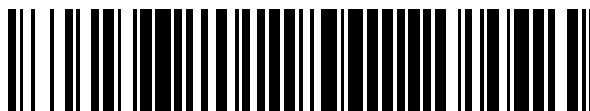


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 827**

51 Int. Cl.:

C07D 217/00 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07C 237/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2010 E 10709100 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2424842**

54 Título: **Inhibidores de mecanismo doble para el tratamiento de enfermedad**

30 Prioridad:

01.05.2009 US 174672 P

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

14.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 553 827 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

Inhibidores de mecanismo doble para el tratamiento de enfermedad

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/174.672, presentada el 1 de mayo de 2009.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos de isoquinolin-amida sustituidos y a compuestos de benzamida sustituidos que afectan a la función de cinasas y a la función de transportadores en una célula y que son útiles como agentes terapéuticos o junto con agentes terapéuticos. En particular, estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos del ojo, tales como glaucoma, del sistema respiratorio, del sistema cardiovascular y para enfermedades caracterizadas por un crecimiento anómalo, tales como cánceres.

Antecedentes

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

25 Diversas cinasas desempeñan papeles importantes en la regulación de muchas funciones fisiológicas. Por ejemplo, se han implicado las cinasas en numerosos estados patológicos incluyendo, pero sin limitarse a trastornos cardíacos tales como angina de pecho, hipertensión esencial, infarto de miocardio, arritmias supraventriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva y aterosclerosis, trastornos respiratorios tales como asma, bronquitis crónica, broncoespasmo, enfisema, obstrucción de las vías respiratorias, rinitis y alergias estacionales, inflamación, artritis reumatoide, insuficiencia renal y diabetes. 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, dolor, obesidad, bulimia nerviosa, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, malformaciones de órganos (por ejemplo, malformaciones cardíacas), enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, infección de Epstein-Barr y cáncer (Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1: 493-502). En otros estados patológicos, sólo está quedando claro en la actualidad el papel de las cinasas.

35 El éxito del inhibidor de tirosina-cinasa STI571 (Gleevec) en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (Nature Reviews Drug Discovery 2, 296-313 2003) ha alentado esfuerzos considerables para desarrollar otros inhibidores de cinasas para el tratamiento de una amplia gama de otros cánceres (Nature Reviews Cancer 2003, 3: 650-665). Desde entonces se han puesto en el mercado siete fármacos inhibidores de cinasas adicionales, estableciendo a los inhibidores de cinasas como una nueva e importante clase de fármacos. Actualmente, más de 100 inhibidores de proteína cinasas están en desarrollo clínico (Kinase Inhibitor Drugs 2009, Wiley Press).

40 En vista del papel que tienen las cinasas en muchos estados patológicos, existe la necesidad urgente y continuada de ligandos de molécula pequeña que inhiban o modulen la actividad de las cinasas. Sin querer limitarse por la teoría, se cree que la modulación de la actividad de las cinasas, incluyendo cinasa *rho* (ROCK), por los compuestos de la presente invención es responsable, en parte, de sus efectos beneficiosos.

45 Un área adicional de investigación fructífera en la medicina es el estudio de los transportadores de monoamina y los beneficios de la inhibición de los mismos. Los transportadores de monoamina (MAT) son estructuras en membranas celulares que transportan neurotransmisores que contienen monoamina al interior o al exterior de las células. Hay varios transportadores de monoamina distintos, o MAT: el transportador de monoamina (DAT), el transportador de norepinefrina (NET) y el transportador de serotonina (SERT). DAT, NET y SERT están relacionados estructuralmente, y cada uno contiene una estructura de 12 hélices transmembrana. Se cree que los antidepresivos modernos funcionan potenciando la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica o dopaminérgica uniéndose a su respectivo transportador, e inhibiendo de ese modo la recaptación del neurotransmisor y elevando eficazmente la concentración del neurotransmisor en las sinapsis. Los ejemplos de fármacos que se cree que funcionan mediante este mecanismo incluyen fluoxetina, un inhibidor selectivo de SERT; reboxetina, un inhibidor de norepinefrina (NET); y bupropión, que inhibe tanto el NET como el DAT (He, R. *et al.* J. Med. Chem. 2005, 48: 7970-9; Blough, B. E. *et al.* J. Med. Chem. 2002, 45: 4029-37; Blough, B. E., *et al.* J. Med. Chem. 1996, 39: 4027-35; Torres, G. E., *et al.* Nat. Rev. Neurosci. 2003, 4: 13-25).

El glaucoma provoca el deterioro del nervio óptico del ojo, los haces nerviosos que transportan imágenes desde las células ganglionares del ojo hasta el cerebro. El aumento de la IOP es un rasgo distintivo de las formas más comunes de glaucoma, y este aumento de la presión intraocular probablemente daña el nervio óptico y las células ganglionares a través de múltiples mecanismos. Los medicamentos actuales para el glaucoma actúan reduciendo la presión intraocular, o bien ralentizando el flujo de humor acuoso al interior del ojo o bien mejorando el drenaje de este fluido del ojo. Se ha mostrado que los inhibidores de cinasa *rho* reducen la IOP en conejos y monos aumentando el drenaje de humor acuoso a través de la malla trabecular (Tian y Kaufman, Arch Ophthalmol 2004, 122: 1171-1178; Tokushige *et al.*, IOVS 2007, 48(7): 3216-3222). Varios conjuntos de pruebas experimentales indican que la modulación de la actividad de cinasa *rho* dentro de la ruta de flujo de salida de humor acuoso podría ser beneficiosa para el tratamiento de pacientes con glaucoma (Honjo *et al.*, IOVS 2001; 42: 137-144; Waki *et al.*, Curr Eye Res 2001; 22: 470-474; Rao *et al.*, IOVS 2001; 42: 1029-1037). Pruebas considerables sugieren que el sistema nervioso simpático desempeña un papel significativo pero complejo en la regulación de la IOP (Nathanson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980; 77(12):7420-7424). Las fibras nerviosas simpáticas inervan el proceso ciliar y la malla trabecular (Ehinger, Acta Univ. Lund Sect 2 1964; 20:3-23; Sears, 1975, Handbook of Physiology, Endocrinology VI. Eds Astwood E & Greep R: 553-590) y tanto la estimulación simpática como agonistas β -adrenérgicos aplicados de manera local tales como epinefrina disminuyen la IOP (Sears, 1975, *ibídem*; Davson *et al.*, J. Physiol. (Londres) 1951; 113:389-397). El documento WO2008086269 da a conocer 6-aminoisoquinolinas útiles como inhibidores de cinasas.

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención puede proporcionar compuestos según las fórmulas I, II, III, IV, V o VI, tal como se describen más adelante.

En otros aspectos, la invención puede proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI tal como se describe más adelante, y un portador.

En aspectos adicionales, la invención puede proporcionar compuestos para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI tal como se describe más adelante. La enfermedad puede seleccionarse del grupo que consiste en enfermedad ocular incluyendo glaucoma y enfermedades de la retina tales como AMD húmeda, AMD seca (inflamación) y DME, trastorno óseo incluyendo osteoporosis, enfermedad vascular incluyendo vasoespasmo cerebral, vasoespasmo coronario, hipertensión, hipertensión pulmonar, síndrome de muerte súbita, angina de pecho, infarto de miocardio, reestenosis, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular hipertensiva, insuficiencia cardíaca, vasculopatía de aloinjerto cardíaco, enfermedad de injerto venoso, enfermedad pulmonar incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma, trastorno neurológico incluyendo lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y dolor neuropático, trastornos neovasculares y cáncer, obesidad, y disfunción eréctil.

En aspectos adicionales, la invención puede proporcionar métodos de modulación de la actividad cinasa, comprendiendo los métodos poner en contacto una célula con un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI tal como se describe más adelante, en una cantidad eficaz para modular la actividad cinasa.

En aspectos adicionales, la invención puede proporcionar métodos de reducción de la presión intraocular, comprendiendo los métodos poner en contacto una célula con un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI tal como se describe más adelante, en una cantidad eficaz para reducir la presión intraocular.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E1-E8.

La figura 2 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E457-E466.

La figura 3 es un esquema para la síntesis de benzamidinas, E467-E476.

La figura 4 es un esquema para la síntesis de precursores de para-aminobenzamida, E477-E478, para el esquema de síntesis de la figura 3.

La figura 5 es un esquema para la síntesis de precursores de para-aminobenzamida, E479-E481, para el esquema de síntesis de la figura 3.

La figura 6 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E8-E12.

La figura 7 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E132-E139.

La figura 8 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E140-E143.

La figura 9 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E145-E148.

La figura 10 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E197-S y E197-R.

La figura 11 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E199-E203.

La figura 12 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E204-E206.

La figura 13 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E231-E241.

5 La figura 14 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E249-253.

La figura 15 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E275-E278.

La figura 16 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E289-E290.

La figura 17 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E300-E308.

La figura 18 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E319-E325.

10 La figura 19 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E371-E377.

La figura 20 es un esquema para la síntesis de compuestos, incluyendo E398-E404.

La figura 21 es un esquema general para la síntesis de compuestos, incluyendo los compuestos E429-E433.

Descripción detallada

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

20 Se proporcionan aminoisoquinolil-amidas y aminobenzamidil-amidas. En algunos aspectos, las composiciones y los compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades y estados en los que compuestos que pueden ser inhibidores tanto de cinasa *rho* como de un transportador de monoamina (MAT) actúan mejorando el estado patológico o la afección. Una enfermedad de este tipo puede ser glaucoma para el que, entre otros efectos beneficiosos, puede lograrse una reducción marcada en la presión intraocular (IOP).

Definiciones

25 "Alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. "Alquilo" puede ejemplificarse mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos.

Cuando está sustituido, el grupo sustituyente es preferiblemente pero no se limita a alquilo C₁-C₄, arilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, heteroarilo, amino, ciano, halógeno, alcoxilo o hidroxilo. "Alquilo C₁-C₄" se refiere a grupos alquilo que contienen de uno a cuatro átomos de carbono.

30 "Alquenilo" se refiere a un resto hidrocarbonado 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, n-butenilo y similares. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo, arilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, heteroarilo, halógeno o alcoxilo. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Los sustituyentes pueden ubicarse en el propio alqueno y también en los átomos miembros adyacentes del resto alquinilo. "Alquenilo C₂-C₄" se refiere a grupos alquenilo que contienen de 2 a 4 átomos de carbono.

35 "Alquinilo" se refiere a un resto hidrocarbonado 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, n-butinilo y similares. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo, arilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, heteroarilo, amino, ciano, halógeno, alcoxilo o hidroxilo. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Cuando están sustituidos, los sustituyentes no están en el propio alquino sino en los átomos miembros adyacentes del resto alquinilo. "Alquinilo C₂-C₄" se refiere a grupos alquinilo que contienen de dos a cuatro átomos de carbono.

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

45 "Alcoxilo" se refiere al resto -O-R en el que R es acilo, alquilo alquenilo, alquilalquinilo, arilo, carbocíclico,

heterocarbocíclico, heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo.

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

“Arilo” o “anillo aromático” se refiere a un resto carbocíclico aromático. “Arilo” puede ejemplificarse mediante fenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente es preferiblemente, pero no se limita a, alcoxilo, heteroarilo, acilo, carboxilo, carbonilamino, nitro, amino, ciano, halógeno o hidroxilo.

“Carboxilo” se refiere al grupo -C(=O)O-R en el que R se elige de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo.

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

“Carbonilamino” se refiere al grupo -C(O)NR'R” en el que R' y R” son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo. Los dos grupos R' pueden estar unidos en sí mismos para formar un anillo. Carbonilamino también se conoce como unión amida.

“Alquil C₁-C₄-arilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₄ que tienen un sustituyente arilo de manera que el sustituyente arilo se une a través de un grupo alquilo. “Alquil C₁-C₄-arilo” puede ejemplificarse mediante bencilo y fenetilo.

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

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

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

“Heteroarilo” o “anillo heteroaromático” se refiere a un radical carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo carbocíclico. Heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes pueden estar sustituidos en sí mismos. Los ejemplos no limitativos de sustituyentes pueden incluir arilo, alquil C₁-C₄-arilo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, carbonilamino o alquilo C₁-C₄. Grupos heteroaromáticos preferidos incluyen tetrazóilo, triazolilo, tienilo, tiazolilo, purinilo, pirimidilo, piridilo y furanilo. Grupos heteroaromáticos más preferidos incluyen benzotiofuranilo, tienilo, furanilo, tetrazóilo, triazolilo y piridilo.

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

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

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

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

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

“Anillo” significa una colección de átomos miembros que son cíclicos. Los anillos pueden ser carbocíclicos, aromáticos o heterocíclicos o heteroaromáticos, y pueden estar sustituidos o no sustituidos, y pueden ser saturados o insaturados. Las uniones de anillos con la cadena principal pueden ser condensadas o espirocíclicas. Los anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los anillos contienen al menos 3 átomos miembros y como máximo 10 átomos miembros. Los anillos monocíclicos pueden contener de 3 a 7 átomos miembros y los anillos bicíclicos pueden contener de 8 hasta 12 átomos miembros. Los propios anillos bicíclicos pueden ser condensados o espirocíclicos.

“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_1-C_4 -arilo o alquil C_1-C_4 -heteroarilo.

“Sulfonilamino” se refiere al grupo $-S(O)_2NR'R'$ en el que cada R' e independientemente alquilo, arilo, heteroarilo, alquil C_1-C_4 -arilo o alquil C_1-C_4 -heteroarilo.

“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 ni indeseable biológicamente ni de otra forma. “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.

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

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

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

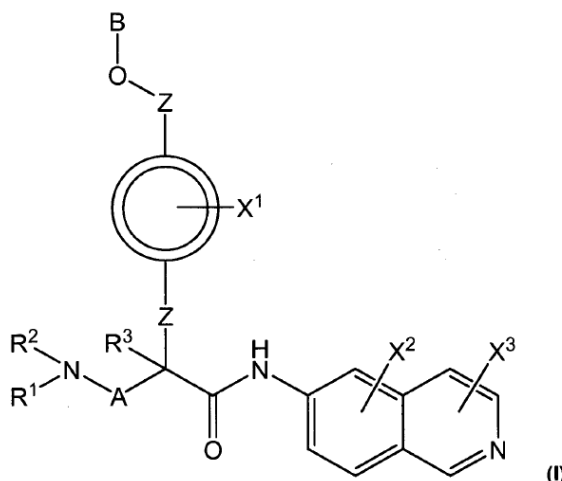
El término “enfermedad o estado asociado con actividad cinasa” se usa queriendo decir una enfermedad o estado que puede tratarse, en su totalidad o en parte, mediante la inhibición de una o más cinasas. Las enfermedades o los estados pueden incluir, pero no se limitan a, enfermedad ocular incluyendo glaucoma y enfermedades de la retina tales como AMD húmeda, AMD seca (inflamación) y DME, hipertensión ocular, trastorno óseo incluyendo osteoporosis, enfermedad vascular incluyendo vasoespasmo cerebral, enfermedades cardiovasculares, vasoespasmo coronario, hipertensión, hipertensión pulmonar, síndrome de muerte súbita, angina de pecho, infarto de miocardio, reestenosis, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular hipertensiva, insuficiencia cardíaca, vasculopatía de aloinjerto cardíaco, enfermedad de injerto venoso, enfermedad pulmonar incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma, trastorno neurológico incluyendo lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y dolor neuropático, trastornos neovasculares y cáncer, obesidad, y disfunción eréctil.

El término “controlar la enfermedad o el estado” se usa queriendo decir cambiar la actividad de una o más cinasas para afectar a la enfermedad o el estado.

El término “poner en contacto una célula” se usa queriendo decir poner en contacto una célula *in vitro* o *in vivo* (es decir en un sujeto, tal como un mamífero, incluyendo seres humanos, gatos y perros).

Compuestos

En un primer aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de isoquinolin-amida. Los compuestos según las invenciones incluyen aquéllos según la fórmula I:

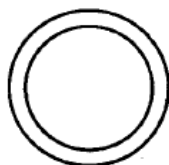


en la que R^1 , R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquil C_1-C_4 -heterociclilo, alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 , carboxilo C_1-C_4 , o forman un anillo entre sí o con A;

5 en la que A es alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, o forma una estructura de anillo con R^1 , R^2 o R^3 ;

10 en la que B es hidrógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C_1-C_{22} , alquil C_1-C_{22} -arilo, alquil C_1-C_{22} -heteroarilo, alqueno C_2-C_{22} , alquino C_2-C_{22} , carbonilo C_1-C_{22} , carbonilamino C_1-C_{22} , alcoxilo C_1-C_{22} , sulfonilo C_1-C_{22} , sulfonilamino C_1-C_{22} , tioalquilo C_1-C_{22} o carboxilo C_1-C_{22} , teniendo los estereocentros presentes, si hay alguno, la configuración o bien 'R' o bien 'S' independientemente;

en la que X^1 , X^2 y X^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , amino, aminocarbonilo, nitro, ciano, carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 ;

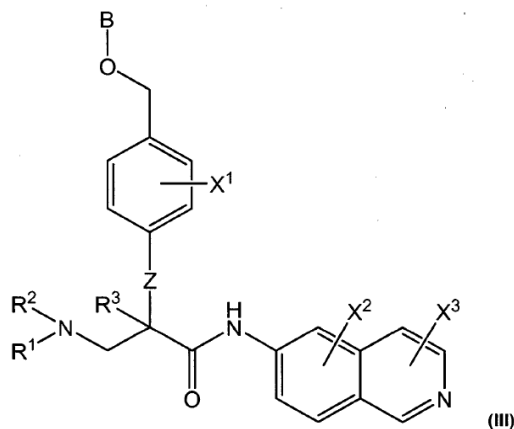


en la que el círculo doble indica un anillo aromático o heteroaromático; y

15 en la que cada Z es independientemente un enlace, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo o un átomo de O.

En la fórmula I, todos y cada uno de los estereocentros puede tener independientemente la configuración o bien 'R' o bien 'S'.

Determinadas realizaciones de fórmula I incluyen compuestos de fórmula III:



20 en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquil C_1-C_4 -heterociclilo, o R^1 y R^2 forman juntos un anillo, o bien cicloalquilo o bien heterocicloalquilo;

en la que R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 , o R^3 puede formar un anillo consigo mismo o R^1 o R^2 , y teniendo los estereocentros presentes, si hay alguno, la configuración o bien 'R' o bien 'S' independientemente;

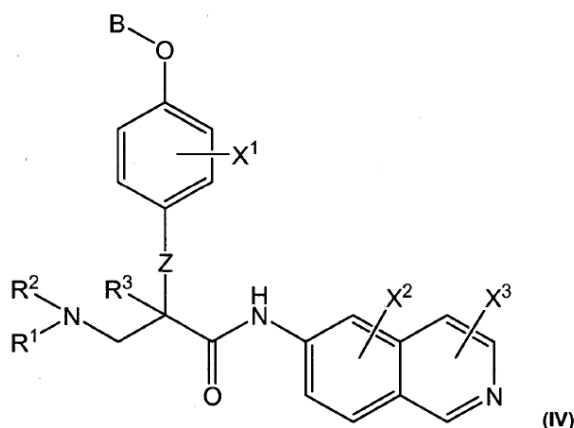
- 5 en la que X^1 , X^2 y X^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, aminocarbonilo, nitro, ciano, carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 ; y

- 10 en la que B es hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alquil C_1-C_{18} -arilo, alquil C_1-C_{18} -heteroarilo, carbonilo C_1-C_{18} , carbonilamino C_1-C_{18} , sulfonilo C_1-C_{18} , sulfonilamino C_1-C_{18} o carboxilo C_1-C_{18} , y teniendo los estereocentros presentes, si hay alguno, la configuración o bien 'R' o bien 'S' independientemente.

Determinadas realizaciones de fórmula III incluyen aquéllas en las que R^1 , R^2 y R^3 son independientemente metilo o hidrógeno, y en las que X^1 , X^2 y X^3 son hidrógeno. En otra realización preferida de fórmula III, B es un grupo carbonilo alifático. En otra realización preferida de fórmula III, B es un grupo carbonilo benzoico.

- 15 En otras realizaciones de fórmula III, B es un grupo carbonilo alifático. En otra realización preferida de fórmula III, B es un grupo carbonilo benzoico.

Determinadas realizaciones de fórmula I son compuestos de fórmula IV:



en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquil C_1-C_4 -heterociclilo, o R^1 y R^2 forman juntos un anillo, o bien cicloalquilo o bien heterociclilo;

- 20 en la que R^3 es un hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 , y teniendo los estereocentros presentes, si hay alguno, la configuración o bien 'R' o bien 'S' independientemente;

- 25 en la que X^1 , X^2 y X^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, aminocarbonilo, nitro, ciano, carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 ;

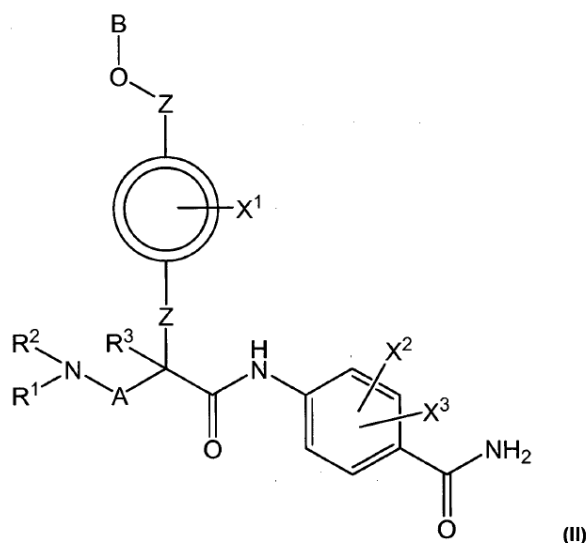
en la que B es hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alquil C_1-C_{18} -arilo, alquil C_1-C_{18} -heteroarilo, carbonilo C_1-C_{18} , carbonilamino C_1-C_{18} , sulfonilo C_1-C_{18} , sulfonilamino C_1-C_{18} o carboxilo C_1-C_{18} , y teniendo los estereocentros presentes, si hay alguno, la configuración o bien 'R' o bien 'S' independientemente; y

- 30 en la que Z es un enlace, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo o un átomo de O.

Determinadas realizaciones de fórmula IV son aquéllas en las que R^1 , R^2 y R^3 son independientemente metilo o hidrógeno, y en la que X^1 , X^2 y X^3 son hidrógeno.

- 35 En otras realizaciones de fórmula IV, B es un grupo carbonilo alifático. En otras realizaciones de fórmula IV, B es un grupo carbonilo benzoico, de piridilo, naftilo, benzotiofeno o tiazol. En otras realizaciones de fórmula IV, B es alquil C_1-C_2 -arilo, carbonilo C_2 , carbonilamino C_2 , carboxilo C_2 o hidroxilarilo C_2 .

Los compuestos de benzamida según la invención pueden incluir los representados por la fórmula II:

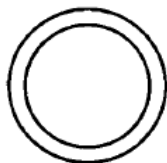


en la que R^1 , R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquil C_1-C_4 -heterociclilo, alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 , carboxilo C_1-C_4 , o forman un anillo entre sí o con A;

5 en la que A es alquilo C_1-C_4 , o forma una estructura de anillo con R^1 , R^2 o R^3 ;

en la que B es hidrógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C_1-C_{22} , alquil C_1-C_{22} -arilo, alquil C_1-C_{22} -heteroarilo, alqueno C_2-C_{22} , alquino C_2-C_{22} , carbonilo C_1-C_{22} , carbonilamino C_1-C_{22} , alcoxilo C_1-C_{22} , sulfonilo C_1-C_{22} , sulfonilamino C_1-C_{22} , tioalquilo C_1-C_{22} o carboxilo C_1-C_{22} , y teniendo los estereocentros presentes, si hay alguno, la configuración o bien 'R' o bien 'S' independientemente;

10 en la que X^1 , X^2 y X^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , amino, aminocarbonilo, nitro, ciano, carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 ;

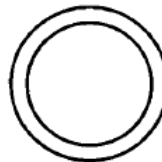


en la que el círculo doble indica un anillo aromático o heteroaromático; y

en la que cada Z es independientemente un enlace, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo o un átomo de O.

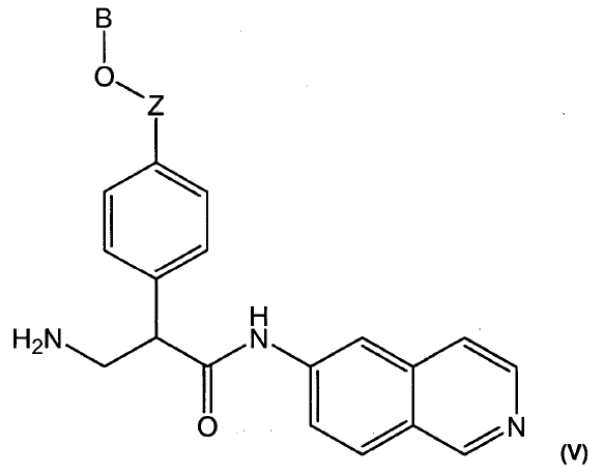
15 En la fórmula II, todos y cada uno de los estereocentros puede tener independientemente la configuración o bien 'R' o bien 'S'.

En determinadas realizaciones de fórmula II, R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; B es carbonilo C_1-C_{22} ; los estereocentros presentes, si hay alguno, tienen la configuración o bien 'R' o bien 'S' independientemente; X_1 , X_2 y X_3



20 son independientemente hidrógeno o halógeno; el círculo doble indica un anillo aromático o heteroaromático; y Z es un enlace, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo o un átomo de O.

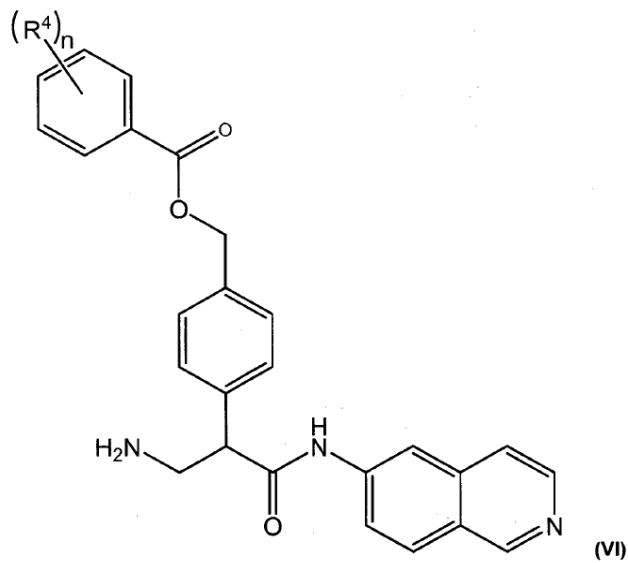
Los compuestos según la invención incluyen aquéllos según la fórmula V:



en la que Z es un enlace o -CH₂-; y

5 B es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₂₂, alquil C₁-C₂₂-arilo, alquil C₁-C₂₂-heteroarilo, alqueno C₂-C₂₂, alquinilo C₂-C₂₂, carbonilo C₁-C₂₂, carbonilamino C₁-C₂₂, alcoxilo C₁-C₂₂, sulfonilo C₁-C₂₂, sulfonilamino C₁-C₂₂, tioalquilo C₁-C₂₂ o carboxilo C₁-C₂₂.

Los compuestos según la invención incluyen aquéllos según la fórmula (VI):

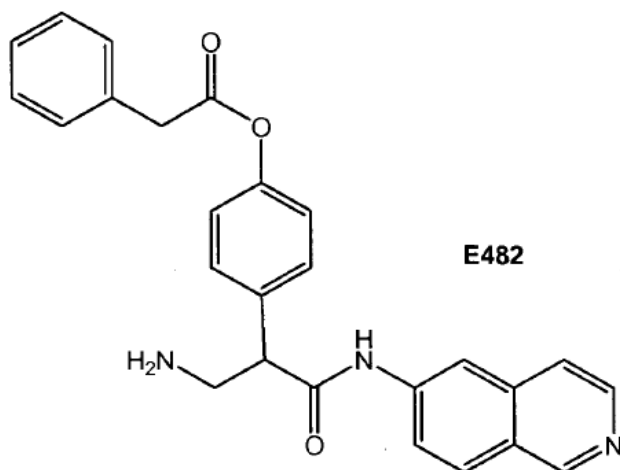


en la que R⁴ es alquilo C₁-C₄ y n es 0-3.

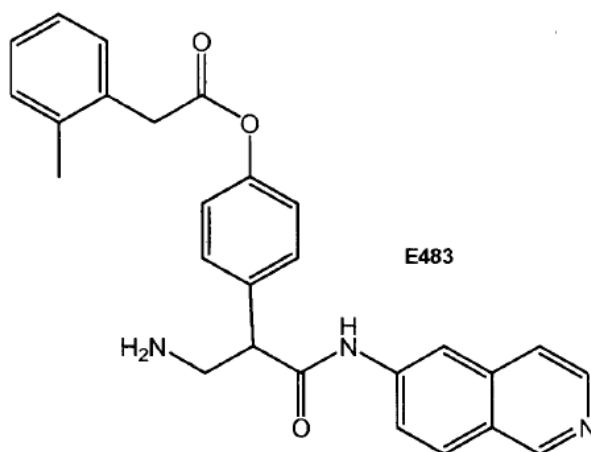
En algunas realizaciones, R⁴ es metilo y n es 2.

10 Los compuestos según la invención pueden incluir sales y solvatos de los compuestos según las fórmulas I, II, III, IV, V o VI. Cuando existen racematos, cada enantiómero o diastereómero puede usarse por separado, o pueden combinarse en cualquier proporción. Cuando existen tautómeros, se contemplan específicamente todos los posibles tautómeros.

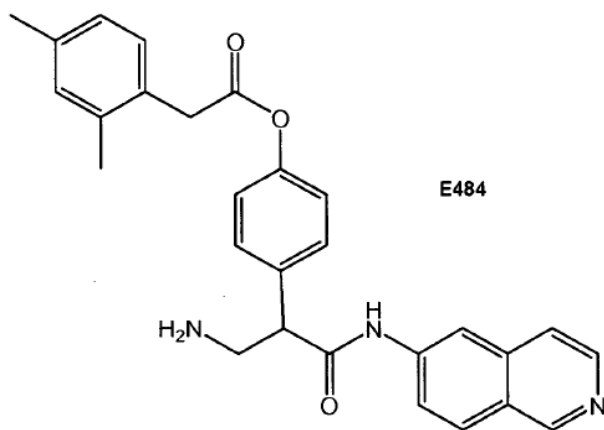
Los compuestos según la invención incluyen los compuestos E482-E496 mostrados a continuación:



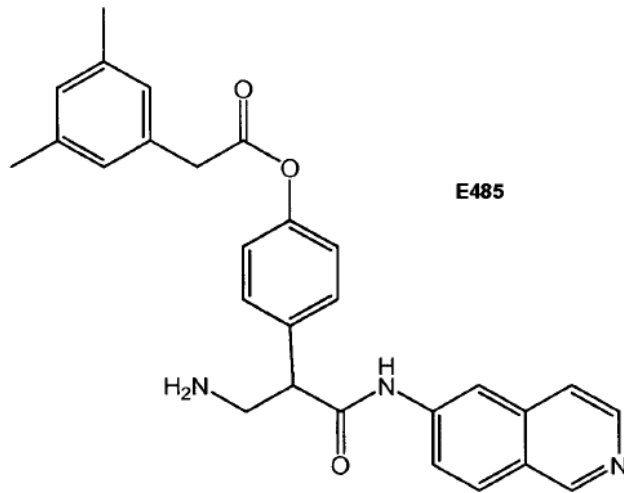
2-fenilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



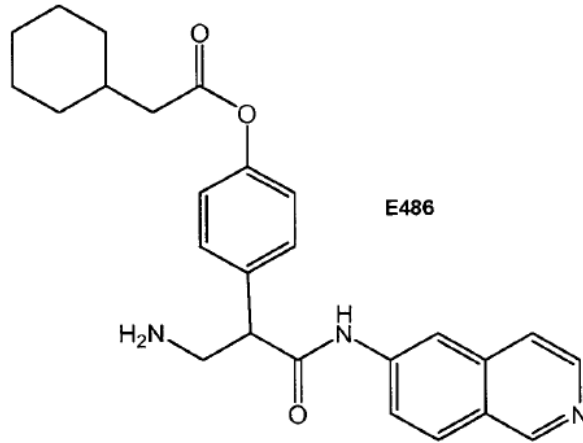
2-o-tolilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



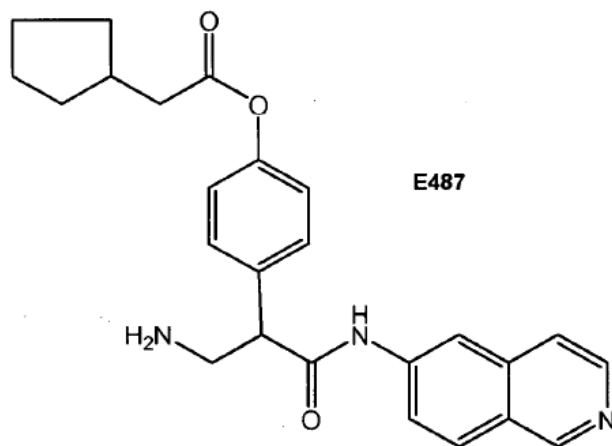
2-(2,4-dimetilfenil)acetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



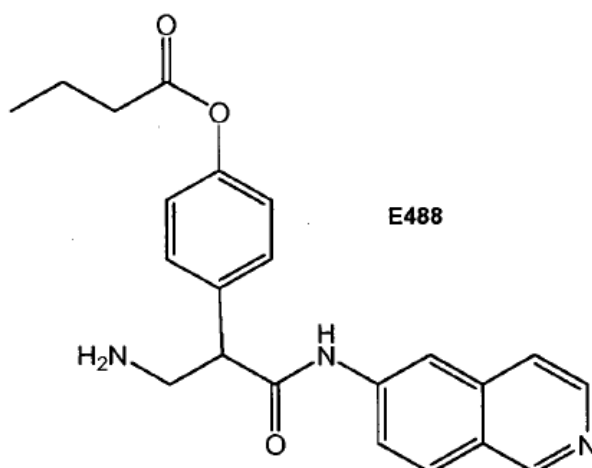
2-(3,5-dimetilfenil)acetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



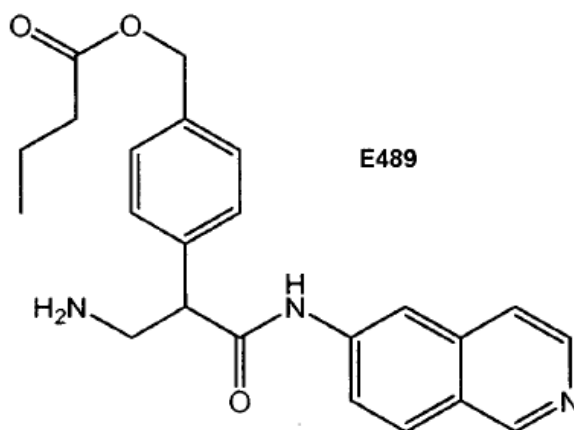
2-ciclohexilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



