



Ejemplo	R
137	3-CONH <sub>2</sub>
138	3-COMe
139	3-CO <sub>2</sub> Me
140	3-Cl
141	3-OMe

Los ejemplos 137-141 son ejemplos de referencia.

- 15 Ejemplo 142. Usando el procedimiento general mostrado para el ejemplo 119, se sintetizó el siguiente compuesto a partir de la cicloalquilamina correspondiente.



N.º de ejemplo	n	R
142	2	H

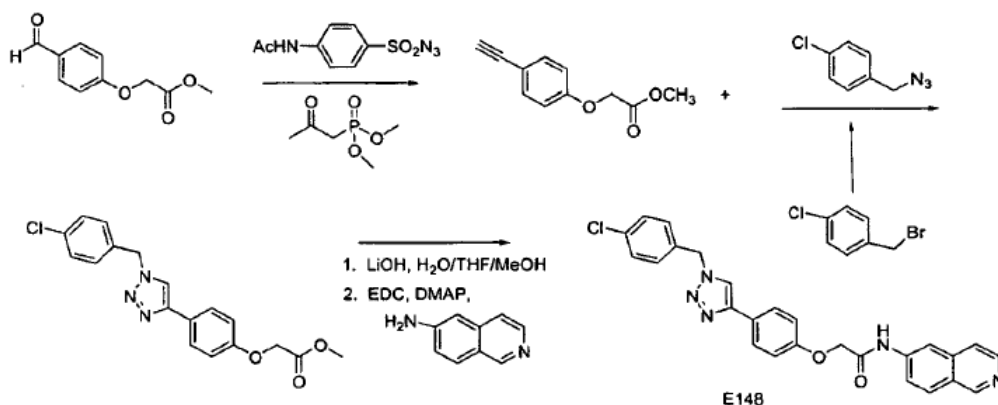
Ejemplos 143-147

- 20 Usando el procedimiento general mostrado para el ejemplo 119, pudieron sintetizarse los siguientes compuestos a partir de las cicloalquilaminas correspondientes.

N.º de ejemplo	n	R
143	1	H
144	2	3-CONHMe
145	2	3-CO <sub>2</sub> Me
146	2	3-COMe
147	2	3-Cl

Los ejemplos 143-147 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 148. Preparación 2-(4-(1-(4-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)-N-(isoquinolin-6-il)-acetamida (E148). (ejemplo de referencia)

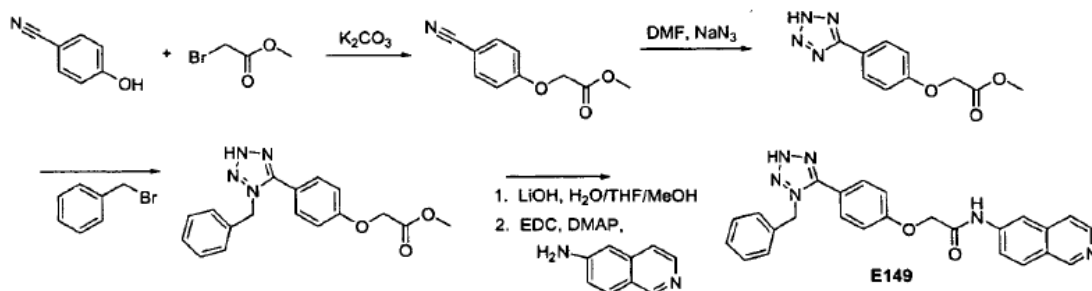


5 Se trató una disolución de azida de 4-acetamidobencenosulfonilo en acetonitrilo con carbonato de cesio y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 2-oxopropilfosfonato de dimetilo y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió una disolución de 2-(4-formilfenoxi)acetato de metilo en MeOH a la reacción y se agitó durante 2 horas adicionales. Se eliminaron los disolventes y se disolvió el residuo en dietil éter y se lavó con agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexanos) dio el alquino correspondiente.

10 Se trató una disolución de bromuro de 4-clorobencilo en acetona con  $\text{NaN}_3$  y se sometió a reflujo durante 3 horas. Se concentraron las reacciones al 50% y se diluyeron con disolución saturada de cloruro de sodio. Después se extrajo la reacción con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar 1-(azidometil)-4-clorobenceno.

