

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 942 898**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 20207657 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2023 EP 3811943**

54 Título: **Compuesto para uso en el tratamiento de trastornos oculares**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361787883 P

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

07.06.2023

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOPCZYNSKI, CASEY;
LIN, CHENG-WEN;
STURDIVANT, JILL MARIE y
DELONG, MITCHELL, A**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 942 898 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

Compuesto para uso en el tratamiento de trastornos oculares

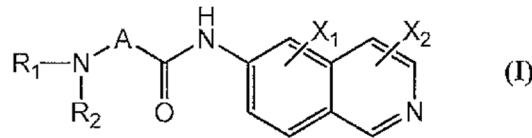
Introducción

5 Varias afecciones oculares son causadas por, o agravadas por, daño en la cabeza del nervio óptico, degeneración de los tejidos oculares y/o presión intraocular (IOP) elevada. Por ejemplo, los "glaucomas" son un grupo de enfermedades debilitadoras del ojo que son una causa principal de ceguera irreversible en los Estados Unidos y otras naciones desarrolladas. Hay una continua necesidad de terapias que controlen la IOP elevada para limitar el daño glaucomatoso sin efectos secundarios indeseables.

Compendio

10 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En un aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

a) un compuesto según la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o R₁ y R₂ se juntan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos miembros;

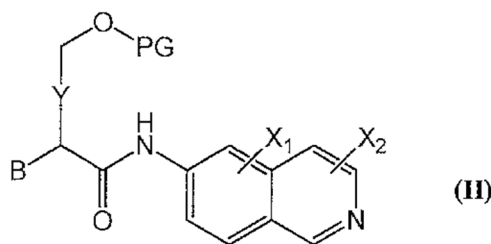
A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂NH-, -CH(R₁₀)-, -C(CH₃)(R₁₀)-, -CH₂CH₂-, -CH(R₁₀)CH₂-, -CH₂CH₂CH(R₁₀)-, -CH₂CH(R₁₀)- y -C(CH₃)(R₁₀)CH₂-;

20 cada R₁₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino, nitro, ciano, carbonilo, carbonilamino, alcoxi, ariloxi, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo y carboxilo; y

b) una prostaglandina o un análogo de prostaglandina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar un compuesto según la fórmula (II):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

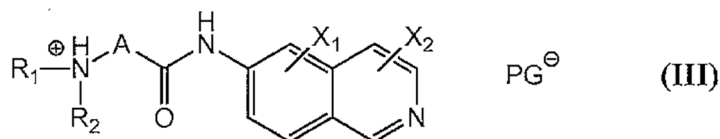
30 B se selecciona del grupo que consiste en -NR₁R₂, -CH₂NR₁R₂, -CH(R₁₀)R₂, -C(CH₃)(R₁₀)R₂, -NHCH(R₁₀)R₂, -N(CH₃)R₂, -CH₂CH₂R₂, -CH(R₁₀)CH₂R₂ y -CH₂CH(R₁₀)R₂;

cada uno de R₁, R₂ y R₁₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

35 X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino, nitro, ciano, carbonilo, carbonilamino, alcoxi, ariloxi, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo y carboxilo; y

PG es el radical acilo de una prostaglandina o un análogo de prostaglandina.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar un compuesto de fórmula (III):



en donde:

- 5 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o R₁ y R₂ se juntan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos miembros;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂NH-, -CH(R₁₀)-, -C(CH₃)(R₁₀)-, -CH₂CH₂-, -CH(R₁₀)CH₂-, -CH₂CH₂CH(R₁₀)-, -CH₂CH(R₁₀)- y -C(CH₃)(R₁₀)CH₂-;

cada R₁₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

- 10 X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino, nitro, ciano, carbonilo, carbonilamino, alcoxi, arilo, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo y carboxilo; y

PG[⊖] es un ácido libre desprotonado de una prostaglandina o un análogo de prostaglandina.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

- a) (rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida; y
- 15 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

- a) (R)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida; y
- 20 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

- a) (S)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida; y
- 25 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

- a) (rac)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo; y
- 30 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

- a) (R)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo; y
- 35 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

- a) (S)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo; y
- 40 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

a) (rac)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida; y

5 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

a) (R)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida; y

10 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende:

a) (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida; y

15 b) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar un método para tratar un trastorno ocular en un sujeto necesitado de tratamiento, que comprende administrar al sujeto un compuesto o composición descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, el trastorno ocular es glaucoma.

20 En otro aspecto, la descripción puede proporcionar un método para reducir la presión intraocular en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar por vía tópica a un ojo del sujeto un compuesto o composición descritos en la presente memoria.

En otro aspecto, la descripción puede proporcionar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

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

b) (S)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo; y

25 c) (rac)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo.

Otros aspectos y realizaciones de la descripción se harán evidentes a la luz de la siguiente descripción.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un gráfico que muestra la presión intraocular después de la administración de las composiciones descritas en el Ejemplo 4.

30 La FIG. 2 es un gráfico que muestra la presión intraocular después de la administración de las composiciones descritas en el Ejemplo 5.

La FIG. 3 es un gráfico que muestra la presión intraocular después de la administración de las composiciones descritas en el Ejemplo 8.

Descripción detallada

35 Se describen en la presente memoria composiciones que incluyen un compuesto de isoquinolina (p.ej., un compuesto de fórmula (I)) y una prostaglandina o análogo de prostaglandina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (p.ej., latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, cloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, PGF_{2α} o fluprostenol). También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (II), que incluyen un compuesto de isoquinolina que está enlazado covalentemente a una prostaglandina o un análogo de prostaglandina, y

40 compuestos de fórmula (III), que son sales de un compuesto de isoquinolina y un ácido libre de una prostaglandina o un análogo de prostaglandina. Tales compuestos y composiciones pueden ser eficaces para tratar trastornos oculares tales como glaucoma, por ejemplo, disminuyendo la presión intraocular.

45 Antes de que se detallen cualesquiera realizaciones de la descripción, es de entender que la presente descripción no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y la disposición de componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los siguientes dibujos. La descripción es susceptible de otras realizaciones y de ser practicada o de ser llevada a cabo de diversas maneras. También, es de entender que la fraseología y terminología usadas en la presente memoria es para fines de descripción, y no deben ser contempladas como limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene" y variaciones de los mismos en la presente memoria pretende abarcar

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

Definiciones

5 Se describen en más detalle a continuación definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos. Para los fines de esta descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en el mismo. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica, así como restos funcionales específicos y reactividad, en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March March's Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

15 "Acilo" o "carbonilo" hace referencia al grupo $-C(O)R$, en donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclicilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, cuando R es alquilo, tal grupo puede denominarse grupo alquilcarbonilo.

"Administrar", como se emplea en la presente memoria, hace referencia a la administración de los compuestos como se necesite para conseguir un efecto deseado.

"Alcoxi" hace referencia al grupo $-O-R$, en donde R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

20 "Alquilo" hace referencia a una cadena hidrocarbonada alifática saturada, que puede ser lineal o ramificada. Un grupo alquilo puede tener un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_1-C_{12} hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono. Alquilo C_1-C_4 hace referencia a un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

25 "Alquilenilo" hace referencia a un grupo alquilo divalente, p.ej., $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$. Un alquilo o alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

30 "Alqueno" hace referencia a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces. Un grupo alqueno puede tener un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alqueno C_2-C_{12} hace referencia a un grupo alqueno que tiene de 2 a 12 (inclusive) átomos de carbono. Alqueno C_2-C_4 hace referencia a un grupo alqueno que tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alqueno. El término "alqueno" hace referencia a un alqueno divalente, p.ej., $-CH=CH-$, $-CH=CH_2CH_2-$ o $-CH=C=CH-$. Un alqueno o alqueno puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

35 El término "alquino" hace referencia a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces. Un grupo alquino puede tener un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquino C_2-C_{12} hace referencia a un grupo alquino que tiene de 2 a 12 (inclusive) átomos de carbono. Alquino C_2-C_4 hace referencia a un grupo alquino que tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquino. El término "alquino" hace referencia a un alquino divalente, p.ej., $-C\equiv C-$ o $-C\equiv C-CH_2-$. Un alquino o alquino puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

45 "Amino" hace referencia al grupo $-NR'R''$, en donde cada uno de R' y R'' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclicilalquilo, o R' y R'' , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, $-NH_2$, grupos alquilamino tales como $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH(CH_3)_2$, grupos dialquilamino tales como $-N(CH_3)_2$ y $-N(CH_2CH_3)_2$, y grupos arilamino tales como $-NHPh$. Los ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, perhidrodiazepinilo, morfolino y tiomorfolino. Los grupos R' y R'' pueden estar opcionalmente sustituidos, p.ej., con uno o más sustituyentes, o cuando R' y R'' junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo, el anillo puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

50 "AR-102" hace referencia al compuesto heptanoato de 3-hidroxi-2,2-bis(hidroximetil)propil7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]-tiofen-2-il)-3-hidroxiopropil)-3,5-dihidroxiciclopentilo). "Ácido libre de AR-102" hace referencia al compuesto ácido 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]-tiofen-2-il)-3-hidroxiopropil)-3,5-dihidroxiciclopentil)heptanoico.

55 "Arilo" hace referencia a un sistema de anillos hidrocarbonados aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde cualquier átomo de anillo susceptible de sustitución puede estar sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes). Los sustituyentes pueden estar posicionados en diversas ubicaciones en un grupo arilo. Por ejemplo, los sustituyentes en

un grupo fenilo pueden estar ubicados en una posición orto-, una posición meta-, la posición para-, o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y antraceno.

5 “Arlalquilo” hace referencia a un grupo alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo arilo. Arilalquilo incluye grupos en los que más que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo. Los grupos arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, p.ej., con uno o más sustituyentes en la porción alquilo o bien la porción arilo del grupo arilalquilo.

“Arioxi” hace referencia al grupo -O-R, en donde R es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

10 “Amortiguador” o “sistema amortiguador” hace referencia a un compuesto o combinación de compuestos que proporcionan un sistema amortiguador en disolución que exhibe capacidad amortiguadora, esto es, la capacidad de neutralizar, dentro de unos límites, ácidos o bien bases con un cambio relativamente pequeño o ninguno en el pH original. El término “capacidad amortiguadora” se define que significa los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o respectivamente, iones hidrógeno o hidróxido) requeridos para cambiar el pH en una unidad cuando se añade a un litro (una unidad estándar) de la disolución del amortiguador. La capacidad del amortiguador dependerá del tipo y concentración de los componentes del amortiguador.

“Carboxilo” hace referencia al grupo -C(=O)OR, en donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

20 “Carbonilamino” o “amido” hace referencia al grupo -C(O)NR'R", en donde R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, o R' y R", junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo. Los grupos R' y R" pueden estar opcionalmente sustituidos, p.ej., con uno o más sustituyentes, o cuando R' y R" junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo, el anillo puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

25 “Cicloalquilo” hace referencia a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir aproximadamente 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Por ejemplo, los grupos cicloalquilo monocíclicos pueden incluir 3 a 10 átomos de carbono, p.ej., 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono. Los grupos carbocíclicos bicíclicos contienen 8 a 12 átomos de carbono, p.ej., 9 o 10 átomos de carbono. Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos condensados, espiro y puenteados. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, metilciclohexilo, adamantilo, norbornilo y norbornenilo.

35 “Cicloalquilalquilo”, como se emplea en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

“Excipiente” hace referencia a aditivos fisiológicamente compatibles útiles en la preparación de una composición farmacéutica. Pueden encontrarse ejemplos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16^a Ed.

40 “Haloalquilo”, como se emplea en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno, e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halógenos (p.ej., perfluoroalquilo tal como CF₃).

“Halógeno” o “halo” hace referencia a restos fluoro, cloro, bromo o yodo.

45 “Heteroalquilo” hace referencia a un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en donde al menos un átomo de carbono del grupo alquilo está reemplazado por un heteroátomo. Los grupos heteroalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo (-CH₂-O-CH₃).

50 “Heteroarilo” o “heteroaromático” hace referencia a un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene uno o más heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede ser un anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros que tiene 1-4 heteroátomos, un anillo bicíclico de 8-12 miembros que tiene 1-6 heteroátomos, o un sistema de anillos tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-9 heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden contener anillos condensados, que son anillos que comparten uno o más átomos comunes. Cualquier átomo de anillo susceptible de sustitución puede estar sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, purinilo, pirimidilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, bencimidazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo y naftiridinilo.

El término “heteroarilalquilo”, como se emplea en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

5 “Heteroátomo” hace referencia a un átomo distinto a carbono en el anillo de un grupo heterocíclico o un grupo heteroatómico o la cadena de un grupo heteroalquilo. Por ejemplo, los heteroátomos pueden seleccionarse del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo y azufre. Los heteroátomos particularmente adecuados son nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos que contienen más que un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes.

10 “Heterociclilo” o “heterocicloalquilo” hace referencia a un sistema de anillos hidrocarbonados no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados, que contiene al menos un heteroátomo. Los grupos heterociclilo pueden incluir aproximadamente 3 a aproximadamente 12 átomos miembros. Por ejemplo, los grupos cicloalquilo monocíclicos pueden incluir 3 a 10 átomos miembros, p.ej., 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos miembros. Los grupos carbocíclicos bicíclicos contienen 8 a 12 átomos miembros, p.ej., 9 o 10 átomos miembros. Cualquier átomo de anillo susceptible de sustitución puede estar sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes). Los grupos heterociclilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos condensados, espiro y puenteados. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, epoxi, tetrahidrofuranilo, homopiperidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirano, tiantreno, pirano, benzopirano, xanteno, fenoxatiino, fenotiazinilo, furazanilo, lactonas, lactamas tales como aztidinonas y pirrolidinonas, sultamas, sultononas y similares.

El término “heterociclilalquilo” o “heterocicloalquilalquilo”, como se emplea en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo.

“Hidroxi” o “hidroxilo” hace referencia al grupo -OH.

20 “Enlazante” significa una cadena de n átomos miembros donde n es un número entero de 1 a 4.