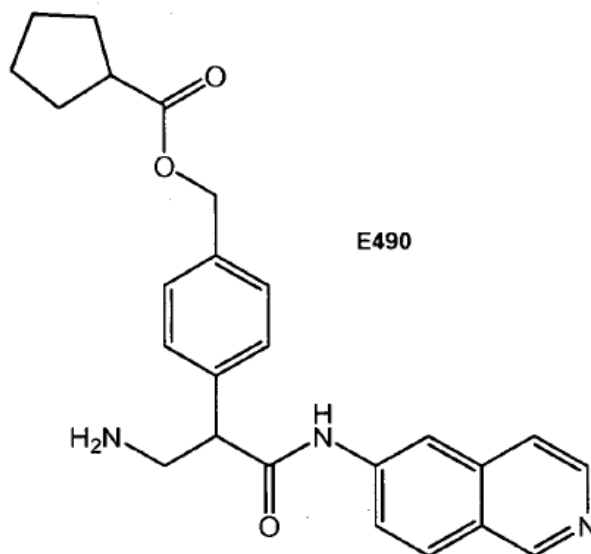
2-ciclopentilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



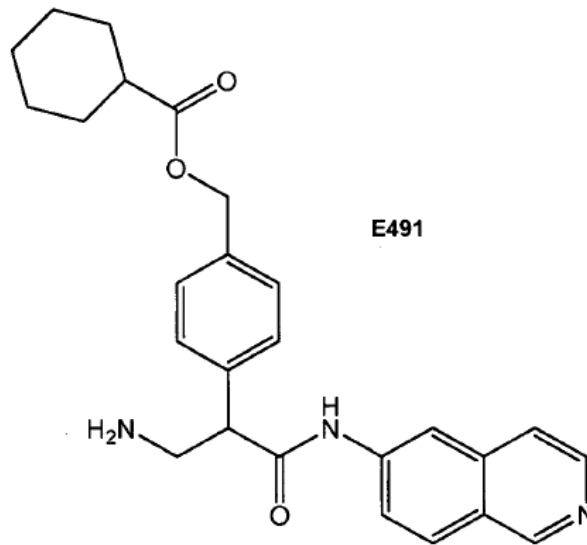
butirato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



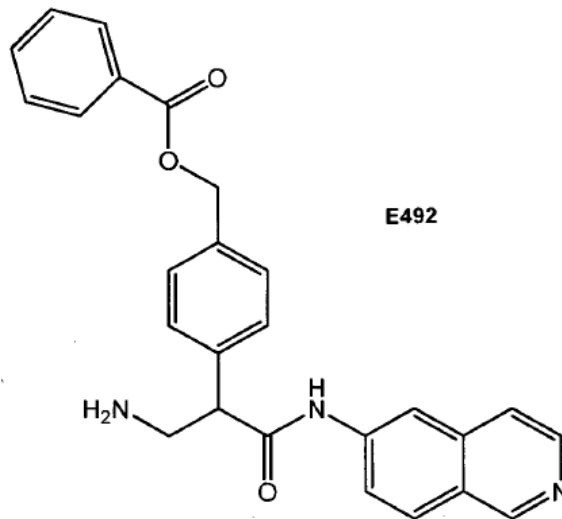
butirato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo



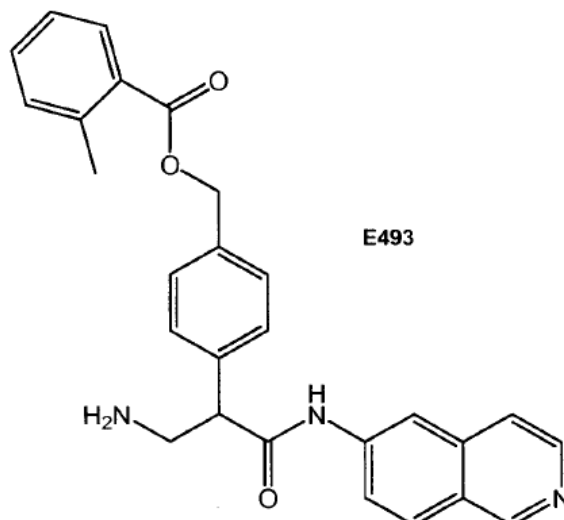
ciclopentanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo



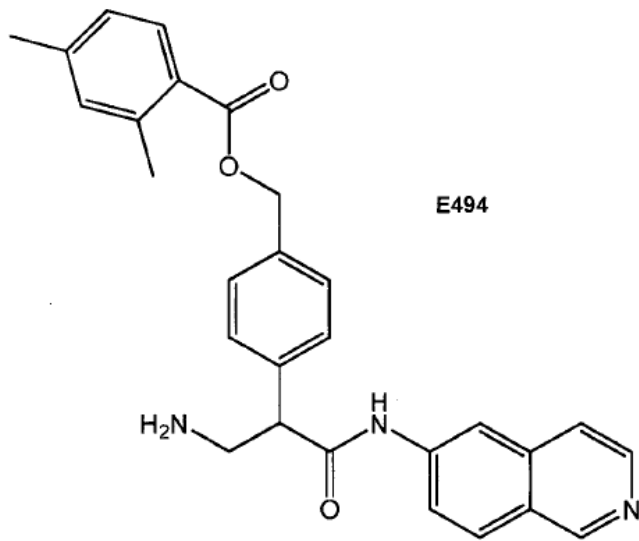
ciclohexanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



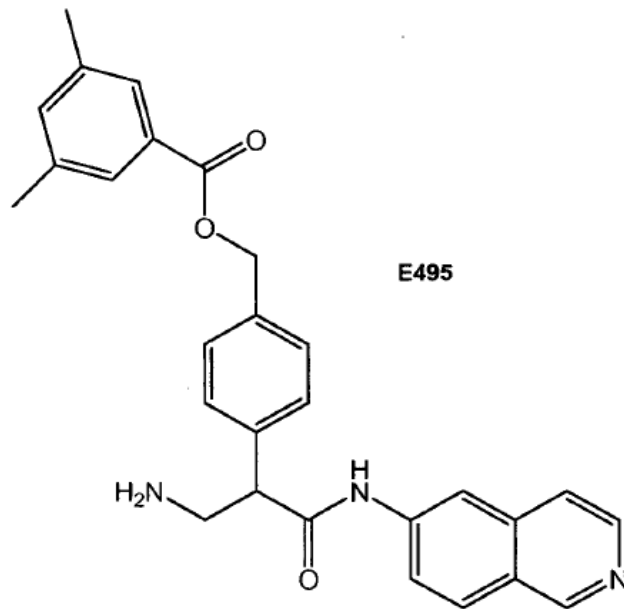
benzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



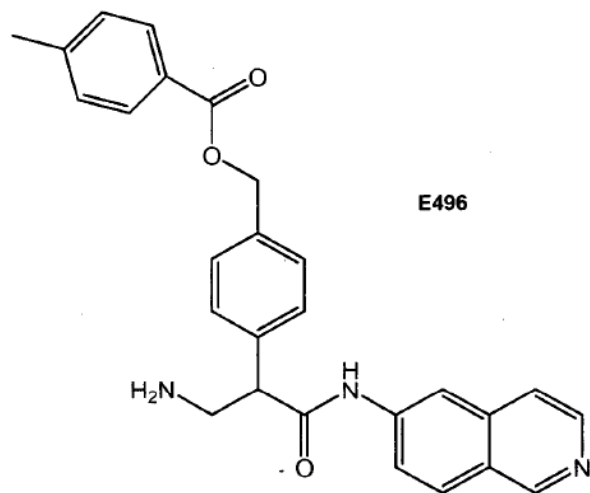
2-metilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



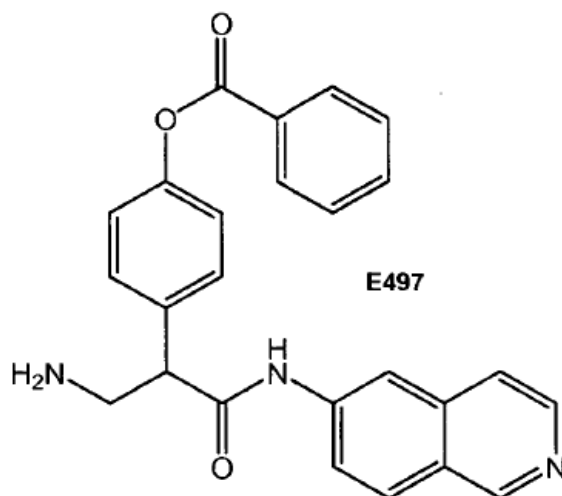
2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



3,5-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



4-metilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo, y



Síntesis de compuestos

5 Los compuestos de benzamida sustituidos o aminoisoquinolinamida pueden sintetizarse según los esquemas generales mostrados en las figuras 1-5.

10 Según el esquema de síntesis en la figura 1, el éster (1) puede protegerse con el grupo TIPS y alquilarse con bromometilftalimida para dar el compuesto (3). El éster puede hidrolizarse entonces con LiOH·H₂O para dar el diácido (4) y acoplarse con 6-aminoisoquinolina usando EDC como agente de acoplamiento. La amina (6) puede conseguirse usando hidrazina que entonces puede protegerse con Boc₂O para dar (7). La desprotección del grupo hidroxilo puede llevarse a cabo con TBAF, y el acoplamiento con el ácido apropiado puede conseguirse con EDC o usando el cloruro de ácido. La desprotección de la amina puede conseguirse con HCl para dar las aminoisoquinolinamidas finales.

15 Como en la figura 1, el esquema de síntesis en la figura 2 puede comenzar protegiendo ácido 2-(4-(hidroximetil)fenil)acético como el éster metílico y el alcohol TIPS para dar E457. Este éster metílico puede alquilarse entonces con bromometilftalimida para dar el compuesto E459. El éster puede hidrolizarse con LiOH·H₂O para dar el diácido E460 y acoplarse con 6-aminoisoquinolina usando EDC como agente de acoplamiento dando el compuesto E461. La formación de la amina E462 puede conseguirse usando hidrazina que entonces puede protegerse con Boc₂O para dar E463. La desprotección del grupo hidroxilo puede llevarse a cabo con TBAF, y el acoplamiento con el ácido apropiado puede conseguirse con EDC o usando el cloruro de ácido. La desprotección de la amina puede conseguirse con HCl para dar las aminoisoquinolinamidas finales.

20 Pueden sintetizarse benzamidas usando los procedimientos explicados resumidamente en la figura 2, pero sustituyendo la aminoisoquinolina por la para-aminobenzamida de elección, tal como se muestra en el esquema de síntesis en la figura 3.

25 Los precursores de para-aminobenzamida del esquema de síntesis en la figura 3 pueden estar disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse mediante los esquemas de síntesis generales de las figuras 4-5.

30 Según la figura 4, el ácido apropiado puede convertirse en su cloruro de ácido con cloruro de oxalilo, luego hacerse reaccionar con gas amoníaco u otra amina para dar la amida. El grupo nitro puede reducirse a la anilina con hidrógeno u otro agente reductor. La anilina puede acoplarse entonces con un ácido apropiado usando procedimientos de acoplamiento convencionales tales como EDC y DMAP en piridina tal como se muestra en la figura 3.

35 Se explica resumidamente una ruta de síntesis alternativa en el esquema de síntesis de la figura 5. Según la figura 5, la anilina puede acoplarse con un ácido apropiado usando procedimientos de acoplamiento convencionales tales como EDC y DMAP en piridina. El éster puede convertirse entonces en la amida primaria correspondiente usando formamida y NaOMe en DMF o en una amida sustituida mediante calentamiento con la amina apropiada en un disolvente tal como MeOH.

Las abreviaturas usadas en los esquemas de síntesis mostrados en las figuras tienen los siguientes significados: Boc₂O es dicarbonato de di-terc-butilo, DMAP es dimetilaminopiridina, DMSO es dimetilsulfóxido, HATU es hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, LDA es diisopropilamida de litio, DMF es

dimetilformamida, THF es tetrahidrofurano y EDC es clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida.

Composiciones

- 5 Los compuestos de formulas I-VI pueden proporcionarse o formularse en una composición. Los compuestos pueden administrarse en una formulación farmacéuticamente aceptable, tal como en o con un portador farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos según la invención pueden administrarse junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, betabloqueantes, agonistas alfa, inhibidores de la anhidrasa carbónica, compuestos de tipo prostaglandina, agentes mióticos o colinérgicos, o compuestos de epinefrina.
- 10 Los betabloqueantes reducen la producción de humor acuoso. Los ejemplos incluyen levobunolol (BETAGAN®), timolol (BETIMOL®, TIMOPTIC®), betaxolol (BETOPTIC®) y metipranolol (OPTIPRANOLOL®).
- Los agonistas alfa reducen la producción de humor acuoso y aumentan el drenaje. Los ejemplos incluyen apraclonidina (IOPIDINE®) y brimonidina (ALPHAGAN®).
- 15 Los inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la producción de humor acuoso. Los ejemplos incluyen dorzolamida (TRUSOPT®) y brinzolamida (AZOPT®).
- Las prostaglandinas y los compuestos de tipo prostaglandina aumentan el flujo de salida de humor acuoso. Los ejemplos incluyen latanoprost (XALATAN®), bimatoprost (LUMIGAN®) y travoprost (TRAVATAN™).
- Los agentes mióticos o colinérgicos aumentan el flujo de salida de humor acuoso. Los ejemplos incluyen pilocarpina (ISOPTO CARPINE®, PILOPINE®) y carbachol (ISOPTO CARBACHOL®).
- 20 Los compuestos de epinefrina, tales como dipivefrina (PROPINE®), también aumentan el flujo de salida de humor acuoso.
- El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse simultánea o secuencialmente con los compuestos de la presente invención. La administración secuencial incluye administración antes o después de los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en la misma composición que los compuestos de la presente invención. En otras realizaciones, puede haber un intervalo de tiempo entre la administración del agente terapéutico adicional y los compuestos de la presente invención.
- 25 En algunas realizaciones, la administración de un agente terapéutico adicional con un compuesto de la presente invención puede permitir dosis inferiores de los otros agentes terapéuticos y/o administración a intervalos menos frecuentes.
- 30 Pueden formularse composiciones farmacéuticas para su uso según la presente invención de manera convencional usando uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los compuestos y sus solvatos y sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para la administración mediante, por ejemplo, dosificación sólida, colirio, en una formulación basada en aceite tópica, inyección, inhalación (o bien a través de la boca o bien por la nariz), implantes, o administración oral, bucal, parenteral o rectal. Pueden encontrarse generalmente técnicas y formulaciones en "Remington's Pharmaceutical Sciences", (Meade Publishing Co., Easton, Pa.). Las composiciones terapéuticas deben ser normalmente estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento.
- 35 Las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad segura y eficaz de los compuestos objeto, y un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad de un compuesto suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en el estado que va a tratarse, pero suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una razón riesgo/beneficio razonable), dentro del alcance del criterio médico fundado. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el estado particular que esté tratándose, la edad y el estado físico del paciente que esté tratándose, la gravedad del estado, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del médico responsable.
- 40 La vía por la que se administrarán los compuestos de la presente invención (componente A) y la forma de la composición dictarán el tipo de portador (componente B) que va a usarse. La composición puede estar en una variedad de formas, adecuadas, por ejemplo, para la administración sistémica (por ejemplo, oral, rectal, nasal, sublingual, bucal, implantes o parenteral) o administración tópica (por ejemplo, dérmica, pulmonar, nasal, aural, ocular, sistemas de suministro de liposomas o iontoforesis).
- 50 Los portadores para la administración sistémica comprenden normalmente al menos uno de a) diluyentes, b) lubricantes, c) aglutinantes, d) disgregantes, e) colorantes, f) aromas, g) edulcorantes, h) antioxidantes, j)

conservantes, k) deslizantes, m) disolventes, n) agentes de suspensión, o) agentes humectantes, p) tensioactivos, combinaciones de los mismos, y otros. Todos los portadores son opcionales en las composiciones sistémicas.

- 5 El constituyente a) es un diluyente. Los diluyentes adecuados para formas de dosificación sólidas incluyen azúcares tales como glucosa, lactosa, dextrosa y sacarosa; dioles tales como propilenglicol; carbonato de calcio; carbonato de sodio; alcoholes de azúcar, tales como glicerina; manitol y sorbitol. La cantidad del constituyente a) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 90%.
- 10 El constituyente b) es un lubricante. Los lubricantes adecuados para formas de dosificación sólidas se ejemplifican mediante lubricantes sólidos incluyendo sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, y sulfato de calcio; y lubricantes líquidos tales como polietilenglicol y aceites vegetales 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%.
- 15 El constituyente c) es un aglutinante. Los aglutinantes adecuados para formas de dosificación sólidas incluyen polivinilpirrolidona; silicato de aluminio y magnesio; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; gelatina; tragacanto; y celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. La cantidad del constituyente c) en la composición sistémica es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50%, y en formas de dosificación sólidas oculares de hasta el 99%.
- 20 El constituyente d) es un disgregante. Los disgregantes adecuados para formas de dosificación sólidas incluyen agar, ácido algínico y la sal de sodio del mismo, mezclas efervescentes, croscarmelosa, crospovidona, carboximetilalmidón sódico, glicolato sódico de almidón, arcillas y resinas de intercambio iónico. La cantidad del constituyente d) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10%.
- 25 El constituyente e) para formas de dosificación sólidas es un colorante tal como una materia colorante FD&C. Cuando se usa, la cantidad del constituyente e) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,1%.
- El constituyente f) para formas de dosificación sólidas es un aroma tal como mentol, menta piperita y aromas frutales. La cantidad del constituyente f), cuando se usa, en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,0%.
- 30 El constituyente g) para formas de dosificación sólidas es un edulcorante tal como aspartamo y sacarina. La cantidad del constituyente g) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 1%.
- 35 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%.
- 40 El constituyente k) para formas de dosificación sólidas es un deslizante tal como dióxido de silicio. La cantidad del constituyente k) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5%.
- 45 El constituyente m) es un disolvente, tal como agua, solución salina isotónica, oleato de etilo, glicerina, aceites de ricino hidroxilados, alcoholes tales como etanol y disoluciones tamponadas con fosfato. La cantidad del constituyente m) en la composición sistémica o tópica es normalmente de desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 100%.
- El constituyente n) es un agente de suspensión. Los agentes de suspensión adecuados incluyen AVICEL® 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%.
- 50 El constituyente o) es un tensioactivo tal como lecitina, Polysorbate 80 y laurilsulfato de sodio, y los TWEEN® de Atlas Powder Company de Wilmington, Del. Los tensioactivos adecuados incluyen los dados a conocer en el C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, págs. 587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed. 1975, págs. 335-337; y McCutcheon's Volumen 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, Edición para Norteamérica, págs. 236-239. La cantidad del constituyente o) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%.

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

5 Las composiciones para la administración parenteral comprenden normalmente A) del 0,1 al 10% de los compuestos de la presente invención y B) del 90 a aproximadamente el 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.

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

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

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

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

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

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

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

50 En una realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran tópicamente. Las composiciones tópicas que pueden aplicarse localmente a los ojos pueden estar en cualquier forma conocida en la técnica, cuyos ejemplos no limitativos incluyen sólidos, gotas líquidas, gotas gelificables, aerosoles, pomadas o una

unidad de liberación sostenida o no sostenida colocada en el fondo del saco conjuntival del ojo u otra ubicación apropiada.

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

La cantidad del portador empleado junto con el componente A es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de composición para la administración por dosis unitaria del medicamento. Se describen técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación útiles en los métodos de esta invención en las siguientes referencias: Modern 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 comprender un único constituyente o una combinación de dos o más constituyentes. En las composiciones tópicas, el componente B comprende un portador tópico. Los portadores tópicos adecuados comprenden uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales, alcoholes simétricos, gel de Aloe vera, alantoína, glicerina, aceites con vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, miristil-propionato de PPG-2, dimetil-isosorbida, aceite de ricino, combinaciones de los mismos y similares. Más particularmente, los portadores para aplicaciones cutáneas incluyen propilenglicol, dimetil-isosorbida y agua, e incluso más particularmente, solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales y alcoholes simétricos.

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.

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

El constituyente r) es un propelente. La cantidad del constituyente r) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 95%. Los propelentes adecuados incluyen propano, butano, isobutano, dimetil éter, dióxido de carbono, óxido nitroso y combinaciones de los mismos.

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

El constituyente t) es un humectante. La cantidad del constituyente t) en la composición tópica es normalmente 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. Humectantes específicos incluyen glicerina.

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

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

El constituyente w) es una fragancia. La cantidad del constituyente w) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 0,5%, particularmente, de aproximadamente el 0,001% a

aproximadamente el 0,1%. Para aplicaciones oculares, normalmente no se usa una fragancia.

El constituyente x) es un pigmento. Los pigmentos adecuados para aplicaciones cutáneas incluyen pigmentos inorgánicos, pigmentos de laca orgánicos, pigmentos nacarados y mezclas de los mismos. Los pigmentos inorgánicos útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en dióxido de titanio de tipo rutilo o anatasa, codificados en el Índice de Color con la referencia CI 77.891; óxidos de hierro negros, amarillos, rojos y marrones, codificados con las referencias CI 77.499, 77.492 y 77.491; violeta de manganeso (CI 77.742); azul ultramarino (CI 77.007); óxido de cromo (CI 77.288); hidrato de cromo (CI 77.289); y azul férrico (CI 77.510) y mezclas de los mismos.

Las lacas y los pigmentos orgánicos útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en rojo D&C n.º 19 (CI 45.170), rojo D&C n.º 9 (CI 15.585), rojo D&C n.º 21 (CI 45.380), naranja D&C n.º 4 (CI 15.510), naranja D&C n.º 5 (CI 45.370), rojo D&C n.º 27 (CI 45.410), rojo D&C n.º 13 (CI 15.630), rojo D&C n.º 7 (CI 15.850), rojo D&C n.º 6 (CI 15.850), amarillo D&C n.º 5 (CI 19.140), rojo D&C n.º 36 (CI 12.085), naranja D&C n.º 10 (CI 45.425), amarillo D&C n.º 6 (CI 15.985), rojo D&C n.º 30 (CI 73.360), rojo D&C n.º 3 (CI 45.430), la materia colorante o las lacas basadas en carmín de cochinilla (CI 75.570) y mezclas de los mismos.

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

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

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

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

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

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

Métodos de uso

Los compuestos según las fórmulas I-VI y las composiciones que los incluyen pueden tener actividad inhibitoria de cinasas y por tanto pueden ser útiles en influir o inhibir la acción de cinasas, y en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o estados influidos por cinasas. Como mínimo, pueden tener actividad de NET y esto puede ser útil para influir la acción de NET. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos que pueden comprender la administración de una composición que comprende un ligando específico que interacciona fuertemente con una cinasa, específicamente y como mínimo una cinasa rho, y que también interacciona con proteínas transportadoras de monoamina (MAT), específicamente y como mínimo con proteínas NET.

Según determinadas realizaciones, se proporcionan métodos de influencia y/o inhibición de la acción de una cinasa en una célula o medio. En determinadas realizaciones, se proporcionan métodos de influencia y/o inhibición de NET en una célula o medio. Una célula puede estar *in vitro*, en un organismo *in vivo*, o en un organismo vivo *in vivo*. Un medio puede incluir un medio de ensayo. Los métodos pueden comprender aplicar a un medio o poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI. Los métodos pueden comprender aplicar a un medio o poner en contacto una célula con una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cinasa inhibida puede ser una cinasa rho.

Según determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad, trastorno o estado. Los métodos pueden comprender la administración a un sujeto de un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI. Los métodos pueden comprender la administración a un sujeto de una composición que comprende un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las enfermedades, trastornos o estados pueden incluir cualquiera de las enfermedades o estados asociados con actividad cinasa o enfermedades o estados afectados por cinasas. Por ejemplo, la enfermedad puede seleccionarse del grupo que consiste en enfermedad ocular incluyendo glaucoma y enfermedades de la retina tales como AMD húmeda, AMD seca (inflamación) y DME, trastorno óseo incluyendo osteoporosis, enfermedad vascular incluyendo vasoespasmo cerebral, vasoespasmo coronario, hipertensión, hipertensión pulmonar, síndrome de muerte súbita, angina de pecho, infarto de miocardio, reestenosis, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular hipertensiva, insuficiencia cardíaca, vasculopatía de aloinjerto cardíaco, enfermedad de injerto venoso, enfermedad pulmonar incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma, trastorno neurológico incluyendo lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y dolor neuropático, trastornos neovasculares y cáncer, obesidad, y disfunción eréctil. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en la disminución de la presión intraocular. Por tanto, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de glaucoma. La vía de administración preferida para tratar el glaucoma es la vía tópica.

En aspectos adicionales, la invención proporciona métodos de modulación de la actividad cinasa, comprendiendo los métodos poner en contacto una célula con un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI tal como se describió anteriormente, en una cantidad eficaz para modular la actividad cinasa.

En aspectos adicionales, la invención proporciona métodos de reducción de la presión intraocular, comprendiendo los métodos poner en contacto una célula con un compuesto según la fórmula I, II, III, IV, V o VI tal como se describió anteriormente, en una cantidad eficaz para reducir la presión intraocular.

El intervalo de dosificación del compuesto para la administración sistémica es de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día. Las dosificaciones transdérmicas se diseñarán para lograr niveles en plasma o suero similares, basándose en técnicas conocidas por los expertos en la técnica de farmacocinética y formulaciones transdérmicas. Se espera que los niveles en plasma para la administración sistémica estén en el intervalo de 0,1 a 1000 ng/ml, más preferiblemente desde 0,5 hasta 500 ng/ml y lo más preferiblemente desde 1 hasta 100 ng/ml. Aunque estas dosificaciones se basan en una tasa de administración diaria, también pueden usarse dosificaciones acumuladas semanal o mensualmente para calcular los requisitos clínicos.

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

La invención se explicará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos ilustrativos que se considera que no son limitativos.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

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

A menos que se indique lo contrario, se realizó purificación mediante HPLC, cuando fue apropiado, redisolviendo el compuesto en un pequeño volumen de DMSO y filtrando a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (disco de nailon). Entonces se purificó la disolución usando, por ejemplo, una columna Varian Dynamax HPLC de 50 mm con Microsorb Guard-8 C₈ de 21,4 mm. Se seleccionó una mezcla de elución inicial típica del 40-80% de MeOH:H₂O como apropiada para el compuesto objetivo. Se mantuvo este gradiente inicial durante 0,5 min, luego se aumentó hasta el 100% de MeOH:0% de H₂O a lo largo de 5 min. Se mantuvo el 100% de MeOH durante 2 min más antes de volver a reequilibrar al gradiente de partida inicial. Un tiempo de ejecución total típico fue de 8 min. Se analizaron las fracciones resultantes, se combinaron según fuera apropiado y luego se evaporaron para proporcionar material purificado.

Se registraron espectros de resonancia magnética de protón (¹H-RMN) en un espectrómetro de (¹H)-RMN Varian INOVA a 600 MHz, un espectrómetro de (¹H)-RMN Varian INOVA a 500 MHz, un espectrómetro de (¹H)-RMN Varian Mercury a 300 MHz o un espectrómetro de (¹H)-RMN Varian Mercury a 200 MHz. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados. Aunque se notifican desplazamientos químicos en ppm a campo bajo con respecto a tetrametilsilano, se proporcionan como referencia al pico de protón residual del pico de disolvente respectivo para ¹H-RMN. Las constantes de acoplamiento entre protones se notifican en hercios (Hz).

Se obtuvieron espectros de CL-EM analítica usando un instrumento Waters ZQ MS ESI con un detector de UV de

longitud de onda dual 2487 y Alliance 2695 HPLC. Se analizaron los espectros a 254 y 230 nm. Se hicieron pasar las muestras a través de una columna Waters Symmetry C18 de 4,6x75 mm, 3,5 μm con o sin una precolumna (3,9 x 20 mm, 5 μm). Se hicieron pasar gradientes con fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O y fase móvil B: ACN con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Dos gradientes servirán de ilustración:

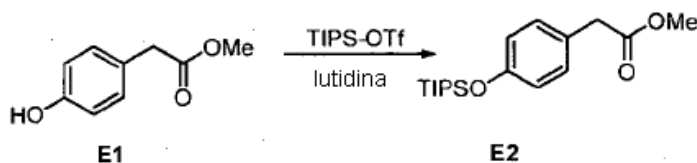
Gradiente A			Gradiente B		
Tiempo	% de A	% de B	Tiempo	% de A	% de B
0,00	80,0	20,0	0,00	95,0	20,0
1,00	80,0	20,0	1,00	9,0	25,0
6,00	25,0	75,0	6,00	40,0	75,0
7,00	5,0	95,0	7,00	5,0	95,0
8,00	5,0	95,0	8,00	5,0	95,0
9,00	80,0	20,0	9,00	95,0	20,0
12,00	80,0	20,0	12,00	95,0	20,0

- 5 Las configuraciones para la sonda de EM fueron una tensión de cono a 38 mV y una temperatura de desolvatación a 250°C. A continuación se indica cualquier variación en estos métodos.

Las siguientes preparaciones ilustran procedimientos para la preparación de productos intermedios y métodos para la preparación de derivados de amino-isoquinolin-amida o derivados de benzamida sustituidos.

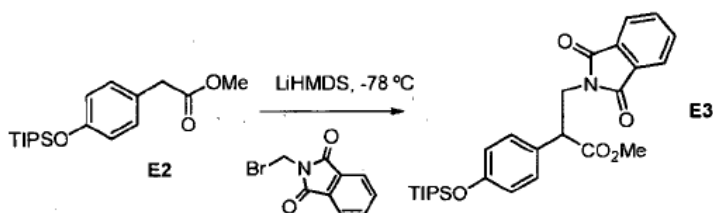
Ejemplos 1-12

- 10 Pueden sintetizarse los compuestos E1-E12 según el esquema mostrado en la figura 1 y la figura 6. Por ejemplo, se sintetizó 2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)acetato de metilo (E2) a partir de E1 según lo siguiente:



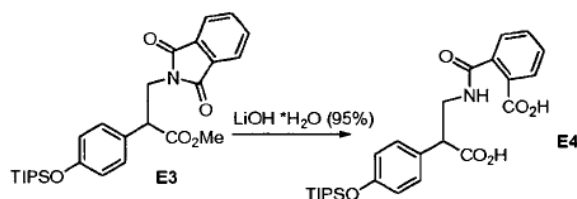
- 15 A 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (E1) en CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió 2,6-lutidina y TIPS-OTf. Se retiró el baño de hielo y se permitió que se calentase la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó. Tras 4 h, se vertió la disolución en NH₄Cl_(sat) y CH₂Cl₂ y se extrajo además la fase orgánica con NH₄Cl_(sat). Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (EtOAc al 0-15%/hexanos) dio 2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)acetato de metilo (E2) puro.

Se preparó 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)propanoato de metilo (E3) a partir de E2 según lo siguiente:



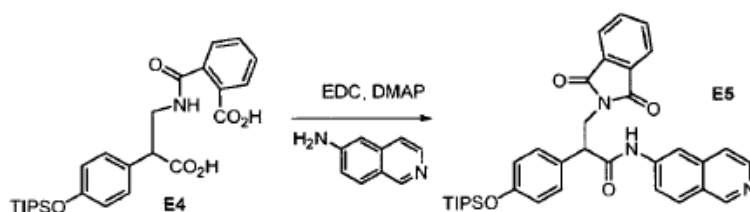
- 20 A una disolución de LiHMDS en THF enfriado hasta -78°C se le añadió una disolución enfriada (aproximadamente a -78°C) de 2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)acetato de metilo (E2) en THF mediante jeringa. Se agitó la disolución a -78°C durante 30 min. Se añadió bromo-metil-ftalimida directamente al anión, y se retiró inmediatamente la disolución del baño a -78°C y se colocó en un baño de hielo y se agitó durante 2 h. Entonces se vertió la reacción en NH₄Cl_(sat) y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna con EtOAc al 0-20%/hexanos dio 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)propanoato de metilo (E3) puro.

- 25 Se preparó ácido 2-(2-carboxi-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)etilcarbamoil)benzoico (E4) a partir de E3 según lo siguiente:



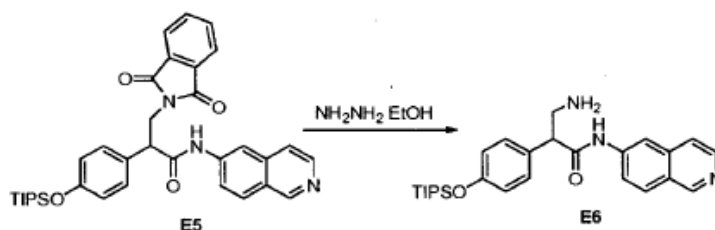
5 A 3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)propanoato de metilo (E3) en THF/H₂O se le añadió LiOH·H₂O, y se agitó la disolución durante 1,5 h o hasta que la conversión en el producto era visible mediante CL-EM. Entonces se vertió la disolución en EtOAc/NH₄Cl_(sat)/HCl 1 N (3:1), y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron, se evaporaron y se secaron para dar ácido 2-(2-carboxi-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)etilcarbamoil)benzoico (E4) en bruto.

Se preparó 3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(triisopropilsililoxifenil)propanamida (E5) a partir de E4 según lo siguiente:



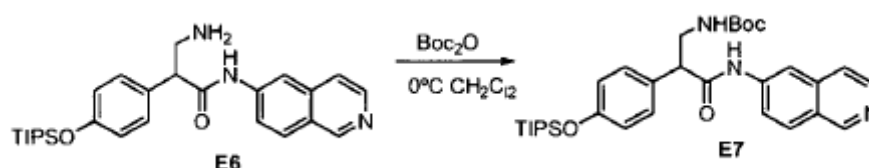
10 A ácido 2-(2-carboxi-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)etilcarbamoil)benzoico (E4) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina, y se purgó la disolución con N₂, se tapó y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en EtOAc/NaHCO_{3(sat)} y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ dio 3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(triisopropilsililoxifenil)propanamida (E5) pura.

15 Se preparó 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)propanamida (E6) a partir de E5 según lo siguiente:



20 A 3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(triisopropilsililoxifenil)propanamida (E5) en EtOH se le añadió NH₂-NH₂, y se puso la disolución a reflujo durante 1,2 h-2 h. Se filtraron los sólidos y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna con NH₃ 2 N-MeOH al 5%/CH₂Cl₂ dio 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)propanamida (E6) pura.

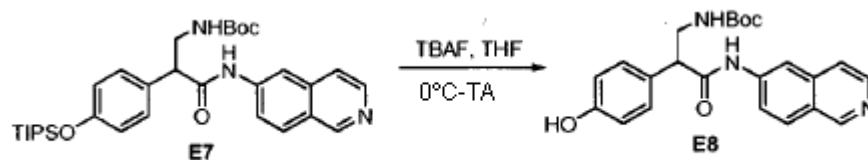
Se preparó 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E7) a partir de E6 según lo siguiente:



25 A 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)propanamida (E6) en CH₂Cl₂ (7,3 ml) a 0°C se le añadió una disolución de Boc₂O en CH₂Cl₂ también enfriada hasta 0°C antes de la adición. Se agitó la disolución durante 30 min a 0°C y se añadió Boc₂O adicional, y se agitó la disolución durante 30 min más, luego se vertió en CH₂Cl₂/NaHCO_{3(sat)}. Se extrajeron además las fases acuosas con CH₂Cl₂, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se

evaporaron. La cromatografía en columna (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) dio 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-(trisisopropilsililo)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E7) puro.