15 Se cargó un vial de reacción para microondas de 5 ml con 2-(4-etinilfenoxi)acetato de metilo, 1-(azidometil)-4-clorobenceno, t-BuOH, virutas de cobre y sulfato de cobre. Se calentó la reacción en condiciones de microondas a  $125^\circ\text{C}$  durante 25 minutos. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo la reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/EtOAc) dio 2-(4-(1-(4-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)-N-(isoquinolin-6-il)-acetamida (E148).

Ejemplo 149. Preparación de 2-(4-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)fenoxi)-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E149) (ejemplo de referencia)

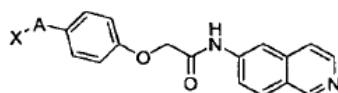


20 Se trató una mezcla de 4-cianofenol y bromoacetato de metilo en  $\text{CH}_3\text{CN}$  con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se sometió a reflujo durante 18 horas. Después se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se repartió el residuo entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$  y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/EtOAc) dio 2-(4-cianofenoxi)acetato de metilo puro.

25 Se trató una disolución de 2-(4-cianofenoxi)acetato de metilo en DMF con  $\text{NaN}_3$  y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se agitó en un baño de aceite a  $80^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Después, se vertió la mezcla en  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se acidificó la fase acuosa a pH 2-3 con HCl y se recogió el precipitado para dar 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi)acetato de metilo.

30 Se trató una disolución de 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi)acetato de metilo en acetona con trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió bromuro de bencilo y se agitó durante 18 horas a  $60^\circ\text{C}$ . Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar 2-(4-(1-(4-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)-N-(isoquinolin-6-il)-acetamida (E149).

Usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 148-149 y sustituyendo el material de partida apropiado, se prepararon los compuestos 150-153.

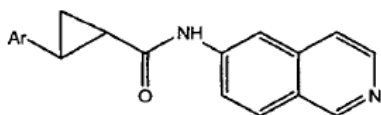


N.º de ejemplo	A	X
150		m-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F
151		m-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe
152		o-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>
153		m-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe

Los ejemplos 150-153 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 154.

- 5 Usando en gran medida el procedimiento expuesto en los ejemplos 117 y 118 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 154-157.

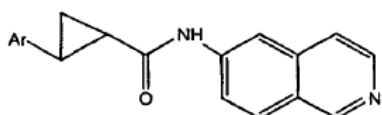


Los ejemplos 154-157 son ejemplos de referencia.

Ejemplo	Ar
154	Ph-
155	
156	
157	

Ejemplo 158-169.

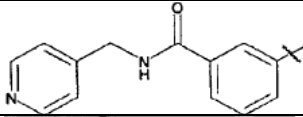
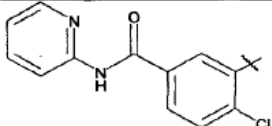
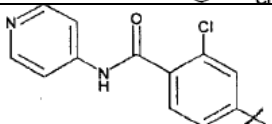
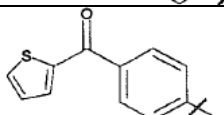
Usando esencialmente el procedimiento expuesto en los ejemplos 117 y 118 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 158-169.



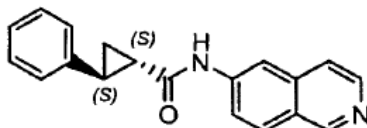
10

Los ejemplos 158-167 son ejemplos de referencia.

Ejemplo	Ar
158	m-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
159	m-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
160	m-COOMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
161	2-piridilo
162	3-piridilo

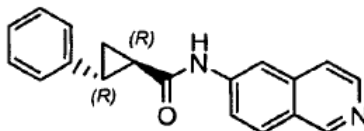
163	4-piridilo
164	
165	
166	
167	

Ejemplo 168. Síntesis de (1S,2S)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilciclopropano-carboxamida: (E168) (ejemplo de referencia)



Se obtiene el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 117.

5 Ejemplo 169. Síntesis de (1R,2R)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilciclopropano-carboxamida (E169) (ejemplo de referencia)

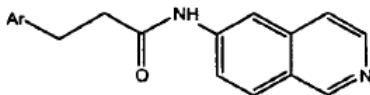


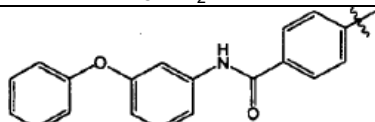
Se obtiene el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 117.