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

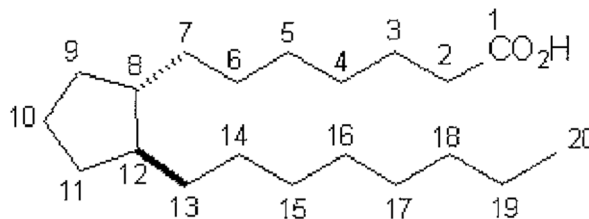
El término “mercapto” o “tiol” hace referencia a un radical -SH. El término “tioalcoxi” o “tioéter” hace referencia a un radical -S-alquilo. El término “tioariloxi” hace referencia a un radical -S-arilo.

25 El término “trastorno ocular”, como se emplea en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, glaucoma, alergia, cánceres del ojo, enfermedades neurodegenerativas del ojo, ojo seco y daño epitelial corneal. Un “método para tratar un trastorno ocular” puede hacer referencia a un método para tratar glaucoma, alergia, cánceres del ojo, enfermedades neurodegenerativas del ojo, ojo seco y daño epitelial corneal, o puede hacer referencia a un método para preservar las células ganglionares de la retina.

30 El término “oxo” hace referencia a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando está unido a carbono, un N-óxido cuando está unido a nitrógeno, y un sulfóxido o sulfona cuando está unido a azufre. El término “tioxo” hace referencia a un átomo de azufre, que forma un tiocarbonilo cuando está unido a carbono.

35 “Fosfonato” hace referencia a $-P(O)(OR)_2$, en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

Una “prostaglandina” hace referencia a cualquier compuesto que tiene un esqueleto de ácido prostanico:



40 Un “análogo de prostaglandina” hace referencia a un compuesto que tiene el potencial de unirse a un receptor de prostaglandina. Los análogos de prostaglandina incluyen prostaglandinas protegidas o profármacos de prostaglandina, p.ej. prostaglandinas con ésteres o amidas en las posiciones C1, C9, C11 y/o C15.

“Ácido libre de prostaglandina” hace referencia a una prostaglandina o análogo de prostaglandina que tiene un resto ácido carboxílico en la posición C1.

45 “Análogo de prostaglandina F”, “análogo de PGF” o “análogo de PGF_{2α}” hace referencia a un compuesto, generalmente estructuralmente similar al PGF_{2α} existente en la naturaleza, que tiene el potencial de unirse a y activar un receptor de prostaglandina de tipo F. Los receptores de tipo F incluyen, pero no se limitan a, el receptor FP.

“Análogo de prostaglandina E”, “análogo de PGE”, “análogo de PGE₂” o “análogo de PGE₁” hace referencia a un compuesto, generalmente estructuralmente similar al PGE₂ O PGE₁ existentes en la naturaleza, que tiene el potencial de unirse a y activar un receptor de prostaglandina de tipo E. Los receptores de tipo E incluyen, pero no se limitan a, los receptores EP1, EP2, EP3 y EP4.

- 5 “Análogo de prostaglandina D”, “análogo de PGD” o “análogo de PGD₂” hace referencia a un compuesto, generalmente estructuralmente similar al PGD₂ existente en la naturaleza, que tiene el potencial de unirse a y activar un receptor de prostaglandina de tipo D. Los receptores de tipo D incluyen, pero no se limitan a, los receptores DP1 y DP2.

10 “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 del anillo con la cadena principal pueden ser condensadas o espirocíclicas. Los anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los anillos contienen al menos 3 átomos miembros y como máximo 12 átomos miembros. Los anillos monocíclicos pueden contener 3 a 10 átomos miembros, y los anillos bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos bicíclicos en sí mismos pueden ser condensados o espirocíclicos. Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos o no sustituidos, p.ej., con uno o más sustituyentes.

- 15 “ROCKi”, como se emplea en la presente memoria, hace referencia a un inhibidor de una proteína cinasa asociada a Rho (ROCK).

20 “Sustituyente” hace referencia a un grupo “sustituido” en un grupo tal como un grupo alquilo, alqueno, alqueno, alqueno, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en cualquier átomo sustituible de ese grupo. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación: acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alqueno, amino, arilo, arilalquilo, carbonilamino, carboxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxilo, nitro, oxo (p.ej., C=O), fosfonato, sulfino, sulfonilo, sulfonato, sulfonamido, tioamido, tiol, tioalquilo, tioxo (p.ej., C=S) y ureido. En realizaciones, los sustituyentes en un grupo son independientemente uno cualquiera en solitario, o cualquier combinación de los sustituyentes mencionados anteriormente. En realizaciones, un sustituyente puede estar sustituido en sí mismo con uno cualquiera de los sustituyentes anteriores.

25 Los sustituyentes anteriores pueden abreviarse en la presente memoria, por ejemplo, las abreviaturas Me, Et, Ph, Bn y Ac representan metilo, etilo, fenilo, bencilo y acetilo respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos de experiencia habitual en la técnica aparece en el primer capítulo de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations. Las abreviaturas contenidas en dicha lista y todas las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica están por lo tanto incorporadas por referencia al presente documento.

30 “Sulfino” hace referencia a un grupo -S(=O)R, en donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alqueno, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes).

- 35 “Ácido sulfónico” y “sulfonato” hacen referencia a los grupos -S(O)₂OH y -S(O)₂O⁻ respectivamente.

“Sulfonilo” hace referencia a un grupo -S(O)₂R, en donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alqueno, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes).

40 “Sulfonamido” hace referencia a un grupo -S(O)₂NR'R", en donde R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alqueno, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes).

45 “Cantidad terapéuticamente eficaz” hace referencia a una dosificación de los compuestos o composiciones eficaz para influir en, reducir o inhibir la actividad de o impedir la activación de una cinasa. Este término, como se emplea en la presente memoria, también puede hacer referencia a una cantidad eficaz en causar un efecto in vivo deseado en un animal, preferiblemente, un ser humano, tal como una reducción en la presión intraocular.

“Tioalquilo” hace referencia al grupo -S-alquilo.

50 “Tioamido” hace referencia a -C(S)NR'R", en donde R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alqueno, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, o R' y R", junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo. Los grupos R' y R" pueden estar opcionalmente sustituidos, p.ej., con uno o más sustituyentes, o cuando R' y R" junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo, el anillo puede estar opcionalmente sustituido, p.ej., con uno o más sustituyentes.

55 “Tratar” o “tratamiento”, como se emplea en la presente memoria, hace referencia a administrar un régimen al sujeto, p.ej., la administración de un compuesto o composición descritos en la presente memoria, de tal modo que el trastorno

o al menos un síntoma del trastorno es curado, mitigado, aliviado, alterado, remediado, aminorado y/o mejorado. El tratamiento incluye administrar una cantidad eficaz para mitigar, aliviar, alterar, remediar, aminorar, mejorar y/o afectar al trastorno o los síntomas del trastorno. El tratamiento puede inhibir el deterioro o empeoramiento de un síntoma de un trastorno.

5 "Ureido" hace referencia a $-N(R)C(O)NR'R''$, en donde cada R, R' y R'' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido (p.ej., con uno o más sustituyentes).

10 Donde los grupos sustituyentes se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, opcionalmente abarcan sustituyentes que resultan de escribir la estructura de derecha a izquierda, p.ej., $-CH_2NH-$ opcionalmente se recita también $-NHCH_2-$. Aunque ciertas listas de grupos sustituyentes incluyen un grupo mostrado en ambas orientaciones, debe entenderse expresamente que cualquier grupo sustituyente escrito en una cierta dirección (p.ej., izquierda a derecha) también abarca el mismo grupo en la otra dirección (p.ej., derecha a izquierda).

De acuerdo con una convención usada en la técnica, el grupo:



se usa en las fórmulas estructurales de la presente memoria para representar un enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente a la estructura del núcleo o cadena principal.

20 Para los compuestos descritos en la presente memoria, los grupos y los sustituyentes de los mismos son para ser seleccionados de acuerdo con la valencia permitida de los átomos y los sustituyentes, de tal modo que las selecciones y sustituciones den como resultado un compuesto estable, p.ej., que no sufra espontáneamente una transformación tal como por redistribución, ciclización, eliminación, etc.

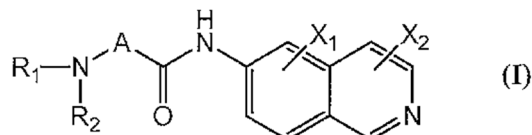
25 Se entiende específicamente que cualquier intervalo numérico recitado en la presente memoria incluye todos los valores desde el valor más bajo hasta el valor más alto. Por ejemplo, si un intervalo de concentración se indica como 1% a 50%, se pretende que valores tales como 2% a 40%, 10% a 30% o 1% a 3%, etc., estén enumerados expresamente en esta memoria descriptiva. Estos son sólo ejemplos de lo que se pretende específicamente, y todas las posibles combinaciones de valores numéricos entre, e incluyendo, el valor más bajo y el valor más alto enumerados son para ser consideradas que están indicadas expresamente en esta solicitud.

Todos los porcentajes, relaciones y proporciones usados en la presente memoria son tantos por ciento en peso por volumen (% p/vol o p/v), a menos que se especifiquen de otro modo.

30 **Compuestos**

35 La invención se define en las reivindicaciones anejas. Los compuestos que pueden usarse en las composiciones descritas en la presente memoria incluyen compuestos de isoquinolina. Tales compuestos y las composiciones que los incluyen pueden tener una actividad inhibitoria de cinasas y ser útiles por tanto en influir en o inhibir la acción de cinasas, y en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones influidas por cinasas. Las cinasas ilustrativas que pueden ser influidas incluyen, pero no se limitan a, ROCK-I, ROCK-II, PKA, Cinasas CAM, GRK-2, GRK-3, GRK-5 o GRK-6. Por ejemplo, la cinasa inhibida puede ser una proteína cinasa asociada a Rho (ROCK).

Los compuestos de isoquinolina que se pueden usar en las composiciones y métodos descritos en la presente memoria incluyen compuestos de fórmula (I):



40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o R₁ y R₂ se juntan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos miembros;

A se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2NH-$, $-CH(R_{10})-$, $-C(CH_3)(R_{10})-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(R_{10})CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(R_{10})-$, $-CH_2CH(R_{10})-$ y $-C(CH_3)(R_{10})CH_2-$;

45 cada R₁₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidróxido, halógeno, alquilo, amino,

nitro, ciano, carbonilo, carbonilamino, alcoxi, ariloxi, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo y carboxilo.

En algunos aspectos de la fórmula (I), X₁ es hidrógeno, X₂ es hidroxilo, R₁ es alquilo (p.ej., metilo), R₂ es alquilo (p.ej., metilo), A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es arilo (p.ej., fenilo).

5 En algunos aspectos de la fórmula (I), X₁ es hidrógeno, X₂ es hidroxilo, R₁ y R₂ forman juntos un anillo de heterociclilo, A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es alquilo.

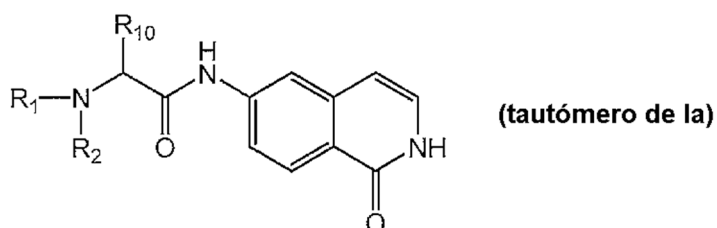
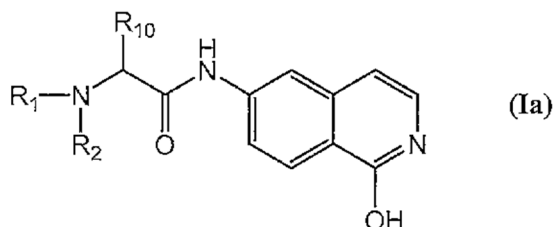
En algunos aspectos de la fórmula (I), X₁ y X₂ son hidrógeno, R₁ es alquilo (p.ej., metilo), y R₂ es alquilo (p.ej., metilo), A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es heteroarilo (p.ej., tienilo).

En algunos aspectos de la fórmula (I), X₁ y X₂ son hidrógeno, R₁ es hidrógeno, y R₂ es hidrógeno, A es -CH₂CH(R₁₀)-, y R₁₀ es un grupo arilo sustituido.

10 En algunos aspectos de la fórmula (I), X₁ es hidrógeno, X₂ es hidroxilo, R₁ es alquilo (p.ej., metilo), R₂ es alquilo (p.ej., metilo), A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es heteroarilo (p.ej., tienilo).

En algunos aspectos de la fórmula (I), X₁ y X₂ son hidrógeno, R₁ es alquilo (p.ej., metilo), y R₂ es hidrógeno, A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es heteroarilo (p.ej., tienilo).

15 Los compuestos de isoquinolina que se pueden usar en composiciones y métodos descritos en la presente memoria incluyen compuestos de fórmula (Ia) que tienen una forma tautomérica, mostrada también aquí para fines de clarificación:



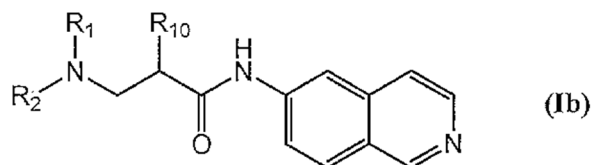
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o R₁ y R₂ se juntan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos miembros; y

20 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos R₁₀ es arilo (p.ej., fenilo). En algunos aspectos R₁₀ es heteroarilo (p.ej., tienilo). En algunos aspectos R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o R₁ y R₂ se juntan con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterociclilo (p.ej., pirrolidona o piperidina).