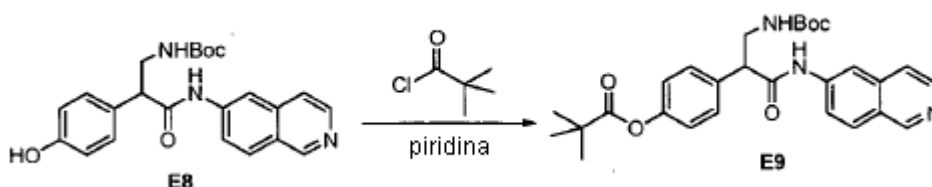
Se preparó 2-(4-hidroxifenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E8) a partir de E7 según lo siguiente:



5

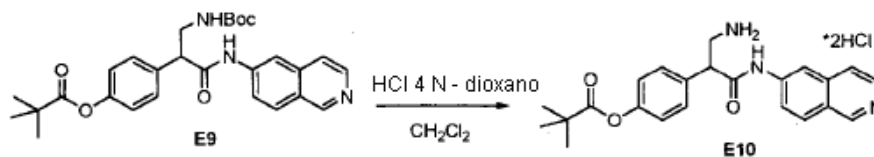
A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-(trisisopropilsililo)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E7) en THF a 0°C se le añadió TBAF, y se agitó la disolución durante 45 min a 0°C. Se vertió el compuesto en EtOAc y se lavó con NH₄Cl_(sat), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna con MeOH al 6%/CH₂Cl₂ dio 2-(4-hidroxifenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E8) puro.

10 Se preparó pivalato de 4-(3-terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E9) a partir de E8 según lo siguiente:



15 A 2-(4-hidroxifenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E8) en piridina se le añadió cloruro de pivaloilo, y se agitó la disolución durante 2 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ dio pivalato de 4-(3-terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E9) puro.

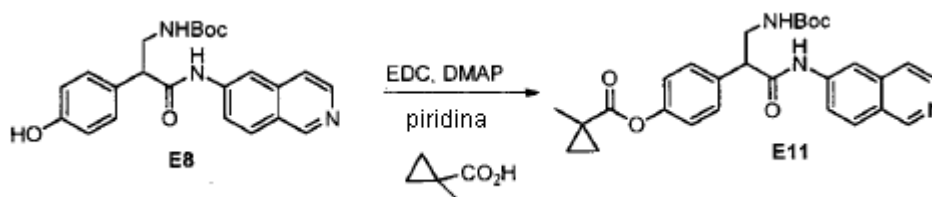
Se preparó pivalato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E10) a partir de E9 según lo siguiente:



20

A pivalato de 4-(3-terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E9) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar pivalato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E10) puro.

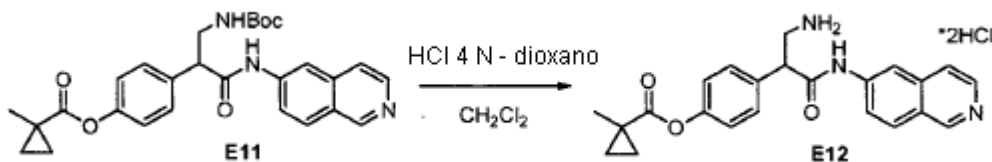
25 Se preparó 1-metilciclopropanocarboxilato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E11) a partir de E8 según lo siguiente:



A 2-(4-hidroxifenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E8) en piridina se le añadió EDC, DMAP y ácido 1-metilciclopropanocarboxílico, y se purgó la disolución con N₂, se tapó y se agitó durante la noche.

Se vertió la mezcla en EtOAc/NaHCO_{3(sat)} y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ dio 1-metilciclopropanocarboxilato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E11) puro.

- 5 Se preparó diclorhidrato de 1-metilciclopropanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E12) a partir de E11 según lo siguiente:


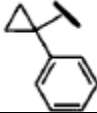


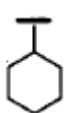


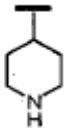
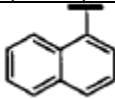
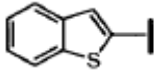


- 10 A 1-metilciclopropanocarboxilato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E11) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 1-metilciclopropanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo (E12) puro.

Ejemplos 13-122

- 15 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 2-12 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos E13-E91 y pudieron sintetizarse E92-E122, tal como se muestra en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Compuestos E13-E91.

Ejemplo	R ₂	R ₁
10	H	-i-Pr
12	H	
13	H	Me
14	H	t-Bu
15	H	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃
16	H	-(CH ₂) ₆ CH ₃
17	H	
18	H	
19	H	
20	H	

21	H	
22	H	Ph
23	H	2-MePh
24	H	3-MePh
25	H	4-MePh
26	H	2,3-diMePh
27	H	2,4-diMePh
28	H	2,5-diMePh
29	H	3,4-diMePh
30	H	3,5-diMePh
31	H	2-F-Ph
32	H	3-F-Ph
33	H	4-F-Ph
34	H	2-Me, 3-F-Ph
35	H	2-Me, 4-F-Ph
36	H	2-Me, 5-F-Ph
37	H	4-t-BuPh
38	H	2-MeOPh
39	H	4-MeOPh
40	H	2,4-diMeOPh
41	H	2-MeO, 4-MePh
42	H	2-MeO-5-MePh
43	H	3,4-O-CH ₂ -O-Ph
44	H	3-PhOPh
45	H	-CH ₂ -2-MeOPh
46	H	2-NH ₂ -Ph
47	H	3-NH ₂ -Ph
48	H	4-NH ₂ -Ph
49	H	3-N(Me ₂)-Ph
50	H	4-N(Me ₂)-Ph
51	H	2-CN-Ph
52	H	4-CN-Ph
53	H	4-(CH ₂ NH ₂)-Ph
54	H	2-CF ₃ -Ph
55	H	2-piridilo
56	H	3-piridilo
57	H	4-piridilo
58	H	2-Me-3-piridilo
59	H	2-Ph-Ph
60	H	3-(COPh)-Ph
61	H	
62	H	
63	H	-CH ₂ NH ₂
64	H	-CH(Ph)CH ₂ NH ₂
65	H	
66	H	

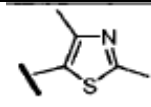
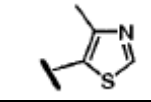
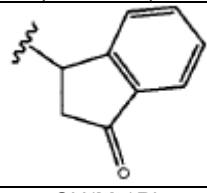
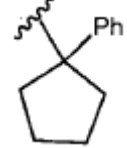
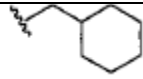
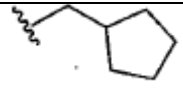
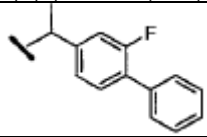
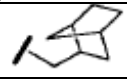
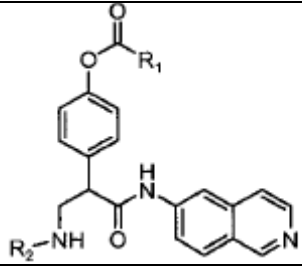
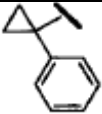

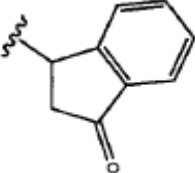
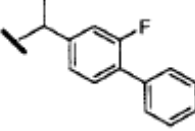
67	H	
68	H	
69	H	-Bn
70	H	4-(CH ₂ NMe ₂)-Ph
71	H	
72	H	-CH(Me)Ph
73	H	-CH ₂ -3,4-diMeOPh
74	H	-CH ₂ CH ₂ Ph
75	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph
76	H	-CH ₂ -2-MePh
77	H	-CH ₂ -3-MePh
78	H	-CH ₂ -4-MePh
79	H	
80	H	
81	H	
82	H	-CH ₂ -4-FPh
83	H	-CH ₂ CO ₂ tBu
84	H	-CH ₂ EtPh
85	H	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃
86	H	-(CH ₂) ₇ (Z)CH=CH(CH ₂) ₇ CH ₃
87	H	
88	H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me
89	H	-(E)CH=CHCO ₂ Me
90	H	
91	H	-3-MeOPh

Tabla 2. Compuestos E92-E122.

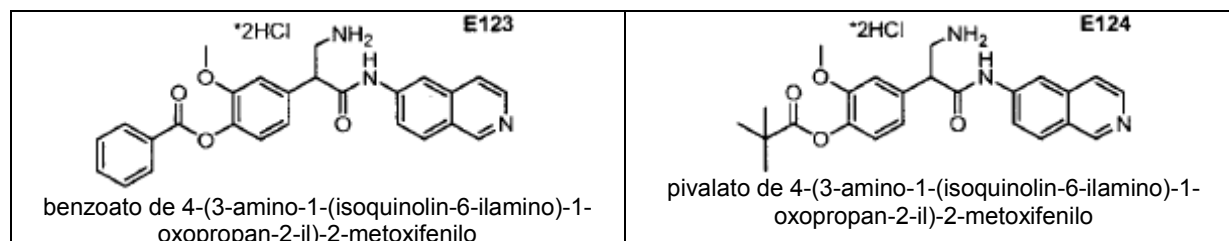
		
Ejemplo	R ₂	R ₁
92	Me	Me

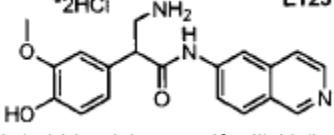
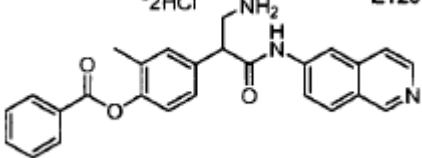
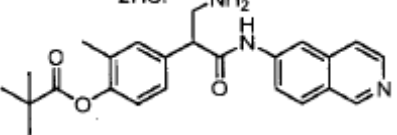
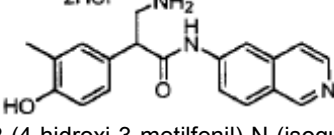
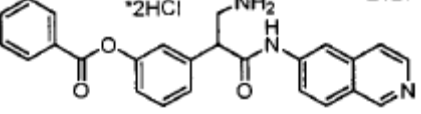
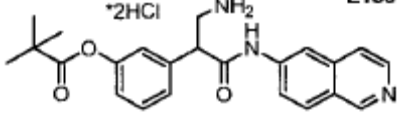
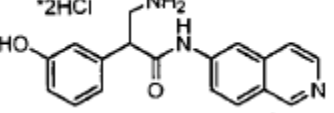
93	Me	
94	Me	
95	Me	Ph
96	Me	2-MePh
97	Et	2,5-diMePh
98	Et	3,4-diMePh
99	Et	2-Me, 3-F-Ph
100	Et	2-Me, 4-F-Ph
101	Propilo	2-MeOPh
102	Et	2,4-diMeOPh
103	Me	3,4-O-CH ₂ -O-
104	Alilo	2-NH ₂ -Ph
105	Alilo	3-NH ₂ -Ph
106	H	-CH ₂ NH ₂
107	Me	-CH(Ph)CH ₂ NH ₂
108	Propilo	-CH(Ph)CH ₂ NH ₂
109	Et	-CH(Ph)CH ₂ NH ₂
110	Me	Bn
111	Et	Bn
112	Alilo	Bn
113	Me	
114	Me	-CH(Me)Ph
115	Et	-CH(Me)Ph
116	Propilo	-CH(Me)Ph
117	Me	-CH ₂ CH ₂ Ph
118	Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph
119	Me	-CH ₂ -2-MePh
120	Me	-CH ₂ -3-MePh
121	Me	-CH(Et)Ph
122	Me	

Ejemplos 123-131

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 2-12 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos E123-E131, mostrados en la tabla 3.

5 Tabla 3. Compuestos E123-E131.

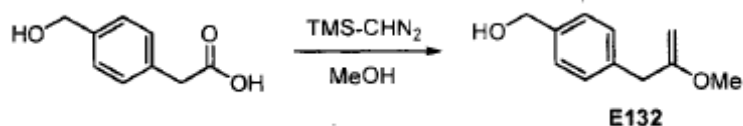


 <p>E125 3-amino-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida</p>	 <p>E126 benzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-metifenilo</p>
 <p>E127 pivalato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-metifenilo</p>	 <p>E128 3-amino-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida</p>
 <p>E129 benzoato de 3-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo</p>	 <p>E130 pivalato de 3-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo</p>
 <p>E131 3-amino-2-(3-hidroxifenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida</p>	

Ejemplos 132-139

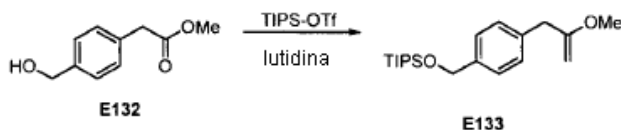
Se prepararon los compuestos E132-E139 según el esquema en la figura 7.

Se preparó 2-(4-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (E132) según lo siguiente:



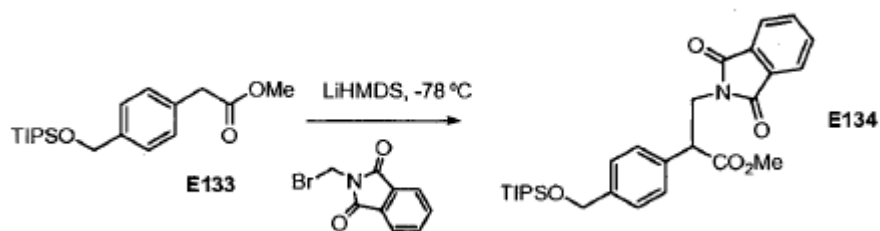
- 5 A ácido 2-(4-(hidroximetil)fenil)acético en MeOH a 0°C se le añadió TMS-CHN₂. Se agitó la disolución durante 3 h, luego se extinguió con unas cuantas gotas de AcOH. Se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 3-15%/hex.) dio 2-(4-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (E132) puro.

Se preparó 2-(4-((triisopropilsililo)metil)fenil)acetato de metilo (E133) a partir de E132 según lo siguiente:



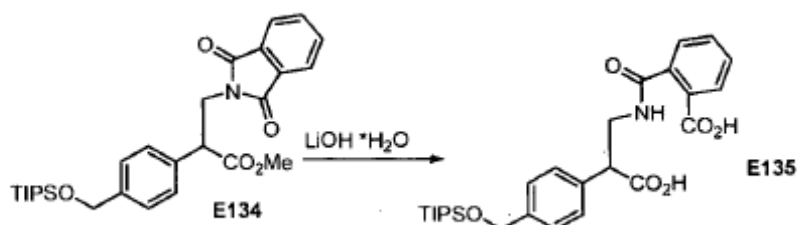
- 10 A 2-(4-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (E132) en CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió 2,6-lutidina y TIPS-OTf. Se retiró el baño de hielo y se permitió que se calentase la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó. Tras 4 h se vertió la disolución en NH₄Cl_(sat) y CH₂Cl₂ y se extrajo además la fase orgánica con NH₄Cl_(sat). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-15%/hexanos) dio 2-(4-((triisopropilsililo)metil)fenil)acetato de metilo (E133) puro.

- 15 Se preparó 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(4-((triisopropilsililo)metil)fenil)propanoato de metilo (E134) a partir de E133 según lo siguiente:



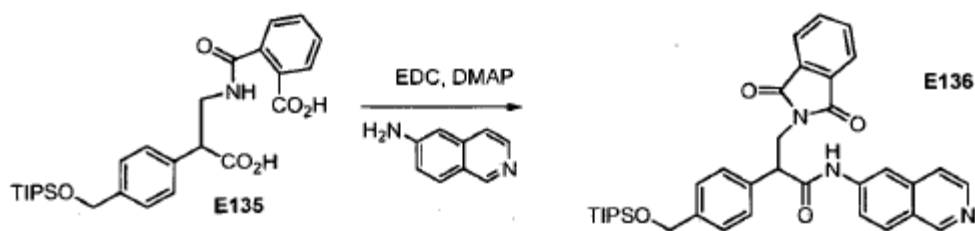
5 A una disolución de LiHMDS en THF enfriado hasta -78°C se le añadió una disolución enfriada (-78°C) de 2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)acetato de metilo (E133) en THF mediante jeringa. Se agitó la disolución a -78°C durante 30 min. Se añadió bromo-metil-ftalimida directamente al anión y se agitó la disolución durante 2 h a -78°C . Entonces se vertió la reacción en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-20%/hexanos) dio 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)propanoato de metilo (E134) puro.

Se preparó ácido 2-(2-carboxi-2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)etilcarbamoil)benzoico (E135) a partir de E134 según lo siguiente:



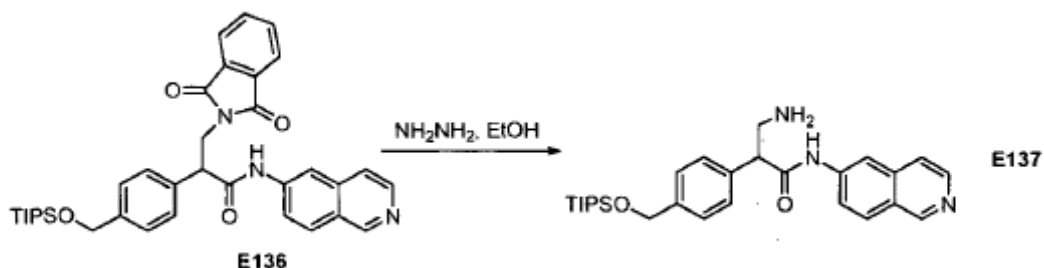
10 A 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)propanoato de metilo (E134) en THF/ H_2O se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, y se agitó la disolución durante 1,5 h o hasta que la conversión en el producto era visible mediante CL-EM. Entonces se vertió la disolución en EtOAc/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ / HCl 1 N (3:1) y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 2-(2-carboxi-2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)etilcarbamoil)benzoico (E135) en bruto.

15 Se preparó 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)propanamida (E136) a partir de E135 según lo siguiente:



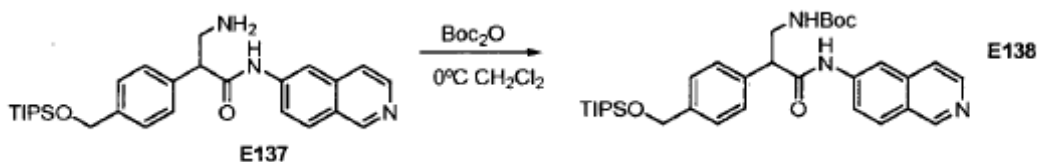
20 A ácido 2-(2-carboxi-2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)etilcarbamoil)benzoico (E135) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina y se purgó la disolución con N_2 , se tapó y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en EtOAc/ $\text{NaHCO}_3_{(\text{sat})}$ y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 5%/CH $_2$ Cl $_2$) dio 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)propanamida (E136) pura.

25 Se preparó 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-((trioisopropilsililo)metil)fenil)propanamida (E137) a partir de E136 según lo siguiente:



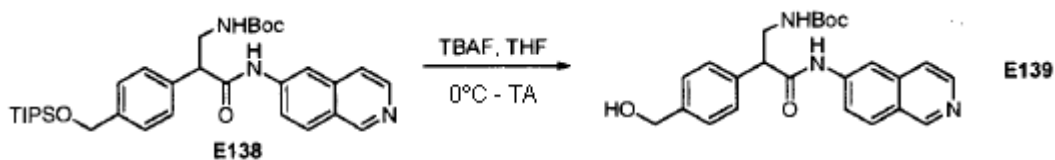
5 A 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-((triisopropilsililoxi)metil)fenil)propanamida (E136) en EtOH se le añadió $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ y se puso la disolución a reflujo durante 1,2-2 h. Se filtraron los sólidos y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna (SiO_2 , NH_3 2 N-MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-((triisopropilsililoxi)metil)fenil)propanamida (E137) pura.

Se preparó 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-((triisopropilsililoxi)metil)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E138) a partir de E137 según lo siguiente:



10 A 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-((triisopropilsililoxi)metil)fenil)propanamida (E137) en CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió una disolución de Boc₂O en CH₂Cl₂ también enfriada hasta 0°C antes de la adición. Se agitó la disolución durante 30 min a 0°C y se añadió Boc₂O adicional y se agitó la disolución durante 30 min más, luego se vertió en CH₂Cl₂/NaHCO₃(sat). Se extrajeron además las fases acuosas con CH₂Cl₂, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 3%/CH₂Cl₂) dio 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-((triisopropilsililoxi)metil)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E138).

15 2-(4-(Hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E139).

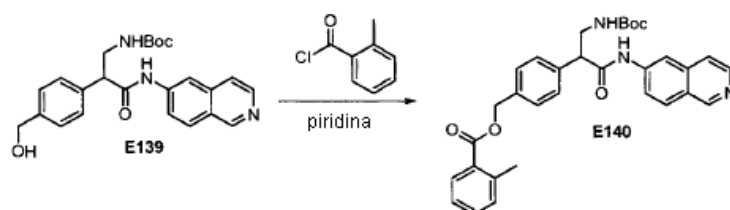


20 A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-((triisopropilsililoxi)metil)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E138) en THF a 0°C se le añadió TBAF, y se agitó la disolución durante 45 min a 0°C. Se vertió el compuesto en EtOAc y se lavó con NH₄Cl(sat), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 6%/CH₂Cl₂) dio 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E139) puro.

Ejemplos 140-143

Se prepararon los compuestos E140-E143 según el esquema en la figura 8.

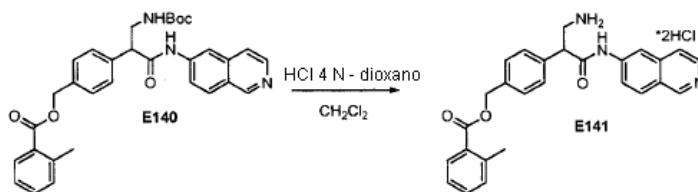
Se preparó 2-metilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E140) a partir de E139 según lo siguiente:



25

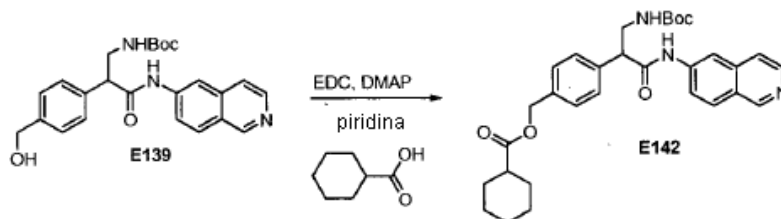
5 A 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E139) en piridina se le añadió cloruro de 2-metilbenzoílo y se agitó la disolución durante 2 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 5%/ CH_2Cl_2) dio 2-metilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E140) puro.

Se preparó diclorhidrato de 2-metilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E141) a partir de E140 según lo siguiente:



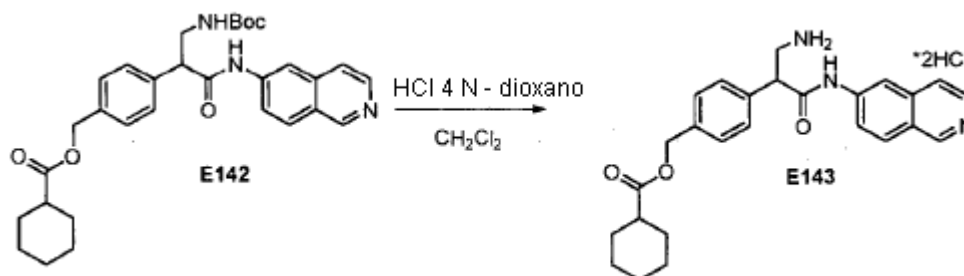
10 A 2-metilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E140) en CH_2Cl_2 se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 2-metilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E141) puro.

Se preparó ciclohexanocarboxilato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E142) a partir de E139 según lo siguiente:



15 A 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E139) en piridina se le añadió EDC, DMAP y ácido ciclohexanocarboxílico, y se purgó la disolución con N_2 , se tapó y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en EtOAc/ $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 5%/ CH_2Cl_2) dio ciclohexanocarboxilato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E142) puro.

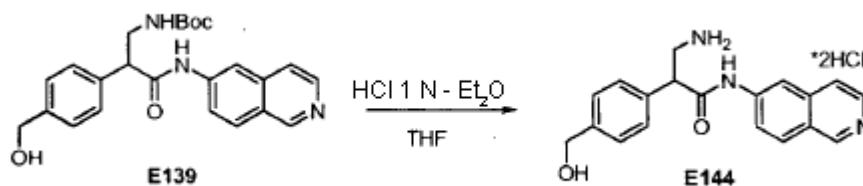
20 Se preparó diclorhidrato de ciclohexanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E143) a partir de E142 según lo siguiente:



25 A ciclohexanocarboxilato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E142) en CH_2Cl_2 se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de ciclohexanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E143) puro.

Ejemplo 144

30 Se preparó diclorhidrato de 3-amino-2-(4-(hidroximetil)fenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E144) a partir de E139 según lo siguiente:

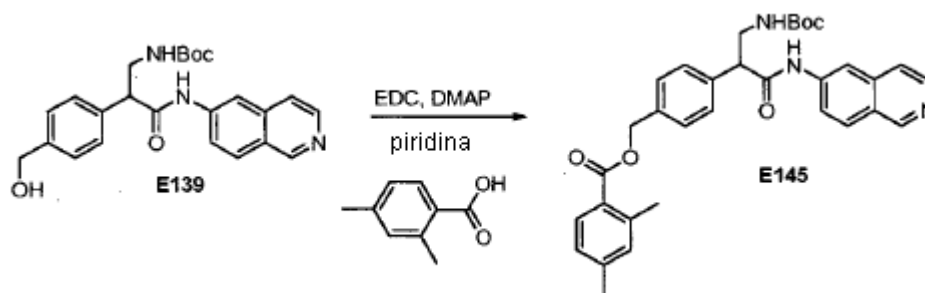


- 5 A 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E139) en THF y agua y enfriado hasta 0°C se le añadió HCl (1 N en Et₂O). Tras 30 min, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución durante 48 h. Se añadió NH₃ 2 M en MeOH. Se evaporaron los disolventes y se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (SiO₂, (NH₃ 2 M en MeOH) al 0-5-10%/CH₂Cl₂). Se disolvió el compuesto en DCM/MeOH y se añadió HCl 1 N en Et₂O. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 3-amino-2-(4-(hidroximetil)fenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E144) puro.

Ejemplos 145-148

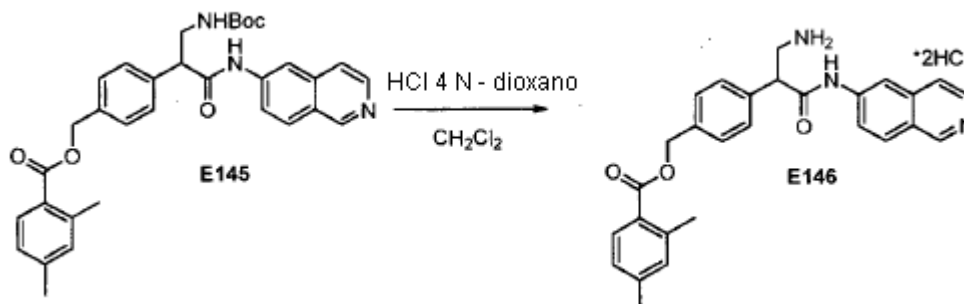
Se prepararon los compuestos E145-E148 según el esquema en la figura 9.

- 10 Se preparó 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E145) a partir de E139 según lo siguiente:



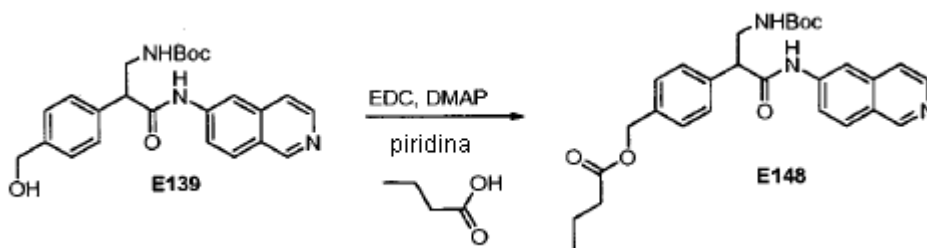
- 15 A ácido 2,4-dimetilbenzoico en piridina se le añadió EDC, DMAP y 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E139), y se tapó la disolución y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en EtOAc/NaHCO_{3(sat)} y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂) dio 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E145) puro.

Se preparó diclorhidrato de 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E146) a partir de E145 según lo siguiente:



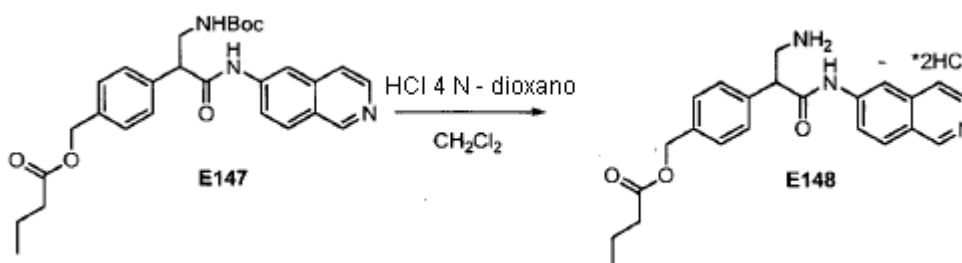
- 20 A 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E145) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E146) puro.

- 25 Se preparó butirato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E148) a partir de E139 según lo siguiente:



- 5 A ácido butírico en piridina se le añadió EDC, DMAP y 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E139), y se tapó la disolución y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en EtOAc/ $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-5%/ CH_2Cl_2) dio butirato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E148) puro.

Se preparó diclorhidrato de butirato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E148) a partir de E147 según lo siguiente:



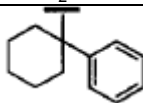

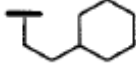

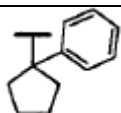
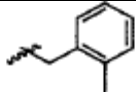
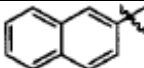

- 10 A butirato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E147) en CH_2Cl_2 se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de butirato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E148) puro.

Ejemplos 149-175

- 15 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 140-143 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos E149-E175, mostrados en la tabla 4.

Tabla 4. Compuestos E149-E175.

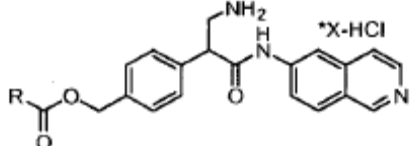
Ejemplo	R
149	
150	-iPr
151	-tBu
152	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
153	
154	
155	
156	-Ph

157	-Bn
158	-CH ₂ CH ₂ Ph
159	-CH ₂ -OPh
160	
161	3,5-diMePh
162	
163	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃
164	
165	3-MeOPh
166	4-MeOPh
167	2,4-diOMePh
168	3,4-O-CH ₂ -O-Ph
169	
170	-CHPH ₂
171	2-Ph-Ph
172	
173	
174	
175	

Ejemplos 176-196

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 140-143 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pudieron prepararse los compuestos E176-E196, mostrados en la tabla 5.

5 Tabla 5. Compuestos E176-E196.

	
Ejemplo	R
176	2-MeOPh
177	4-NHMePh
178	4-NMe ₂ Ph
179	4-OEtPh
180	3-MePh
181	4-MePh
182	2,3-diMePh
183	2,6-MePh
184	3,4-MePh

185	
186	2-CIPh
187	3-CIPh
188	4-CIPh
189	2-FPh
190	3-FPh
191	4-FPh
192	2,4-diCIPh
193	2,4-diFPh
194	
195	
196	

Ejemplo 197

5 Se prepararon 2,4-dimetilbenzoato de (S)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E145-S) y 2,4-dimetilbenzoato de (R)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E145-R) a partir de E145 según el esquema en la figura 10. Se disolvió 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo en metanol y se separaron los enantiómeros R y S mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna Chiralpak AS-H, eluyente: el 18,8% de MeOH, el 0,2% de dimetiletilamina, el 80% de CO₂). Entonces se purificaron cada uno de los enantiómeros mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂). El exceso enantiomérico para cada enantiómero fue >98%.

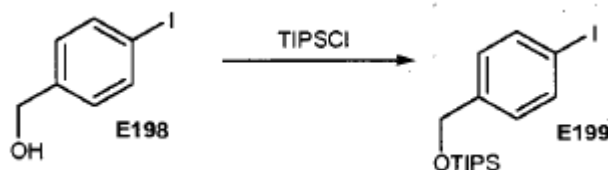
10 Se preparó diclorhidrato de 2,4-dimetilbenzoato de (S)-4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E197-S) a partir de E145-S según el esquema en la figura 6. A 2,4-dimetilbenzoato de (S)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E145-S) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 2,4-dimetilbenzoato de (S)-4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E197-S) puro. El análisis mediante HPLC quiral (Chiralpak AS-H, eluyente: EtOH:H₂O:dietilamina 90:10:0,1) mostró un exceso enantiomérico de >98%.

20 Se preparó diclorhidrato de 2,4-dimetilbenzoato de (R)-4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E197-R) a partir de E145-R según el esquema en la figura 6. A 2,4-dimetilbenzoato de (S)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E145-R) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 2,4-dimetilbenzoato de (R)-4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E197-R) puro. El análisis mediante HPLC quiral (Chiralpak AS-H, eluyente: EtOH:H₂O:dietilamina 90:10:0,1) mostró un exceso enantiomérico de >98%.

Ejemplos 198-203

25 Se prepararon los compuestos E199-E203 según el esquema en la figura 11.

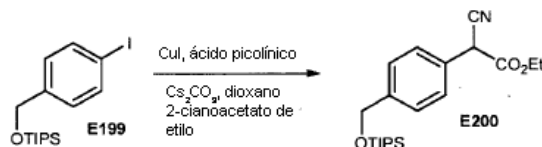
Se preparó (4-yodobenciloxi)trisisopropilsilano (E199) a partir de E198 según lo siguiente:



A una disolución de (4-yodofenil)metanol (E198) e imidazol en CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió gota a gota TIPSCI. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se extinguió la disolución con H₂O y se separó la fase de CH₂Cl₂. Se

lavó además la fase orgánica con HCl 0,5 N y $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. El aceite amarillo en bruto, (4-yodobenciloxi)trisopropilsilano (E199), se usó directamente en la siguiente etapa.