10 Los materiales no racémicos quirales descritos en estos ejemplos pueden obtenerse siguiendo las referencias expuestas en el presente documento: Resolution of trans-phenylcyclopropane carboxylic acids via the quinine salt: Inouye, Y.; Sugita, T.; Walborsky, H. M. Tetrahedron 1964, 20, 1695; Webster, F. X.; Zeng, X.; Silverstein, R. M. J. Org. Chem. 1982, 47, 5225, y referencias citadas en las mismas. Referencia para la resolución de ácidos trans-fenilciclopropano-carboxílicos a través de separación en una columna de HPLC quiral: Penmetsa, K. V.; Reddick, C. D.; Fink, S. W.; Kleintop, B. L.; DiDonato, G. C.; Volk, K. J.; Klohr, S. E. J. Liq. Chrom. & Rel. Technol. 2000, 23, 831., y referencias citadas en la misma.

15 Ejemplos 170-178.

Usando en gran medida el procedimiento expuesto en los ejemplos 117 y 118 pero sustituyendo la ciclopropanación por una hidrogenación y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 170-178.

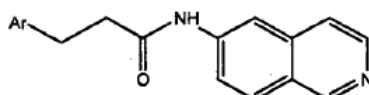


Ejemplo	Ar
170	o-NH <sub>2</sub> Ph-
171	

172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

Ejemplo 179-186.

Usando en gran medida el procedimiento expuesto en los ejemplos 117 y 118 pero sustituyendo la ciclopropanación por una hidrogenación y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 179-186.



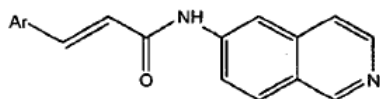
5

Ejemplo	Ar
179	p-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
180	m-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
181	m-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
182	m-NMe <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
183	o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
184	p-SMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
185	
186	

Ejemplo 187-188.

Usando en gran medida el procedimiento expuesto en los ejemplos 117 y 118 pero eliminando la etapa de ciclopropanación y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 187 y 188.



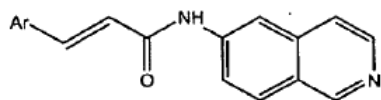


Los ejemplos 187-188 son ejemplos de referencia.

Ejemplo	Ar
187	meta-NH <sub>2</sub> Ph-
188	

Ejemplos 189-198.

Usando en gran medida el procedimiento expuesto en los ejemplos 117 y 118 pero eliminando la etapa de ciclopropanación y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 189-198.



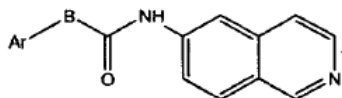
Los ejemplos 189-198 son ejemplos de referencia.

5

Ejemplo	Ar
189	m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
190	p-COOMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
191	2-furano
192	3-furano
193	2-tiofeno
194	3-tiofeno
195	p-COMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
196	m-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
197	m-NH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
198	m-OAc-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Ejemplos 199-204.

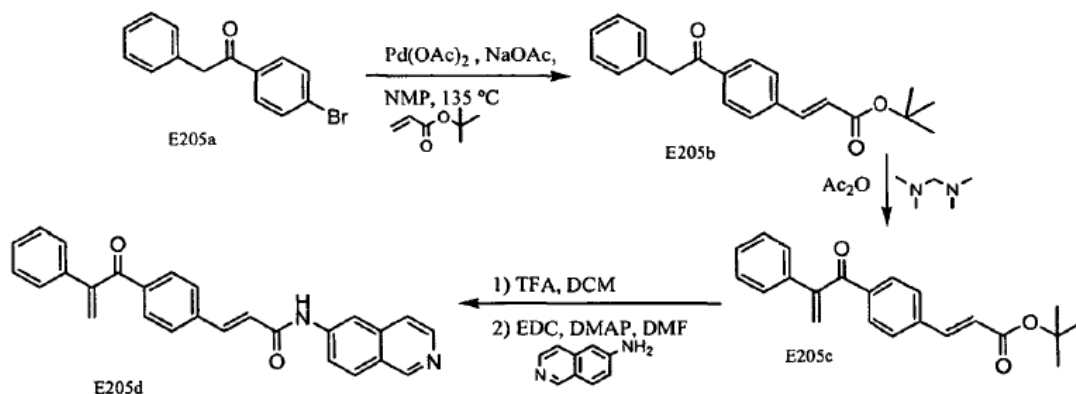
Usando en gran medida el procedimiento expuesto en los ejemplos 117 y 118 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 199-204.