25 Los compuestos de isoquinolina que se pueden usar en composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen compuestos de fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

30 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o R₁ y R₂ se juntan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos miembros; y

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y

heterociclilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos R_{10} es arilo (p.ej., fenilo). En algunos aspectos R_{10} es arilo (p.ej., fenilo) sustituido con $-\text{CH}_2\text{OC(O)}-\text{R}_a$, en donde R_a es arilo opcionalmente sustituido (p.ej., fenilo, p.ej., 2,4-dimetilfenilo). En algunos aspectos, R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido (p.ej., 4-clorofenilo). En algunos aspectos, R_{10} es arilo (p.ej., fenilo) sustituido con $-\text{CH}_2\text{OC(O)}-\text{NH-R}^b$, en donde R^b es arilo opcionalmente sustituido (p.ej., fenilo, p.ej., 2-clorofenilo o 4-clorofenilo o 4-metoxifenilo) o en donde R^b es alquilo opcionalmente sustituido (p.ej. alquilo C_{1-4} , tal como butilo). En algunos aspectos, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o R_1 y R_2 se juntan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterociclilo (p.ej., pirrolidona o piperidina).

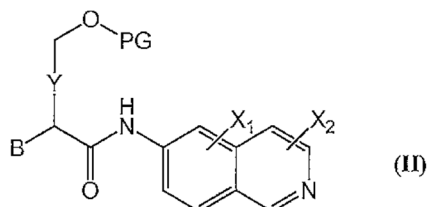
En aspectos, el compuesto de fórmula (I) puede seleccionarse del grupo que consiste en:

- 10 (rac)-2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida;
 (R)-2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida;
 (S)-2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida;
 (rac)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo;
 (R)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo; y
 15 (S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo,
 (rac)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida,
 (R)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida,
 (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos pueden sintetizarse usando los métodos descritos en la Publicación de Patente de EE.UU. Nº 2009/0186917.

También se describen en la presente memoria compuestos en los que un compuesto de isoquinolina está enlazado covalentemente a una prostaglandina o un análogo de prostaglandina. Tales compuestos incluyen compuestos de fórmula (II):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

Y se selecciona del grupo que consiste en alquileo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido;

30 B se selecciona del grupo que consiste en $-\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{CH}(\text{R}_{10})\text{R}_2$, $-\text{CCH}_3(\text{R}_{10})\text{R}_2$, $-\text{NHCH}(\text{R}_{10})\text{R}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_{10})\text{CH}_2\text{R}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_{10})\text{R}_2$;

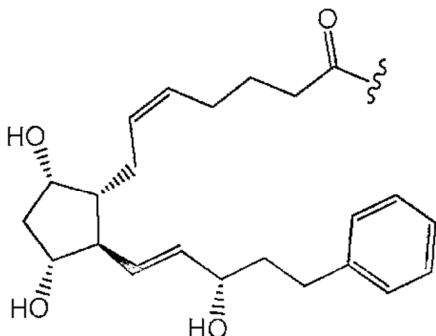
cada uno de R_1 , R_2 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

35 X_1 y X_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino, nitro, ciano, carbonilo, carbonilamino, alcoxi, ariloxi, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo y carboxilo; y

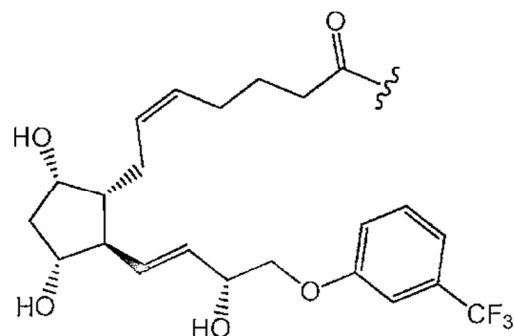
PG es el radical acilo de una prostaglandina o un análogo de prostaglandina.

Un "radical acilo de una prostaglandina o un análogo de prostaglandina" hace referencia a una prostaglandina o un análogo de prostaglandina en los que la posición C1 tiene el grupo $-\text{C(O)}-$. Por ejemplo, los radicales acilo de latanoprost, bimatoprost y travoprost se ilustran a continuación:

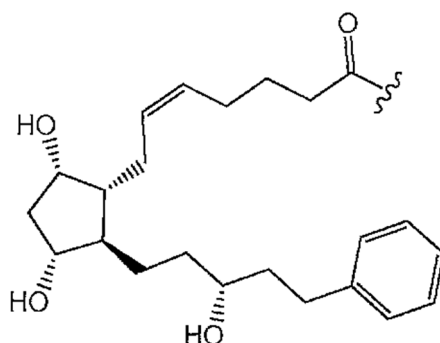
Radical acilo de bimatoprost:



Radical acilo de travoprost:



Radical acilo de latanoprost:



En algunos aspectos de la fórmula (II), X_1 y X_2 son hidrógeno, B es $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 es alquilo (p.ej., metilo), R_2 es alquilo (p.ej., metilo), y PG es el radical acilo de latanoprost.

- 5 En algunos aspectos de la fórmula (II), X_1 y X_2 son hidrógeno, B es $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 y R_2 son hidrógeno, y PG es el radical acilo de latanoprost.

En algunos aspectos de la fórmula (II), X_1 es hidrógeno, X_2 es hidroxilo, B es $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 y R_2 son hidrógeno, y PG es el radical acilo de latanoprost.

- 10 En algunos aspectos de la fórmula (II), X_1 es hidrógeno, X_2 es hidroxilo, B es $-\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 es hidrógeno, R_2 es hidrógeno, y PG es el radical acilo de travoprost.

En algunos aspectos de la fórmula (II), X_1 es hidrógeno, X_2 es hidroxilo, B es $-\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 es alquilo o (p.ej., metilo), R_2 es alquilo (p.ej., metilo), y PG es el radical acilo de latanoprost.

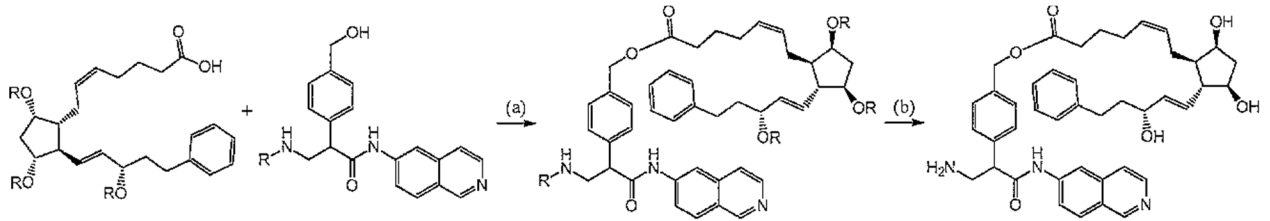
En algunos aspectos de la fórmula (II), X_1 y X_2 son hidrógeno, B es $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 es hidrógeno, R_2 es hidrógeno, y PG es el radical acilo de travoprost.

- 15 En algunos aspectos de la fórmula (II), X_1 y X_2 son hidrógeno, B es $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 es hidrógeno, R_2 es hidrógeno, y PG es el radical acilo de bimatoprost.

En algunos aspectos de la fórmula (II), PG es el radical acilo de latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, cloprostenol, latanoprosteno bunod, unoprostona, $\text{PGF}_{2\alpha}$ o fluprostenol.

- 20 Los compuestos de fórmula (II) pueden sintetizarse según un método similar al mostrado a continuación en el Esquema 1, en donde cada R es independientemente un grupo protector. Un experto en la técnica apreciará que el ácido libre de prostaglandina protegido de partida y la isoquinolina pueden prepararse usando métodos conocidos; véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 3ª Edición; John Wiley and Sons, 1999). La etapa (a) puede realizarse en un disolvente adecuado y en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como una carbodiimida. Después del acoplamiento en la etapa (a), el producto puede ser desprotegido en la etapa (b) usando métodos particulares a los grupos protectores que se usaron. Se advertirá que aunque el Esquema 1 ilustra el acoplamiento del ácido libre de latanoprost y un compuesto de isoquinolina específico, un experto en la técnica apreciará que tal esquema de síntesis general podría aplicarse a cualquier ácido libre de prostaglandina y compuesto de isoquinolina que lleve un grupo funcional adecuadamente reactivo tal como un grupo hidroxilo, grupo amina o similares. Se ilustran en los Ejemplos síntesis específicas que incluyen etapas de protección y desprotección.
- 25

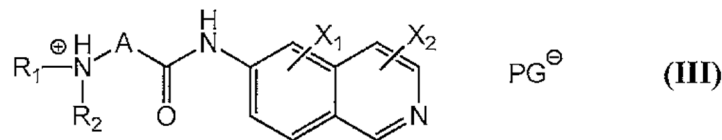
Esquema 1.



También se describen en la presente memoria compuestos en los que un compuesto de isoquinolina y una prostaglandina o un análogo de prostaglandina forman juntos una sal. Tales compuestos incluyen compuestos de fórmula (III):

5

Los compuestos que se pueden usar en composiciones y métodos descritos en la presente memoria también incluyen sales de compuestos de isoquinolina y ácidos libres de prostaglandina. Tales compuestos incluyen compuestos de fórmula (III):



10 en donde:

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o R₁ y R₂ se juntan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos miembros;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂NH-, -CH(R₁₀)-, -C(CH₃)(R₁₀)-, -CH₂CH₂-, -CH(R₁₀)CH₂-, -CH₂CH₂CH(R₁₀)-, -CH₂CH(R₁₀)- y -C(CH₃)(R₁₀)CH₂-;

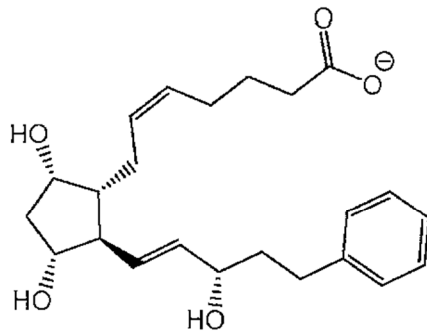
15 cada R₁₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, amino, nitro, ciano, carbonilo, carbonilamino, alcoxi, arilo, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo y carboxilo; y

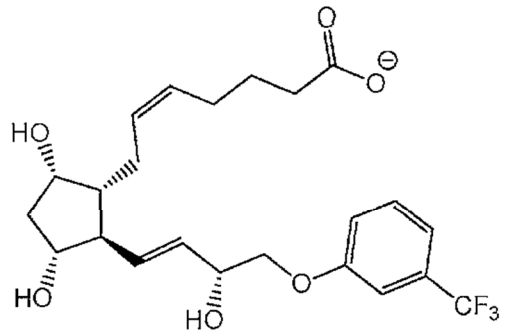
PG[⊖] es un ácido libre desprotonado de una prostaglandina o un análogo de prostaglandina.

20 Un "ácido libre desprotonado de una prostaglandina o un análogo de prostaglandina" hace referencia a una prostaglandina o un análogo de prostaglandina en los que la posición C1 tiene el grupo -C(O)O⁻. Por ejemplo, los ácidos libres desprotonados de latanoprost, bimatoprost y travoprost se ilustran a continuación:

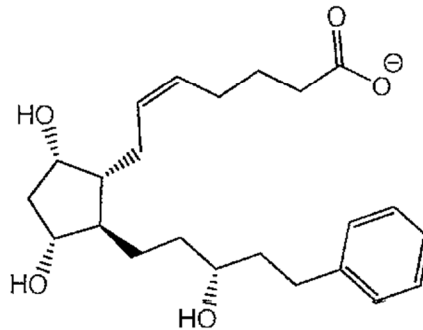
Ácido libre de bimatoprost desprotonado:



Ácido libre de travoprost desprotonado:



Ácido libre de latanoprost desprotonado:



En algunos aspectos de la fórmula (III), X₁ es hidrógeno, X₂ es hidroxilo, R₁ es alquilo (p.ej., metilo), R₂ es alquilo (p.ej., metilo), A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es arilo (p.ej., fenilo).

5 En algunos aspectos de la fórmula (III), X₁ es hidrógeno, X₂ es hidroxilo, R₁ y R₂ forman juntos un anillo de heterociclilo, A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es alquilo.

En algunos aspectos de la fórmula (III), X₁ y X₂ son hidrógeno, R₁ es alquilo (p.ej., metilo), y R₂ es alquilo (p.ej., metilo), A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es heteroarilo (p.ej., tienilo).

En algunos aspectos de la fórmula (III), X₁ y X₂ son hidrógeno, R₁ es hidrógeno, y R₂ es hidrógeno, A es -CH₂CH(R₁₀)-, y R₁₀ es un grupo arilo sustituido.

10 En algunos aspectos de la fórmula (III), X₁ es hidrógeno, X₂ es hidroxilo, R₁ es alquilo (p.ej., metilo), R₂ es alquilo (p.ej., metilo), A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es heteroarilo (p.ej., tienilo).

En algunos aspectos de la fórmula (III), X₁ y X₂ son hidrógeno, R₁ es alquilo (p.ej., metilo), y R₂ es hidrógeno, A es -CH(R₁₀)-, y R₁₀ es heteroarilo (p.ej., tienilo).

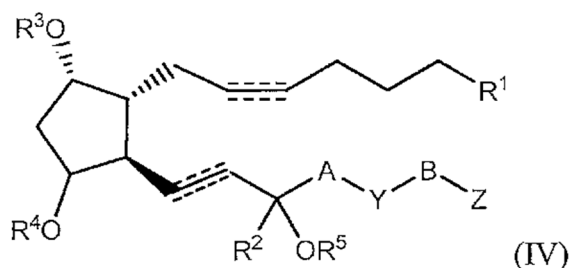
15 En algunos aspectos de la fórmula (III), PGe es un ácido libre desprotonado de latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, latanoprosteno bunod, o unoprostona. En algunos aspectos de la fórmula (III), PGe es la forma desprotonada de cloprostenol, 13,14-dihidrocloroprosteno, PGE₁, PGF_{1α}, PGF_{2α}, PGF_{3α} o fluprostenol.

20 Los compuestos de fórmula (III) pueden sintetizarse combinando un ácido libre de prostaglandina y un compuesto de isoquinolina, p.ej., en un disolvente adecuado. Los materiales de partida pueden combinarse en una relación de aproximadamente 1:1. La mezcla puede calentarse para promover la disolución de los materiales de partida si fuera necesario. Después puede retirarse el disolvente para proporcionar el compuesto de sal.

Prostaglandinas y análogos de prostaglandina

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir una prostaglandina o un análogo de prostaglandina.