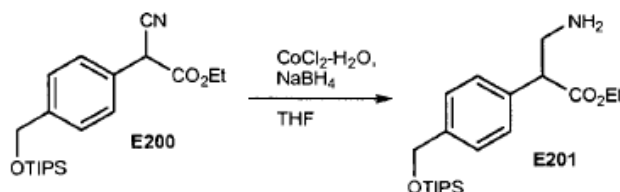
Se preparó 2-ciano-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)acetato de etilo (E200) a partir de E199 según lo siguiente:



5

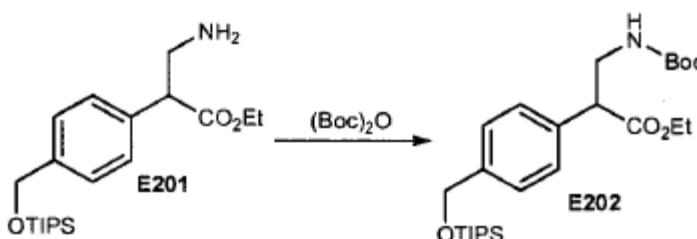
A una disolución de 2-cianoacetato de etilo y (4-yodobenciloxi)trisopropilsilano (E199) en dioxano se le añadió Cs_2CO_3 , CuI y ácido picolínico. Se agitó la mezcla durante la noche a 90°C . Se retiró el sólido mediante filtración y se concentró el dioxano a presión reducida. La cromatografía en columna (SiO_2 , hexano:acetato de etilo 25:1) dio 2-ciano-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)acetato de etilo (E200) puro como un aceite amarillo.

10 Se preparó 3-amino-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoato de etilo (E201) a partir de E200 según lo siguiente:



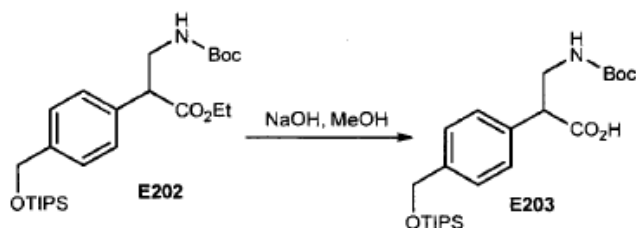
15 A una suspensión de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en THF se le añadió 2-ciano-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)acetato de etilo (E200). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió NaBH_4 a la mezcla en varias porciones a lo largo de 30 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se extinguió la reacción con agua. Se filtró la mezcla y se extrajo el filtrado dos veces con éter. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{DCM}:\text{EtOH} = 50:1$) dio 3-amino-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoato de etilo (E201) puro como un aceite amarillo.

20 Se preparó 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoato de etilo (E202) a partir de E201 según lo siguiente:



25 A una disolución de 3-amino-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoato de etilo (E201) en DCM se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ y trietilamina. Se agitó la mezcla durante 2 h, luego se lavó con HCl 0,5 N y $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se concentró para dar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoato de etilo (E202).

Se preparó ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((trisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoico (E203) a partir de E202 según lo siguiente:

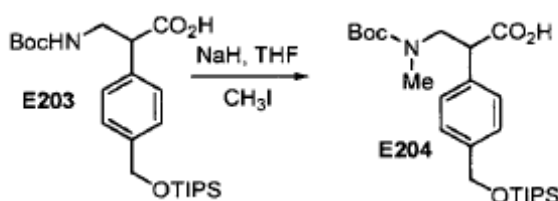


- 5 A una disolución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((triisopropilsililoxy)metil)fenil)propanoato de etilo (E202) en metanol se le añadió gota a gota NaOH 4 N. Se agitó la mezcla durante 2 h, se ajustó el pH a 7 con HCl 2 N, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl 0,5 N y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para proporcionar ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((triisopropilsililoxy)metil)fenil)propanoico (E203) como sólido blanco.

Ejemplos 204-206

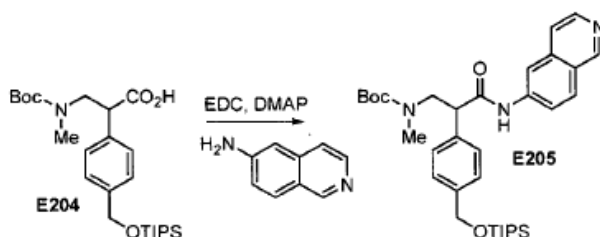
Se prepararon los compuestos E204-E206 según el esquema en la figura 12, que es un procedimiento modificado de Cheung, S. T. *et al.* Can. J. Chem. 1977, 55, 906-910.

- 10 Se preparó ácido 3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(4-((triisopropilsililoxy)metil)fenil)propanoico (E204) a partir de E203 según lo siguiente:



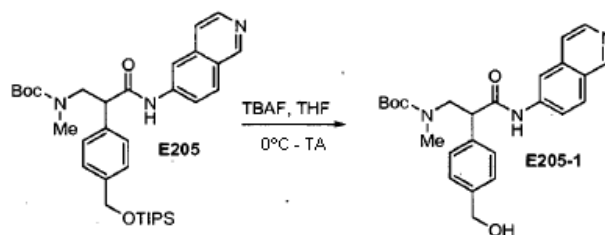
- 15 A ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((triisopropilsililoxy)metil)fenil)propanoico (E203) en THF bajo N_2 y enfriado hasta 0°C se le añadió CH_3I seguido por NaH y se calentó la disolución y se permitió que agitase durante 18 h. Se llevó la mezcla a EtOAc y se extrajo con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂) dio ácido 3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(4-((triisopropilsililoxy)metil)fenil)propanoico (E204) puro.

Se preparó 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-((triisopropilsililoxy)metil)fenil)propil(metil)carbamato de terc-butilo (E205) a partir de E204 según lo siguiente:



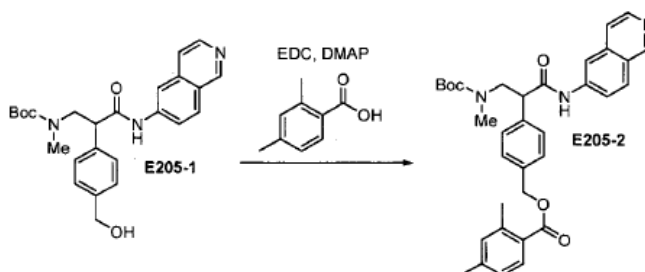
- 20 A ácido 3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-(4-((triisopropilsililoxy)metil)fenil)propanoico (E204) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina, y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_3_{(\text{sat})}$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-6%/CH₂Cl₂) dio 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-((triisopropilsililoxy)metil)fenil)propil(metil)carbamato de terc-butilo (E205) puro.

- 25 Se preparó 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil(metil)carbamato de terc-butilo (E205-1) a partir de E205 según lo siguiente:



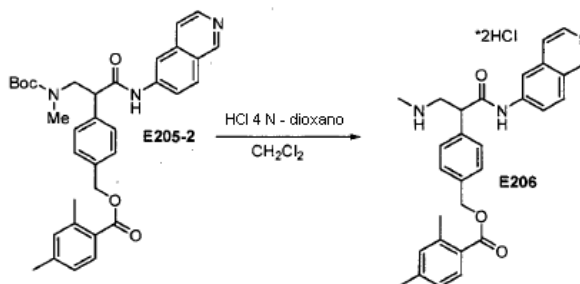
5 A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-((trisopropilsililo)metil)fenil)propil(metil)carbamato de terc-butilo (E205) en THF bajo N_2 a $0^\circ C$ se le añadió TBAF, y se agitó la disolución durante 30 min a $0^\circ C$. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 4,5 h. Se vertió el compuesto en EtOAc y se lavó con $NH_4Cl_{(sat)}$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-20%/CH₂Cl₂) dio 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil(metil)carbamato de terc-butilo (E205-1) puro.

Se preparó 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E205-2) a partir de E205-1 según lo siguiente:



10 A 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil(metil)carbamato de terc-butilo (E205-1) en piridina se le añadió EDC, DMAP y ácido 2,4-dimetilbenzoico, y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en $NaHCO_3_{(sat)}$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron ($MgSO_4$) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂) dio 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E205-2) puro.

15 Se preparó 2,4-dimetilbenzoato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-3-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E206) a partir de E205-2 según lo siguiente:

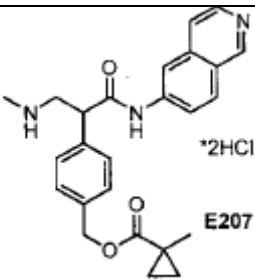
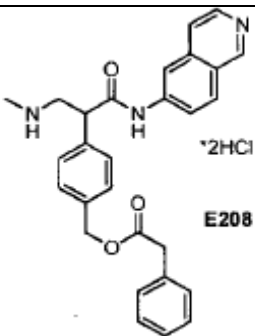
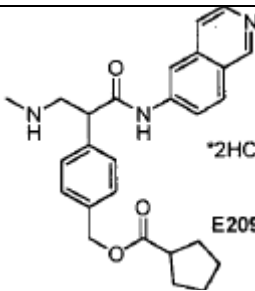
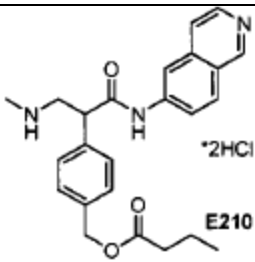
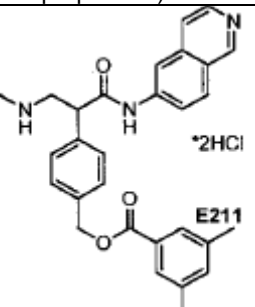


20 A 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E205-2) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar 2,4-dimetilbenzoato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-3-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (E206) puro.

Ejemplos 207-211

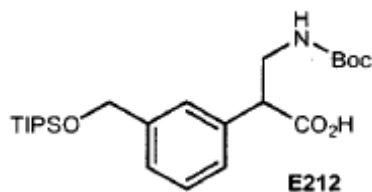
25 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 204-206 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos E206-E211, mostrados en la tabla 6.

Tabla 6. Compuestos E206-E211.

 <p>E207</p> <p>1-metilciclopropanocarboxilato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-3-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo</p>	 <p>E208</p> <p>2-fenilacetato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-3-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo</p>	 <p>E209</p> <p>ciclopentanocarboxilato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-3-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo</p>
 <p>E210</p> <p>butirato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-3-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo</p>	 <p>E211</p> <p>3,5-dimetilbenzoato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-3-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo</p>	

Ejemplo 212

Se preparó ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-((trisisopropilsililo)metil)fenil)propanoico (E212).

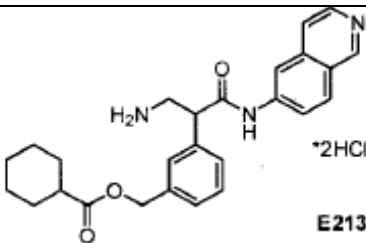
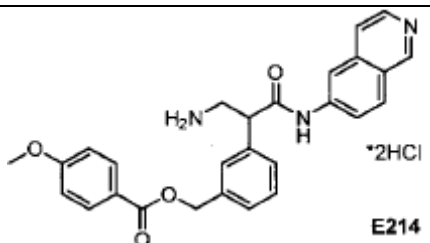


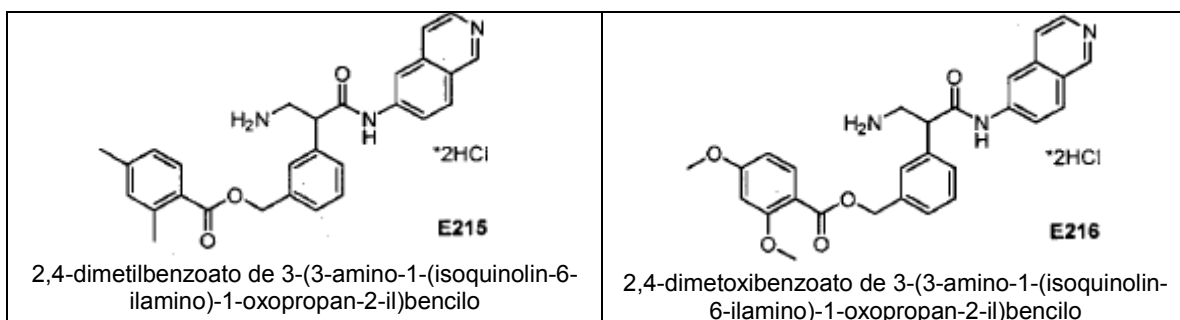
- 5 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 198-203 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se preparó ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-((trisisopropilsililo)metil)fenil)propanoico (E212).

Ejemplos 213-216

- 10 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 204-206 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos E213-E216, mostrados en la tabla 7.

Tabla 7. Compuestos E213-E216.

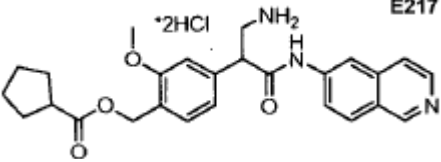
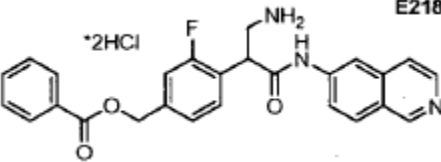
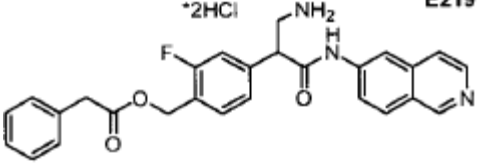
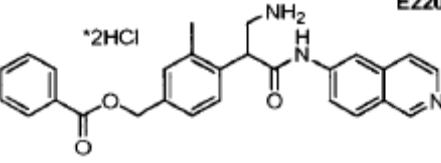
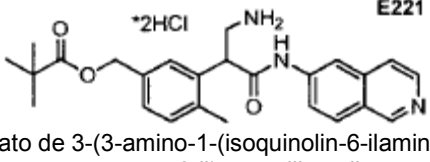
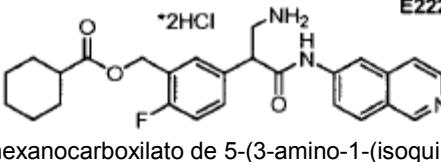
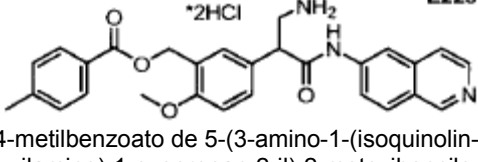
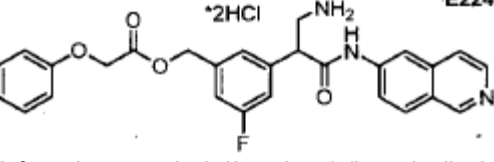

 <p>E213</p> <p>ciclohexanocarboxilato de 3-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo</p>	 <p>E214</p> <p>4-metoxibenzoato de 3-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo</p>
---	--



Ejemplos 217-225

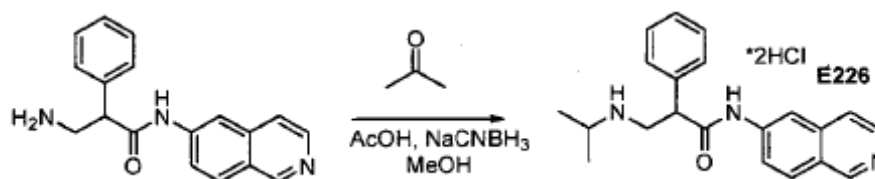
Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 198-203 y los ejemplos 204-206 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pudieron prepararse los compuestos E217-E225, mostrados en la tabla 8.

5 Tabla 8. Compuestos E217-E225.

 <p>E217 ciclopentanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-metoxibenzoato</p>	 <p>E218 benzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-3-fluorobenzoato</p>
 <p>E219 2-fenilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorobenzoato</p>	 <p>E220 benzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-3-metilbenzoato</p>
 <p>E221 pivalato de 3-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-4-metilbenzoato</p>	 <p>E222 ciclohexanocarboxilato de 5-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorobenzoato</p>
 <p>E223 4-metilbenzoato de 5-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-metoxibenzoato</p>	 <p>E224 2-fenoxiacetato de 3-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-5-fluorobenzoato</p>
 <p>E225 3-fluorobenzoato de 3-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-fluorobenzoato</p>	

Ejemplo 226

Se preparó diclorhidrato de 3-(isopropilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida (E226) tal como se muestra a continuación:



5 A 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida en MeOH/AcOH se le añadió acetona y NaCNBH₃. Luego, tras 15 min, se vertió la mezcla en NaHCO_{3(sat)} y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, NH₃ 2 N-MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio 3-(isopropilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida pura. Se llevó el compuesto a CH₂Cl₂ y se añadió HCl (1 M en Et₂O). Se evaporó la disolución para dar diclorhidrato de 3-(isopropilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida (E226).

Ejemplos 227-230

10 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en el ejemplo 226 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pudieron prepararse los compuestos E227-E230, mostrados en la tabla 9.

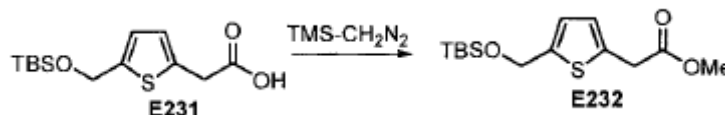
Tabla 9. Compuestos E227-E230.

<p>E227 *2HCl</p> <p>)-1-(isoquinolin-6-ilamino)1-oxopropan-2-il)be</p>	<p>E228 *2HCl</p> <p>benzoato de 4-(3-(bencilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo</p>
<p>E229 *2HCl</p> <p>2-fenilacetato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxo-3-(propilamino)propan-2-il)bencilo</p>	<p>E230 *2HCl</p> <p>ciclopentanocarboxilato de 4-(3-(isopropilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo</p>

Ejemplos 231-241

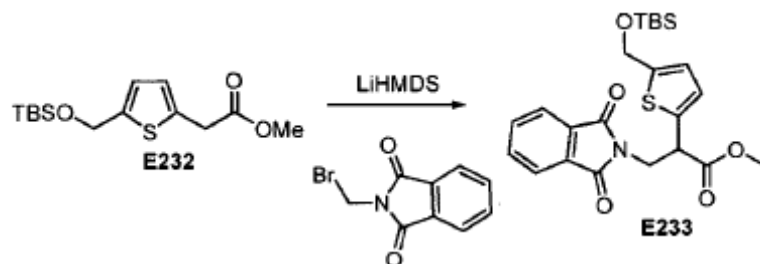
Se prepararon los compuestos E231-E241 según el esquema en la figura 13.

Se preparó 2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)acetato de metilo (E232) a partir de E231 según lo siguiente:



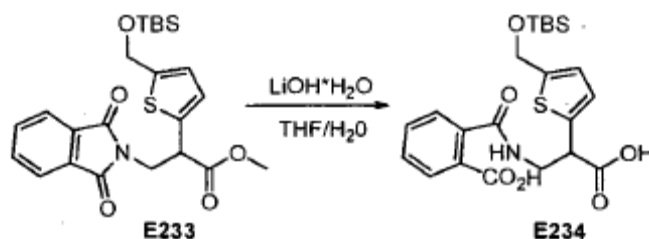
15 A ácido 2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)acético (E231) en MeOH a 0°C se le añadió TMS-CH₂N₂ hasta que la disolución persistió con un color amarillo y la CCF indicó que la reacción era completa. Se agitó la disolución durante 30 min y luego se extinguió con unas cuantas gotas de AcOH. Se evaporaron los disolventes y la cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-15%/hexanos) dio 2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)acetato de metilo (E232) puro.

20 Se preparó 2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoato de metilo (E233) a partir de E232 según lo siguiente:



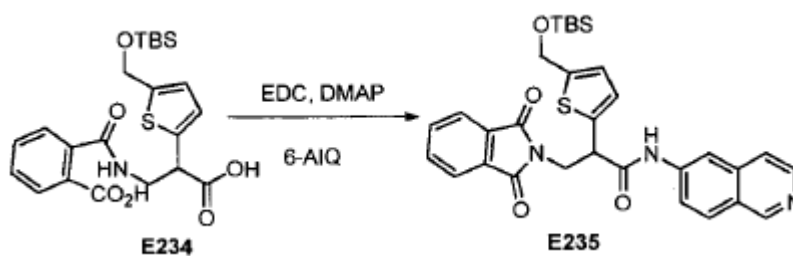
5 A una disolución de LiHMDS en THF enfriado hasta -78°C se le añadió una disolución enfriada (a aproximadamente -78°C) de 2-(5-((terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)acetato de metilo (E232) en THF mediante jeringa. Se agitó la disolución a -78°C durante 30 min. Se añadió bromo-metilftalimida directamente al anión, y se retiró inmediatamente la disolución del baño a -78°C y se colocó en un baño de hielo y se agitó durante 2 h. Entonces se vertió la reacción en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 15-20%/hexanos) dio 2-(5-((terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoato de metilo (E233) puro.

10 Se preparó ácido 2-(2-(5-(terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)-2-carboxietilcarbamoil)benzoico (E234) a partir de E233 según lo siguiente:



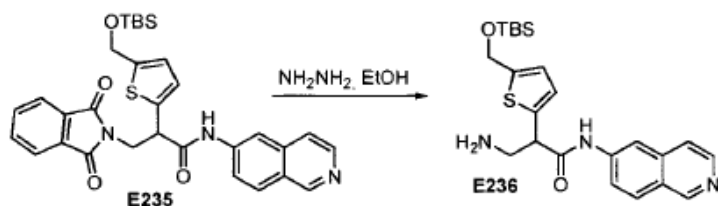
15 A 2-(5-((terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoato de metilo (E233) en THF/ H_2O se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, y se agitó la disolución durante 1,5 h o hasta que la conversión completa en el producto era visible mediante CL-EM. Entonces se vertió la disolución en EtOAc/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ / HCl 1 N (3:1) y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas, se filtraron, se evaporaron y se secaron para dar ácido 2-(2-(5-(terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)-2-carboxietilcarbamoil)benzoico (E234) en bruto.

Se preparó 2-(2-(5-(terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E235) a partir de E234 según lo siguiente:



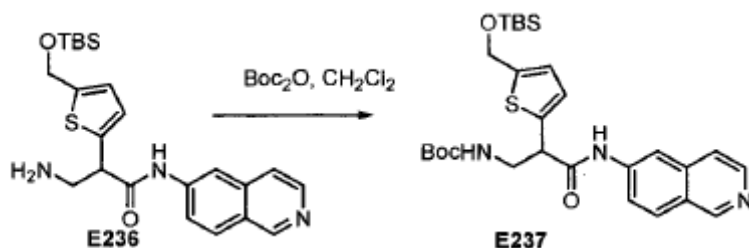
20 A ácido 2-(2-(5-(terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)-2-carboxietilcarbamoil)benzoico (E234) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina, y se purgó la disolución con N_2 , se tapó y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en EtOAc/ $\text{NaHCO}_3_{(\text{sat})}$ y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 4%/CH $_2$ Cl $_2$) dio 2-(2-(5-(terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E235) pura.

25 Se preparó 3-amino-2-(5-((terc-butildimetilsililo)metil)tiofen-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E236) a partir de E235 según lo siguiente:



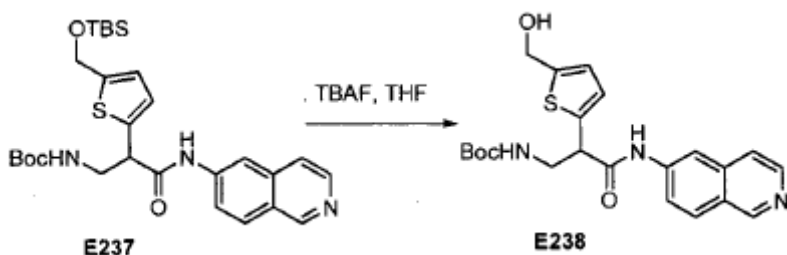
5 A 2-(2-(5-(terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E235) en EtOH se le añadió $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ y se agitó la disolución durante 7 h a temperatura ambiente, luego se calentó hasta 50°C durante 1 h. Se enfrió la disolución, se filtraron los sólidos y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna (SiO_2 , NH_3 2 N-MeOH al 5-8/ CH_2Cl_2) dio 3-amino-2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E236) pura.

Se preparó 2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E237) a partir de E236 según lo siguiente:



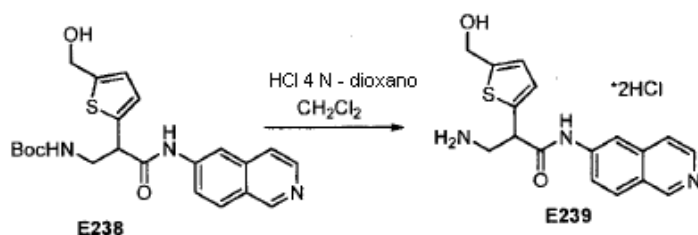
10 A 3-amino-2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E236) en CH_2Cl_2 a 0°C se le añadió una disolución de Boc_2O en CH_2Cl_2 (también enfriada hasta 0°C antes de la adición). Se agitó la disolución a 0°C durante 2 h y luego se vertió en CH_2Cl_2 y $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$. Se extrajo además la disolución con CH_2Cl_2 y se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 3%/ CH_2Cl_2) dio 2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E237) puro.

Se preparó 2-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E238) a partir de E237 según lo siguiente:



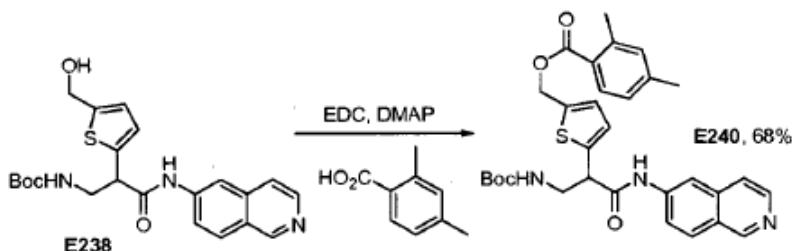
20 A 2-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiofen-2-il)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E237) en THF a 0°C se le añadió TBAF y se agitó la disolución durante 0°C durante 30 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió el compuesto en EtOAc y se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{sat})$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 6%/ CH_2Cl_2) dio 2-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E238) puro.

25 Se preparó diclorhidrato de 3-amino-2-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E239) a partir de E238 según lo siguiente:



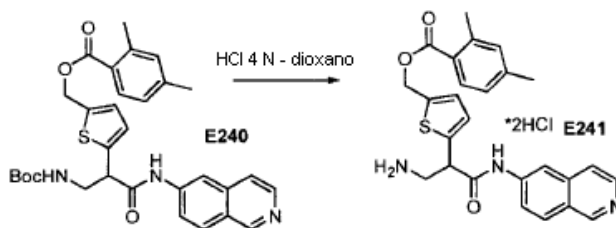
A una disolución de 2-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E238) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl 4 N-dioxano y se agitó la disolución durante 4 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 3-amino-2-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E239).

5 Se preparó 2,4-dimetilbenzoato de (5-(3-terc-butoxilcarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)metilo (E240) a partir de E239 según lo siguiente:



10 A 2-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E238) en piridina se le añadió EDC, DMAP y ácido 2,4-dimetil-benzoico, y se purgó la disolución con N₂, se tapó y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en EtOAc/NaHCO_{3(sat)} y se extrajo además la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio 2,4-dimetilbenzoato de (5-(3-terc-butoxilcarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)metilo (E240) puro.

Se preparó diclorhidrato de 2,4-dimetilbenzoato de (5-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)tiofen-2-il)metilo (E241) a partir de E240 según lo siguiente:




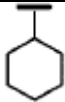
15 A 2,4-dimetilbenzoato de (5-(3-terc-butoxilcarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)metilo (E240) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante la noche. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 2,4-dimetilbenzoato de (5-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)tiofen-2-il)metilo (E241) puro.

20 Ejemplos 242-248

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 231-241 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pudieron sintetizarse E242-E248, mostrados en la tabla 10.

Tabla 10. Compuestos E242-E248.

Ejemplo	R ¹	R ²
242	-CH ₂ Ph	H
243	-3,5-diMePh	H
244		Me

245		H
246	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Me
247	i-Pr	H
248	-Ph	Me

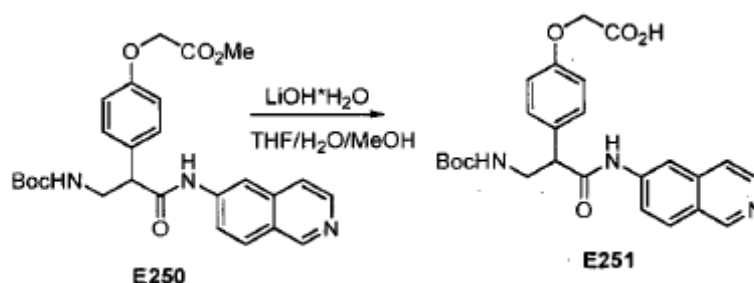
Ejemplos 249-253

Se preparó 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acetato de metilo (E250) a partir de E249 según el esquema en la figura 14. A 2-(4-hidroxifenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E249) en DMF enfriada hasta -35°C se le añadió NaH, y se agitó la disolución a -35°C durante 30 min. Luego, se añadió bromoacetato de metilo y se calentó la disolución y se agitó a 0°C durante 1 h. Se vertió la disolución en NaHCO₃(sat)/EtOAc y se extrajo además con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 3-4%/CH₂Cl₂) dio 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acetato de metilo (E250) puro.

5

Se preparó ácido 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acético (E251) a partir de E250 según lo siguiente:

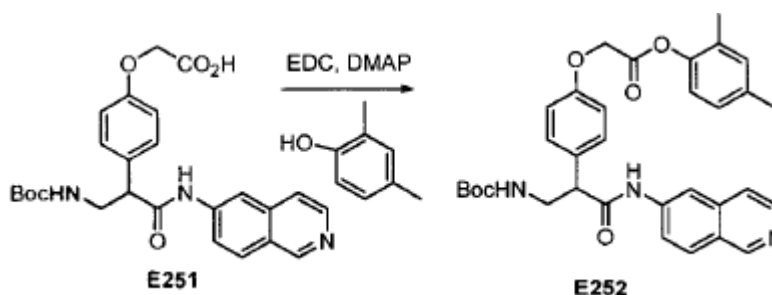
10



A 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acetato de metilo (E250) en THF/H₂O/MeOH a 0°C se le añadió LiOH·H₂O, y se agitó la disolución durante 2 h a 0°C. Luego se extinguió la mezcla con HCl (1 N, Et₂O) y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 20%/CH₂Cl₂) dio ácido 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acético (E251) puro.

15

Se preparó 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acetato de 2,4-dimetilfenilo (E252) a partir de E251 según lo siguiente:

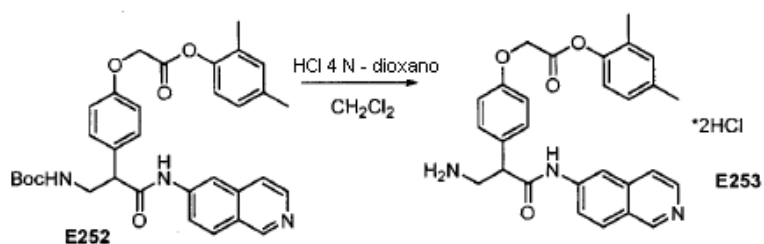


A ácido 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acético (E251) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 2,4-dimetilfenol, y se agitó la disolución durante 5 h. Luego se vertió la mezcla en EtOAc/NaHCO₃(sat) y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 2-3%/CH₂Cl₂) dio 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acetato de 2,4-dimetilfenilo (E252).

20

Se preparó diclorhidrato de 2-(4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acetato de 2,4-dimetilfenilo (E253) a partir de E252 según lo siguiente:

25



5 A 2-(4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acetato de 2,4-dimetilfenilo (E252) en CH_2Cl_2 se le añadió HCl (4 N, dioxano) y se agitó la disolución durante la noche. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 2-(4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)acetato de 2,4-dimetilfenilo (E253).

Ejemplos 254-273

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 249-253 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon E254-E261 (mostrados en la tabla 11) y pudieron sintetizarse E262-E273 (mostrados en la tabla 12).

10 Tabla 11. Compuestos E254-E261.

Ejemplo	X	R
254	O	Me
255	O	H
256	O	-2,4-diMePh
257	O	-i-Pr
258	O	-CH ₂ Ph
259	O	-3,5-diMePh
260	NH	Ph
261	NH	-(CH ₂) ₃ CH ₃

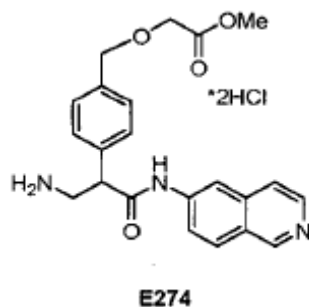
Tabla 12. Compuestos E262-E273.

Ejemplo	X	R ¹	R ²
262	O	Ph	H
263	O	4-MeOPh	Me
264	O	2,4-di-F-Ph	Me
265	O	-CH ₂ Ph	H
266	O	-CH ₂ CH=CH ₂	H
267	O		Me
268	NH	2,4-diMePh	Me
269	NH	3,5-diMePh	Me
270	NH	2-F-Ph	H
271	NH	-CH ₂ -4-MeOPh	Me
272	NH	-2-MeOPh	H

273	NH	-3-piridilo	H
-----	----	-------------	---

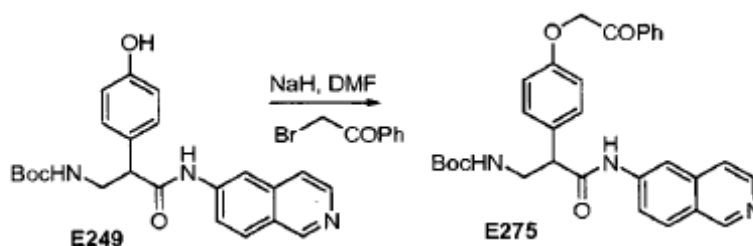
Ejemplo 274

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 249-253 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se preparó E274.



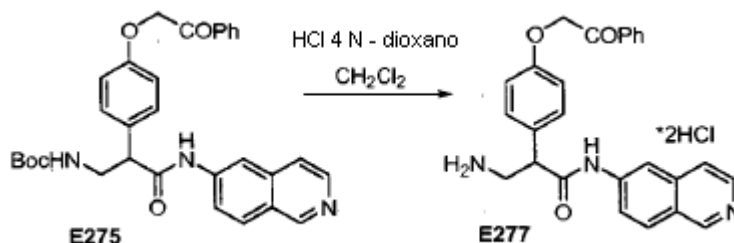
5 Ejemplos 275-278

Se prepararon los compuestos E275-E278 según el esquema presentado en la figura 15. Se preparó 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E275) a partir de E249 según lo siguiente:



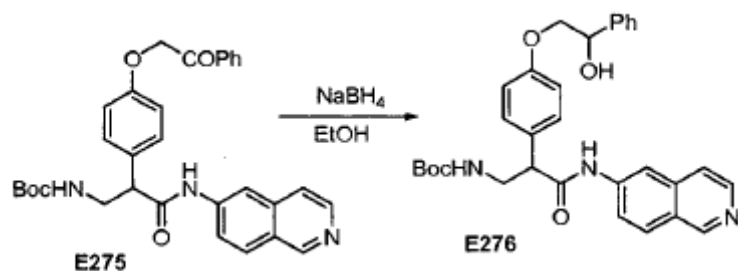
- 10 A 2-(4-hidroxifenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E249) en DMF enfriada hasta -35°C se le añadió NaH y se agitó la disolución a -35°C durante 30 min. Luego, se añadió 2-bromoacetofenona y se calentó la disolución y se agitó a 0°C durante 2 h. Se vertió la disolución en $\text{NaHCO}_3(\text{sat})/\text{EtOAc}$ y se extrajo además con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 3%/ CH_2Cl_2) dio 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E275).