Los ejemplos 199-204 son ejemplos de referencia.

Ejemplo	Ar	B
199	Ph-	
200	Ph-	
201	Ph-	-C≡C-
202	Ph-	C≡C-CH <sub>2</sub>
203	Ph-	trans-CH <sub>2</sub> -CH=CH-
204	Ph-	trans-CH=CH-CH <sub>2</sub> -

10 Ejemplo 205. Síntesis de (E)-N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(2-fenilacriloil)fenil)acrilamida (E205) (ejemplo de referencia)



- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con un condensador y una barra de agitación con bencil 4-bromofenil cetona (27 mmol), acetato de sodio (1,2 eq.), acrilato de terc-butilo (1,2 eq.) y N-metilpirrolidinona (NMP) (35 ml). En un matraz separado, se disolvieron 22,5 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> en 50 ml de NMP. Se añadieron 6,75 ml de esta disolución a la reacción (al 0,05% molar). Se calentó la mezcla de reacción hasta 135°C durante 40 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se extinguió la reacción con agua, después se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró esta disolución a través de Celite para eliminar el catalizador, después se concentró para dar el éster intermedio E205b. Se usó el material sin purificación adicional.
- 10 Se disolvió el éster intermedio E205b en anhídrido acético (4 eq.), después se añadió N,N,N',N'-tetrametildiaminometano (2,5 eq.) gota a gota a través de una jeringa. Tras 40 minutos, se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO<sub>3</sub> sat., HCl 1 N y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna para dar el alqueno intermedio E205c.
- 15 Se disolvió el alqueno intermedio E205c (13,8 mmol) en DCM y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 15 ml de ácido trifluoroacético y se agitó la reacción a 0°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los disolventes y se suspendió el residuo sólido en éter. La filtración dio el ácido intermedio.
- 20 Se disolvió el ácido intermedio (0,14 mmol) en 0,8 ml de DMF anhidra bajo nitrógeno. Se añadieron 1,6 eq. de EDC seguido por 0,08 eq. de DMAP y 1,3 eq. de 6-aminoisoquinolina y se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el compuesto mediante cromatografía ultrarrápida.

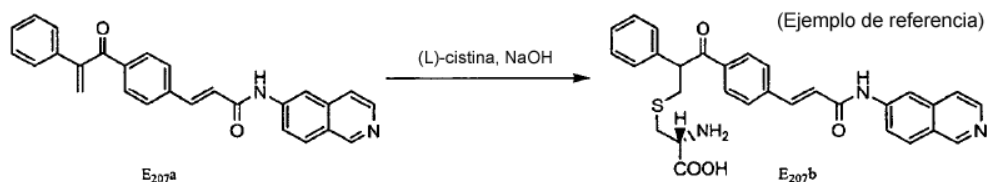
Ejemplo 206. Síntesis de (E)-N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(1-fenilciclopropanocarbonil)fenil)acrilamida (E206) (ejemplo de referencia)



- 25 Usando el procedimiento expuesto en el ejemplo 205, se preparó el producto intermedio E206a.
- 30 Se pesaron 2,2 eq. de NaH (dispersión al 60% en aceite) y 2,5 eq. de yoduro de trimetilsulfoxonio en un matraz seco bajo nitrógeno. Se añadió DMSO anhidro y se agitó la reacción una hora a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota el ácido intermedio E206a (0,36 mmol), disuelto en DMSO anhidro. Tras 5 minutos a temperatura ambiente, se vertió la reacción en HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una cantidad mínima de tiosulfato de sodio acuoso y después salmuera. Después se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el ciclopropano intermedio. Se purificó el material mediante cromatografía ultrarrápida para dar el ácido intermedio.
- 35 Se disolvió el ácido intermedio (0,12 mmol) en DMF anhidro bajo nitrógeno. Se añadieron 1,6 eq. de EDC seguido por 0,08 eq. de DMAP y 1,3 eq. de 6-aminoisoquinolina y se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez

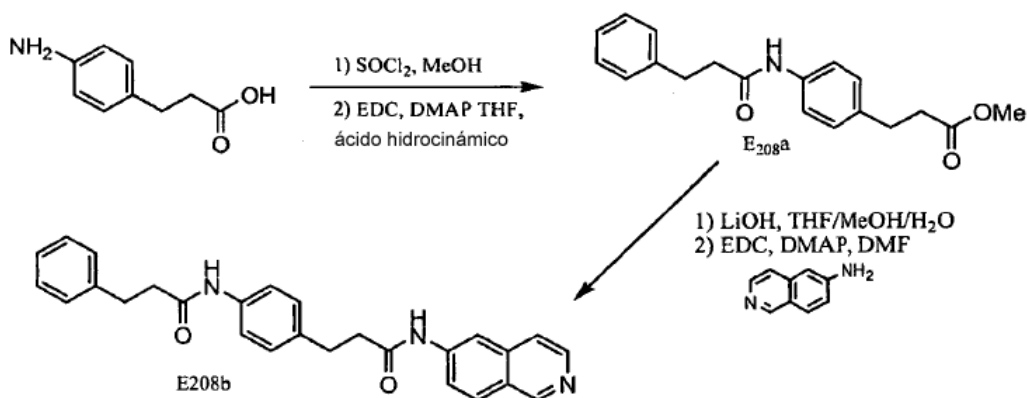
con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el compuesto E206b mediante cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 207. Síntesis de ácido (2R)-2-amino-3-(3-(4-((E)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxoprop-1-enil)fenil)-3-oxo-2-fenilpropil)propanoico (E207)



5 Se suspendieron el producto intermedio E207a y (L)-cistina en tampón fosfato/ACN 2:1. Se añadió NaOH y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción mediante CL/EM, se ajustó el pH a 6. Se recogió mediante filtración el precipitado que se formó.

Ejemplo 208. Síntesis de N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(3-fenilpropanamido)fenil)propanamida (E208b)



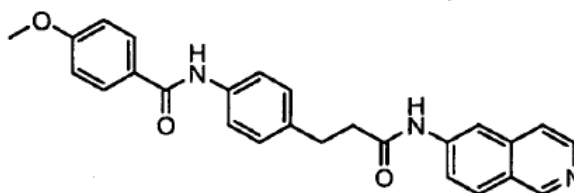
10 Se enfrió una disolución de ácido 3-(4-aminofenil)propiónico en metanol hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió cloruro de tionilo gota a gota. Tras la adición, se calentó la reacción hasta  $40^\circ\text{C}$  durante la noche. Se concentró la reacción para proporcionar el éster metílico intermedio que se usó sin purificación adicional.

15 Se disolvió el éster intermedio (0,115) en THF anhidro bajo nitrógeno. Se añadió EDC seguido por DMAP y ácido hidrocínámico. Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el compuesto mediante cromatografía ultrarrápida para dar la amida intermedia (E208a).

20 Se disolvió la amida intermedia (E208a) en THF/MeOH 3:1. Se añadió  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  disuelto en agua a esta disolución a  $0^\circ\text{C}$ . Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente. Tras una hora, se extinguió la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., después se redujo el pH a 3 con HCl 1 N. Se recogió el precipitado mediante filtración o se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el ácido intermedio. Se usó el material sin purificación adicional.

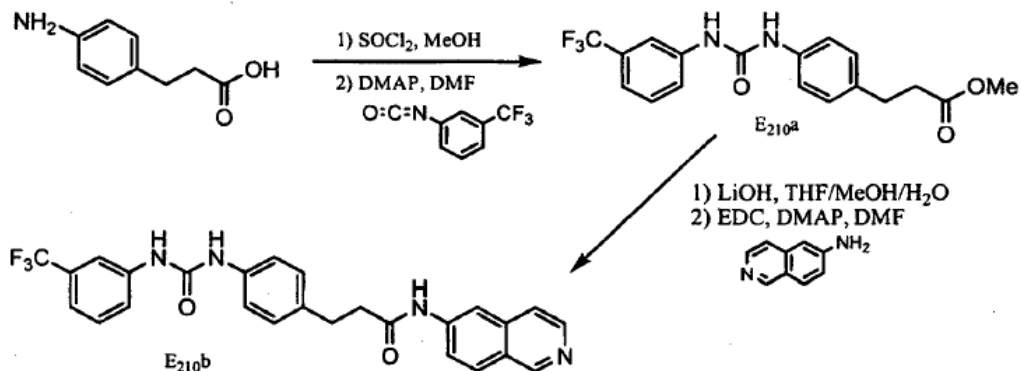
25 Se disolvió el ácido intermedio en DMF anhidra bajo nitrógeno. Se añadieron 1,6 eq. de EDC seguido por 0,08 eq. de DMAP y 1,3 eq. de 6-aminoisoquinolina y se dejó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el compuesto (E208b) mediante cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 209. Síntesis de N-(4-(3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil)fenil)-4-metoxibenzamida (E209)