25 En algunos aspectos, una prostaglandina o un análogo de prostaglandina pueden comprender un compuesto de fórmula (IV):



o un isómero óptico, diastereómero o enantiómero del mismo, en donde:

Las líneas discontinuas indican independientemente la presencia o ausencia de un enlace;

5 A y B son independientemente $-(CR^aR^b)_n-$, en donde cada R_a y R_b es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y n es 0, 1, 2, 3 o 4;

R_1 es $-C(O)OR^c$, $-CONHR^d$, $-C(O)NHOH$, $-CH_2OH$, $-S(O)_2R^e$ o $-C(O)NHS(O)_2R^f$;

R_2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y un grupo protector de alcohol;

Y es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(R^g)_2-$, $-CR^h=CR^i-$, $-NR^j-$ o $-C=C-$;

10 Z es hidrógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^c se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

R^d , R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

R^g , R^h y R^i se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi e hidroxilo; y

15 R^j es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Adecuadamente, ningún átomo de carbono en un compuesto de fórmula (IV) tiene dos o más heteroátomos unidos a él, a menos que los dos o más heteroátomos sean átomos miembros en un sistema de anillos heteroaromáticos.

20 En la fórmula (IV), la estereoquímica relativa en C8, C9 y C12 es como se especifica. Esto es, el enlace entre C7 y C8 está en la orientación α , el alcohol (protegido o desprotegido) en C9 está en la orientación α , y el enlace entre C12 y C13 está en la orientación β . La invención también incluye los isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la estructura anterior. En todos los estereocentros donde la estereoquímica no está definida (p.ej. C11 y C15), ambos epímeros están contemplados. En algunas realizaciones, la estereoquímica en todos los tales estereocentros de la invención imita la del $PGF_{2\alpha}$ existente en la naturaleza.

25 En algunos aspectos, Q1 es H o bien un grupo protector de alcohol, y Q2 y Q3 son grupos protectores de alcohol. En otros aspectos, Q1, Q2 y Q3 son todos grupos protectores de alcohol y pueden ser grupos protectores de alcohol diferentes y pueden ser el mismo grupo protector de alcohol.

Las prostaglandinas y análogos de prostaglandina de ejemplo incluyen latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, cloprostenol y sus ésteres, 13,14-dihidrocloprostenol y sus ésteres, latanoprostena, bunod, unoprostona, PGE_1 y sus ésteres, $PGF_{1\alpha}$ y sus ésteres, $PGF_{2\alpha}$ y sus ésteres, $PGF_{3\alpha}$ y sus ésteres, y fluprostenol y sus ésteres.

30 En algunos aspectos, se usa una sal farmacéuticamente aceptable de una prostaglandina o análogo de prostaglandina. Por ejemplo, la sal puede ser una sal de aminoácido de una prostaglandina, p.ej. arginina. En algunos aspectos, la prostaglandina o análogo de prostaglandina puede ser la sal de arginina de latanoprost.

Otras prostaglandinas y compuestos relacionados adecuados para su uso en composiciones de la descripción incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se encuentran en las siguientes patentes y solicitudes de patente:

35 1. Derivados de fenil-prostaglandina E sustituidos con 5-tia en omega, procedimiento para producir los mismos y fármacos que contienen los mismos como ingrediente activo. Solicitud de patente internacional WO 00/3980.

2. Tetrahidroprostaglandinas sustituidas con aromáticos $C_{16}-C_{20}$ útiles como agonistas de FP, solicitud de patente internacional WO 99/12895; patente de EE.UU. 5977173, 2 de noviembre de 1999.

40 3. Tetrahidroprostaglandinas sustituidas con aromáticos $C_{16}-C_{20}$ útiles como agonistas de FP, solicitud de patente internacional WO 99/12898.

4. Tetrahidroprostaglandinas sustituidas con aromáticos C₁₆-C₂₀ útiles como agonistas de FP. Solicitud de patente internacional WO 99/12896, patente de EE.UU. 6048895, 11 de abril de 2000.
5. Prostaglandinas de la serie F, patente de EE.UU. 5770759. 23 de junio de 1998.
- 5 6. Agonistas del receptor EP2 como agentes neuroprotectores para el ojo, solicitud de patente internacional WO 99/26629.
7. Derivados de prostaglandina para el tratamiento del glaucoma o hipertensión ocular. Patente de EE.UU. 6030999, 29 de febrero de 2000.
8. Derivados de 2-heteroarilalquenilo del ácido ciclopentanoheptan(en)oico como agentes terapéuticos, solicitud de patente internacional WO 99/25358; patente de EE.UU. 6037364, 14 de marzo de 2000.
- 10 9. Uso de análogos de cloprostenol y fluprostenol para tratar el glaucoma y la hipertensión ocular, patente de EE.UU. 5889052, 30 de marzo de 1999.
10. Análogos cis-delta-4 de prostaglandinas como hipotensivos oculares. Solicitud de patente internacional WO 98/21182; patente de EE.UU. 5994397, 30 de noviembre de 1999.
- 15 11. Análogos de tetrahidrofurano de prostaglandinas como hipotensivos oculares. Solicitud de patente internacional WO 98/57930; patente de EE.UU. 6.025.392, 14 de marzo de 2000.
12. Aril- o heteroaril- prostaglandinas conformacionalmente rígidas para uso en terapia de glaucoma. Solicitud de patente internacional WO 98/21180.
13. Análogos de tetrahidrofurano cetosustituidos de prostaglandinas como hipotensivos oculares, solicitud de patente internacional WO 98/57930.
- 20 14. 13-Oxaprostaglandinas para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular, solicitud de patente internacional WO 99/32441.
15. 13-Tiaprostaglandinas para uso en terapia de glaucoma, solicitud de patente internacional WO 98/39293.
16. 15-Cetalprostaglandinas para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular, solicitud de patente internacional WO 98/20881.
- 25 17. Análogos de 9-oxaprostaglandina como hipotensivos oculares. Solicitud de patente internacional WO 98/57942.
18. 15-Fluoroprostaglandinas como hipotensivos oculares, solicitud de patente internacional WO 98/21181.
19. 11-Haloprostaglandinas para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular, solicitud de patente internacional WO 98/20880.
- 30 20. Uso de derivados de 9-desoxiprostaglandina para tratar el glaucoma, solicitud de patente internacional WO 96/10407.
21. Producto de prostaglandina, solicitud de patente internacional WO 00/3736.
22. Análogos de tetrahidrofurano sustituidos de prostaglandinas como hipotensivos oculares, solicitud de patente internacional WO 97/23223.
- 35 23. Agonistas del receptor EP2 como agentes para disminuir la presión intraocular, solicitud de patente internacional WO 95/19964.
24. Derivados de prostaglandina desprovistos de efectos secundarios para el tratamiento del glaucoma. Solicitud de patente internacional WO 99/02165.
25. 8-Isoprostaglandinas para terapia de glaucoma, solicitud de patente internacional WO 98/50024; patente de EE.UU. 6037368, 14 de marzo de 2000.
- 40 26. Derivados de prostaglandina fluorados y medicinas, solicitud de patente internacional WO 98/12175.

Isómeros

- Los compuestos descritos en la presente memoria (p.ej., los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III) y (IV)) pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, que incluyen, pero no se limitan a, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y mesoformas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas syn y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas α y β ; formas axial
- 45

y ecuatorial; formas de barco, de silla, de espiral, de sobre y de media silla; y combinaciones de las mismas, denominadas colectivamente en lo sucesivo "isómeros" (o "formas isoméricas").

En un aspecto, un compuesto descrito en la presente memoria puede ser un isómero enantioméricamente enriquecido de un estereoisómero descrito en la presente memoria. Por ejemplo, el compuesto puede tener un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. Enantiómero, cuando se emplea en la presente memoria, hace referencia a cualquiera de un par de compuestos químicos cuyas estructuras moleculares tienen una relación de imagen especular uno con el otro.

En un aspecto, una preparación de un compuesto descrito en la presente memoria está enriquecida para un isómero del compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada, p.ej., R o S, que corresponde a un estereocentro seleccionado. Por ejemplo, el compuesto tiene una pureza que corresponde a un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada de un estereocentro seleccionado de al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

En un aspecto, una composición descrita en la presente memoria incluye una preparación de un compuesto descrito en la presente memoria que está enriquecida para una estructura o estructuras que tienen una estereoquímica seleccionada, p.ej., R o S, en un estereocentro seleccionado. Las configuraciones R/S ilustrativas pueden ser las proporcionadas en un ejemplo descrito en la presente memoria.

Una "preparación enriquecida", como se emplea en la presente memoria, está enriquecida para una estereoconfiguración seleccionada de uno, dos, tres o más estereocentros seleccionados dentro del compuesto que es el tema de la invención. Los estereocentros seleccionados ilustrativos y las estereoconfiguraciones ilustrativas de los mismos pueden seleccionarse de los proporcionados en la presente memoria, p.ej., en un ejemplo descrito en la presente memoria. Por enriquecida se quiere decir que al menos 60%, p.ej., de las moléculas del compuesto en la preparación tienen una estereoquímica seleccionada de un estereocentro seleccionado. En un aspecto es al menos 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. Enriquecida hace referencia al nivel de una(s) molécula(s) que es (son) el tema de la invención, y no connota una limitación del procedimiento, a menos que se especifique.

Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales por síntesis estereoespecífica o bien por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, ser resueltos en sus enantiómeros o diastereómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos por formación de sal con una base ópticamente activa, seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre. Los compuestos también pueden ser resueltos por formación de ésteres o amidas estereoisoméricas, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden ser resueltos usando una columna de HPLC quiral. Los enantiómeros también pueden obtenerse a partir de una resolución cinética del racemato de los ésteres correspondientes usando enzimas lipasas.

Excepto como se discute más adelante para las formas tautoméricas, específicamente excluidos del término "isómeros", como se emplea en la presente memoria, son los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre los átomos en lugar de meramente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no es para ser interpretada como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De manera similar, una referencia a orto-clorofenilo no es para ser interpretada como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que caigan dentro de esa clase (p.ej., alquilo C_3 o propilo incluye n-propilo e iso-propilo; alquilo C_4 o butilo incluye n-, iso-, sec- y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no pertenece a las formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol, imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiatio y nitro/aci-nitro.

Nótese que están específicamente incluidos en el término "isómero" compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

50 Sales

Un compuesto descrito en la presente memoria puede estar en la forma de una sal, p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Las formas neutras de los compuestos pueden ser regeneradas poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental de una manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de esta descripción. Se discuten ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al, 1977,

“Pharmaceutically acceptable salts.” J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p.ej., -COOH puede ser -COO⁻), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (p.ej., NH₃R₁⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina.

5 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (p.ej., -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

15 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, p-toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

20 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de sal del mismo.

Formas protegidas químicamente

25 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un compuesto activo en una forma protegida químicamente. El término “forma protegida químicamente” se emplea en la presente memoria en el sentido químico convencional, y pertenece a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos se protegen de reacciones químicas indeseables en condiciones específicas (p.ej., pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para hacer no reactivo de manera reversible a un grupo funcional, que de lo contrario sería reactivo, en condiciones especificadas. En una forma protegida químicamente, uno o más grupos funcionales reactivos están en la forma de un grupo protegido o protector (conocido también como un grupo enmascarado o enmascarante o un grupo bloqueado o bloqueante). Protegiendo un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede ser retirado, habitualmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 3^a Edición; John Wiley and Sons, 1999). A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas protegidas químicamente del mismo.

40 Se usa ampliamente una amplia variedad de tales métodos de “protección”, “bloqueo” o “enmascaramiento”, y son bien conocidos en síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tenga dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serían reactivos en condiciones especificadas, puede ser derivatizado para hacer a uno de los grupos funcionales “protegido”, y por lo tanto no reactivo, en las condiciones especificadas; protegido así, el compuesto puede usarse como un reaccionante que tiene de manera efectiva sólo un grupo funcional reactivo. Después de que la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional) esté completa, el grupo protegido puede ser “desprotegido” para devolverlo a su funcionalidad original.

45 Un grupo hidroxilo puede ser protegido como un éter (-OR) o un éster (-OC(O)R), por ejemplo, como: un éter de t-butilo; un éter de bencilo, benzhidrido (difenilmetilo) o tritilo (trifenilmetilo); un éter de trimetilsililo o t-butildimetilsililo; o un éster de acetilo (-OC(O)CH₃, -OAc).

50 Un grupo aldehído o cetona puede ser protegido como un acetal (RCH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (R₂C=O) es convertido en un diéter (R₂C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona es regenerado fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de un ácido.

55 Un grupo amina puede ser protegido, por ejemplo, como una amida (-NRC(O)R) o un uretano (-NRC(O)OR), por ejemplo, como: una metilamida (-NHC(O)CH₃); una benciloxiamida (-NHC(O)OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxiamida (-NHC(O)OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxiamida (-NHC(O)OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxiamida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxiamida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NH-Troc), como una aliloxiamida (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (p.ej., aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O•).

Un grupo ácido carboxílico puede ser protegido como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo (p.ej., un éster de metilo; un éster de t-butilo); un éster de haloalquilo (p.ej., un éster de haloalquilo); un éster de trialkilsililalquilo; o un éster de arilalquilo (p.ej., un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida.

5 Un grupo tiol puede ser protegido como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter de acetamidometilo (-S-CH₂NHC(O)CH₃).

Profármacos y otras modificaciones

Además de las formas de sal, la presente divulgación también puede proporcionar compuestos que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son los compuestos que sufren fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos descritos en la presente memoria. Los profármacos pueden ser convertidos en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden ser convertidos lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con o sin una enzima o reactivo químico adecuados.

15 Un compuesto descrito en la presente memoria también puede ser modificado adjuntando funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica, e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (p.ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo, y/o alteran la velocidad de excreción. Los ejemplos de estas modificaciones incluyen, pero no se limitan a, esterificación con polietilenglicoles, derivatización con pivolatos o sustituyentes de ácidos grasos, conversión a carbamatos, hidroxilación de anillos aromáticos, y sustitución de heteroátomos en anillos aromáticos.