Se preparó diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil)propanamida (E277) a partir de E275 según lo siguiente:



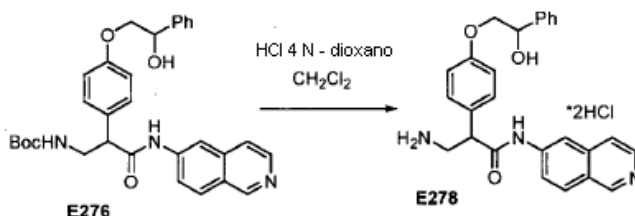
- 20 A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E275) en CH_2Cl_2 se le añadió HCl (4 N, dioxano) y se agitó la disolución durante la noche. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil)propanamida (E277) puro.

Se preparó 2-(4-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E276) a partir de E275 según lo siguiente:



- 5 A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(4-(2-oxo-2-feniletotoxi)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E275) en EtOH se le añadió NaBH_4 y se agitó la disolución durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 5%/ CH_2Cl_2) dio 2-(4-(2-hidroxi-2-feniletotoxi)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E276) puro.

Se preparó diclorhidrato de 3-amino-2-(4-(2-hidroxi-2-feniletotoxi)fenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E278) a partir de E276 según lo siguiente:



- 10 A 2-(4-(2-hidroxi-2-feniletotoxi)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E276) en CH_2Cl_2 se le añadió HCl (4 N, dioxano) y se agitó la disolución durante la noche. Se evaporaron los disolventes para dar clorhidrato de 3-amino-2-(4-(2-hidroxi-2-feniletotoxi)fenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (E278).

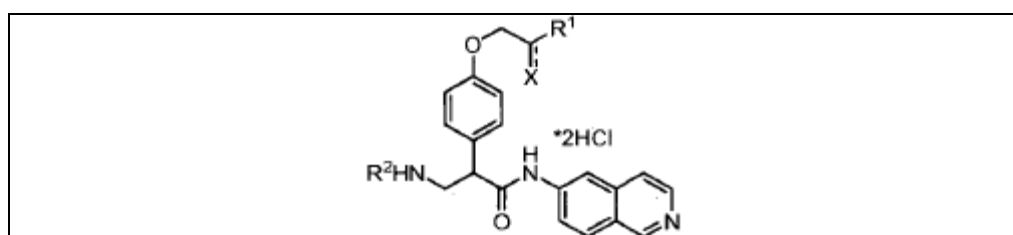
Ejemplos 279-288

- 15 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 275-278 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon E279-E282 (mostrados en la tabla 13) y pudieron sintetizarse E283-E288 (mostrados en la tabla 14).

Tabla 13. Compuestos E279-E282.

Ejemplo	X	R
279	O	Ph
280	OH	Ph
281	O	-4-MeOPh
282	O	-2-MeOPh

Tabla 14. Compuestos E283-E288.

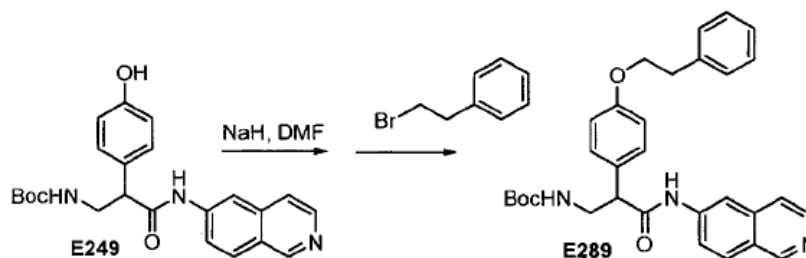


Ejemplo	X	R1	R2
283	O	-2-F-Ph	Me
284	O	-2,4-diCl-Ph	H
285	O	-3-MePh	H
286	OH	-4-MeOPh	H
287	OH	-2-MeOPh	H
288	OH	-3-MePh	Me

Ejemplos 289-290

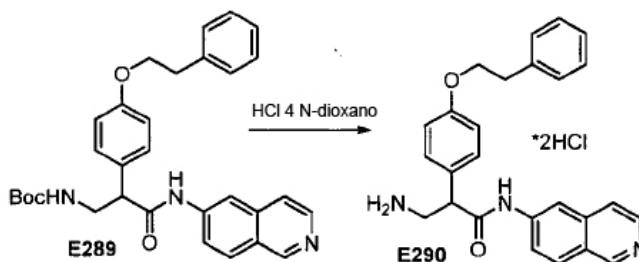
Se prepararon los compuestos E289 y E290 según el esquema presentado en la figura 16.

- 5 Se preparó 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(fenetoxifenil)propilcarbamato de terc-butilo (E289) a partir de E249 según lo siguiente:



- 10 A 2-(4-hidroxifenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E249) en DMF enfriado hasta -35°C se le añadió NaH y se agitó la disolución a -40°C durante 30 min. Entonces, se añadió 2-bromoetilbenceno y se calentó la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la disolución en $\text{NaHCO}_{3(\text{sat})}/\text{EtOAc}$ y se extrajo además con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 3-4%/CH₂Cl₂) dio 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(fenetoxifenil)propilcarbamato de terc-butilo (E289) puro.

Se preparó clorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-fenetoxifenil)propanamida (E290) a partir de E289 según lo siguiente:

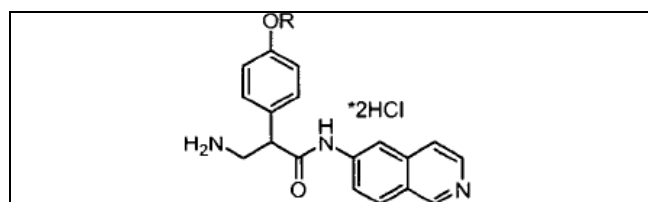


- 15 A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(fenetoxifenil)propilcarbamato de terc-butilo (E289) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N, dioxano) y se agitó la disolución durante la noche. Se evaporaron los disolventes para dar clorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-fenetoxifenil)propanamida (E290).

Ejemplos 291-299

- 20 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 289-290 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon E291-E292 (tabla 15) y pudieron sintetizarse E294-E299 (tabla 16).

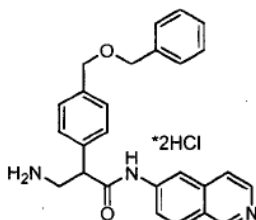
Tabla 15. Compuestos E291-E292.



Ejemplo	R
291	-(CH ₂) ₂ Ph
292	-CH ₂ -Ph**

** E292 se sintetizó a partir de esquemas anteriores llevados a cabo en los que había bencilo en lugar del grupo protector TIPS.

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 289-290 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se preparó E293.



E293

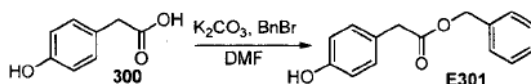
Tabla 16. Compuestos E294-E299.

Ejemplo	R1	R2
294	-CH ₂ -4-F-Ph	H
295	-CH ₂ -2-MePh	Me
296	-CH ₂ -2-CNPh	Me
297	-(CH ₂) ₂ -4-MePh	H
298	-(CH ₂) ₂ -3-FPh	H
299		H

Ejemplos 300-308

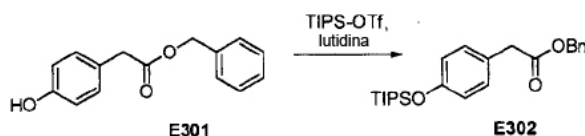
Se prepararon los compuestos E300-E308 según el esquema en la figura 17.

10 Se preparó 2-(4-hidroxifenil)acetato de bencilo (E301) a partir de E300 según lo siguiente:



15 A ácido 2-(4-hidroxifenil)acético en DMF enfriado hasta 0°C se le añadió K₂CO₃ y se agitó la disolución durante 30 min. Entonces, se añadió bromuro de bencilo y se agitó la disolución a 0°C y se permitió que se calentase lentamente hasta 15-20°C. Tras fundirse todo el hielo, se vertió la disolución en NH₄Cl_(sat) y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-35%/hex.) dio 2-(4-hidroxifenil)acetato de bencilo (E301) puro.

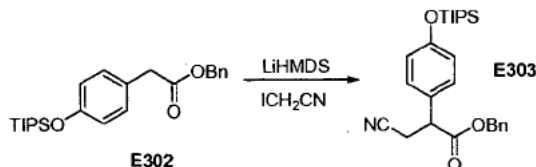
Se preparó 2-(4-(trisisopropilsiloxi)fenil)acetato de bencilo (E302) a partir de E301 según lo siguiente:



20 A 2-(4-hidroxifenil)acetato de bencilo (E301) en CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió 2,6-lutidina y TIPS-OTf y se agitó la disolución durante 2,5 h a 0°C. Se vertió la mezcla en NH₄Cl_(sat) y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron (Na₂SO₄) las

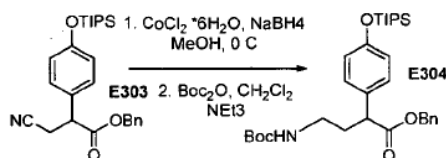
fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-15%/hex.) dio 2-(4-(triisopropilsililo)fenil)acetato de bencilo (E302) puro.

Se preparó 3-ciano-2-(triisopropilsililo)fenil)propanoato de bencilo (E303) a partir de E302 según lo siguiente:



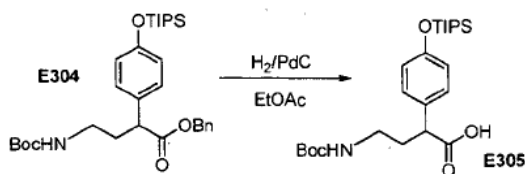
- 5 A una disolución de LiHMDS en THF a -78°C se le añadió una disolución de 2-(4-(triisopropilsililo)fenil)acetato de bencilo (E302) en THF también enfriado hasta aproximadamente -78°C , y se permitió que se agitase esta mezcla a -78°C durante 30 min. Entonces se añadió yodoacetoniitrilo y se calentó la mezcla hasta 0°C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-25%/hex.) dio 3-ciano-2-(triisopropilsililo)fenil)propanoato de bencilo (E303) puro.

Se preparó 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(triisopropilsililo)fenil)butanoato de bencilo (E304) a partir de E303 según lo siguiente:



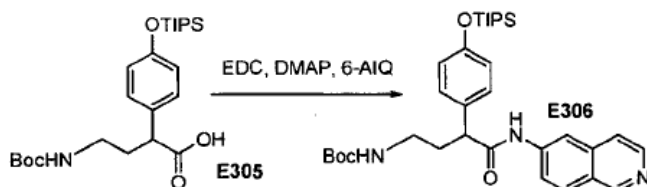
- 15 A una disolución de 3-ciano-2-(triisopropilsililo)fenil)propanoato de bencilo (E303) en MeOH enfriado hasta 0°C se le añadió $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y NaBH_4 y se permitió que se agitase la disolución durante 20 min. Entonces, se añadió HCl (1,25 N en MeOH) y se agitó la disolución unos 20 min adicionales a 0°C . Se evaporaron los disolventes y se llevó la mezcla a CH_2Cl_2 y se enfrió hasta 0°C . Se añadieron Boc_2O y NEt_3 y se agitó la disolución a 0°C durante 1,5 h. Se vertió la mezcla en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 10-20%/hexanos) dio 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(triisopropilsililo)fenil)butanoato de bencilo (E304) puro.

Preparación de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(triisopropilsililo)fenil)butanoico (E305) que se preparó a partir de E304 según lo siguiente:



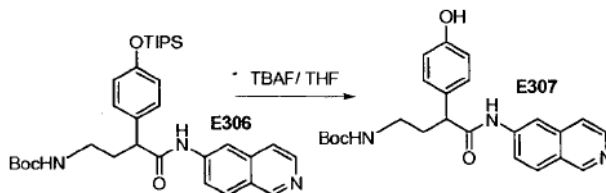
- 25 A 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(triisopropilsililo)fenil)butanoato de bencilo (E304) en EtOAc se le añadió Pd/C (al 10%) y se mantuvo la disolución bajo una atmósfera de H_2 durante 2 h. Se filtró la mezcla sobre Celite y se evaporó el disolvente para dar ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(triisopropilsililo)fenil)butanoico (E305).

Se preparó 4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxo-3-(4-(triisopropilsililo)fenil)butilcarbarnato de terc-butilo ((E306)) a partir de E305 según lo siguiente:



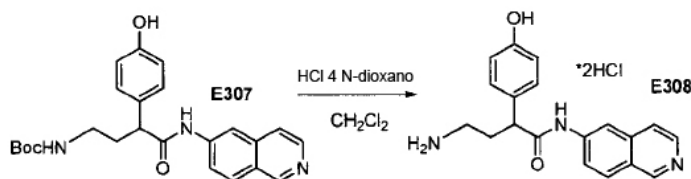
5 A ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(trisiopropilsililo)fenil)butanoico (E305) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 6-AIQ, y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio 4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxo-3-(4-(trisiopropilsililo)fenil)butilcarbamato de terc-butilo (E306) puro.

Preparación de 3-(4-hidroxifenil)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo (E307) que se preparó a partir de E306 según lo siguiente:



10 A 4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxo-3-(4-(trisiopropilsililo)fenil)butilcarbamato de terc-butilo (E306) en THF a 0°C se le añadió TBAF y se agitó la disolución a 0°C durante 30 min. Se vertió la disolución en $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{sat})$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 5-8%/CH₂Cl₂) dio 3-(4-hidroxifenil)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo (E307) puro.

15 Preparación de diclorhidrato de 4-amino-2-(4-hidroxifenil)-N-(isoquinolin-6-il)butanamida (E308) que se preparó a partir de E307 según lo siguiente:



A 3-(4-hidroxifenil)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo (E307) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y 2 gotas de H₂O y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 4-amino-2-(4-hidroxifenil)-N-(isoquinolin-6-il)butanamida (E308).

20 Ejemplos 309-318

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en esta solicitud y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pudieron sintetizarse E309-E318.

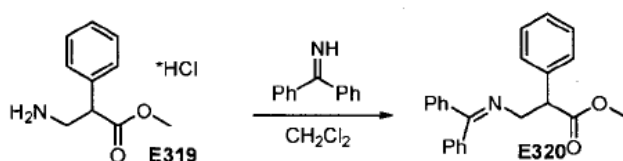
Tabla 17. Compuestos E309-E318.

Ejemplo	R1	R2
309	H	H
310	-CO-Ph	Me
311	-CO-2,4-diMePh	H
312	-COCH ₂ -Ph	H
313	-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	H
314	-CH ₂ COPh	Me
315	-CH ₂ CO-4-MeOPh	Me
316	-CH ₂ -CH(OH)-Ph	H
317	-CH ₂ -3-MeOPh	H
318	-(CH ₂) ₂ Ph	Me

Ejemplos 319-325

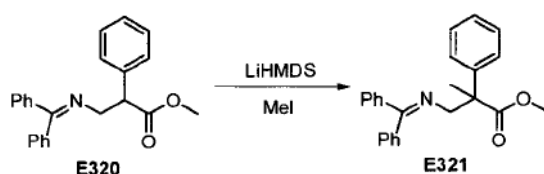
25 Se prepararon los compuestos E319-E325 según el esquema en la figura 18.

Preparación de 3-(difenilmetilenoamino)-2-fenilpropanoato de metilo (E320) que se preparó a partir de E319 según lo siguiente:



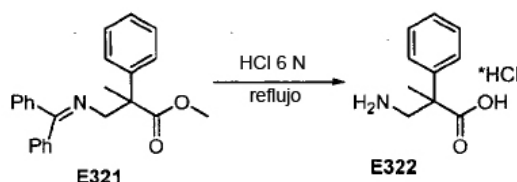
5 A clorhidrato de 3-amino-2-fenilpropanoato de metilo en CH_2Cl_2 se le añadió benzofenona-imina, y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se lavó la mezcla con H_2O y se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 5-20%/hexanos) dio 3-(difenilmetilenoamino)-2-fenilpropanoato de metilo (E320) puro.

Se preparó 3-(difenilmetilenoamino)-2-metil-2-fenilpropanoato de metilo (E321) a partir de E320 según lo siguiente:



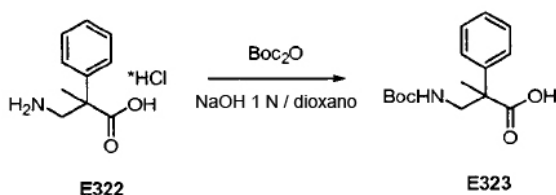
10 A una disolución de LiHMDS en THF enfriado hasta -78°C se le añadió una disolución de 3-(difenilmetilenoamino)-2-fenilpropanoato de metilo (E320) en THF también enfriado hasta aproximadamente -78°C . Se agitó esta disolución durante 30 min a -78°C , entonces se añadió directamente yoduro de metilo y se calentó la disolución hasta 0°C . Tras 3 h se vertió la disolución en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-15%/hexanos) dio 3-(difenilmetilenoamino)-2-metil-2-fenilpropanoato de metilo (E321) puro.

15 Se preparó clorhidrato de ácido 3-amino-2-metil-2-fenilpropanoico (E322) a partir de E321 según lo siguiente:



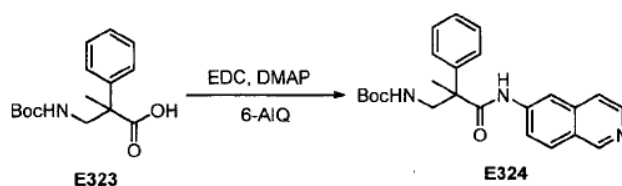
20 Se puso a reflujo una mezcla de 3-(difenilmetilenoamino)-2-metil-2-fenilpropanoato de metilo (E321) y HCl 6 N durante la noche. Se enfrió la disolución y se evaporó para dar clorhidrato de ácido 3-amino-2-metil-2-fenilpropanoico (E322).

Se preparó ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-2-fenilpropanoico (E323) a partir de E322 según lo siguiente:



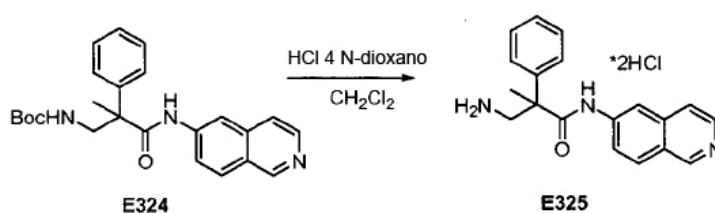
25 A una disolución de BOC_2O en dioxano enfriado hasta 0°C se le añadió una disolución de clorhidrato de ácido 3-amino-2-metil-2-fenilpropanoico (E322) en NaOH 1 N y se agitó esta disolución durante 3 h y entonces se lavó la disolución con $\text{NaHCO}_3_{(\text{sat})}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Se acidificó la fase acuosa con HCl (1 N) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron (Na_2SO_4) estas fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-2-fenilpropanoico (E323).

Se preparó 3-isoquinolin-6-il)-2-metil-3-oxo-2-fenilpropilcarbamato de terc-butilo (E324) a partir de E323 según lo siguiente:



5 A ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-2-fenilpropanoico (E323) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 6-AIQ, y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 48 h. Se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 3%/CH₂Cl₂) dio 3-isoquinolin-6-il)-2-metil-3-oxo-2-fenilpropilcarbamato de terc-butilo (E324) puro.

Se preparó diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-metil-2-fenilpropanamida (E325) a partir de E324 según lo siguiente:



10 A 3-isoquinolin-6-il)-2-metil-3-oxo-2-fenilpropilcarbamato de terc-butilo (E324) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-metil-2-fenilpropanamida (E325).

Ejemplos 326-334

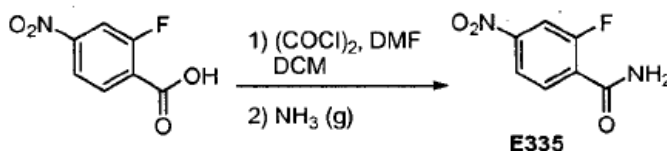
15 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos anteriormente y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pudieron sintetizarse E326-E334, mostrados en la tabla 18.

Tabla 18. Compuestos E326-E334.

Ejemplo	X	n	R ¹	R ²
326	-OH	1	Me	Me
327	-CH ₂ OH	1	Me	H
328	-OCOPh	2	Me	H
329	-OCO-2,4-diMePh	1	-CH ₂ Ph	H
330	-OCOCH ₂ Ph	1	-CH ₂ Ph	H
331	-CH ₂ OCO-3,5-diMePh	1	Me	H
332	-CH ₂ OCO-2,4-diMePh	1	-CH ₂ -4-MeOPh	Me
333	-CH ₂ OCO-(CH ₂) ₂ CH ₃	1	-CH ₂ -2-MeOPh	H
334	-CH ₂ OCO-2,4-diMePh	2	Me	H

Ejemplos 335-338

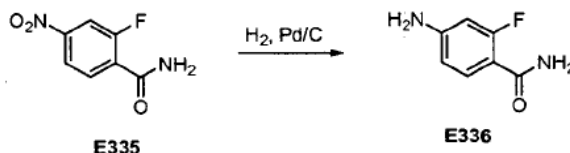
Se preparó 2-fluoro-4-nitrobenzamida (E335) según lo siguiente:



20

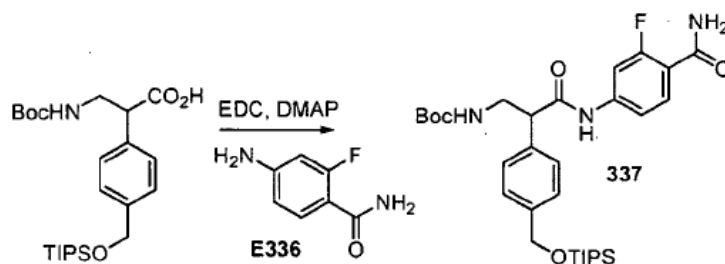
5 A ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico suspendido en CH_2Cl_2 bajo Ar se le añadió DMF, luego cloruro de oxalilo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h, entonces se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en THF y se burbujó gas amoníaco a través de la reacción durante 15 min. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) los extractos, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/hex.) dio 2-fluoro-4-nitrobenzamida (E335) pura.

Se preparó 4-amino-2-fluorobenzamida (E336) a partir de E335 según lo siguiente:



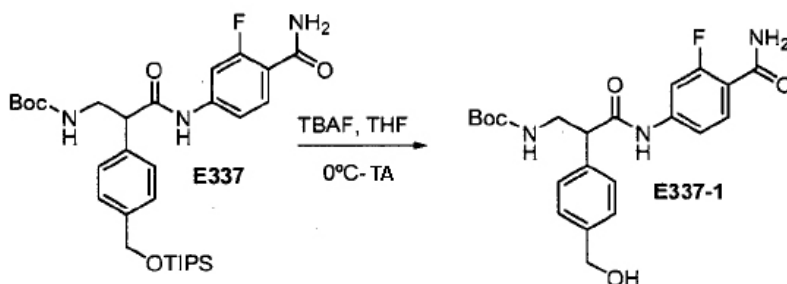
10 Se disolvió 2-fluoro-4-nitrobenzamida (E335) en EtOH bajo Ar y se añadió Pd al 10%/C. Se purgó con bomba la reacción con H_2 y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el catalizador por filtración y se concentró la reacción para dar 4-amino-2-fluorobenzamida (E336) pura.

Se preparó 3-(4-carbamoil-3-fluorofenilamino)-3-oxo-2-(4-((trisiopropilsililoxi)metil)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E337) a partir de E336 según lo siguiente:



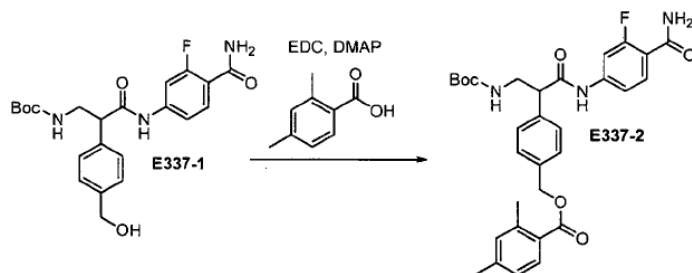
15 A ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((trisiopropilsililoxi)metil)fenil)propanoico en piridina se le añadió EDC, DMAP y 4-amino-2-fluorobenzamida (E336), y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_{3(\text{sat})}$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) los extractos, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-6%/CH $_2$ Cl $_2$) dio 3-(4-carbamoil-3-fluorofenilamino)-3-oxo-2-(4-((trisiopropilsililoxi)metil)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E337) puro.

20 Se preparó 3-(4-carbamoil-3-fluorofenilamino)-2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E337-1) a partir de E337 según lo siguiente:



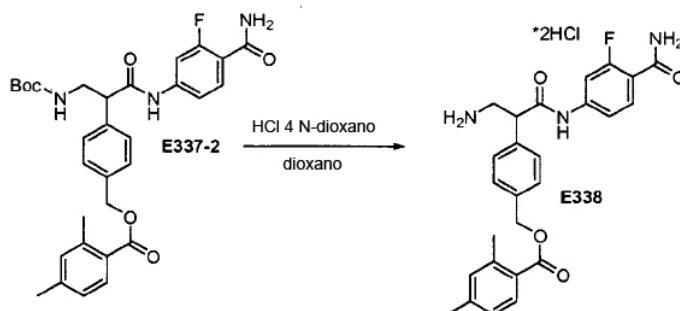
25 A 3-(4-carbamoil-3-fluorofenilamino)-3-oxo-2-(4-((trisiopropilsililoxi)metil)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (E337) en THF bajo N_2 a 0°C se le añadió TBAF, y se agitó la disolución durante 30 min a 0°C . Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó otras 3,5 h. Se vertió el compuesto en EtOAc y se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-20%/CH $_2$ Cl $_2$) dio 3-(4-carbamoil-3-fluorofenilamino)-2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E337-1) puro.

Se preparó 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(4-carbamoil-3-fluorofenilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E337-2) a partir de E337-1 según lo siguiente:



5 A 3-(4-carbamoyl-3-fluorofenilamino)-2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (E337-1) en piridina se le añadió EDC, DMAP y ácido 2,4-dimetilbenzoico, y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂) dio 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(4-carbamoyl-3-fluorofenilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E337-2) puro.

Se preparó 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(4-carbamoyl-3-fluorofenilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E338) a partir de E337-2 según lo siguiente:



10 A 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(4-carbamoyl-3-fluorofenilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E337-2) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante la noche. Se evaporaron los disolventes para dar 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(4-carbamoyl-3-fluorofenilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E338) puro.

15 Ejemplos 339-370

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 335-338 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pudieron prepararse los compuestos E339-E354 (tabla 19) y E355-E370 (tabla 20).

Tabla 19. Compuestos E339-E354.

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
339	H	Bu	H	H	F
340	Me	Bu	H	H	F
341	H	Ph	H	H	H
342	Me	Ph	H	H	H
343	H	3,5-diMePh	F	H	H
344	H	2,4-diMePh	H	F	H
345	H	Bn	H	H	F
346	H	ciclohexilo	Me	H	H
347	Me	ciclopentilo	H	Me	H
348	Me	3-MePh	H	H	Me
349	H	4-MePh	H	H	H

350	H	3-tienilo	H	H	H
351	Me	2,4-diFPh	H	H	H
352	H	3,5-diClPh	H	H	H
353	Me	2-tienilo	H	H	H
354	H	4-MeOPh	H	H	H

Tabla 20. Compuestos E355-E370.

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5
355	H	Bu	H	H	F
356	Me	Bu	H	H	F
357	H	Ph	H	H	H
358	Me	Ph	H	H	H
359	H	3,5-diMePh	F	H	H
360	H	2,4-diMePh	H	F	H
361	H	Bn	H	H	F
362	H	ciclohexilo	Me	H	H
363	Me	ciclopentilo	H	Me	H
364	Me	3-MePh	H	H	Me
365	H	4-MePh	H	H	H
366	H	3-tienilo	H	H	H
367	Me	2,4-diFPh	H	H	H
368	H	3,5-diClPh	H	H	H
369	Me	2-tienilo	H	H	H
370	H	4-MeOPh	H	H	H

Ejemplos 371-377

Se prepararon los compuestos E371-E377 según el esquema en la figura 19.

- 5 Para la preparación de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((trisisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoato de metilo (E372), a una disolución a 0°C de ácido metil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((trisisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoico (E371) en MeOH se le añadió una disolución 2,0 M de trimetilsilildiazometano en hexanos. Se agitó la disolución durante 20 min a temperatura ambiente y entonces se extinguió mediante la adición de unas cuantas gotas de AcOH. Se concentró la disolución y se usó el residuo, 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((trisisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoato de metilo (E372), sin purificación.
- 10 Para la preparación de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(hidroximetil)fenil)propanoato de metilo (E373), a una disolución a 0°C de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((trisisopropilsililoxi)metil)fenil)propanoato de metilo (E372) en THF se le añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF, y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc a del 0 al 50%/hexanos) para producir 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(hidroximetil)fenil)propanoato de metilo (E373).
- 15 Para la preparación de 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)encilo (E374, R = 2,4-Me₂Ph), a una disolución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(hidroximetil)fenil)propanoato de metilo (E373) en piridina se le añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) y ácido 2,4-dimetilbenzoico. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Tras la adición de EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo la mezcla con EtOAc (3 veces). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc a del 20% al 80%/hexanos) para producir 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)encilo (E374, R = 2,4-Me₂Ph).
- 20 Para la preparación de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((2,4-dimetilbenzoiloxi)metil)fenil)propanoico (E375, R = 2,4-Me₂Ph), a una disolución de 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)encilo (E374, R = 2,4-Me₂Ph) en THF/H₂O 2:1 se le añadió LiOH-H₂O y se agitó la disolución a temperatura

ambiente durante 3 h. Tras la adición de HCl 1 N (hasta que el pH fue ácido), se extrajo la mezcla con EtOAc (3 veces). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((2,4-dimetilbenzoiloxi)metil)fenil)propanoico (E375, R = 2,4-Me₂Ph).

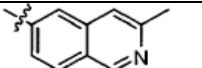
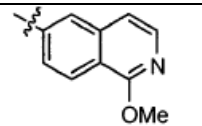
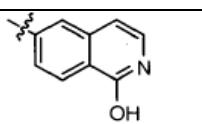
- 5 Para la preparación de 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(1-metoxiisoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E376, R = 2,4-Me₂Ph, X = 1-OMe), a una disolución de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((2,4-dimetilbenzoiloxi)metil)fenil)propanoico (E375, R = 2,4-Me₂Ph) en piridina se le añadió EDCI, DMAP y 6-amino-1-metoxiisoquinolina. Se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc y disolución ac. saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 veces). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc a del 0% al 80%/hexanos) para producir 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(1-metoxiisoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E376, R = 2,4-Me₂Ph, X = 1-OMe).

- 15 Para la preparación de 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(1-metoxiisoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E377, R = 2,4-Me₂Ph, X = 1-OMe), a una disolución de 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(1-metoxiisoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E376, R = 2,4-Me₂Ph, X = 3-Me) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl 4 N en dioxano y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la disolución. Se diluyó el residuo con diclorometano y se concentró de nuevo para producir 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(1-metoxiisoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (E377, R = 2,4-Me₂Ph, X = 2-OMe) como la sal de clorhidrato.

20 Ejemplos 378-380

Usando en gran medida los procedimientos mostrados anteriormente, se sintetizaron los siguientes compuestos E378-E380, mostrados en la tabla 21.

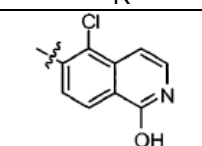
Tabla 21. Compuestos E378-E380.

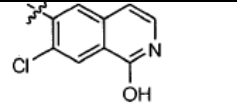
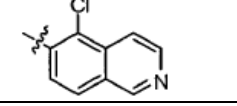
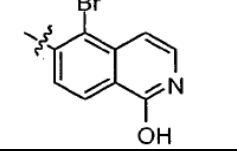
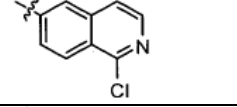
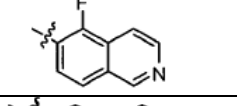
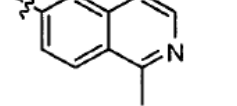
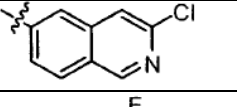
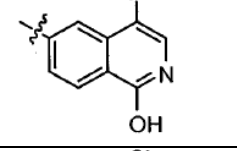
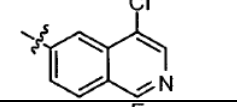
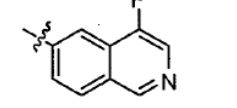
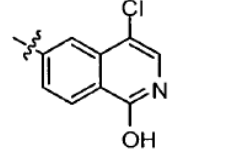
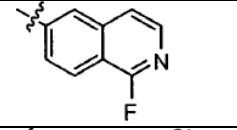
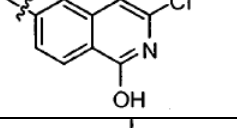
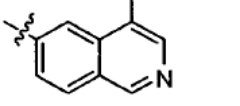
Ejemplo	R
378	
379	
380	

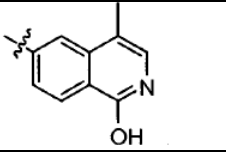
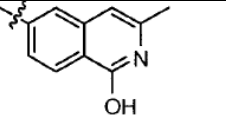
Ejemplos 381-397

- 25 Usando en gran medida los procedimientos mostrados anteriormente, pudieron sintetizarse los siguientes compuestos E381-E397, mostrados en la tabla 22.

Tabla 22. Compuestos E381-E397.

Ejemplo	R
381	

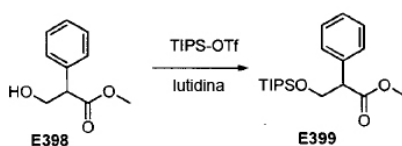
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	

396	
397	

Ejemplos 398-404

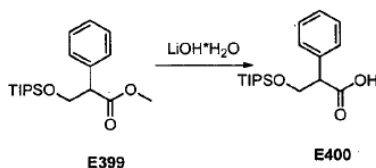
Se prepararon los compuestos E399-E404 según el esquema en la figura 20.

Se preparó 2-fenil-3-(trisisopropilsililo)propanoato de metilo (E399) a partir de E398 según lo siguiente:



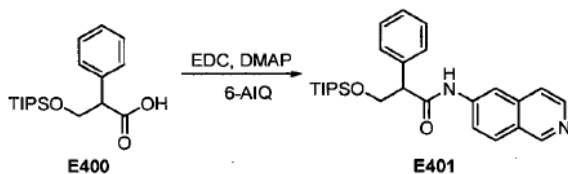
- 5 A 3-hidroxi-2-fenilpropanolato de metilo en CH_2Cl_2 que estaba a 0°C se le añadió 2,6-lutidina y TIPS-OTf, y se agitó esta disolución durante 2 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna con EtOAc al 0-10%/hex. dio 2-fenil-3-(trisisopropilsililo)propanoato de metilo (E399) puro.