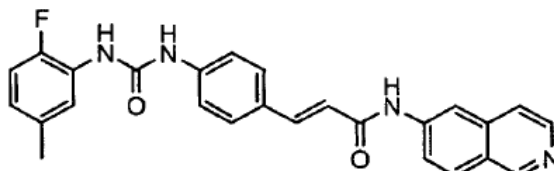
Se obtuvo el compuesto del título tal como se describió en el ejemplo 208.

Ejemplo 210. Síntesis de N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)propanamida (E110)



5 Se realizaron las etapas uno, tres y cuatro como en el ejemplo 208. Se realizó la etapa dos de la siguiente manera: A 3-(4-aminofenil)propanoato de metilo en DMF se le añadieron DMAP e isocianato de 3-trifluorometilfenilo y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la mezcla en  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el compuesto E210b mediante cromatografía ultrarrápida.

10 Ejemplo 211. Síntesis de (E)-3-(4-(3-(2-fluoro-5-metilfenil)ureido)fenil)-N-(isoquinolin-6-il)acrilamida (E211) (ejemplo de referencia)



Se obtuvo el compuesto del título tal como se describió en el ejemplo 210.

Ejemplo de referencia dos:

15 Ensayo de actividad farmacológica para glaucoma.

Puede demostrarse la actividad farmacológica para glaucoma usando ensayos diseñados para someter a prueba la capacidad de los compuestos objeto para reducir la presión intraocular. En la siguiente referencia se describen ejemplos de tales ensayos: C. Liljebri, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz, y U. Hacksell, "Derivatives of 17-Phenyl-18, 19, 20-trinorprostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  Isopropyl Ester: Potential Anti-glaucoma Agents", Journal of Medicinal Chemistry, vol. 38 (2) 1995, págs. 289-304.

20

Ejemplo 212

Se preparan composiciones farmacéuticas tópicas para reducir la presión intraocular mediante métodos convencionales y se formulan de la siguiente manera:

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

- 5 Se usa un compuesto según esta invención como derivado de 6-aminoisoquinolina. Cuando se administra la composición por vía tópica a los ojos una vez al día, la composición anterior reduce la presión intraocular en un paciente que padece glaucoma.

Ejemplo 213 (ejemplo de referencia)

- 10 Se repite el ejemplo 212 usando ácido (2R)-2-amino-3-(3-(4-((E)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxoprop-1-enil)fenil)-3-oxo-2-fenilpropil)propanoico (E207) según esta invención. Cuando se administra como colirio 4 veces al día, la composición anterior reduce sustancialmente la presión intraocular y sirve como agente neuroprotector.

Ejemplo 214 (ejemplo de referencia)

Se repite el ejemplo 212 usando 2-(bencilamino)-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E58) según esta invención. Cuando se administra como colirio dos veces al día, la composición anterior reduce sustancialmente la presión intraocular.

Ejemplo 215 (ejemplo de referencia)

- 15 Se repite el ejemplo 212 usando 2-cloro-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E1) según esta invención. Cuando se administra como colirio dos veces al día, la composición anterior reduce sustancialmente los síntomas alérgicos y alivia el síndrome de ojo seco.

Ejemplo 216 (ejemplo de referencia)

- 20 Se repite el ejemplo 212 usando diclorhidrato de 2-amino-N-isoquinolin-6-il-acetamida (E40) según esta invención. Cuando se administra como colirio según se necesite, la composición anterior reduce sustancialmente la hiperemia, el enrojecimiento y la irritación ocular.