Composiciones

En un aspecto, la descripción proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria (p.ej., un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (Ia) o un compuesto de fórmula (Ib)), y una prostaglandina o un análogo de prostaglandina (p.ej., un compuesto de fórmula (IV)). En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende hidrocloreto de 2-(dimetilamino)=N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida (p.ej., el compuesto racémico o el enantiómero (R) o (S)), y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol. En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende 2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (p.ej., el compuesto racémico o el enantiómero (R) o (S)), y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol. En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende 3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (p.ej., el compuesto racémico o el enantiómero (R) o (S)), y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostona, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol. En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) como se describe en la presente memoria. En otro aspecto, la descripción puede proporcionar una composición que comprende un compuesto de fórmula (III) como se describe en la presente memoria.

Las composiciones de la presente descripción pueden comprender cantidades seguras y eficaces de los compuestos que son el tema de la invención. Como se emplea en la presente memoria, "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad de un compuesto suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la afección a ser tratada, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (en una relación beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance del juicio médico sensato. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con la afección particular que se trata, la edad y condición física del paciente que se trata, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el vehículo farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico asistente.

En ciertos aspectos, una composición puede incluir un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) (II) o (III) en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 2,0% p/v, p.ej., aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% p/v. En ciertos aspectos, un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) (II) o (III) puede incluirse en una composición en una cantidad menor que aproximadamente 0,0025%, menor que aproximadamente 0,010%, menor que aproximadamente 0,015%, menor que aproximadamente 0,025%, menor que aproximadamente 0,05%, menor que aproximadamente 0,080%, menor que aproximadamente 0,10%, menor que aproximadamente 0,20%, menor que aproximadamente 0,40%, menor que aproximadamente 0,60%, menor que aproximadamente 0,80%, menor que aproximadamente 0,10%, menor que aproximadamente 0,5%, menor que aproximadamente 0,7%, menor que aproximadamente 1,0%, menor que aproximadamente 1,2%, menor que aproximadamente 1,4%, menor que aproximadamente 1,5%, menor

que aproximadamente 1,6%, menor que aproximadamente 1,8, menor que aproximadamente 2,0%, al menos aproximadamente 0,0025%, al menos aproximadamente 0,010%, al menos aproximadamente 0,015%, al menos aproximadamente 0,020%, al menos aproximadamente 0,05%, al menos aproximadamente 0,075%, al menos aproximadamente 0,10%, al menos aproximadamente 0,20%, al menos aproximadamente 0,40%, al menos aproximadamente 0,60%, al menos aproximadamente 0,80, al menos aproximadamente 1,0%, al menos aproximadamente 1,2%, al menos aproximadamente 1,4%, al menos aproximadamente 1,6%, al menos aproximadamente 1,8%, al menos aproximadamente 2,0, aproximadamente 0,0025%, aproximadamente 0,010%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,10%, aproximadamente 0,20%, aproximadamente 0,40%, aproximadamente 0,60%, aproximadamente 0,80%, aproximadamente 1,0%, aproximadamente 1,2%, aproximadamente 1,4%, aproximadamente 1,6%, aproximadamente 1,8%, o aproximadamente 2,0%.

En ciertos aspectos, una composición puede incluir una prostaglandina o un análogo de prostaglandina (p.ej., un compuesto de fórmula (IV), o latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, AR-102, éster isopropílico de cloprostenol, éster isopropílico de 13,14-dihidrocloprostenol, lataprosteno bunod, unoprostone, éster isopropílico de PGF_{1α}, éster isopropílico de PGF_{2α}, éster isopropílico de PGF_{3α} y éster isopropílico de fluprostenol) en una cantidad de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,5% p/v, p.ej., aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,1% p/v, o aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,05%. En realizaciones, una prostaglandina o análogo de prostaglandina puede incluirse en una composición en una cantidad de aproximadamente 0,001%, aproximadamente 0,002%, aproximadamente 0,003%, aproximadamente 0,004%, aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 0,010%, aproximadamente 0,011%, aproximadamente 0,012%, aproximadamente 0,013%, aproximadamente 0,014%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,016%, aproximadamente 0,017%, aproximadamente 0,018%, aproximadamente 0,019%, aproximadamente 0,020%, aproximadamente 0,021%, aproximadamente 0,022%, aproximadamente 0,023%, aproximadamente 0,024%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,026%, aproximadamente 0,027%, aproximadamente 0,028%, aproximadamente 0,029%, aproximadamente 0,030%, aproximadamente 0,031%, aproximadamente 0,032%, aproximadamente 0,033%, aproximadamente 0,034%, aproximadamente 0,035%, aproximadamente 0,036%, aproximadamente 0,037%, aproximadamente 0,038%, aproximadamente 0,039%, aproximadamente 0,040%, aproximadamente 0,041%, aproximadamente 0,042%, aproximadamente 0,043%, aproximadamente 0,044%, aproximadamente 0,045%, aproximadamente 0,046%, aproximadamente 0,047%, aproximadamente 0,048%, aproximadamente 0,049%, o aproximadamente 0,050%.

Componentes adicionales

Las composiciones de la presente descripción pueden incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir componentes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como amortiguadores, agentes de tonicidad, agentes quelantes, azúcares o alcoholes de azúcar, potenciadores de la viscosidad y tensioactivos.

Un amortiguador puede comprender, por ejemplo, amortiguador fosfato, amortiguador borato, amortiguador citrato, amortiguador maleato, amortiguador tartrato, amortiguador acetato, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), un amortiguador de aminoácido (p.ej., glicina), amortiguadores en combinación tales como amortiguador borato/fosfato, amortiguador citrato/fosfato, y similares. En realizaciones, una composición puede incluir una cantidad de un amortiguador que sea eficaz para proporcionar una capacidad amortiguadora adecuada a una composición. Otros componentes de las composiciones, aunque tengan otras funciones, también pueden afectar a la capacidad del amortiguador. Por ejemplo, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), usado a menudo como agente quelante, puede tener un efecto sobre la capacidad amortiguadora de una disolución.

Las composiciones pueden incluir uno o más agentes de tonicidad, de tal modo que la composición puede ser isotónica con los fluidos corporales. Un agente de tonicidad puede ser no iónico o iónico. Los agentes de tonicidad no iónicos incluyen azúcares, alcoholes de azúcar y otros polioles, dioles tales como glicerol, manitol, eritritol, y azúcares tales como dextrosa. También pueden usarse otros agentes de tonicidad no iónicos, tales como polietilenglicoles, propilenglicol, que también funcionan como co-disolventes. Un agente de tonicidad también puede ser un agente iónico tal como, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, una disolución salina equilibrada, fosfato de sodio o citrato de sodio. Por ejemplo, un agente de tonicidad no iónico puede incluirse en una composición en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 20%, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10%, o aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0%. Un agente de tonicidad iónico puede incluirse en una composición en una cantidad de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 2,5%, aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2,0%, o aproximadamente 0,50% a aproximadamente 1,0% p/v.

Las composiciones también pueden incluir uno o más agentes quelantes o agentes secuestrantes. Un amplio intervalo de ácidos orgánicos, amins o compuestos que incluyen un grupo ácido y una función amina, son capaces de actuar como agentes quelantes. Por ejemplo, ácido nitrilotriacético, ácido dietilentriaminopentaacético, ácido hidroxietilendiaminotriacético, ácido 1,2-diaminodiclohexanotetraacético, ácido hidroxietilaminodiacético, ácido etilendiaminotetraacético y sus sales, polifosfatos, ácido cítrico y sus sales, ácido tartárico y sus sales y similares, y mezclas de los mismos, son útiles como agentes quelantes. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales de metales alcalinos son agentes quelantes adecuados, tales como la sal de disodio de EDTA (conocida también como

5 edetato de disodio). En realizaciones, un agente quelante puede incluirse en una composición en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,25% p/v, aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,15% p/v, o aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% p/v. En realizaciones, una composición puede incluir un agente quelante en una cantidad eficaz para potenciar la eficacia de un componente antimicrobiano y/o para formar un complejo con iones metálicos.

10 Las composiciones pueden incluir además uno o más conservantes. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, ascorbato, cloruro de benzalconio, bromuro de benzododecinio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico, feniletanol, benzoato de sodio, ácido sórbico, policuaternio-1 y similares y mezclas de los mismos. En realizaciones, una composición puede incluir un conservante en cantidades de 0,001 a aproximadamente 1% o aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,10% p/v. En realizaciones, una composición puede incluir un conservante en una cantidad que sea eficaz para inhibir el crecimiento microbiano o la contaminación de la composición.

15 Las composiciones pueden incluir adicionalmente un tensioactivo. Los tensioactivos incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos, anfóteros y de ión dipolar. Los tensioactivos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietoxilados, éteres de alquilo de polioxietileno, estearatos de polioxietileno (p.ej., estearato de polioxietileno (40) tal como MyrjTM-52), poloxámeros, polaxaminas, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, polietilenglicoles (p.ej., PEG-400), alcoholes polietoxilados, aceites de ricino polietoxilados (p.ej., aceite de ricino hidrogenado PEG-40, tal como Cremophor[®] RH 40), docusato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, ácidos grasos de cadena media y larga, ésteres de azúcar de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos, lecitina, polisorbato 80, fosfolípidos y laurilsulfato de sodio. Los tensioactivos adecuados incluyen los descritos en el C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, págs. 587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a Ed. 1975, págs. 335-337; y McCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, págs. 236-239. Los tensioactivos pueden incluirse en las composiciones en cantidades de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% p/v.

20 Las composiciones también pueden incluir un potenciador de la viscosidad, que puede aumentar el tiempo de residencia de una composición en la superficie ocular. Los potenciadores de la viscosidad ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, gomas naturales solubles en agua, polímeros derivados de celulosa y similares. Las gomas naturales adecuadas incluyen goma guar, goma tragacanto y similares. Los componentes inductores de la viscosidad derivados de celulosa adecuados incluyen polímeros derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares. Los potenciadores de la viscosidad pueden incluirse en las composiciones en cantidades de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3% p/v.

25 Las composiciones descritas en la presente memoria también pueden incluir un disolvente. Las composiciones son típicamente acuosas, pero también pueden incluir co-disolventes opcionales. Los co-disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes tales como etanol e isopropanol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, aceite de ricino y combinaciones de los mismos. Además de un compuesto de fórmula (I) o (II), una prostaglandina y otros componentes opcionales, el resto de una composición puede comprender un disolvente.

30 pH

35 El pH de las composiciones puede afectar tanto a la estabilidad del compuesto como a su eficacia. Por ejemplo, un pH más alto puede dar como resultado la descomposición de un compuesto de fórmula (I), mientras que un pH más bajo puede ser irritante para el ojo. En realizaciones, el pH puede ser aproximadamente 4,0 a aproximadamente 7,0, o aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0. En realizaciones, una composición puede tener un pH de al menos aproximadamente 5,0, al menos aproximadamente 5,5, al menos aproximadamente 6,0, al menos aproximadamente 6,5, al menos aproximadamente 7,0, menos que aproximadamente 5,0, menos que aproximadamente 5,5, menos que aproximadamente 6,0, menos que aproximadamente 6,5, menos que aproximadamente 7,0, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,1, aproximadamente 5,2, aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,7, aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9 o aproximadamente 6,0.

40 El pH de las composiciones puede ajustarse con ácido o base, si fuera necesario. Puede usarse cualquier ácido o base compatible con los componentes de la composición. Los ácidos ilustrativos incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido acético y ácido glicólico. Las bases ilustrativas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y trietanolamina.

Métodos para preparar las composiciones

55 Las composiciones pueden prepararse usando métodos estándar. En realizaciones, los componentes de la composición pueden combinarse en agua (p.ej., agua purificada) con agitación, seguido de un ajuste del pH hasta un pH final adecuado. Pueden encontrarse generalmente técnicas para preparar composiciones en "Remington's Pharmaceutical Sciences", (Meade Publishing Co., Easton, Pa.).

Quando se preparan composiciones, los componentes deben seleccionarse para optimizar la solubilidad, estabilidad y compatibilidad. Las composiciones deben ser típicamente estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. Las composiciones pueden esterilizarse filtrando la composición a través de un filtro de grado esterilizante, tal como un filtro con un tamaño de poro nominal de 0,22 micrómetros.

5 Métodos para evaluar las composiciones

Las composiciones pueden evaluarse en cuanto a estabilidad usando procedimientos establecidos. Por ejemplo, las composiciones pueden someterse a un ensayo de estabilidad acelerado. Por ejemplo, las composiciones permanecen estables, y no sufren precipitación ni se vuelven turbias cuando se almacenan a 40 °C durante al menos 1 mes, 3 meses o 6 meses antes de la evaluación. El componente activo (p.ej., un compuesto de 6- o 7-aminoisoquinolina) no debe reaccionar con otros componentes de la formulación, ni descomponerse. Los métodos para evaluar tales compuestos incluyen, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o determinación de rotación óptica (p.ej., para determinar si un compuesto ha comenzado a racemizarse).

Las composiciones también pueden evaluarse usando el Ensayo de Eficacia de Conservantes de la Farmacopea de Estados Unidos para productos parenterales/oférmicos. En tales ensayos, que serán conocidos por los expertos en la técnica, se utilizan cinco organismos indicadores con el fin de desafiar al sistema conservante en un producto. Tres de los cinco organismos indicadores USP abordan el crecimiento de las bacterias: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. *Candida albicans* es la levadura representativa, mientras que *Aspergillus niger* es un hongo. Se inocula (contamina) un producto con un número de organismos entre 1×10^5 (100.000) y 1×10^6 (1.000.000) unidades formadoras de colonias (CFU) por ml de producto. A diversos intervalos, dependiendo de la categoría, se ensaya la composición para determinar su capacidad para controlar la reproducción o destruir los microorganismos. Se evalúa una reducción logarítmica en cada intervalo de ensayo requerido para la categoría. Por definición del ensayo, cualquier crecimiento por encima de la cantidad asignada para cualquiera de los microorganismos indicados hace al conservante en el producto no eficaz. Las composiciones también pueden evaluarse usando el Ensayo de Eficacia de Conservantes de la Farmacopea Europea, que también evalúa el crecimiento de *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* y *A. niger*. Las composiciones de la presente descripción superarán al menos uno de estos ensayos de eficacia de conservantes.