Se preparó ácido 2-fenil-3-(trisisopropilsililo)propanoico (E400) a partir de E399 según lo siguiente:



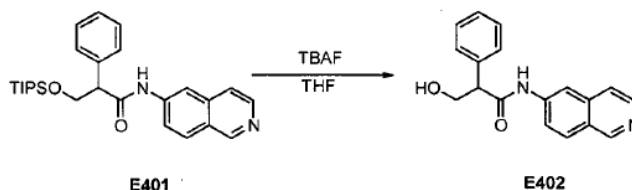
- 10 A 2-fenil-3-(trisisopropilsililo)propanoato de metilo (E399) en THF/ H_2O /MeOH se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}/\text{HCl}$ (1 N) (3:1) y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (MeOH al 0%-4%/CH₂Cl₂) dio ácido 2-fenil-3-(trisisopropilsililo)propanoico (E400) puro.

- 15 Se preparó N-(isoquinolin-6-il)-2-fenil-3-(trisisopropilsililo)propanamida (E401) a partir de E400 según lo siguiente:



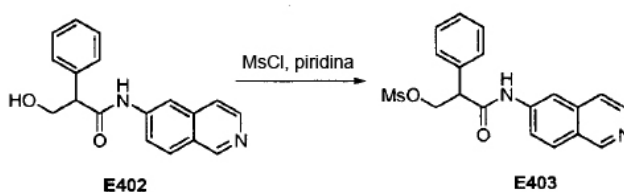
- 20 A ácido 2-fenil-3-(trisisopropilsililo)propanoico (E400) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina, y se purgó la disolución con N_2 , se tapó y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_3_{(\text{sat})}$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (MeOH al 3-4%/CH₂Cl₂) dio N-(isoquinolin-6-il)-2-fenil-3-(trisisopropilsililo)propanamida (E401) pura.

Se preparó 3-hidroxi-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida (E402) a partir de E401 según lo siguiente:



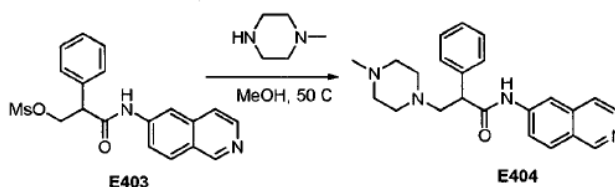
5 A N-(isoquinolin-6-il)-2-fenil-3-(trisisopropilsililoxi)propanamida (E401) en THF enfriado hasta 0°C se le añadió TBAF y se agitó esta disolución durante 3 h a 0°C. Se vertió la mezcla en EtOAc/NH₄Cl_(sat) y se lavó con NH₄Cl_(sat). Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂) dio 3-hidroxi-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida (E402) pura.

Se preparó metanosulfonato de 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-fenilpropilo (E403) a partir de E402 según lo siguiente:



10 A 3-hidroxi-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida (E402) en piridina a 0°C se le añadió MsCl, y se agitó esta disolución a 0°C durante 2,5 h. Se vertió la mezcla en NaHCO₃(sat) y se extrajo con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron para dar metanosulfonato de 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-fenilpropilo (E403).

Se preparó N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilpropanamida (E404) a partir de E403 según lo siguiente:



15 A metanosulfonato de 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-fenilpropilo (E403) en metanol se le añadió 1-metilpiperazina, y se agitó la disolución durante la noche a 50°C. Se evaporaron los disolventes y la cromatografía en columna con NH₃ 2 N-MeOH al 10-20%/CH₂Cl₂ dio N-(isoquinolin-6-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilpropanamida (E404).

Ejemplos 405-428

20 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pudieron sintetizarse los compuestos E405-E410 (tabla 23) y E411-E428 (tabla 24 y tabla 25).

Tabla 23. Compuestos E405-E410.

<p>2-Fenilacetato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenilo</p> <p>405</p>	<p>Benzoato de 4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo</p> <p>406</p>	<p>3,5-Dimetilbenzoato de 4-(3-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo</p> <p>407</p>
--	---	--

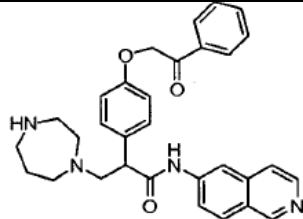
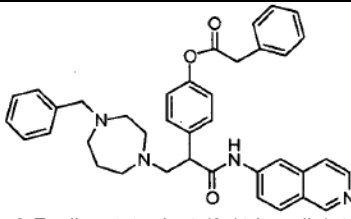
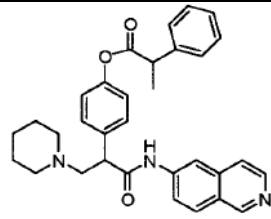
 <p>3-(1,4-Diazepan-1-il)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(4-(2-oxo-2-feniletoksi)fenil)propanamida 408</p>	 <p>2-Fenilacetato de 4-(3-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo 409</p>	 <p>2-Fenilpropanoato de 4-(1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxo-3-(piperidin-1-il)propan-2-il)fenilo 410</p>
---	--	--

Tabla 24. Compuestos E411-E419.

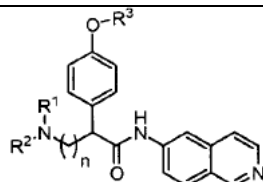
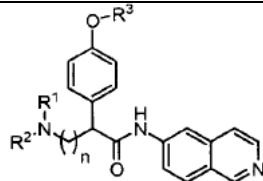
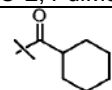

				
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	n
411	Me	Me	CO-2,4-diMePh	1
412	Me	Me	CO-CH ₂ Ph	1
413	Me	CH ₂ -4-HOPh	CO-(CH ₂) ₂ CH ₃	1
414	Me	CH ₂ -2-HOPh	CH ₂ -COPh	1
415	Me	CH ₂ -4-FPh	CH ₂ CO-4-MeOPh	1
416	Et	CH ₂ -Ph	CH ₂ C(OH)-2-MeOPh	2
417	Et	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	2
418	Me	CH ₂ -3-piridilo	COBn	2
419	Me	CH ₂ -4-piridilo	COPh	2

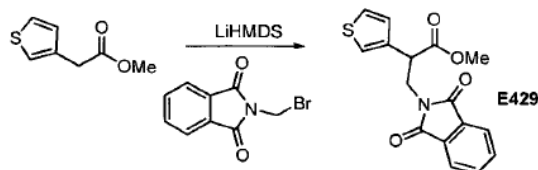
Tabla 25. Compuestos E420-E428.

				
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	n
420	Me	Me	CO-2,4-diMePh	1
421	Me	Me		1
422	Me	CH ₂ -4-MeOPh	CO-(CH ₂) ₂ CH ₃	2
423	Me	CH ₂ -2-HOPh	CH ₂ -4-MePh	1
424	Me	CH ₂ -3-FPh	COPh	1
425	Et	CH ₂ -Ph	CO-3,5-diMePh	1
426	Et	Me	CO-Bn	1
427	Me		CO-(CH ₂) ₂ CH ₃	2
428	Me	CH ₂ -4-piridilo	CO-(CH ₂) ₂ Ph	1

Ejemplos 429-433

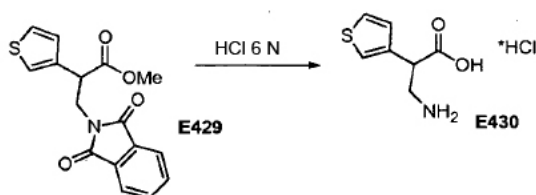
5 Se prepararon los compuestos E429-E433 según el esquema en la figura 21, que es un procedimiento modificado de Calmes *et al.*, Eur. J. Org. Chem. 2000, 2459-2466.

Se preparó 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E429) según lo siguiente:



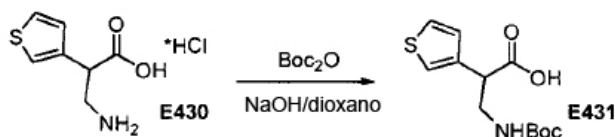
5 A 2-(tiofen-3-il)acetato de metilo puro en THF enfriado hasta -78°C se le añadió LiHMDS y se agitó la disolución a -78°C durante 30 min. Entonces se añadió directamente N-(bromometil)ftalimida y se dejó calentar la disolución hasta 0°C . Se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$, se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-40%/hex.) dio 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E429) puro.

Se preparó clorhidrato de ácido 3-amino-2-(tiofen-3-il)propanoico (E430) a partir de E429 según lo siguiente:



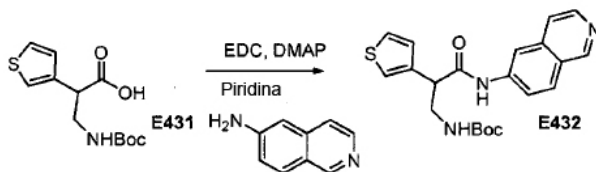
10 A 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E429) se le añadió HCl 6 N y se sometió la disolución a reflujo durante 4 h. Se evaporaron los disolventes para dar ácido 3-amino-2-(tiofen-3-il)propanoico (E430).

Se preparó ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E431) a partir de E430 según lo siguiente:



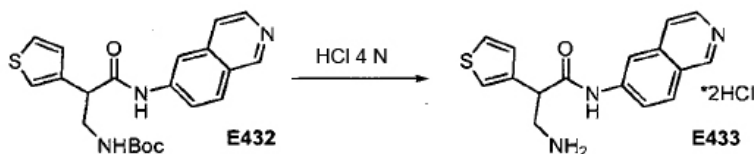
15 A Boc_2O en dioxano a 0°C se le añadió una disolución enfriada (0°C) de clorhidrato de ácido 3-amino-2-(tiofen-3-il)propanoico (E430) en NaOH 1 N. Se agitó la disolución a 0°C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante 4 h. Se acidificó la mezcla con HCl y se extrajo con EtOAc y $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{sat})$. Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E431) puro.

20 Se preparó 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E432) a partir de E431 según lo siguiente:



25 A ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E431) en piridina se le añadió EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina, y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 3%/CH₂Cl₂) dio 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E432) puro.

Se preparó diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida (E433) a partir de E432 según lo siguiente:



A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E432) en CH_2Cl_2 se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 h. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida (E433) pura.

5 Ejemplos 434-456

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 429-433 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los siguientes compuestos E434-E441 (tabla 26) y E442-E456 (tabla 27).

Tabla 26. Compuestos E434-E441.

Ejemplo	X	R ₄	R ₂	R ₁
434	H	(±)-3-tienilo	Me	Me
435	H	(±)-3-tienilo	H	H
436	H	C ₆ H ₅	H	H
437	H	C ₆ H ₅	Me	Me
438	F	C ₆ H ₅	H	H
439	F	C ₆ H ₅	Me	Me
440	H	(±)-2-tienilo	H	H
441	Cl	(±)-2-tienilo	Me	Me

10 Tabla 27. Compuestos E442-E456.

Ejemplo	X	R ₄	R ₂	R ₁
442	H	(R)-C ₆ H ₅	H	H
443	H	(S)-C ₆ H ₅	H	H
444	OH	p-fluoro-C ₆ H ₄	Me	Me
445	H	p-fluoro-C ₆ H ₄	bencilo	H
446	H	Bencilo	Me	H
447	H	p-fluoro-bencilo	Me	H
448	OH	3-piridilo	H	H
449	H	4-piridilo	Me	Me
450	OH	3-furilo	H	H
451	H	ciclopropilo	Me	Me
452	H	ciclopentilo	Me	Me
453	OH	ciclohexilo	H	H
454	H	3-benzo[b]tiofeno	Me	Me
455	H		H	H
456	OH	2-oxazol	H	H

Ejemplo 457

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

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

5 Se usa un compuesto según esta invención como constituyente activo. Cuando la composición se administra de forma tópica a los ojos una vez al día, la composición anterior disminuye la presión intraocular en un paciente que padece glaucoma.

Ejemplo 458

Se repite el ejemplo 457 usando E6 según esta invención. Cuando se administra como gotas 2 veces al día, la composición anterior disminuye sustancialmente la presión intraocular y sirve como agente neuroprotector.

Ejemplo 459

10 Se repite el ejemplo 457 usando una isoquinolil-amida de gamma-aminoácido según esta invención. Cuando se administra como gotas dos veces al día, la composición anterior disminuye sustancialmente la presión intraocular.

Ejemplo 460

15 Se repite el ejemplo 457 usando una benzamida según esta invención. Cuando se administra como gotas dos veces al día, la composición anterior disminuye sustancialmente los síntomas alérgicos y alivia el síndrome de sequedad de ojos.

Ejemplo 461

Se repite el ejemplo 457 usando E19 según esta invención. Cuando se administra como gotas según sea necesario, la composición anterior disminuye sustancialmente la hiperemia, el enrojecimiento y la irritación ocular.

Ejemplo 462

20 Se repite el ejemplo 457 usando E18 según esta invención. Cuando se administra como gotas 4 veces al día, la composición anterior disminuye sustancialmente la presión intraocular y sirve como agente neuroprotector.

Ejemplo 463

Se repite el ejemplo 457 usando E21 según esta invención. Cuando se administra como gotas dos veces al día, la composición anterior disminuye sustancialmente la presión intraocular.

25 Ejemplo 464

Se repite el ejemplo 457 usando E115 según esta invención. Cuando se administra como gotas dos veces al día, la composición anterior disminuye sustancialmente la presión ocular, los síntomas alérgicos y alivia el síndrome de sequedad de ojos.

Ejemplo de referencia 2. Ensayo basado en células de malla trabecular porcina (MTP)

30 Se recogió la sección anterior de ojos porcinos en el plazo de 4 h *post-mortem*. Se extirparon el iris y el cuerpo ciliar y se recogieron células de la malla trabecular mediante disección roma. Se siembra tejido de malla trabecular finamente molido en placas de 6 pocillos recubiertas con colágeno en medio-199 que contiene suero bovino fetal (FBS) al 20%. Tras dos pases en confluencia, se transfieren las células a DMEM con bajo contenido en glucosa que

contiene FBS al 10%. Se usan las células entre el pase 3 y el pase 8.

Se siembran las células en placas de vidrio de múltiples pocillos, recubiertas con fibronectina el día antes de las pruebas de los compuestos en condiciones de cultivo convencionales. Se añaden los compuestos a las células en presencia de DMEM que contiene al FBS 1% y DMSO al 1%. Cuando se incuban los compuestos con las células durante el periodo determinado que es óptimo, se retiran los medios y el compuesto y se fijan las células durante 20 min en paraformaldehído al 3% libre de metanol. Se enjuagan las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se permeabilizan las células con Triton X-100 al 0,5% durante dos minutos. Tras dos lavados adicionales con PBS, se tiñe F-actina con faloidina marcada con Alexa-fluor 488 y se tiñen los núcleos con DAPI.

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

Ejemplo de referencia 3. Ensayos de unión a radioligando de membrana de transportador de norepinefrina (NET)

- 15 Se preparan membranas celulares totales a partir de células MDCK que expresan el transportador de norepinefrina humano recombinante (hNET) que se hacen crecer hasta confluencia en placas de tejido tisular de 150 mm. Se raspan las células al medio convencional y se sedimentan a 1600 g. Se desecha el medio y se resuspende el sedimento en 5 ml por placa de tampón de unión enfriado con hielo (NaCl 100 mM, Tris 50 mM, pH 7,4 a temperatura ambiente) mediante trituración, y vuelven a sedimentarse las células a 20.000 g. Se desecha el sobrenadante y se resuspenden las células en tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, leupeptina 1 μ M, PMSF 10 μ M) y se homogeneizan con un aparato Polytron (Brinkman) a 25.000 rev/min durante 5 s. Se repiten la centrifugación, resuspensión y homogenización y se usa una muestra de suspensión para la determinación de proteína de Bradford (BioRad). Se congelan muestras de suspensiones de membrana a -80°C antes de su uso. Rendimientos típicos son de aproximadamente 100 μ g de proteína de membrana por 10⁶ células. Se inician ensayos realizados por duplicado con [¹²⁵I]RTI-55 0,2 nM. Se determina la unión no específica mediante la inclusión de desipramina 10 μ M. Se lleva a cabo la incubación durante 3 h a 4°C. Se terminan los ensayos mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GF/B empapados con polietilenimina al 0,5% usando un colector de células automatizado (Brandel) seguido por tres lavados rápidos con 5 ml en tampón de unión enfriado con hielo. Se mide la radiactividad unida mediante espectrometría de emisión gamma.

Ejemplo de referencia 4. Ensayos de unión a radioligando de membrana de transportador de serotonina (SERT)

- 30 Se preparan membranas celulares totales a partir de células HEK-293 que expresan el transportador de serotonina humano recombinante (hSERT) que se hacen crecer hasta confluencia en placas de tejido tisular de 150 mm. Se raspan las células al medio convencional y se sedimentan a 1600 g. Se desecha el medio y se resuspende el sedimento en 5 ml por placa de tampón de unión enfriado con hielo (NaCl 100 mM, Tris 50 mM, pH 7,4 a temperatura ambiente) mediante trituración, y vuelven a sedimentarse las células a 20.000 g. Se desecha el sobrenadante y se resuspenden las células en tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 120 mM, KCl 5 mM) y se homogeneizan con un aparato Polytron (Brinkman) a 25.000 rev/min durante 5 s. Se repiten la centrifugación, resuspensión y homogenización y se usa una muestra de suspensión para la determinación de proteína de Bradford (BioRad). Se congelan muestras de suspensiones de membrana a -80°C antes de su uso. Rendimientos típicos son de aproximadamente 100 μ g de proteína de membrana por 10⁶ células. Se inician ensayos realizados por duplicado con [³H]paroxetina 0,4 nM. Se determina la unión no específica mediante la inclusión de imipramina 10 μ M. Se lleva a cabo la incubación durante 60 min a 25°C. Se terminan los ensayos mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GF/B empapados con polietilenimina al 0,5% usando un colector de células automatizado (Brandel) seguido por tres lavados rápidos con 5 ml en tampón de unión enfriado con hielo. Se mide la radiactividad unida mediante espectrometría de emisión beta.

- 45 Ejemplo de referencia 5. Actividad farmacológica para el ensayo de glaucoma

Puede demostrarse la actividad farmacológica para el tratamiento de glaucoma usando ensayos diseñados para someter a prueba la capacidad de los compuestos objeto para disminuir la presión intraocular. Se describen ejemplos de tales ensayos en la siguiente referencia: C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz y U. Hacksell, "Derivatives of 17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin F₂ Isopropyl Ester: Potential Anti-glaucoma Agents", Journal of Medicinal Chemistry, 1995 38 (2): 289-304.

Ejemplo de referencia 6. Examen funcional para determinar moduladores de la actividad de NET

- 55 En el centro del ensayo celular usado para caracterizar la inhibición del transportador de norepinefrina humano (hNET) está un fluoróforo que imita una amina biogénica y se transporta de manera activa al interior de la célula. Tras la incubación con un posible inhibidor, se añade la disolución de colorante en presencia de un colorante de enmascaramiento de fluorescencia. Cuando se transporta el colorante fluorescente al interior de la célula y se retira del colorante de enmascaramiento, se emite luz a una longitud de onda de 510 nm cuando se excita con luz de 425 nm. Los inhibidores del transportador de norepinefrina impiden este aumento dependiente del tiempo de la

fluorescencia. (Blakely RD, DeFelice LJ, y Galli A. A. *Physiol.* 2005. 20, 225-231).

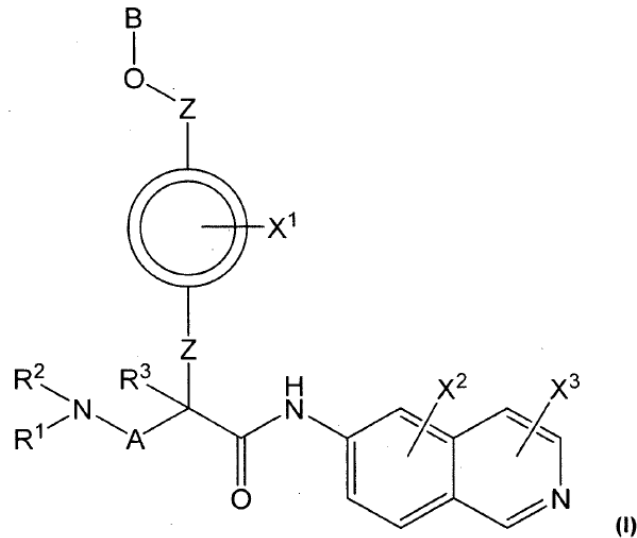
5 Se hacen crecer células HEK-293 que sobreexpresan de manera recombinante el transportador de norepinefrina humano en medio DMEM libre de rojo de fenol (Gibco n.º 21063-029) que contiene suero bovino fetal al 10% (Atlanta Biologicals n.º S11050), penicilina/estreptomicina 100 unidades/ml (Gibco n.º 15140-122) y G-418 250 µg/ml (Gibco n.º10131027) a 37°C y el 5% de CO₂.

10 Un día antes de las pruebas, se siembran las células en placas negras de fondo transparente (Costar n.º 3904) a una densidad de 100.000 por pocillo. La mañana del ensayo se retiran los medios de cultivo y se sustituyen por 100 µl de HBSS (solución salina equilibrada de Hank 1X que contiene HEPES 20 mM) (10X HBSS Gibco n.º 14065, HEPES 1 M Gibco n.º 15630-80) que contiene el compuesto de prueba. Se exponen las células al compuesto de prueba (o DMSO en pocillos control) durante 30 min. Al final del periodo de preincubación, se añaden 10 µl de disolución de colorante 10X y se mezcla meticulosamente con la disolución de compuesto. Tras un periodo de incubación de 30 min, se cuantifica la fluorescencia usando un lector de placas de fluorescencia Analyst HT (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula I:



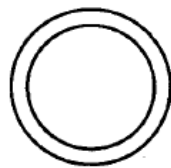
y sales y solvatos del mismo,

5 en la que R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, alquil C₁-C₄-arilo, alquil C₁-C₄-heteroarilo, alquil C₁-C₄-heterociclilo, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄, carboxilo C₁-C₄, o forman un anillo entre sí o con A;

10 en la que A es alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-arilo, alquil C₁-C₄-heteroarilo, o forma una estructura de anillo con R¹, R² o R³;

en la que B es hidrógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₂₂, alquil C₁-C₂₂-arilo, alquil C₁-C₂₂-heteroarilo, alquenilo C₂-C₂₂, alquinilo C₂-C₂₂, carbonilo C₁-C₂₂, carbonilamino C₁-C₂₂, alcoxilo C₁-C₂₂, sulfonilo C₁-C₂₂, sulfonilamino C₁-C₂₂, tioalquilo C₁-C₂₂ o carboxilo C₁-C₂₂,

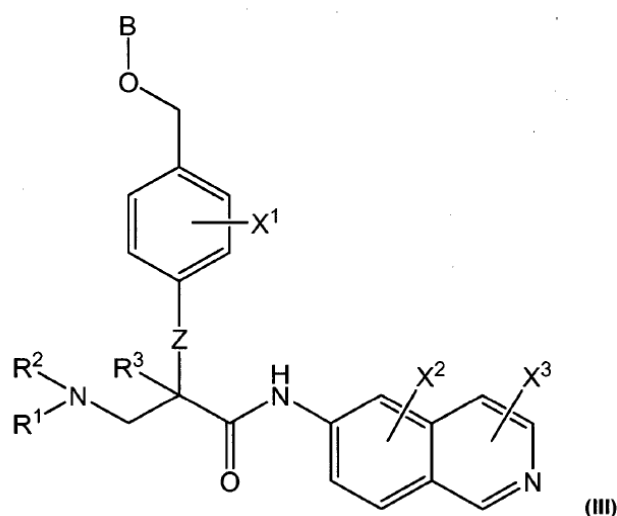
15 en la que X¹, X² y X³ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, aminocarbonilo, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄;



en la que el círculo doble indica un anillo aromático o heteroaromático; y

en la que cada Z es independientemente un enlace, es alquilo C₁-C₄, heteroalquilo o un átomo de O.

20 2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula III:



y sales y solvatos del mismo

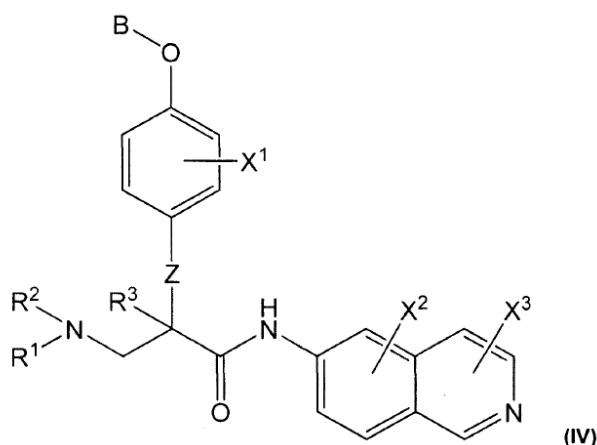
5 en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquil C_1-C_4 -heterociclilo, o R^1 y R^2 forman juntos un anillo, o bien cicloalquilo o bien heterocicloalquilo;

en la que R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquenido C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 , o R^3 puede formar un anillo consigo mismo o R^1 o R^2 ;

10 en la que X^1 , X^2 y X^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenido C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, aminocarbonilo, nitro, ciano, carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 ; y

en la que B es hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alquil C_1-C_{18} -arilo, alquil C_1-C_{18} -heteroarilo, carbonilo C_1-C_{18} , carbonilamino C_1-C_{18} , sulfonilo C_1-C_{18} , sulfonilamino C_1-C_{18} o carboxilo C_1-C_{18} .

3. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula IV:



y sales y solvatos del mismo,

15 en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquil C_1-C_4 -heterociclilo, o R^1 y R^2 forman juntos un anillo, o bien cicloalquilo o bien heterociclilo;

20 en la que R^3 es un hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -arilo, alquil C_1-C_4 -heteroarilo, alquenido C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 ;

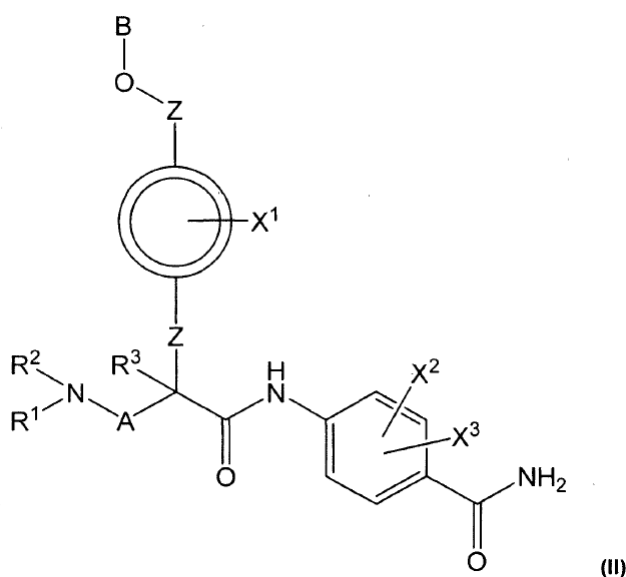
en la que X^1 , X^2 y X^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenido C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, aminocarbonilo, nitro, ciano, carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-

C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄;

en la que B es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈, alquil C₁-C₁₈-arilo, alquil C₁-C₁₈-heteroarilo, carbonilo C₁-C₁₈, carbonilamino C₁-C₁₈, sulfonilo C₁-C₁₈, sulfonilamino C₁-C₁₈ o carboxilo C₁-C₁₈; y

en la que Z es un enlace, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo o un átomo de O.

- 5 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ y R² son metilo o hidrógeno, y en el que X¹, X² y X³ son hidrógeno.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B es un grupo carbonilo alifático, un grupo carbonilo benzoico, de piridilo, naftilo, benzotiofeno o tiazol.
- 10 6. Compuesto según la reivindicación 3, en el que B es alquil C₁-C₂-arilo, carbonilo C₂, carbonilamino C₂, carboxilo C₂ o hidroxilarilo C₂.
7. Compuesto según la fórmula II:



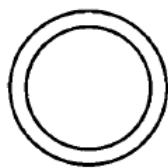
y sales y solvatos del mismo,

- 15 en la que R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, alquil C₁-C₄-arilo, alquil C₁-C₄-heteroarilo, alquil C₁-C₄-heterociclilo, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄, carboxilo C₁-C₄, o forman un anillo entre sí o con A;

en la que A es alquilo C₁-C₄, o forma una estructura de anillo con R¹, R² o R³;

- 20 en la que B es hidrógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₂₂, alquil C₁-C₂₂-arilo, alquil C₁-C₂₂-heteroarilo, alquenilo C₂-C₂₂, alquinilo C₂-C₂₂, carbonilo C₁-C₂₂, carbonilamino C₁-C₂₂, alcoxilo C₁-C₂₂, sulfonilo C₁-C₂₂, sulfonilamino C₁-C₂₂, tioalquilo C₁-C₂₂ o carboxilo C₁-C₂₂;

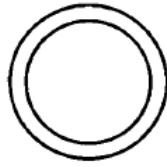
- 25 en la que X¹, X² y X³ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, aminocarbonilo, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄;



en la que el círculo doble indica un anillo aromático o heteroaromático; y

en la que cada Z es independientemente un enlace, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo o un átomo de O.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; B es carbonilo C₁-C₂₂; X₁,



X_2 y X_3 son hidrógeno; el círculo doble indica un anillo aromático o heteroaromático; y Z es un enlace, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 o un átomo de O.

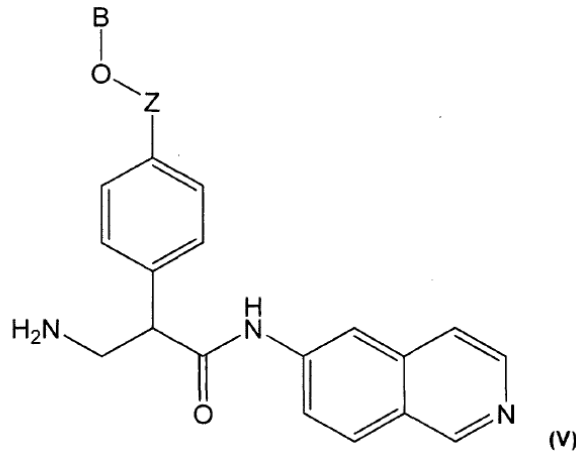
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es un enlace o $-CH_2-$, o en el que X^1 , X^2 y X^3 son cada uno hidrógeno,

5 o en el que A es $-CH_2CH_2-$,

o en el que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o metilo,

o en el que R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

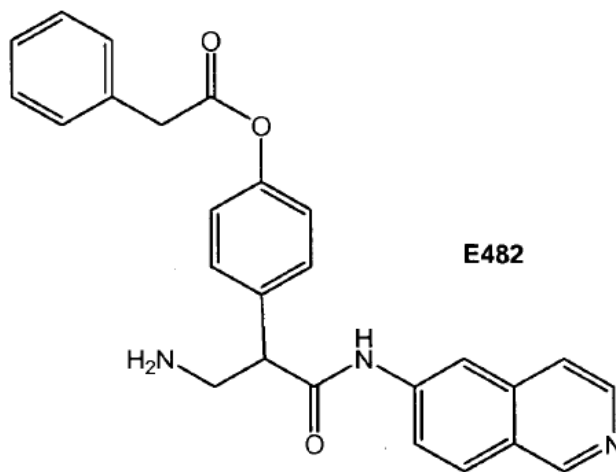
10. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula V:



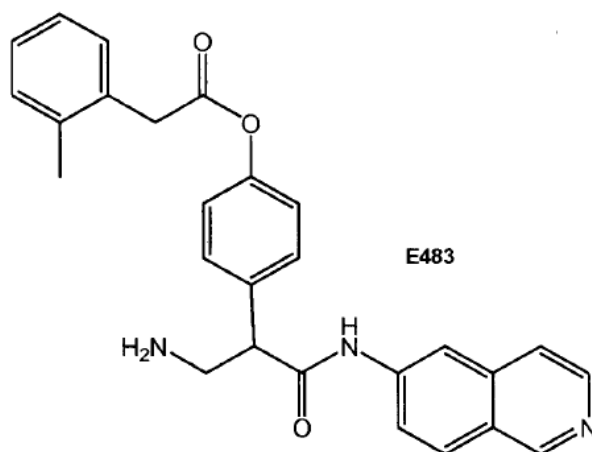
10 en la que Z es un enlace o $-CH_2-$; y

B es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C_1-C_{22} , alquil C_1-C_{22} -arilo, alquil C_1-C_{22} -heteroarilo, alqueno C_2-C_{22} , alquino C_2-C_{22} , carbonilo C_1-C_{22} , carbonilamino C_1-C_{22} , alcoxilo C_1-C_{22} , sulfonilo C_1-C_{22} , sulfonilamino C_1-C_{22} , tioalquilo C_1-C_{22} o carboxilo C_1-C_{22} .