Ejemplo 217 (ejemplo de referencia)

- 25 Se repite el ejemplo 212 usando N-(isoquinolin-6-il)-2-(3-metoxibencilamino)acetamida (E59) según esta invención. Cuando se administra como colirio 4 veces al día, la composición anterior reduce sustancialmente la presión intraocular y sirve como agente neuroprotector.

Ejemplo 218 (ejemplo de referencia)

Se repite el ejemplo 212 usando 3-((N-isoquinolin-6-il)sulfamoil)metilamino)-N-metilbenzamida (E136) según esta invención. Cuando se administra como colirio dos veces al día, la composición anterior reduce sustancialmente la presión intraocular.

- 30 Ejemplo 219 (ejemplo de referencia)

Se repite el ejemplo 212 usando isoquinolin-6-ilcarbamato de bencilo (E87) según esta invención. Cuando se administra como colirio dos veces al día, la composición anterior reduce sustancialmente los síntomas alérgicos y alivia el síndrome de ojo seco.

Ejemplo 220 (ejemplo de referencia)

- 35 Se repite el ejemplo 213 usando 1-bencil-3-(isoquinolin-6-il)urea (E88) según esta invención. Cuando se administra como colirio según se necesita, la composición anterior reduce sustancialmente los síntomas alérgicos.

Ejemplo 221 (ejemplo de referencia)

Se repite el ejemplo 213 usando N-(isoquinolin-6-il)-2-morfolinoacetamida (E105) según esta invención. Cuando se administra como colirio según se necesita, la composición anterior reduce sustancialmente la hiperemia, el

enrojecimiento y la irritación ocular.

Ejemplo 222 (ejemplo de referencia)

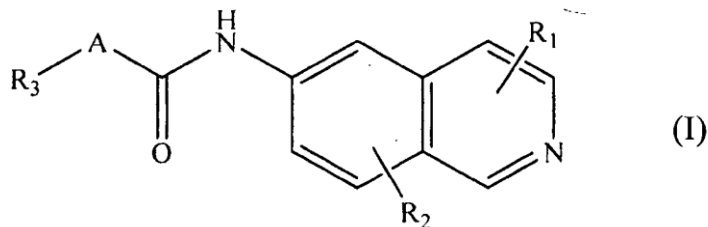
5 Se repite el ejemplo 213 usando 4-(2-(isoquinolin-6-ilcarbamoil)ciclopropil)-N-(piridin-4-il)benzamida (E118) según esta invención. Cuando se administra como colirio dos veces al día o según se necesita, la composición anterior reduce sustancialmente la presión intraocular.

Ejemplo 223 (ejemplo de referencia)

10 Se repite el ejemplo 213 usando 3-(2-(5-cloroisoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetilamino)-N-metilbenzamida (E119b) según esta invención. Cuando se administra como colirio dos veces al día o según se necesita, la composición anterior reduce sustancialmente la presión intraocular.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I):



5 en la que A es  $-\text{CH}(\text{R}_{10})\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_{10})-$ , en el que  $\text{R}_{10}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alqueno  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alquinilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o amino no sustituidos;

en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alqueno  $\text{C}_2-\text{C}_4$ , alquinilo  $\text{C}_2-\text{C}_4$ , amino, nitro, ciano, carbonilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , carbonilamino  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alcoxilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , sulfonilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , sulfonilamino  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , tioalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o carboxilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; y

10 en la que  $\text{R}_3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxilo, amino, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquil  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -arilo, heteroarilo, alquil  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -heteroarilo, carbonilo, carbonilamino, tioalquilo, sulfonilo, sulfonilamino, acilo o carboxilo.

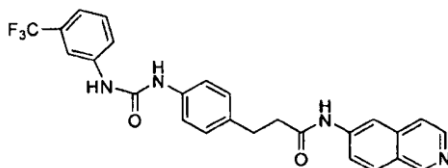
2. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para su uso en la modulación de la acción de una cinasa en una célula, un tejido o un mamífero vivo que comprende administrar a o poner en contacto con la célula, el tejido o el mamífero al menos un compuesto según la reivindicación 1 o aumentar la eficacia de otro agente terapéutico en una célula, tejido o mamífero vivo que comprende administrar a o poner en contacto con la célula, el tejido o el mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la reivindicación 1.

3. Compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que la cinasa afectada es tirosina cinasa.
4. Compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que la cinasa afectada es ROK-I, ROK-II, PKA, PKC, CAM cinasas, GRK-2, GRK-3, GRK-5 o GRK 6.