La actividad farmacológica para el glaucoma puede demostrarse usando ensayos diseñados para ensayar la capacidad de los compuestos que son el tema de la invención para disminuir la presión intraocular. Se describen ejemplos de tales ensayos en el siguiente documento, incorporado por referencia al presente documento: C. Liljebri, G. Selen, B. Resul, J. Sternchantz, y U. Hacksell, "Derivatives of 17-Phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin F_{2α} Isopropyl Ester: Potential Anti-glaucoma Agents", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38 (2) 1995, págs. 289-304. Se describen métodos adicionales en los Ejemplos.

Métodos de uso

Un aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar un trastorno ocular en un sujeto necesitado de tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad segura y eficaz de una composición que comprende un compuesto de isoquinolina tal como un compuesto de fórmula (I), y una prostaglandina o un análogo de prostaglandina. Otro aspecto incluye un método para tratar un trastorno ocular en un sujeto necesitado de tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad segura y eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (II). Otro aspecto de la descripción incluye un método para reducir la presión intraocular que comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad segura y eficaz de una composición que comprende un compuesto de isoquinolina tal como un compuesto de fórmula (I), y una prostaglandina o un análogo de prostaglandina. Otra aspecto incluye un método para reducir la presión intraocular que comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad segura y eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (I) y (II) y las composiciones que los incluyen pueden tener actividad inhibitoria de cinasas, y son por tanto útiles en influir en o inhibir la acción de cinasas, y en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones influidas por cinasas. Las cinasas ilustrativas que pueden ser influidas incluyen, pero no se limitan a, ROCK-I, ROCK-II, PKA, PKC, Cinasas CAM, GRK-2, GRK-3, GRK-5 o GRK-6. En una realización adecuada, la cinasa inhibida es una proteína cinasa asociada a Rho.

En realizaciones, las composiciones de la presente descripción pueden administrarse por vía tópica. Las composiciones tópicas que pueden aplicarse por vía local al ojo pueden estar en cualquier forma conocida en la técnica, cuyos ejemplos no limitantes incluyen gotas, pulverizadores, pomadas o una unidad de liberación sostenida o no sostenida colocada en el fondo de saco conjuntival del ojo u otra ubicación apropiada.

Las dosificaciones pueden variarse en base al paciente que se trata, la afección que se trata, la gravedad de la afección que se trata, la vía de administración, etc. para conseguir el efecto deseado.

La administración de un compuesto o una composición descritos en la presente memoria puede dar como resultado una disminución en la presión intraocular (IOP) de al menos aproximadamente 3,0 mmHg, al menos aproximadamente 3,5 mmHg, al menos aproximadamente 4,0 mmHg, al menos aproximadamente 4,5 mmHg, al menos aproximadamente 5,0 mmHg, al menos aproximadamente 5,5 mmHg, al menos aproximadamente 6,0 mmHg, al

5 menos aproximadamente 6,5 mmHg, al menos aproximadamente 7,0 mmHg, al menos aproximadamente 7,5 mmHg, al menos aproximadamente 8,0 mmHg, al menos aproximadamente 8,5 mmHg, al menos aproximadamente 9,0 mmHg, al menos aproximadamente 9,5 mmHg, al menos aproximadamente 10,0 mmHg, aproximadamente 3,0 mmHg, aproximadamente 3,5 mmHg, aproximadamente 4,0 mmHg, aproximadamente 4,5 mmHg, aproximadamente 5,0 mmHg, aproximadamente 5,5 mmHg, aproximadamente 6,0 mmHg, aproximadamente 6,5 mmHg, aproximadamente 7,0 mmHg, aproximadamente 7,5 mmHg, aproximadamente 8,0 mmHg, aproximadamente 8,5 mmHg, aproximadamente 9,0 mmHg, aproximadamente 9,5 mmHg, o aproximadamente 10,0 o mmHg. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y una prostaglandina o análogo de prostaglandina puede reducir la presión intraocular más que cualquier compuesto único en solitario, o más que lo que se reduce la presión intraocular cuando ambos compuestos se administran a un sujeto en composiciones independientes.

Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Formulaciones con travoprost

15 Se prepararon composiciones farmacéuticas tópicas para disminuir la presión intraocular por métodos convencionales, y se formularon como sigue:

Formulación	1 (% p/p)	2 (% p/p)	3 (% p/p)	4 (% p/p)
(rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida	0,5	0,5	0,25	0,5
Travoprost	0,004	0,004	0,004	0,004
Ácido bórico	0,05	0,05	0,05	0,05
D-manitol	3,0	3,0	3,0	3,0
Cloruro de benzalconio	0,015	0,015	0,015	-
Polioxil 40 estearato (Myrj-52)	0,5	-	0,5	0,5
Cremophor RH 40	-	0,5	-	-
Polietilenglicol 400 (PEG-400)	2,5	2,5	2,5	2,5
EDTA	0,01	0,01	0,01	0,01
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

20 Las formulaciones 1-3 se prepararon añadiendo ácido bórico, D-manitol, PEG-400, EDTA y Myrj-52 o Cremophor RH40 en un recipiente de plástico de 150 mililitros (ml) etiquetado. Después se añadieron 100 mililitros (ml) de agua purificada para llevar la disolución a casi 100%. Se agitó la disolución durante 10 minutos. Después se añadieron disoluciones patrón de cloruro de benzalconio al 1,5%, travoprost al 0,4%, y (rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida, y se disolvieron agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,5.

25 La Formulación 4 se preparó añadiendo ácido bórico, D-manitol, PEG-400, EDTA y Myrj-52 o Cremophor RH40 en un recipiente de plástico de 150 ml etiquetado. Después se añadieron 100 ml de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agitó la disolución durante 10 minutos. Después se añadieron (R)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida y travoprost, y se disolvieron agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,5.

30 La Formulación 1 superó los requisitos del Ensayo de Eficacia de Conservantes de la Farmacopea de Estados Unidos para productos parenterales/ofáltmicos (USP), el Ensayo de Eficacia de Conservantes de la Farmacopea de la Unión Europea (EP-A) y el Ensayo de Eficacia de Conservantes de la Farmacopea de la Unión Europea (EP-B).

Ejemplo 2. Formulaciones con latanoprost

Se prepararon composiciones farmacéuticas tópicas para disminuir la presión intraocular por métodos convencionales, y se formularon como sigue:

Formulación	5 (% p/p)	6 (% p/p)
(rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida	0,5	0,7
Latanoprost	0,005	0,005

Formulación	5 (% p/p)	6 (% p/p)
Fosfato de sodio monobásico	0,031	0,0155
Fosfato de sodio dibásico	0,07	0,0035
Cloruro de benzalconio	0,015	0,015
Cloruro de sodio	0,7	0,7
EDTA	0,05	0,05
Agua purificada	c.s.	c.s.

- 5 Las Formulaciones 5 y 6 se prepararon añadiendo fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, cloruro de sodio y EDTA en un recipiente de almacenamiento de plástico de 150 mililitros (ml) etiquetado. Después se añadieron 100 mililitros (ml) de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agitó la disolución durante 10 minutos. Después se añadieron disoluciones patrón de cloruro de benzalconio al 1,5%, y latanoprost al 0,5% y (rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida, y se disolvieron agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,5.

Formulación	7 (% p/p)	8 (% p/p)
(rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida	0,5	0,7
Latanoprost	0,005	0,005
Ácido bórico	0,05	0,05
D-manitol	4,3	4,0
Cloruro de benzalconio	0,015	0,015
EDTA	0,01	0,01
Agua purificada	c.s.	c.s.

- 10 Las Formulaciones 7 y 8 se prepararon añadiendo ácido bórico, D-manitol y EDTA en un recipiente de plástico de 150 mililitros (ml) etiquetado. Después se añadieron 100 mililitros (ml) de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agitó la disolución durante 10 minutos. Después se añadieron disoluciones patrón de cloruro de benzalconio al 1,5%, travoprost al 0,5%, y (rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida, y se disolvieron agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,5.

Ejemplo 3. Formulaciones con bimatoprost

- 15 Se prepararon composiciones farmacéuticas tópicas para disminuir la presión intraocular por métodos convencionales, y se formularon como sigue:

Formulación	9 (% p/p)	10 (% p/p)	11 (% p/p)
(rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida	0,5	0,5	0,5
Bimatoprost	0,03	0,01	0,03
Ácido bórico	-	-	0,05
D-manitol	-	-	4,3
Fosfato de sodio monobásico	0,31	0,31	-
Fosfato de sodio dibásico	0,07	0,07	-
Cloruro de benzalconio	0,0075	0,02	-
Cloruro de sodio	0,7	0,7	-
EDTA	0,05	0,05	-
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.

- 20 Las Formulaciones 9 y 10 se prepararon añadiendo fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, cloruro de sodio y EDTA en un recipiente de almacenamiento de plástico de 150 mililitros (ml) etiquetado. Después se añadieron 100 mililitros (ml) de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agitó la disolución durante 10 minutos. Después se añadieron una disolución patrón de cloruro de benzalconio al 1,5%, bimatoprost, y (rac)-

hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida, y se disolvieron agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,5.

La Formulación 11 se preparó añadiendo ácido bórico y D-manitol en un recipiente de almacenamiento de plástico de 150 mililitros (ml) etiquetado. Después se añadieron 100 mililitros (ml) de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agitó la disolución durante 10 minutos. Después se añadieron bimatoprost y (rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida, y se disolvieron agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,5.

Ejemplo 4. Tratamiento de combinación ilustrativo

En este estudio se usaron monos macacos de Taiwán (*Macaca cyclopis*), consistiendo la identificación de los animales en tatuajes numerados de manera individual y tarjetas de jaulas codificadas por colores. En el Día 1 del Estudio, los animales tenían al menos cuatro años, y pesaban al menos 4 kg. La eficacia hipotensiva ocular y la tolerabilidad se determinaron usando un diseño de estudio emparejado en el que la composición se administró cada día por la mañana durante tres días a un ojo de cada mono (n=6 por grupo), sirviendo el ojo contralateral no tratado como control interno. Cada dosis se administró justo después de la medida de la presión intraocular (IOP) a t=0, t=24 y t=48 horas. La IOP se tomó en ambos ojos en los puntos de tiempo de 0, 4, 8, 24, 48, 52, 56 y 72 horas después de la medida de IOP de línea de base (t=0). Las observaciones de mortalidad, observaciones clínicas, irritación ocular y presiones intraoculares se monitorizaron, registraron o midieron durante toda la fase in vivo del estudio. Todos los tratamientos se administraron como gotas oculares (una gota por ojo). Cada animal fue sedado por vía intramuscular (1M) con aproximadamente 5 mg/kg de ketamina HCl (o hasta efecto) con el objetivo de usar la mínima dosis necesaria para conseguir una sedación aceptable para realizar la medida de la IOP y el procedimiento de dosificación. Se usó un neumatonómetro Classic™ Modelo 30 para medir la presión intraocular (IOP) de manera no invasiva (Reichert, Inc, Depew, NY). Se aplicó por vía tópica una gota de anestésico ocular (proparacaína al 0,5%) a cada ojo y se dejó tener efecto durante al menos 30 segundos antes de cada medida de IOP. Usando el modo de tonometría manual del neumatonómetro, y con el animal mantenido en una posición erguida, se obtuvieron 3 medidas independientes y se promediaron para cada ojo, en cada punto de tiempo.

Se prepararon tres formulaciones de inhibidor de Rho cinasa (ROCKi) disolviendo (rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida ROCKi al 0,5% directamente en las formulaciones usadas comercialmente de travoprost al 0,004% (Travatan® Z), latanoprost al 0,005% (Xalatan) y bimatoprost al 0,01% (Lumigan), con un ajuste del pH final a 5,5. Cuando se ensayaron según el protocolo anterior, se observaron reducciones significativas de la IOP para cada combinación, por encima de las que harían los componentes individualmente. Los resultados se ilustran gráficamente en la Figura 1. (Los datos para los compuestos individuales no se muestran por claridad).

Ejemplo 5. Tratamiento de combinación sinérgico

Se prepararon composiciones farmacéuticas tópicas para disminuir la presión intraocular por métodos convencionales, y se formularon como sigue:

Formulación	12	13
(S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo	0,02	0,02
Travoprost	-	0,004
Ácido bórico	0,05	0,05
D-manitol	4,7	3,5
Cloruro de benzalconio	0,015	0,015
Polioxil 40 estearato (Myrj-52)	-	0,5
Polietilenglicol 400 (PEG-400)	-	2,5
EDTA	-	0,01
Agua purificada	c.s.	c.s.

La Formulación 12 se preparó añadiendo ácido bórico, D-manitol y EDTA en un recipiente de plástico de 150 ml etiquetado. Después se añadieron 100 ml de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agitó la disolución durante 10 minutos. Después se añadieron disoluciones patrón de cloruro de benzalconio al 5%, travoprost al 0,4%, y (S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo, y se disolvieron agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,0.

La Formulación 13 se preparó añadiendo ácido bórico, D-manitol, PEG-400, EDTA y Myrj-52 en un recipiente de plástico de 150 ml etiquetado. Después se añadieron 100 ml de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agitó la disolución durante 10 minutos. Después se añadieron disoluciones patrón de cloruro de benzalconio al 1,5%, travoprost al 0,4%, y (S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo

ROCKi, y se disolvieron agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,0.

Para ciertas medicaciones oftálmicas tópicas para el glaucoma, las formulaciones de dosis fija que contienen mezclas de dos compuestos han demostrado ser menos eficaces que la administración concomitante de los compuestos independientes. Usando el protocolo descrito en el Ejemplo 4, anteriormente, se realizó un experimento para ver si administrar una mezcla de un ROCKi y travoprost (Formulación 13) era menos eficaz que la administración concomitante de los compuestos independientes. Sorprendentemente, no sólo no hubo pérdida de eficacia con la Formulación 13, la dosificación con la mezcla dio como resultado una respuesta de la IOP sustancialmente mejor que la dosificación concomitante de los dos compuestos independientes (Formulación 12 y Travatan Z). Los resultados se ilustran gráficamente en la Figura 2.