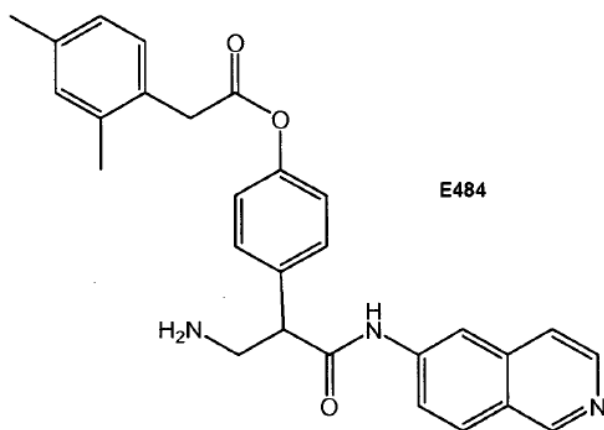
15 11. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



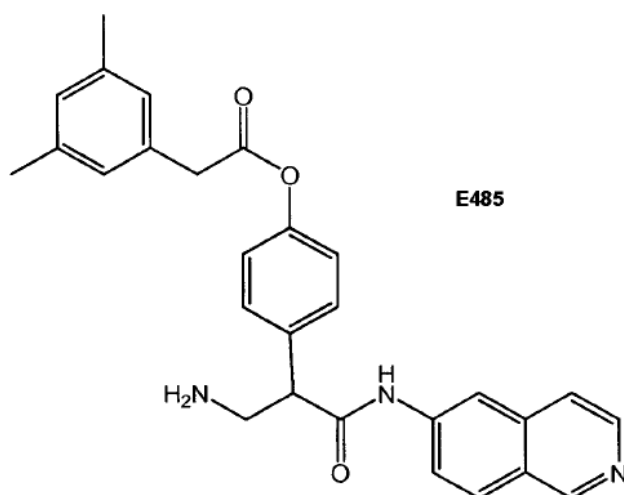
2-fenilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



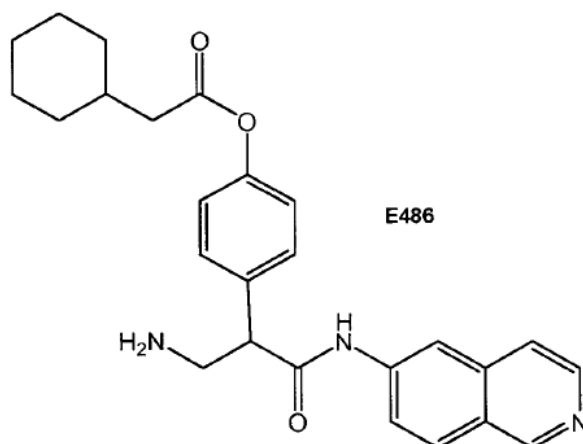
2-o-tolilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



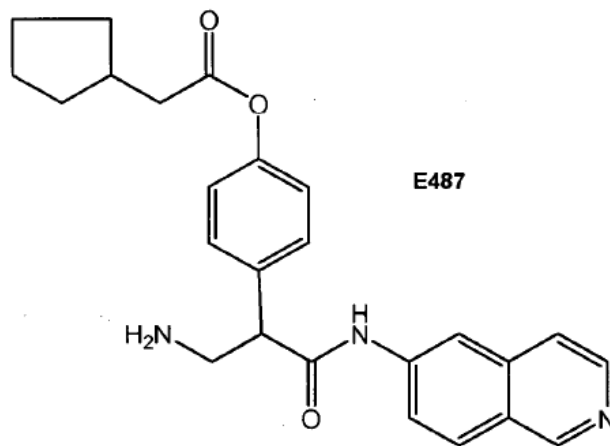
2-(2,4-dimetilfenil)acetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



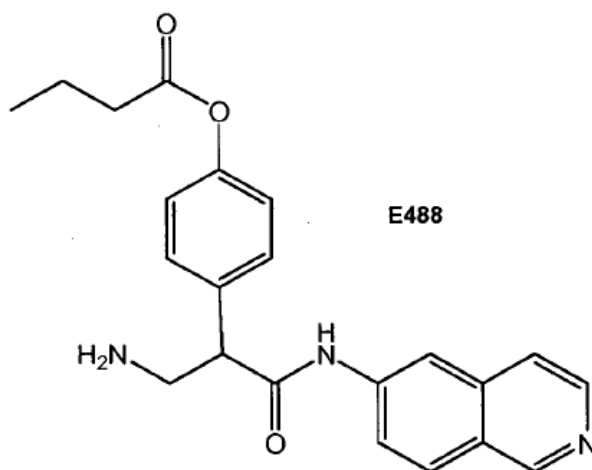
2-(3,5-dimetilfenil)acetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



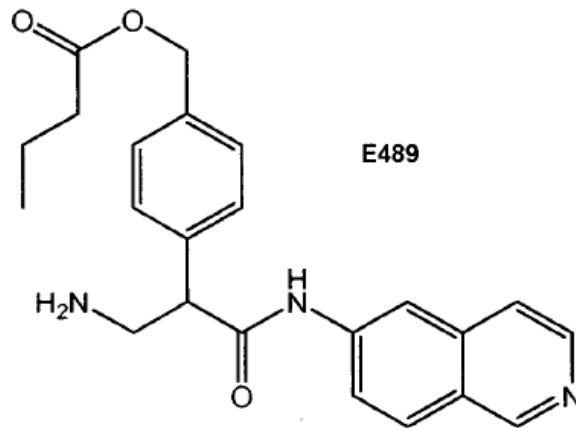
2-ciclohexilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



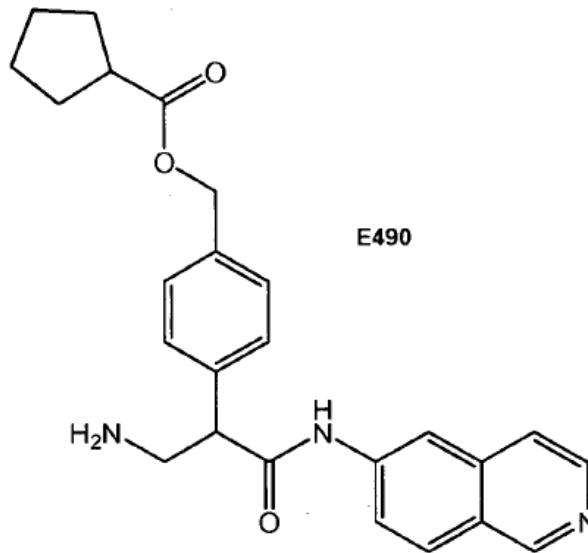
2-ciclopentilacetato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



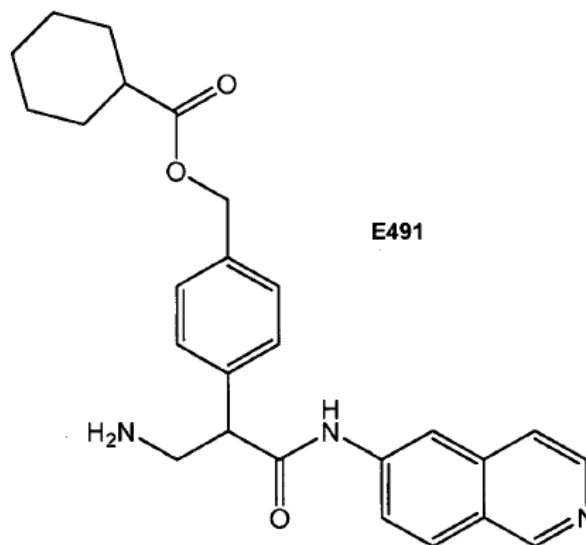
butirato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)fenilo



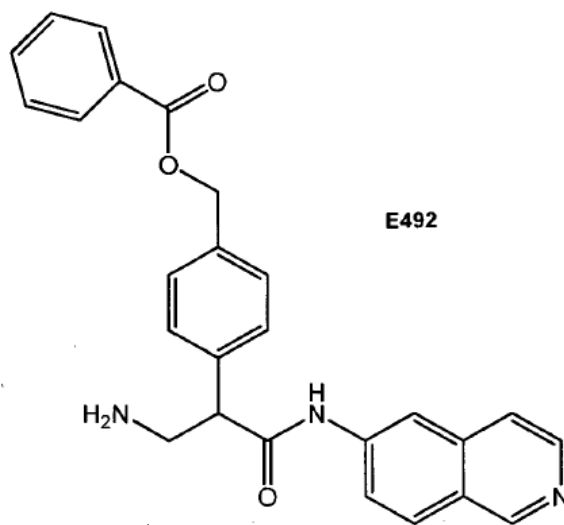
butirato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo



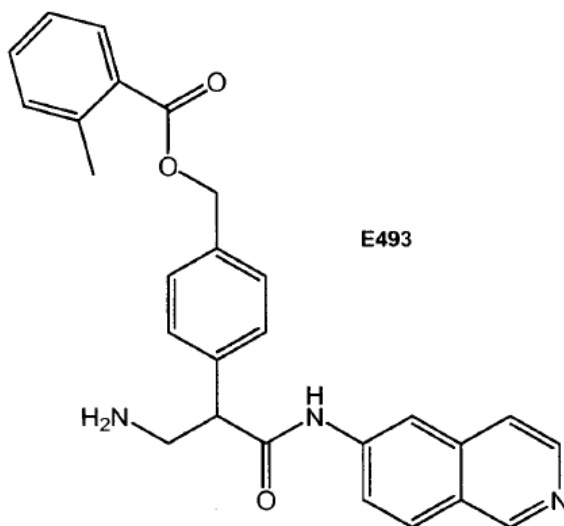
ciclopentanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo



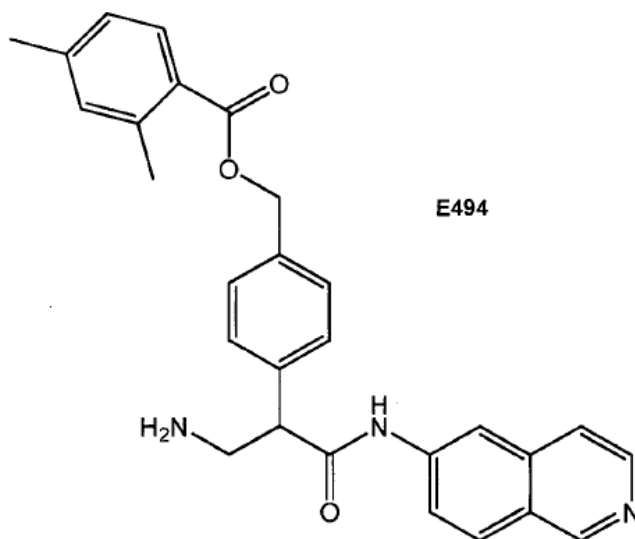
ciclohexanocarboxilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo



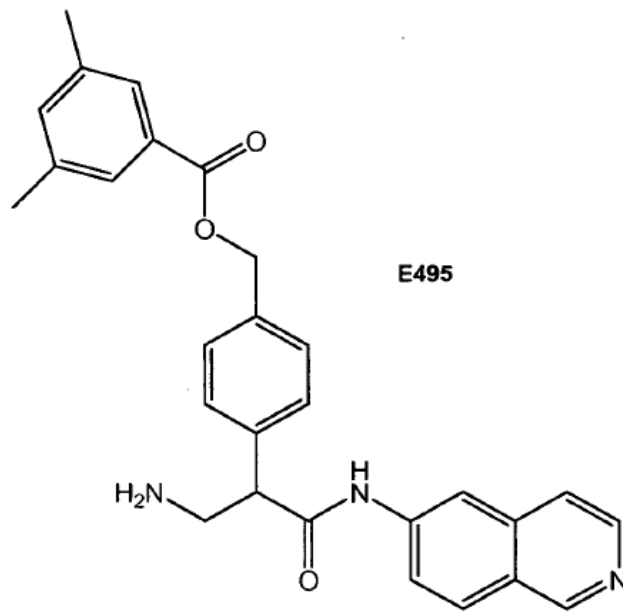
benzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



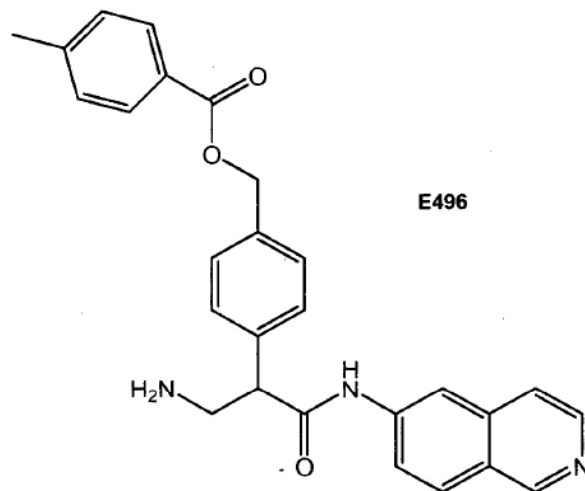
2-metilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



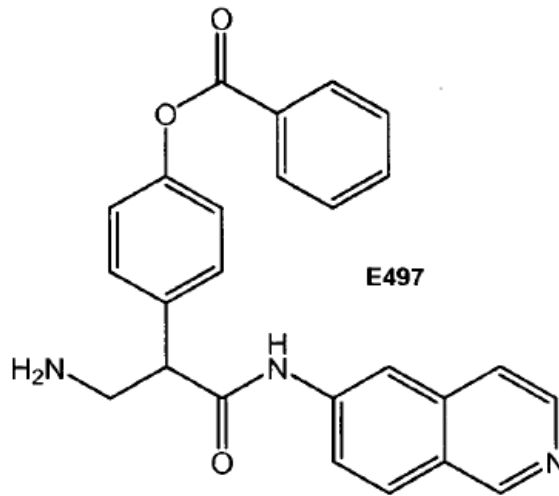
2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



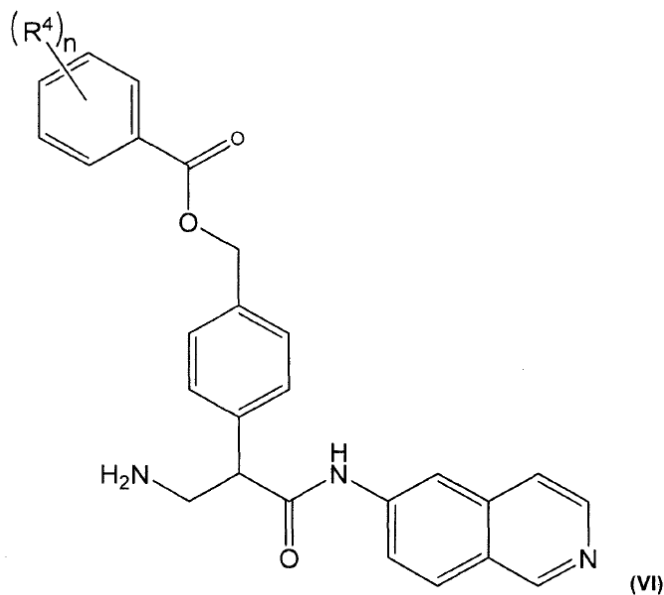
3,5-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo



4-metilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo, y



12. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (VI):



en la que R⁴ es metilo y n es 2.

- 5 13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad; en el que la enfermedad comprende al menos uno de enfermedad ocular, trastorno óseo, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, pancreatitis, cáncer, infarto de miocardio, molestia gástrica, hipertensión, control de la fecundidad, trastornos del crecimiento del cabello, congestión nasal, trastorno neurogénico de la vejiga, trastorno gastrointestinal y trastorno dermatológico, en particular, en el que la enfermedad comprende una enfermedad ocular, en particular, en el que la enfermedad ocular comprende glaucoma o una enfermedad ocular neurodegenerativa.
- 15 15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en la reducción de la presión intraocular.