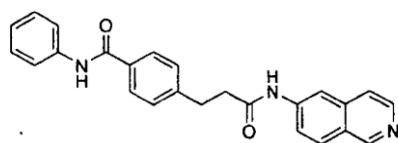
5. Derivado de 6-aminoisoquinolina según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un estado que comprende administrar a un sujeto que necesita el tratamiento una cantidad segura y eficaz de un derivado de 6-aminoisoquinolina, en el que el estado se selecciona del grupo que consiste en enfermedad ocular, trastorno óseo, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, pancreatitis, cáncer, infarto de miocardio, alteración gástrica, hipertensión, control de la fertilidad, congestión nasal, trastorno de la vejiga neurogénica, trastorno gastrointestinal y trastorno dermatológico.

6. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que el derivado es según la fórmula I de la reivindicación 1, y en el que A es  $-\text{CH}(\text{R}_{10})\text{CH}_2-$  o  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_{10})-$  y  $\text{R}_{10}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alqueno  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alquinilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o amino no sustituidos.

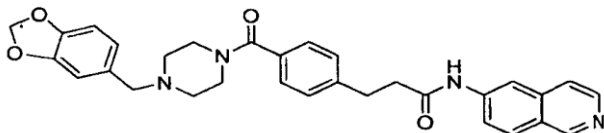
7. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que el estado comprende enfermedad ocular.
8. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que el estado comprende glaucoma o una enfermedad ocular neurodegenerativa.
9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto de los siguientes:



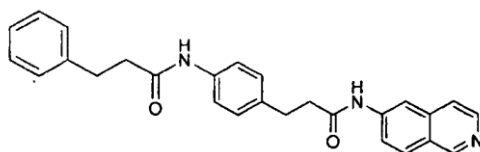
35 N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)propanamida



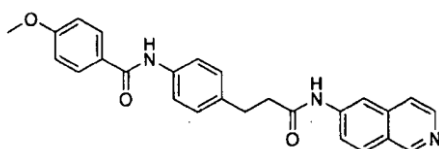
4-(3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil)-N-fenilbenzamida



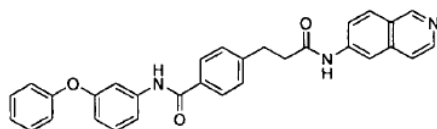
3-(4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazina-1-carbonil)fenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida



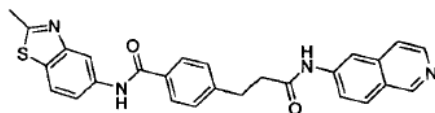
N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(3-fenilpropanamido)fenil)propanamida



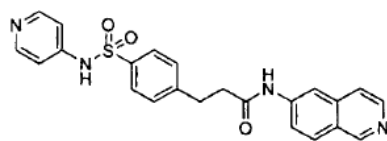
N-(4-(3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil)fenil)-4-metoxibenzamida



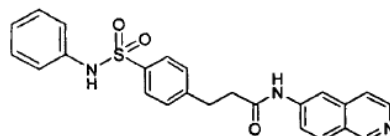
4-(3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil)-N-(3-fenossifenil)benzamida



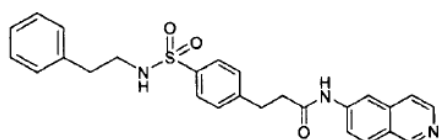
4-(3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil)-N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)benzamida



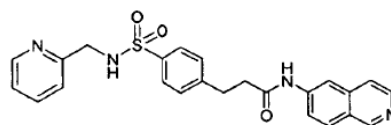
N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(N-piridin-4-il sulfamoil)fenil)propanamida



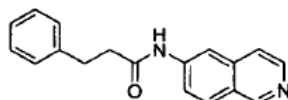
N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(N-fenilsulfamoil)fenil)propanamida



N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(N-fenetilsulfamoil)fenil)propanamida



N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-(N-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)fenil)propanamida



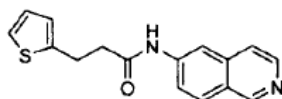
N-(isoquinolin-6-il)-3-fenilpropanamida

5

10



ES 2 525 455 T3



N-(isoquinolin-6-il)-3-(tiofen-2-il)propanamida.