10 Ejemplo 6. Tratamiento de combinación

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

Formulación	14	15
(S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo	0,02	0,02
Latanoprost	-	0,004
Ácido bórico	0,05	0,05
D-manitol	4,7	3,5
Cloruro de benzalconio	0,015	0,015
Polioxil 40 estearato (Myrj-52)	-	0,5
Polietilenglicol 400 (PEG-400)	-	2,5
EDTA	-	0,01
Agua purificada	c.s.	c.s.

15 La Formulación 14 se prepara añadiendo ácido bórico, D-manitol y EDTA en un recipiente de plástico de 150 ml etiquetado. Después se añaden 100 ml de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agita la disolución durante 10 minutos. Después se añaden disoluciones patrón de cloruro de benzalconio al 5%, latanoprost al 0,4%, y (S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo, y se disuelven agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,0.

20 La Formulación 15 se prepara añadiendo ácido bórico, D-manitol, PEG-400, EDTA y Myrj-52 en un recipiente de plástico de 150 ml etiquetado. Después se añaden 100 ml de agua purificada para llevar la disolución casi a 100%. Se agita la disolución durante 10 minutos. Después se añaden disoluciones patrón de cloruro de benzalconio al 1,5%, latanoprost al 0,4%, y (S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo ROCKi, y se disuelven agitando la disolución durante otros 10 minutos, y se ajustó el pH a aproximadamente 5,0.

Ejemplo 7. Tratamiento de combinación en seres humanos

25 Se preparó una disolución acuosa isotónica, estéril, que contenía (rac)-hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida y travoprost en concentraciones de 0,5% y 0,004%, respectivamente, y los siguientes excipientes: ácido bórico (NF), manitol (USP), polietilenglicol 400 (USP), polioxil 40 estearato (NF), edetato de disodio (USP), agua para inyección (USP) y cloruro de benzalconio (NF) al 0,015% como conservante. El producto puede ajustarse con NaOH (USP) y/o HCl (USP) a pH 5,2-5,9.

30 Usando la formulación anterior, un ser humano diagnosticado con presión intraocular elevada (IOP) se trató una vez al día con gota(s) de aproximadamente 35 microlitros en ambos ojos durante hasta 28 días. Siguiendo este régimen de dosificación, una medida de la IOP mostró una reducción significativa de la línea de base.

Ejemplo 8. Tratamiento de combinación ilustrativo

35 En este estudio se usaron monos macacos de Taiwán (*Macaca cyclopis*), consistiendo la identificación de los animales en tatuajes numerados de manera individual y tarjetas de jaulas codificadas por colores. En el Día 1 del Estudio, los animales tenían al menos cuatro años, y pesaban al menos 4 kg. La eficacia hipotensiva ocular y la tolerabilidad se determinaron usando un diseño de estudio emparejado en el que el artículo de ensayo se administró cada día por la mañana durante tres días a un ojo de cada mono (n=6 por grupo), sirviendo el ojo contralateral no tratado como control interno. Cada dosis se administró justo después de la medida de IOP a t=0, t=24 y t=48 horas. La IOP se tomó en
40 ambos ojos en los puntos de tiempo de 0, 4, 8, 24, 48, 52, 56 y 72 horas después de la medida de IOP de línea de base (t=0). Las observaciones de mortalidad, observaciones clínicas, irritación ocular y presiones intraoculares se monitorizaron, registraron o midieron en toda la fase in vivo del estudio. Todos los tratamientos se administraron por medio de gotas oculares una vez al día (una gota por ojo) durante tres días. Cada animal fue sedado por vía intramuscular (1M) con aproximadamente 5 mg/kg de ketamina HCl (o hasta efecto) con el objetivo de usar la mínima

dosis necesaria para conseguir una sedación aceptable para realizar la medida de la IOP y el procedimiento de dosificación. Se usó un neumatónmetro Classic™ Modelo 30 para medir la IOP de manera no invasiva (Reichert, Inc, Depew, NY). El neumatónmetro es un ejemplo bien estudiado y bien aceptado de tonómetro de aplanación. El instrumento mide la IOP determinando el área corneal aplanada por una fuerza constante. El neumatónmetro Classic™ Modelo 30 consigue esto por medio de un tubo neumático flotante que aplica la cantidad exacta de fuerza de aplanación necesaria para tomar la medida. Se aplicó por vía tópica una gota de anestésico ocular (proparacaína al 0,5%) a cada ojo y se dejó tener efecto durante al menos 30 segundos antes de cada medida de IOP. Usando el modo de tonometría manual del neumatónmetro, y con el animal mantenido en una posición erguida, se obtuvieron 3 medidas independientes y se promediaron para cada ojo, en cada punto de tiempo. Para cada sesión, la dosificación consistió en una única gota (aprox. 30 µl) de la composición instilada en el ojo derecho (OD) a t=0, 24 y 48 horas.

Se usaron tres disoluciones para comparación en este estudio. La Disolución Oftálmica PG324 al 0,02% se preparó en la formulación PG324-CF01 que contenía (S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo al 0,02% y latanoprost al 0,005% como ingredientes activos, D-manitol al 4,7%, ácido bórico al 0,05% y cloruro de benzalconio (BAK) al 0,02%, a pH 5,0. La Disolución Oftálmica AR-13324 al 0,02% se preparó en la formulación CF324-01 que contenía (S)-2,4-dimetilbenzoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo al 0,02%, ácido bórico al 0,05%, D-manitol al 4,7% y BAK al 0,015%, a pH 5,0. La Disolución Oftálmica de Xalatan se obtuvo de un proveedor comercial y contenía cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de disodio anhidro y BAK al 0,02% añadido como conservante, a un pH de aproximadamente 6,7.

En este estudio de tratamiento unilateral, el efecto del tratamiento fue la diferencia en IOP entre el ojo tratado y el ojo no tratado (Δ IOP). El Δ IOP se calculó para cada animal en cada punto de tiempo. Se calcularon medias y varianzas (error estándar de la media) para la IOP y Δ IOP observados para cada grupo de tratamiento en cada tiempo de observación. Se realizaron comparaciones de probabilidad para el Δ IOP usando una prueba t de Student emparejada de dos colas, de una muestra. Se usó un valor p crítico de $p < 0,05$ para determinar la significación estadística.

Los datos se analizaron usando el programa informático estadístico GraphPad Prism (versión 4.03 para Windows, GraphPad Software, Inc., San Diego CA). Algunos análisis, incluyendo las tablas en el Apéndice C y gráficos adicionales, se produjeron usando Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, Inc., Seattle, WA).

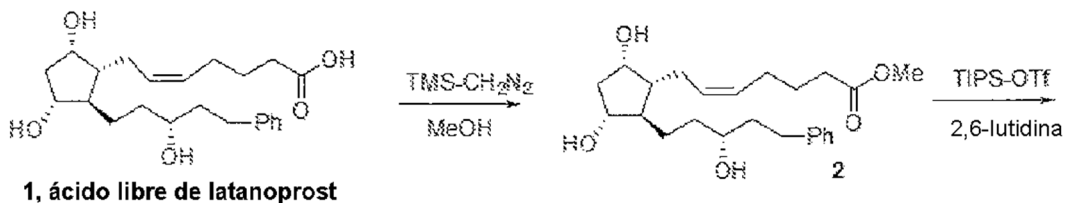
Las tres formulaciones produjeron reducciones en IOP altamente significativas estadísticamente ($p < 0,01$) en comparación con el ojo de control contralateral en todos los puntos de tiempo post-dosis durante el estudio (prueba t de Student emparejada). Las reducciones más grandes en IOP se obtuvieron con la Disolución Oftálmica PG324 al 0,02%. La FDC produjo reducciones de IOP más grandes que las de la Disolución Oftálmica Xalatan® o bien AR-13324 al 0,02% en solitario (Figura 3). Después de la dosis final en el Día 3, las reducciones de IOP variaron de 2,0 a 2,1 mmHg para la Disolución Oftálmica Xalatan, 4,1 a 5,2 mmHg para la Disolución Oftálmica AR-13324 al 0,02%, y 4,8 a 6,2 mmHg para la Disolución Oftálmica PG324 al 0,02%.

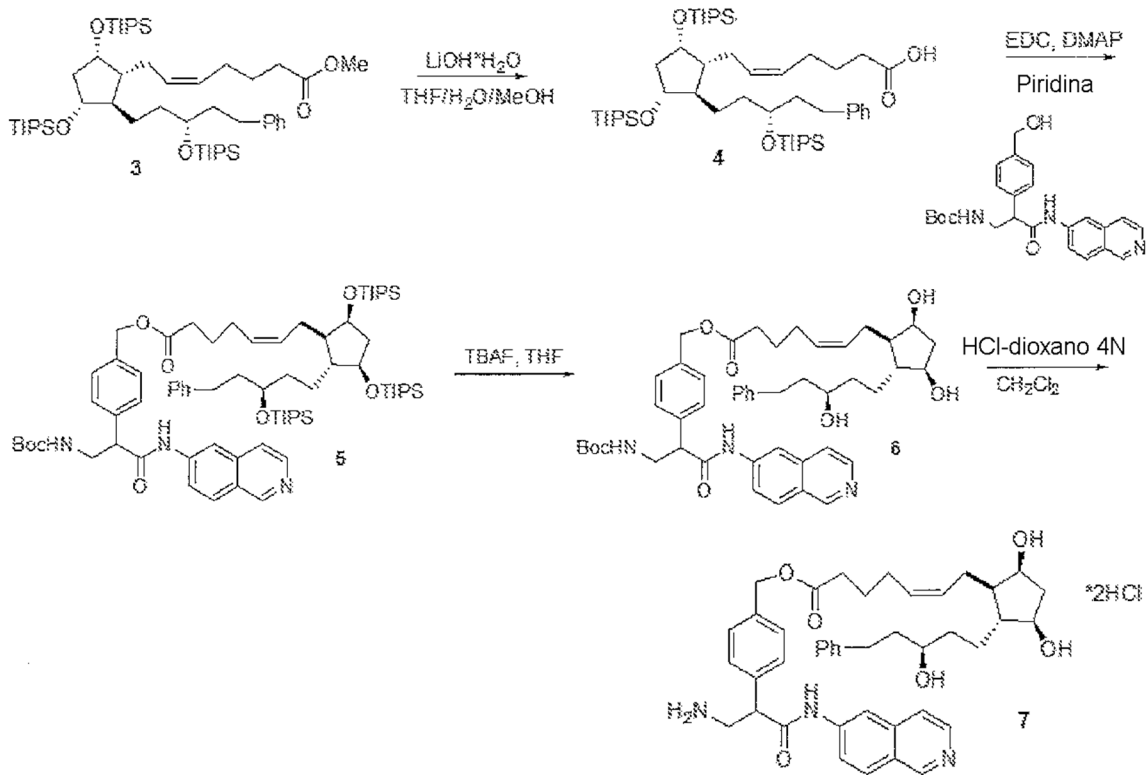
Ejemplo 9. Tratamiento de combinación en seres humanos

Se preparó una disolución acuosa isotónica, estéril, que contenía (S)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzilo y latanoprost en concentraciones de 0,02% y 0,005%, respectivamente, y los siguientes excipientes: ácido bórico (NF), manitol (USP), agua para inyección (USP) y cloruro de benzalconio (NF) al 0,02% como conservante. El producto puede ajustarse con NaOH (USP) y/o HCl (USP) a aproximadamente pH 5.

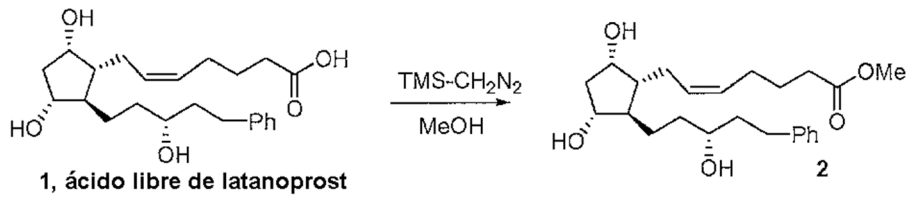
Usando la formulación anterior, un ser humano diagnosticado con presión intraocular elevada (IOP) se trata una vez al día con gota(s) de aproximadamente 35 microlitros en ambos ojos durante hasta un año. Siguiendo este régimen de dosificación, una medida de la IOP muestra una reducción significativa de la línea de base.

Ejemplo 10. Síntesis de conjugado ROCKi - latanoprost





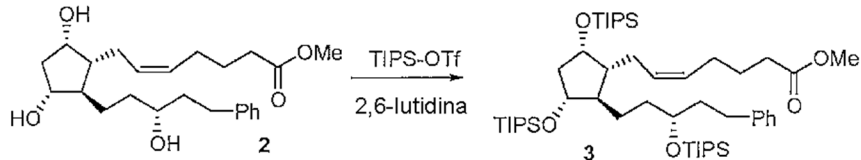
Preparación de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (**2**).



1, ácido libre de latanoprost

5 A ácido libre de latanoprost en MeOH a 0 °C se añadió TMS-CH₂N₂ hasta que en la disolución persistió un color amarillo. Se añadió AcOH (2 gotas) para inactivar el exceso de TMS-CH₂N₂ y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna 70%-100% EtOAc/Hexanos dio (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (**2**) puro.

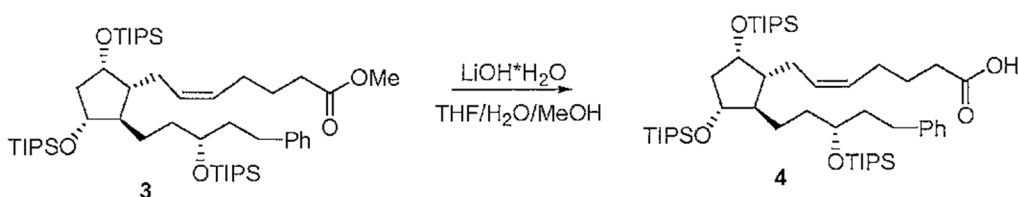
Preparación de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-5-fenil-3-(trisisopropilsililoxi)pentil)-3,5-bis(trisisopropilsililoxi)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (**3**).