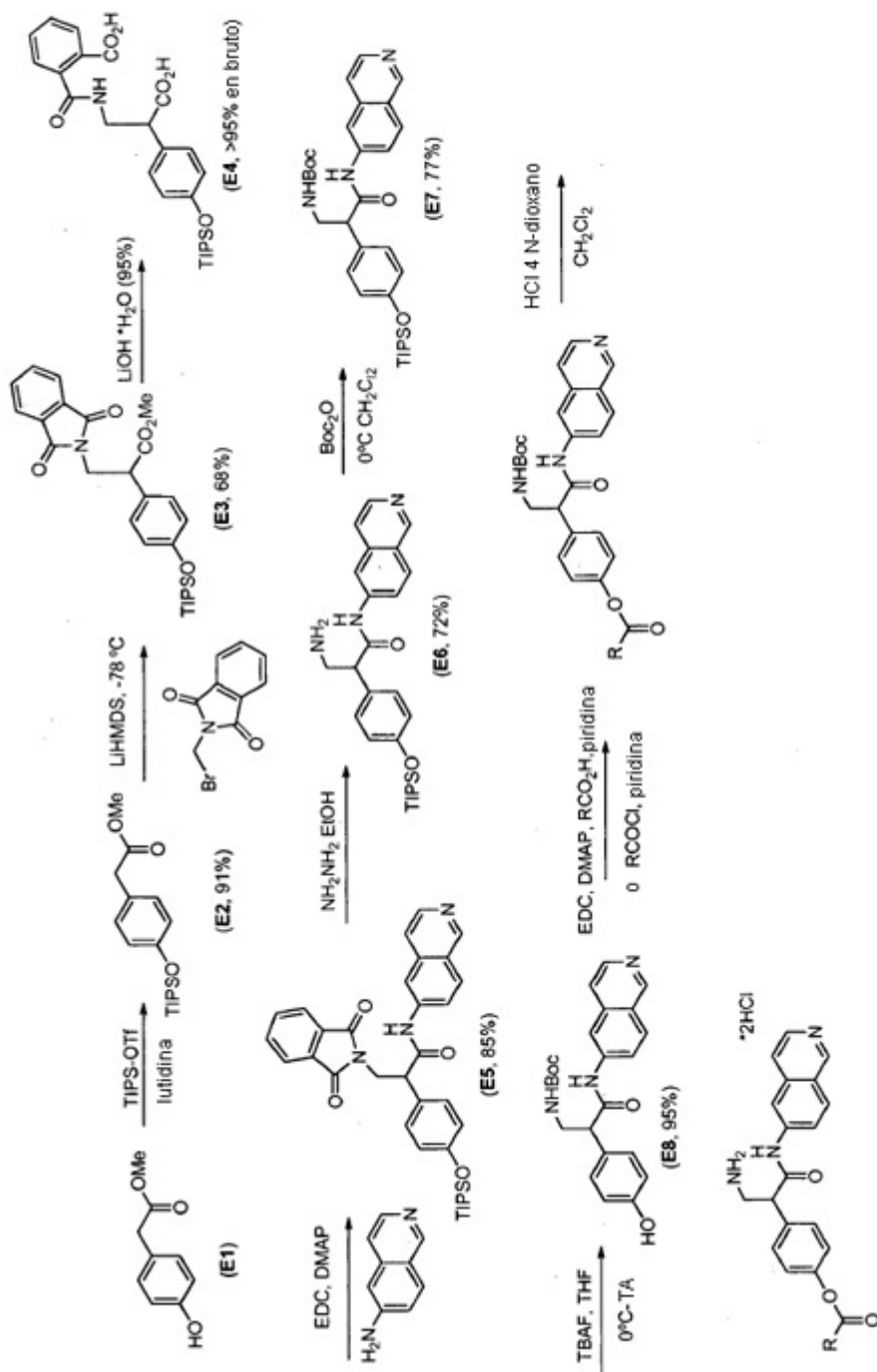


FIG. 1

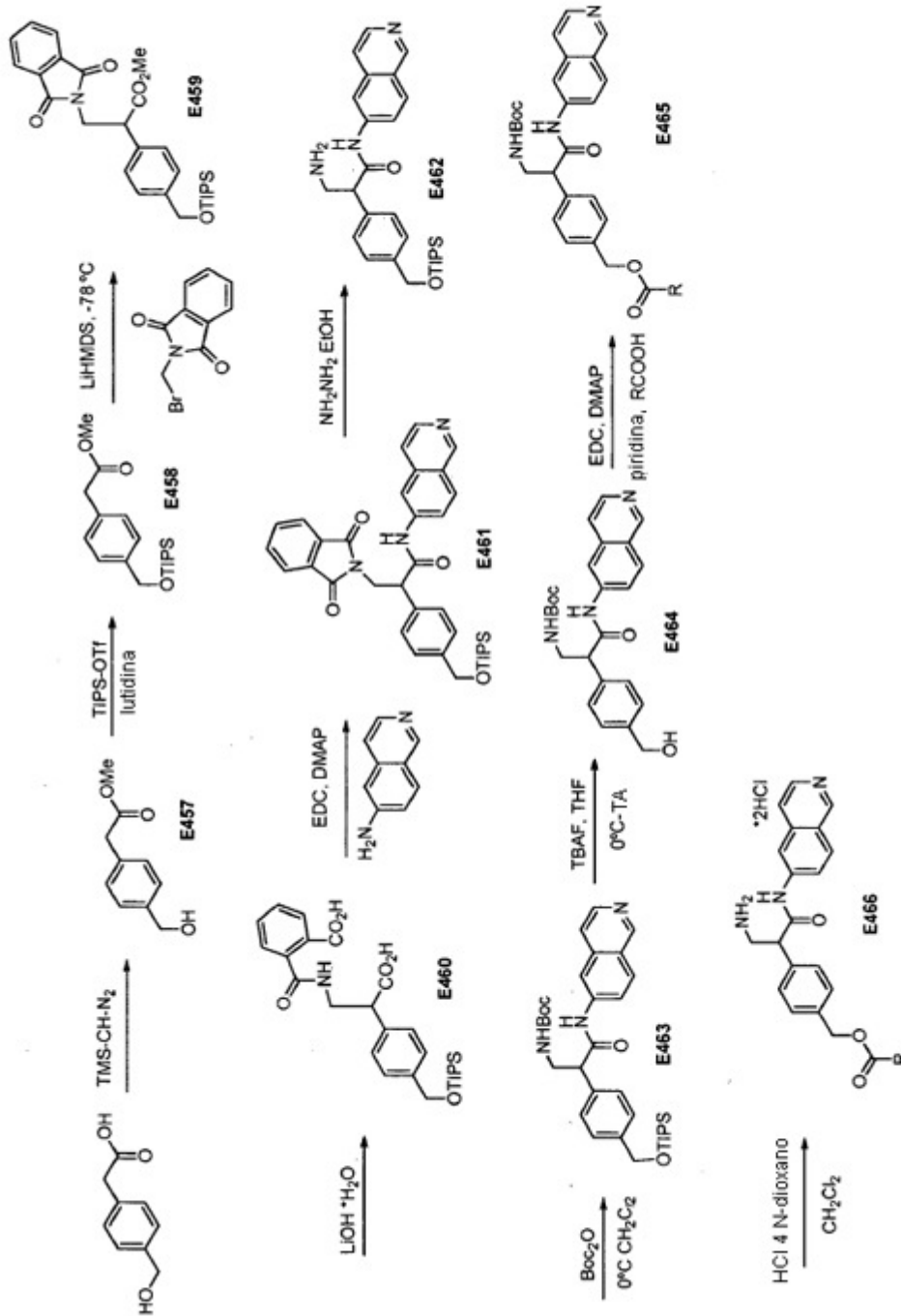


FIG. 2

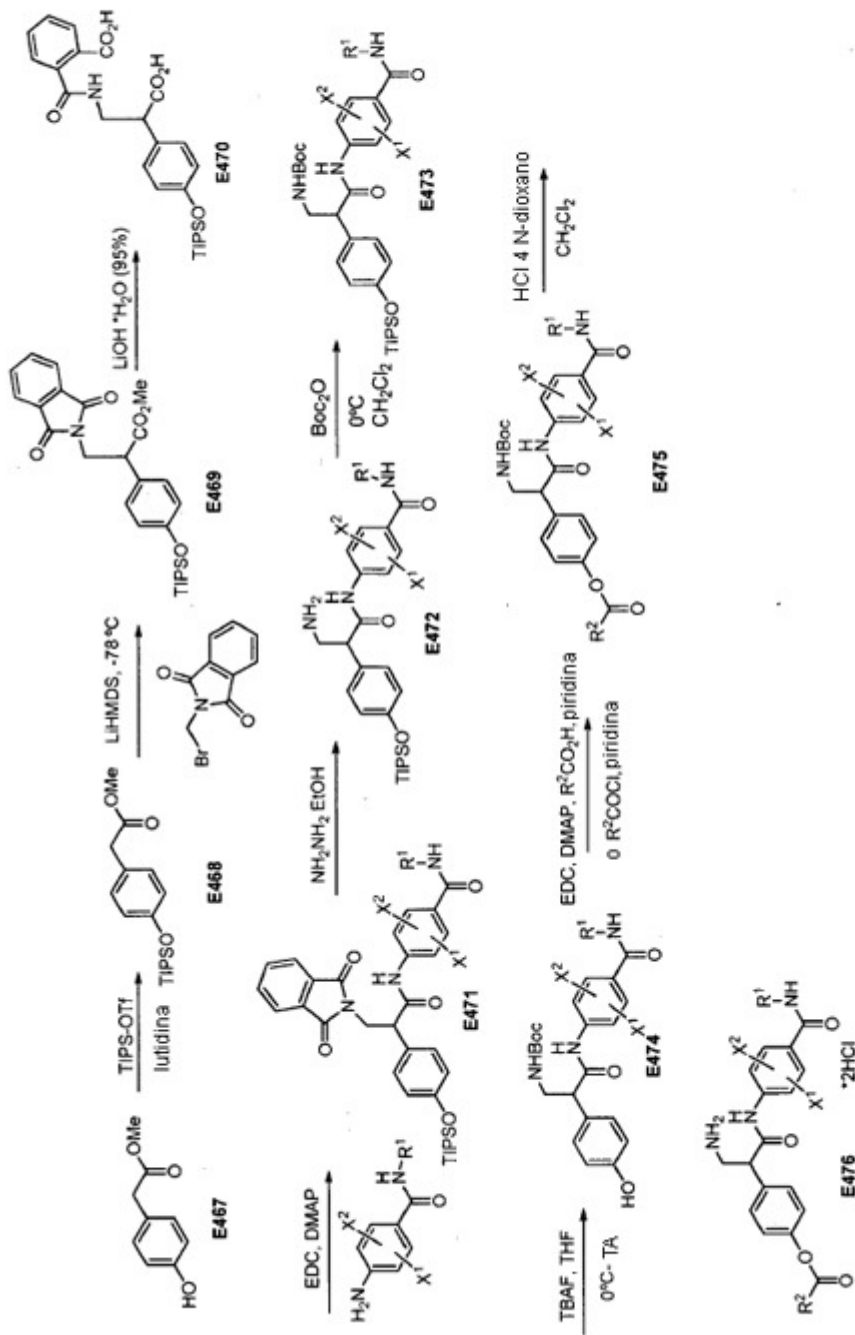


FIG. 3

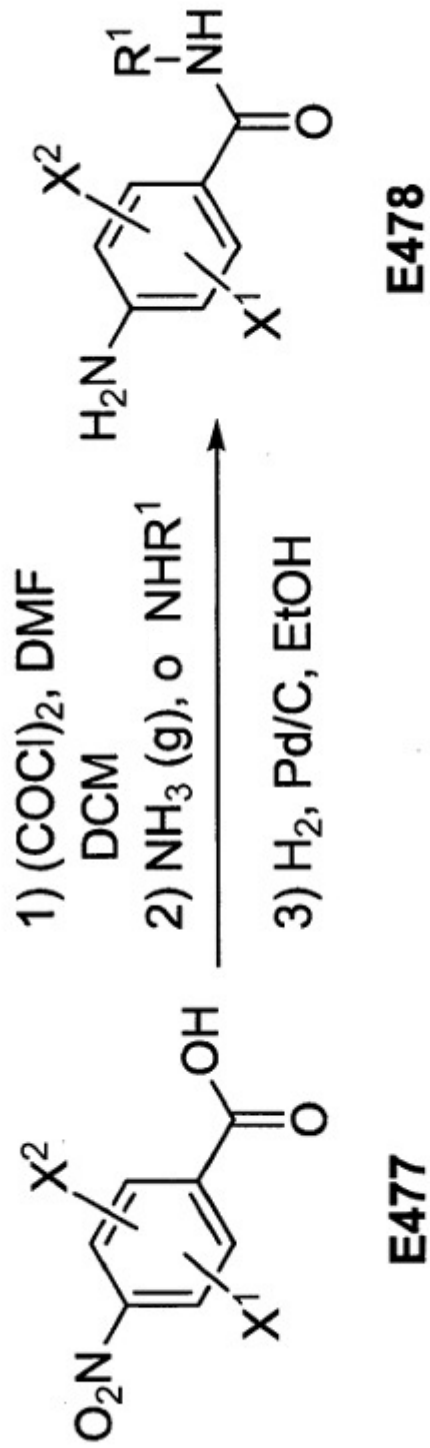


FIG. 4

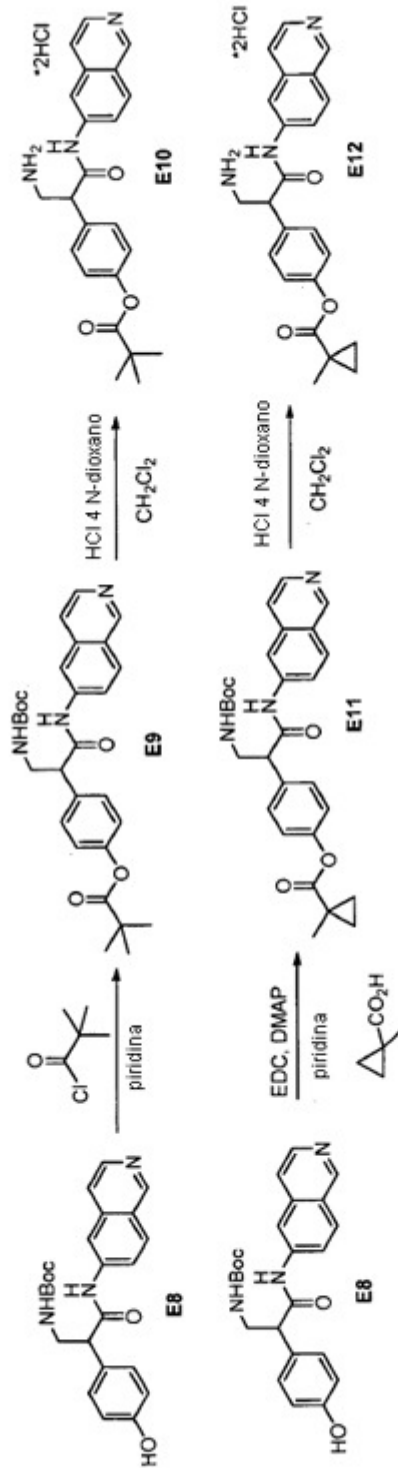


FIG. 6

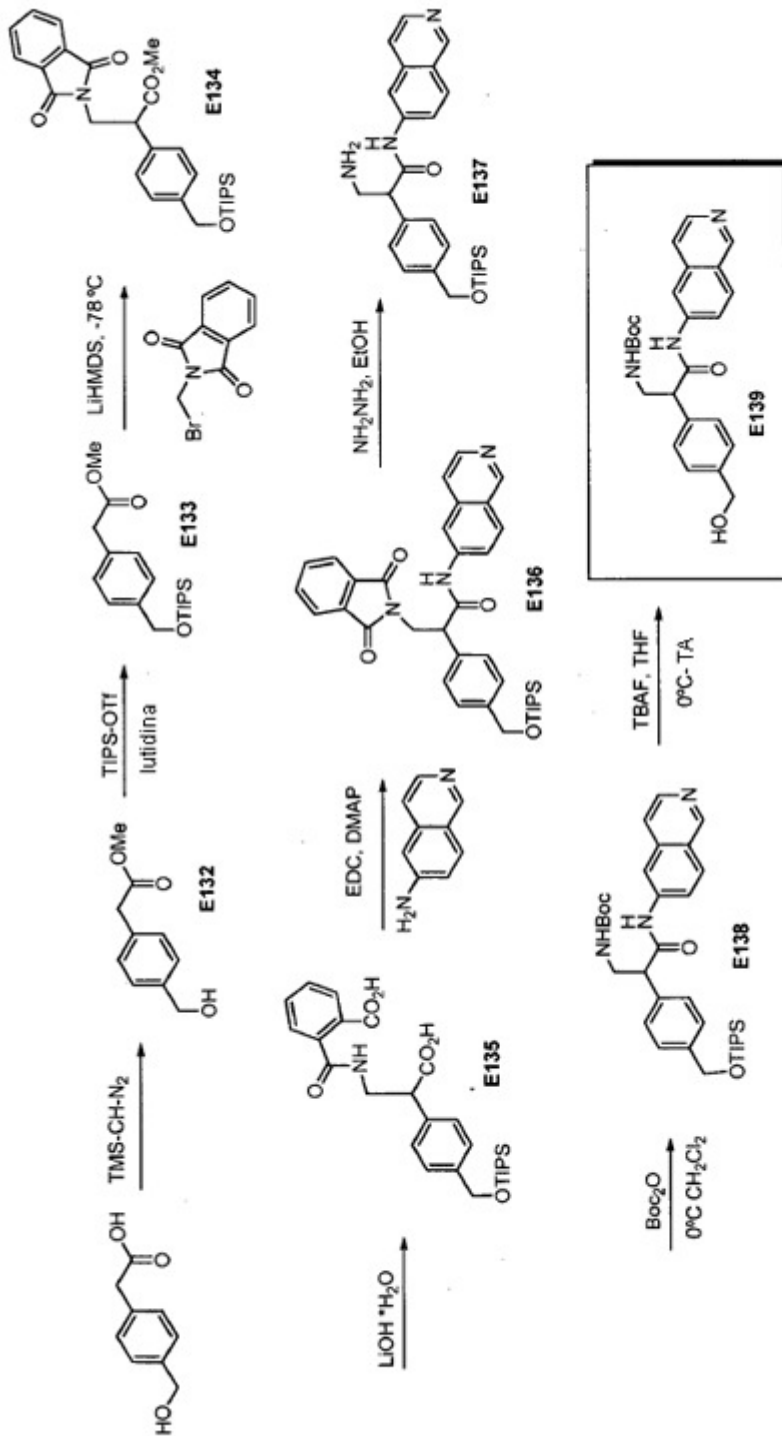


FIG. 7

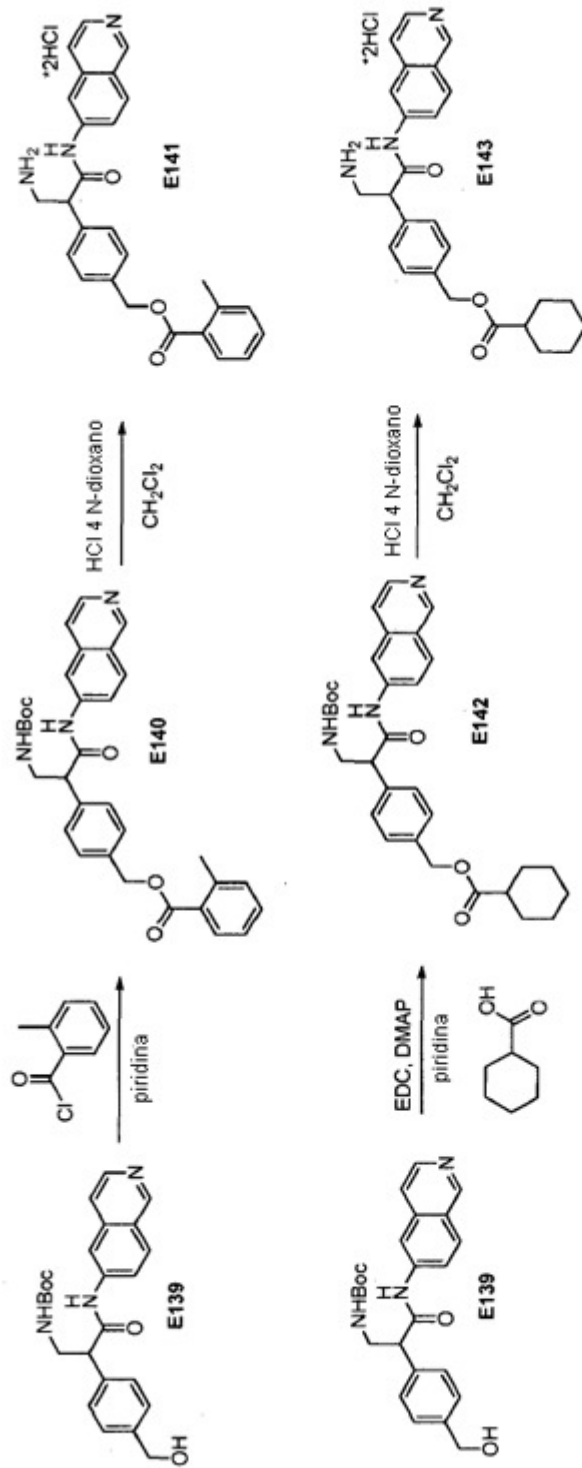


FIG. 8

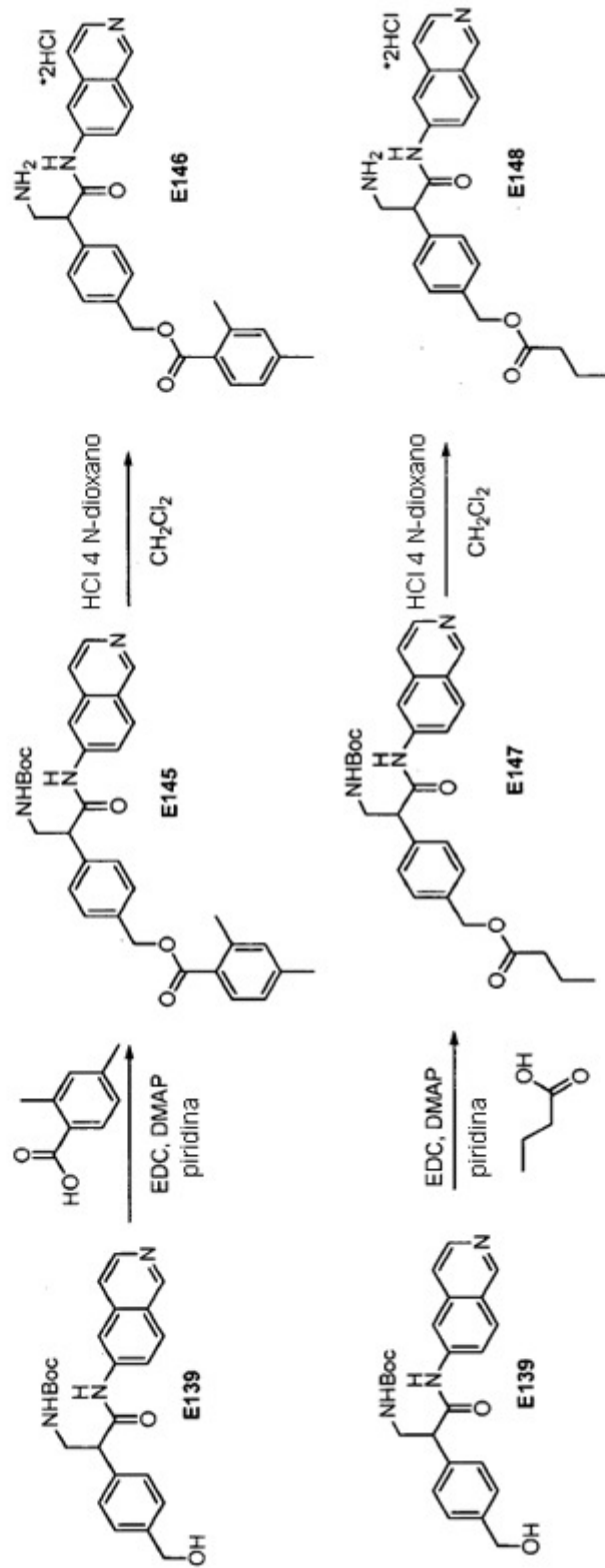


FIG. 9

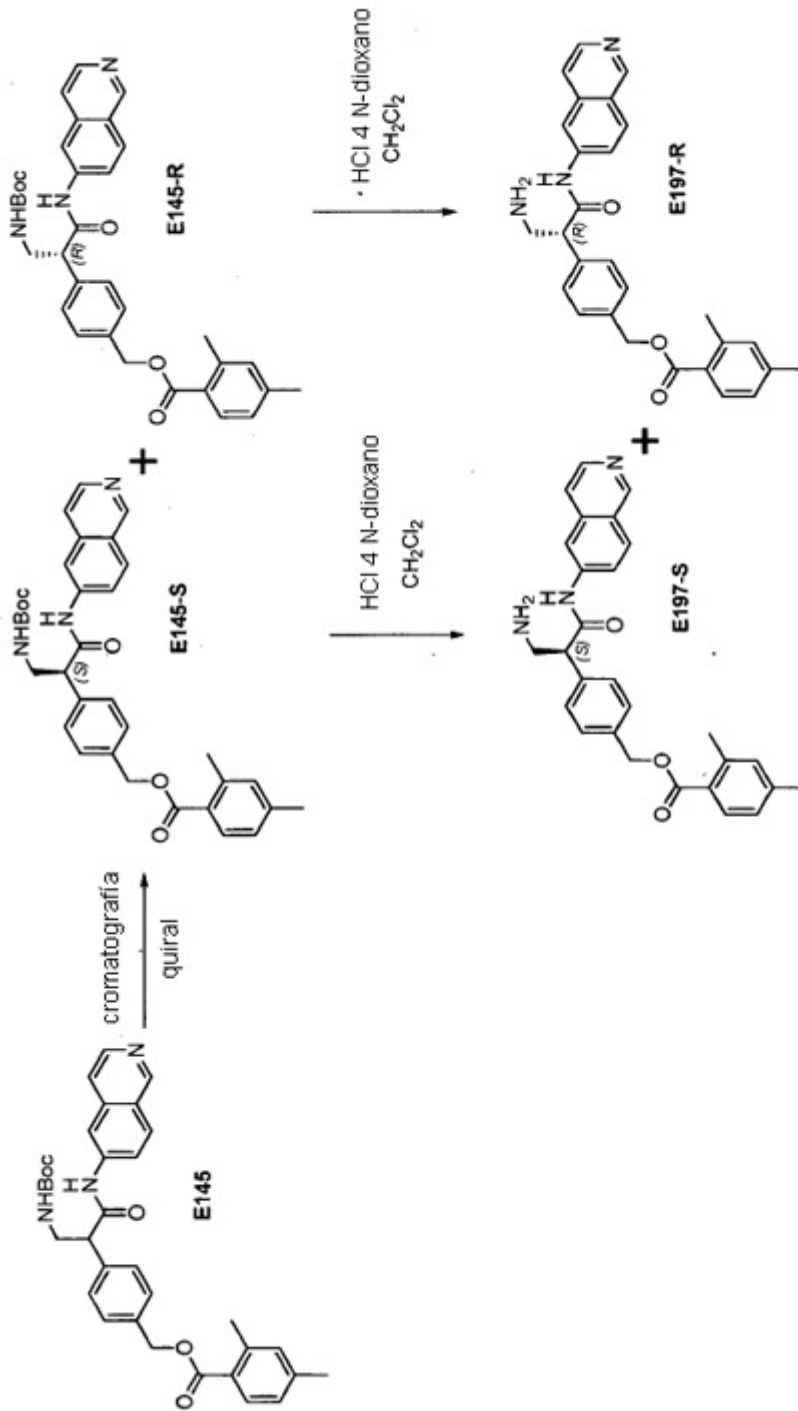


FIG. 10

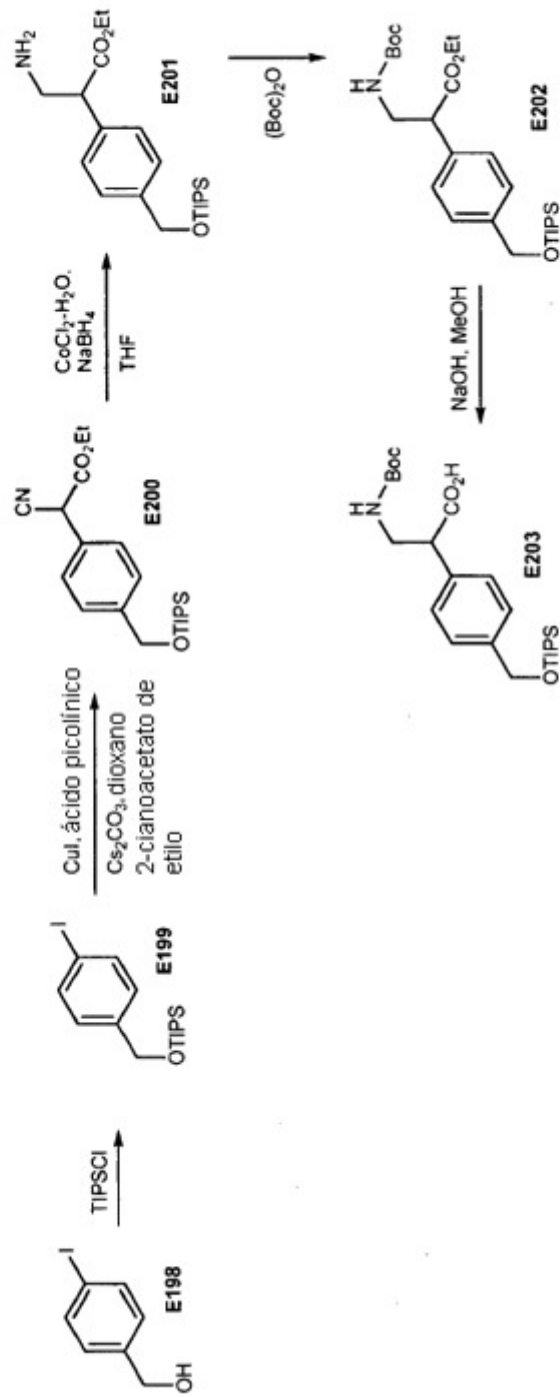


FIG. 11

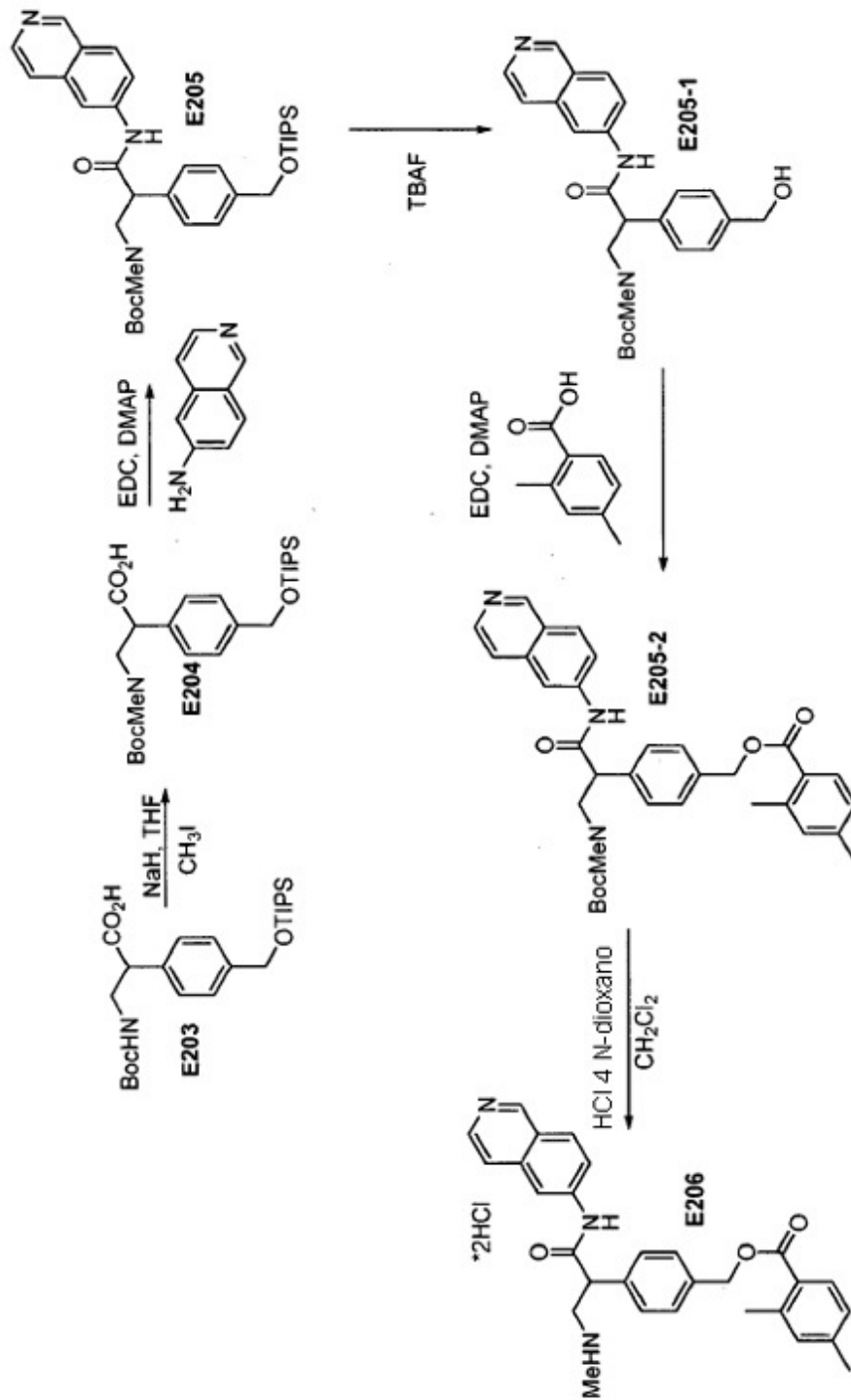


FIG. 12

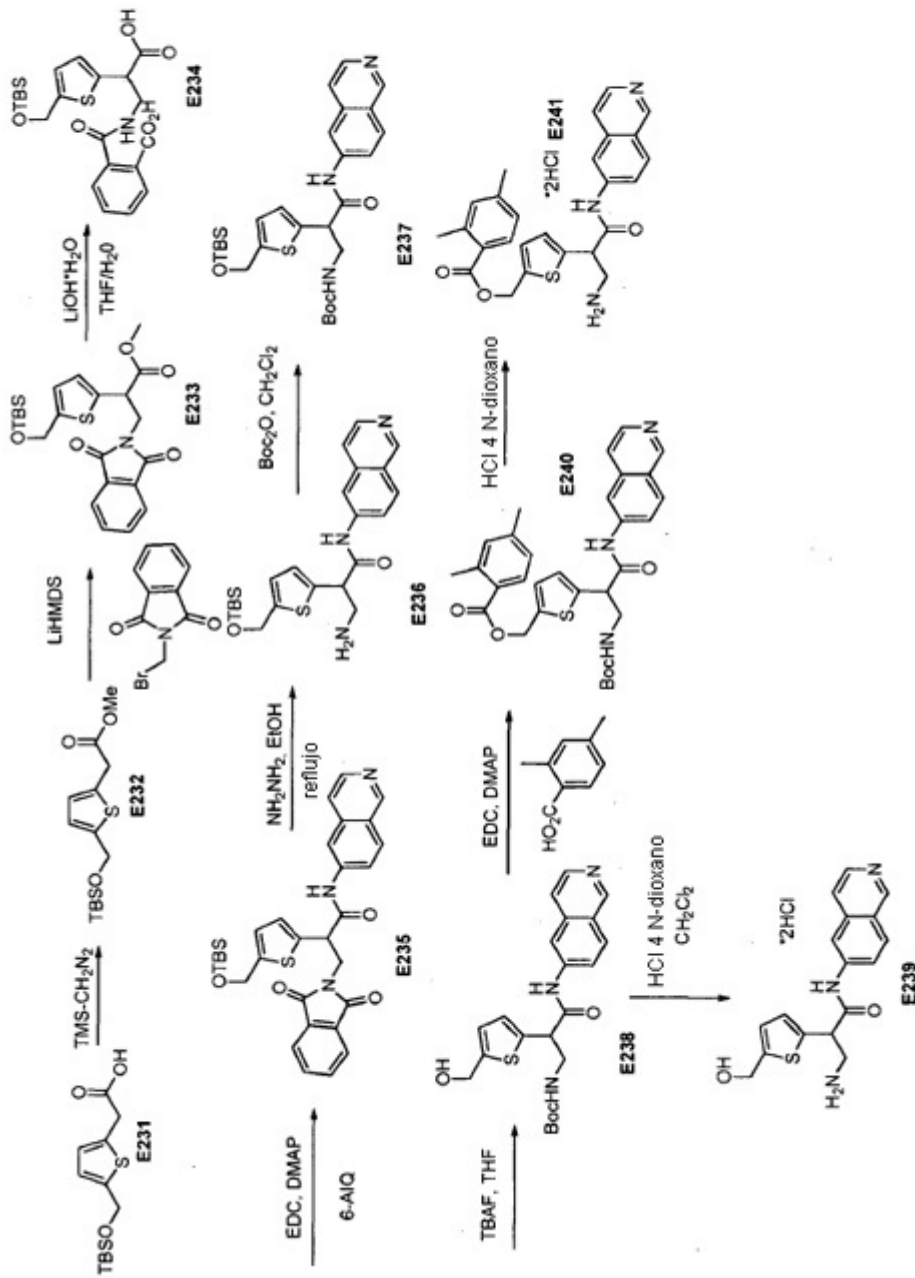


FIG. 13

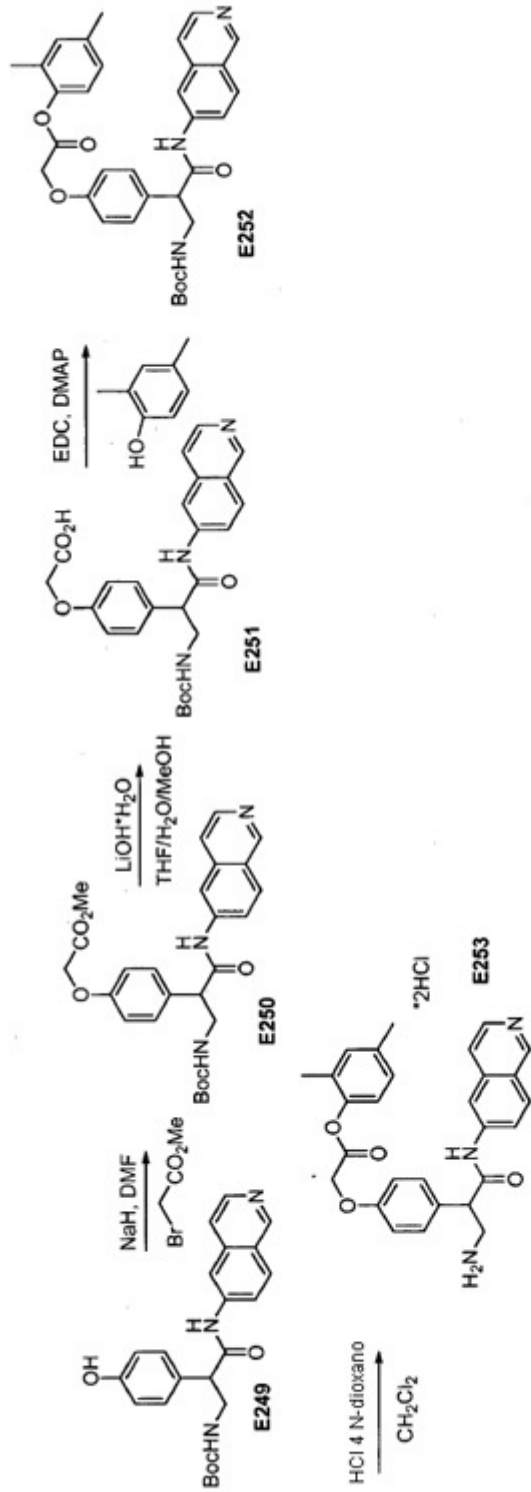


FIG. 14

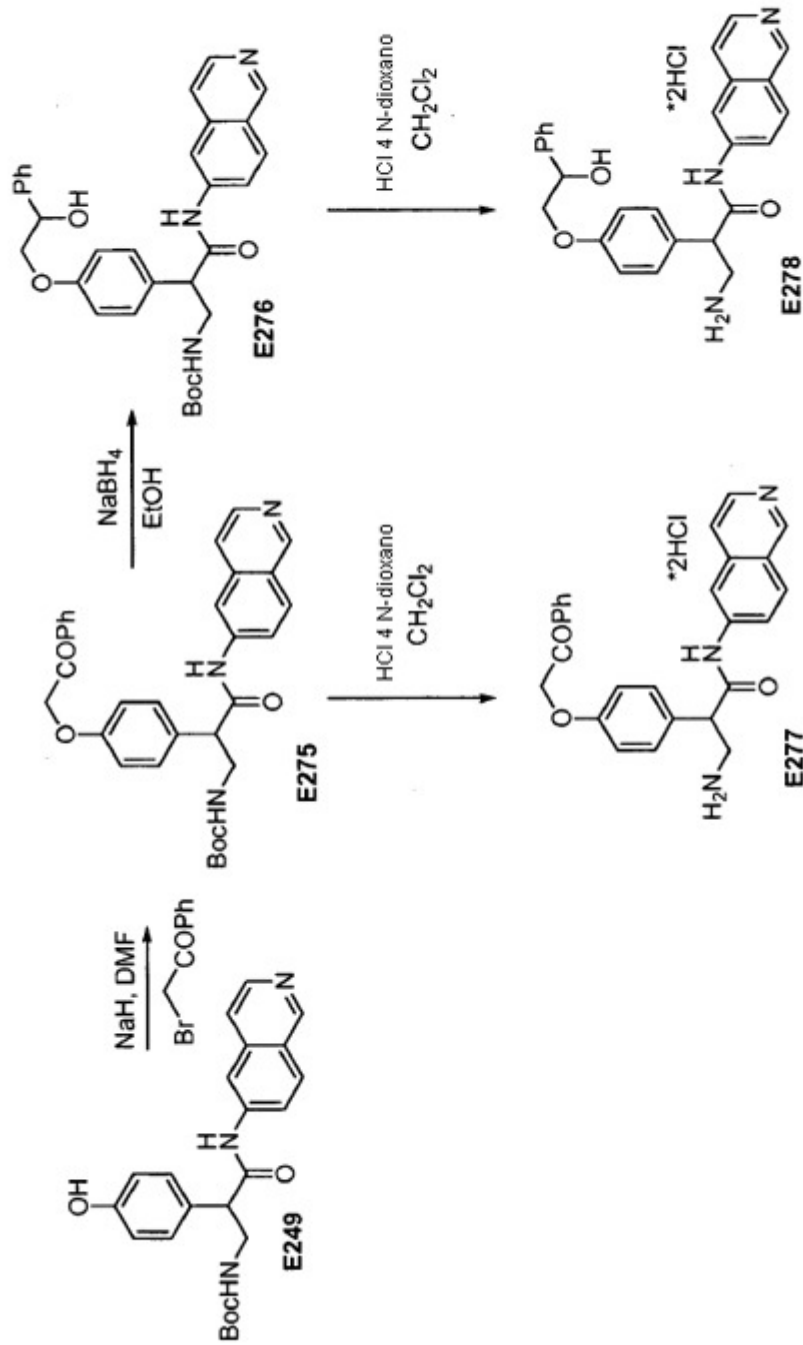


FIG. 15

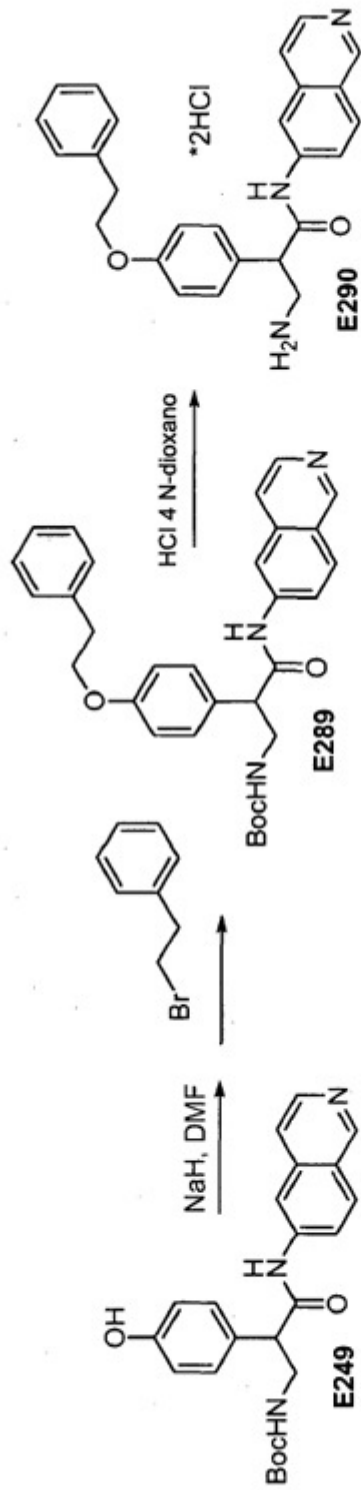


FIG. 16

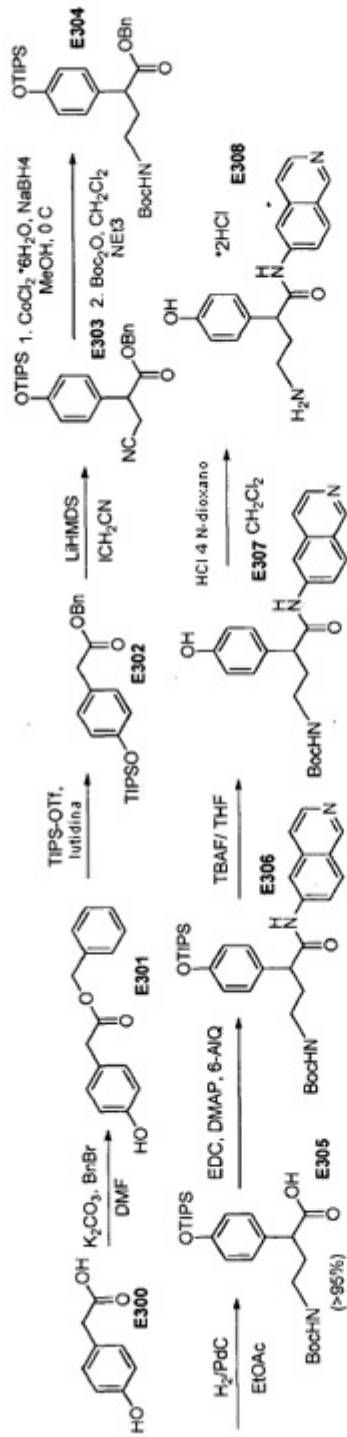


FIG. 17

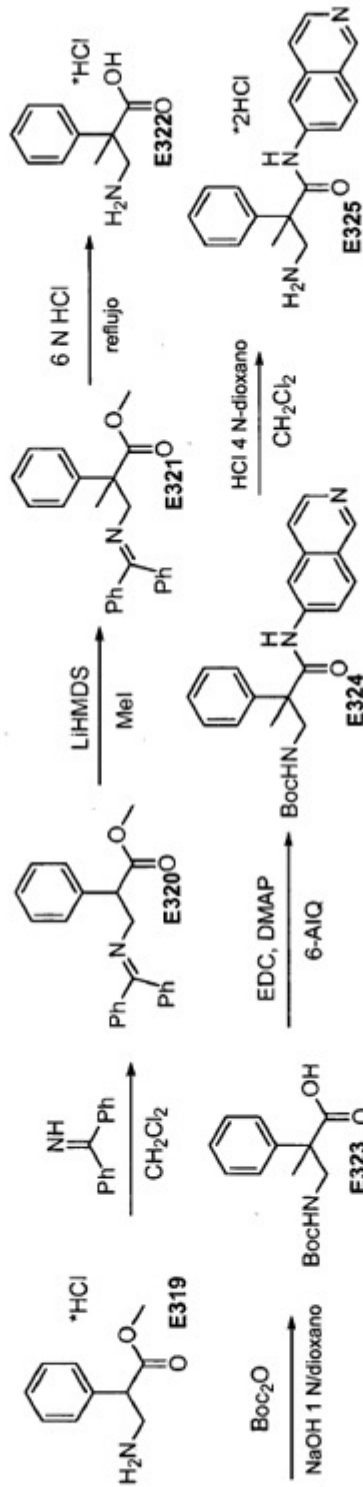


FIG. 18

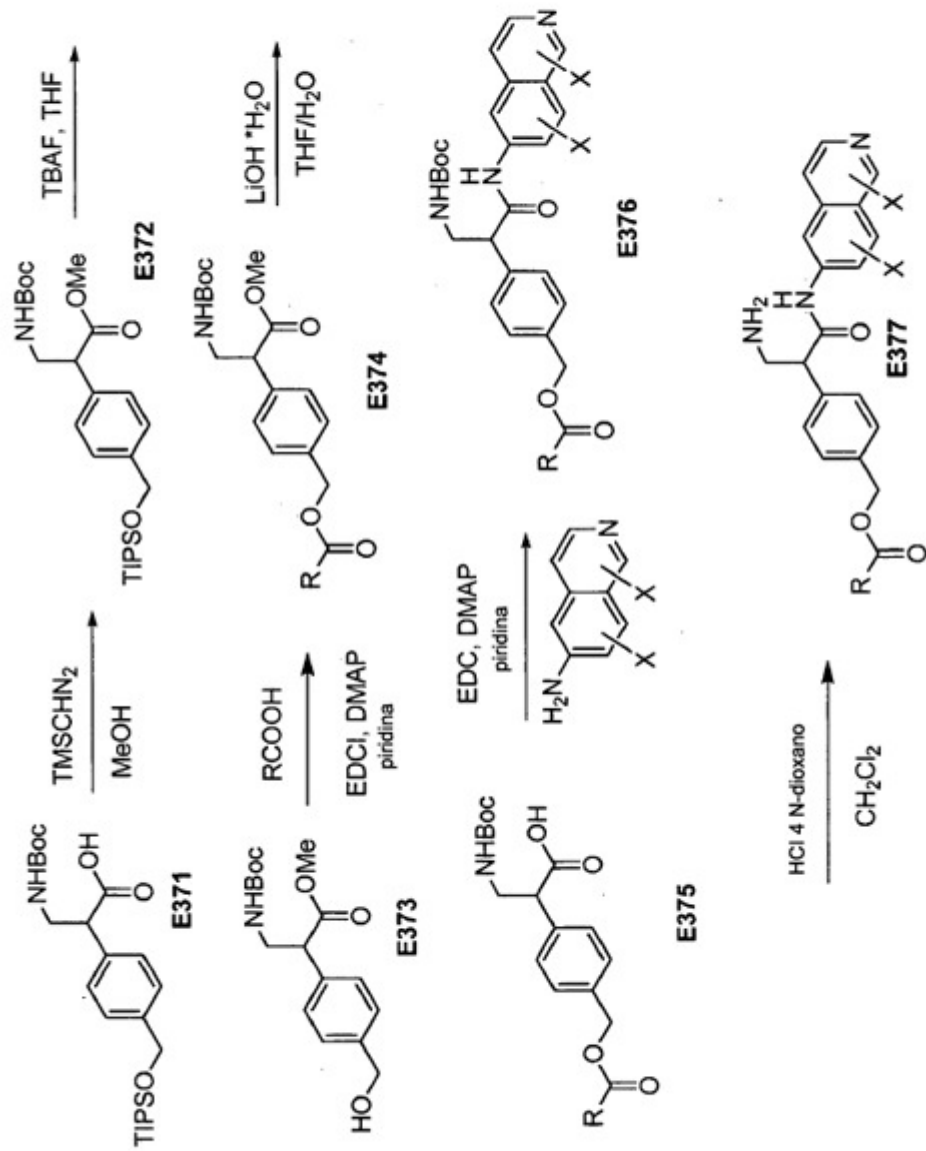


FIG. 19

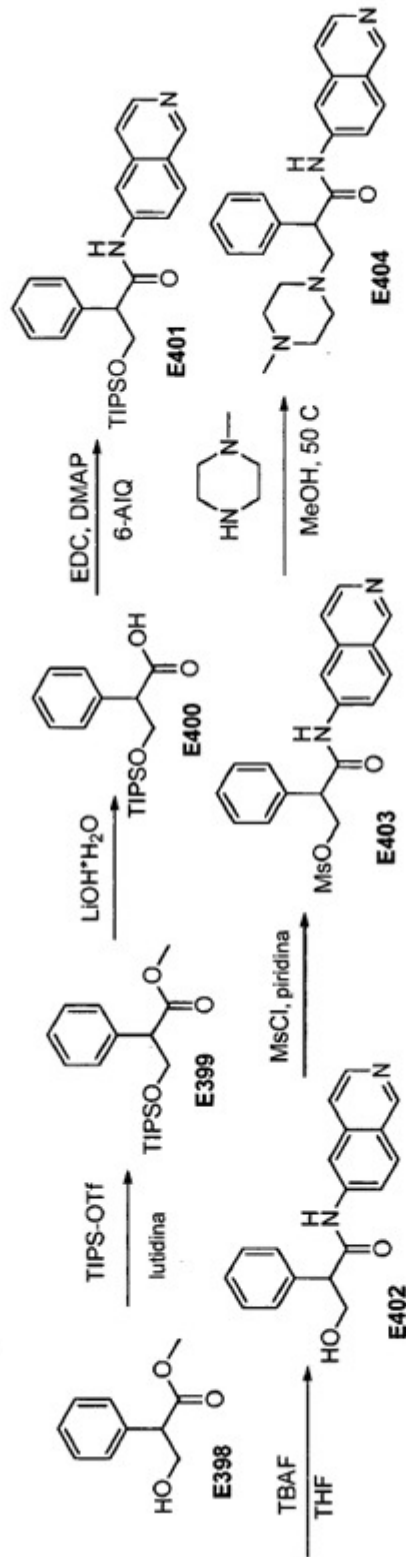


FIG. 20

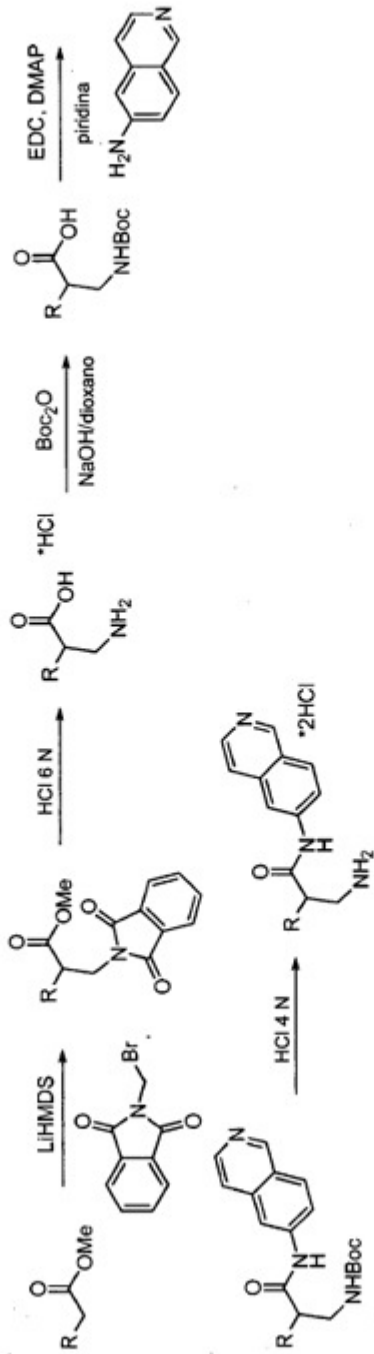


FIG. 21