10

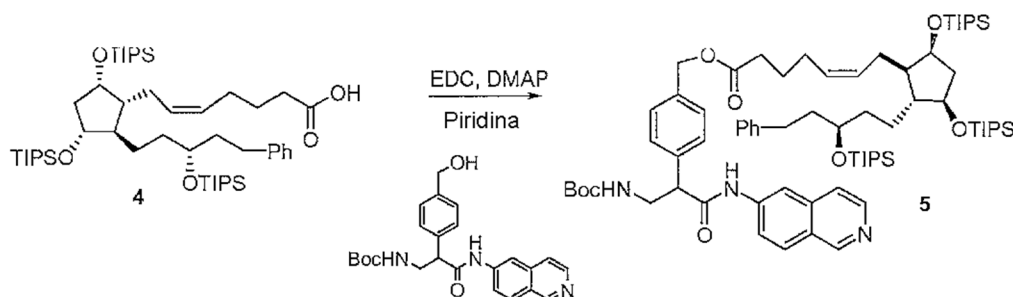
15 A (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (**2**) en CH₂Cl₂ enfriado a 0 °C se añadió 2,6-lutidina y TIPS-OTf y se agitó la disolución durante 30 min a 0 °C, y después se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La disolución se vertió en EtOAc y NH₄Cl(sat)/HCl (1 N) (3:1) y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna 10% EtOAc/Hexanos dio (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-5-fenil-3-(trisisopropilsililoxi)pentil)-3,5-bis(trisisopropilsililoxi)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (**3**).

Preparación de (Z)-ácido 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-5-fenil-3-(trisisopropilsililoxi)pentil)-3,5-bis(trisisopropilsililoxi)ciclopentil)hept-5-enoico (**4**).



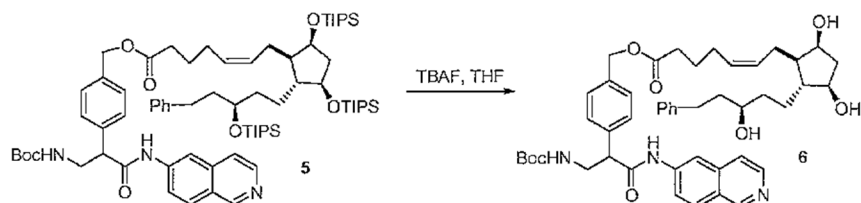
A **3** en THF/MeOH/H₂O se añadió LiOH·H₂O y la disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La disolución se vertió en EtOAc y NH₄Cl(sat)/HCl (1 N) (3:1) y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar (Z)-ácido 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-5-fenil-3-(trisisopropilsililoxi)pentil)-3,5-bis(trisisopropilsililoxi)ciclopentil)hept-5-enoico (**4**).

Preparación de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-5-fenil-3-(trisisopropilsililoxi)pentil)-3,5-bis(trisisopropilsililoxi)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**5**)



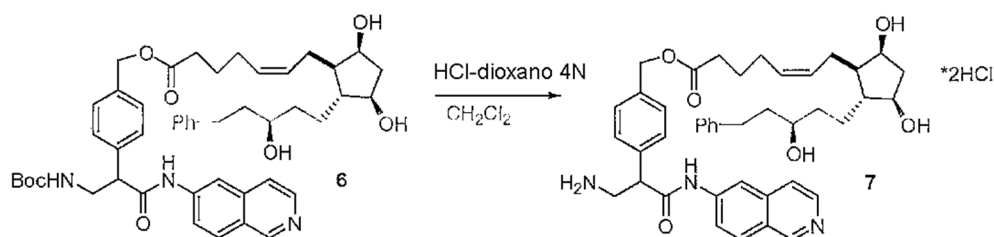
A **4** en piridina se añadió 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo, EDC y DMAP, y la disolución se inundó con argón, se tapó y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en NaHCO₃(sat) y se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna 4% MeOH/CH₂Cl₂ y después 50% EtOAc/Hexanos dio (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-5-fenil-3-(trisisopropilsililoxi)pentil)-3,5-bis(trisisopropilsililoxi)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**5**) puro.

Preparación de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**6**).



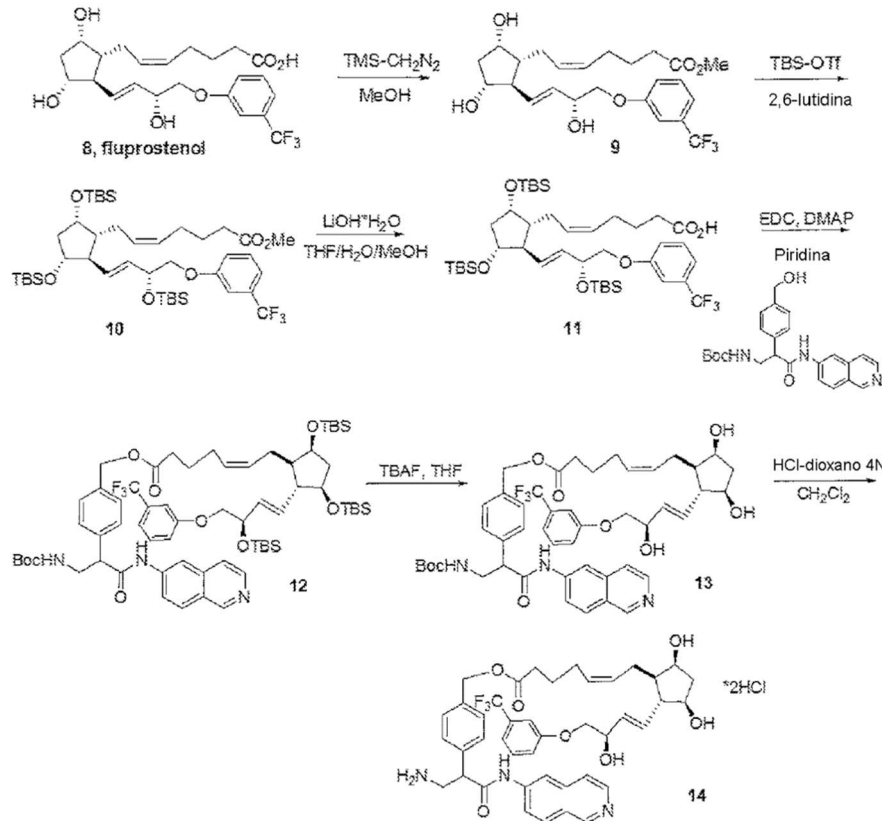
A **5** en THF enfriado a 0 °C se añadió TBAF y la disolución se agitó 5 min a 0 °C y 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en NH₄Cl(sat)-EtOAc y se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna 5-8% MeOH/CH₂Cl₂ dio (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**6**) puro.

Preparación de (Z)-dihidrocloruro de 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**7**).

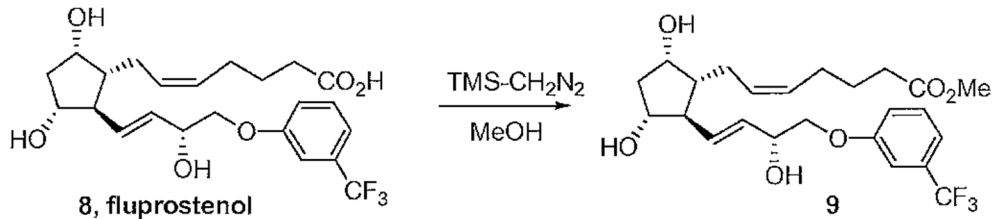


A **6** en CH₂Cl₂ se añadió HCl (4N en dioxano) y la disolución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron para dar (Z)-dihidrocloruro de 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**7**).

Ejemplo 11 - Síntesis de conjugado ROCKi - fluprostenol



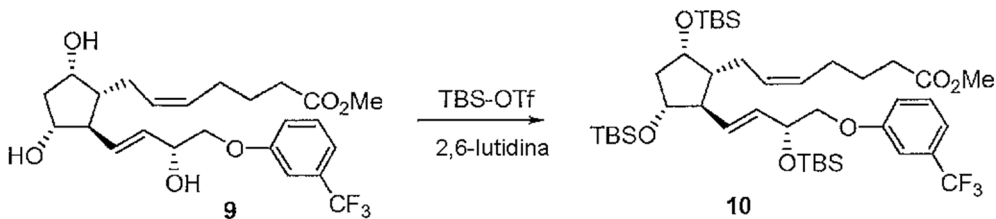
Preparación de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (9).



5

A fluprostenol en MeOH a 0 °C se añadió TMS-CH₂N₂ hasta que en la disolución persistió un color amarillo. Se añadió AcOH (2 gotas) para inactivar el exceso de TMS-CH₂N₂ y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna 90%-100% EtOAc/Hexanos dio (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (9) puro.

10 Preparación de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)-2-((R,E)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (10).

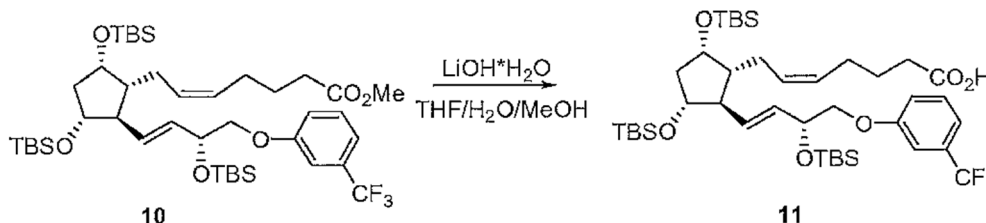


15

A (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (9) en CH₂Cl₂ enfriado a 0 °C se añadió 2,6-lutidina y TIPS-OTf y se agitó la disolución durante 30 min a 0 °C, y después se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La disolución se vertió en EtOAc y NH₄Cl(sat)/HCl (1 N) (3:1) y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna 10% EtOAc/Hexanos dio (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)-2-((R,E)-

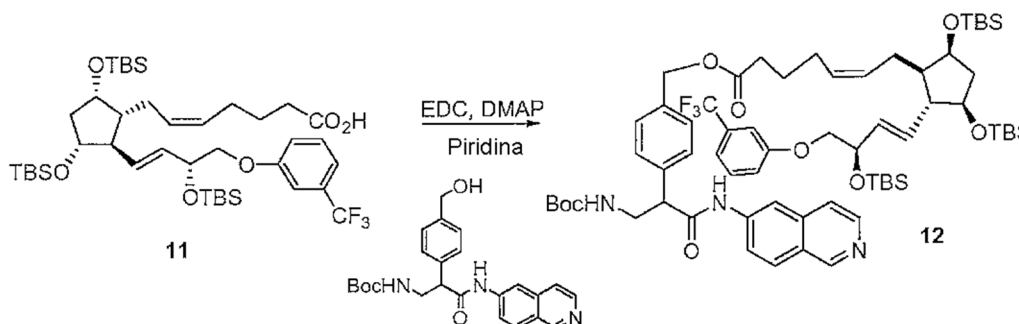
3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de metilo (**10**).

Preparación de (Z)-ácido 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)-2-((R,E)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoico (**11**).



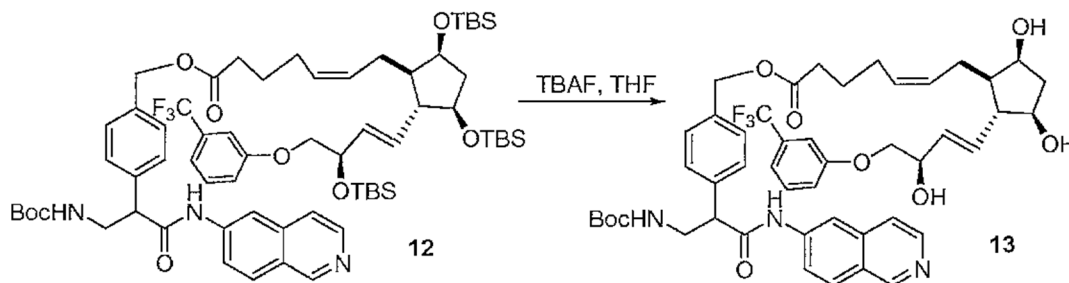
- 5 A **10** en THF/MeOH/H₂O se añadió LiOH·H₂O y la disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La disolución se vertió en EtOAc y NH₄Cl(sat)/HCl (1 N) (3:1) y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna 10% EtOAc/Hexanos 1,5% AcOH dio (Z)-ácido 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)-2-((R,E)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoico (**11**) puro.

- 10 Preparación de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)-2-((R,E)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**12**).



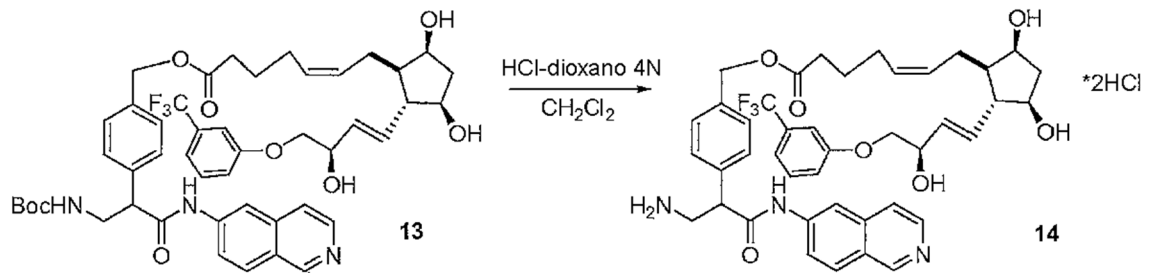
- 15 A **11** en piridina se añadió 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo, EDC y DMAP, y la disolución se inundó con argón, se tapó y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en NaHCO₃(sat) y se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna 4% MeOH/CH₂Cl₂ dio (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)-2-((R,E)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**12**) puro.

- 20 Preparación de (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**13**).



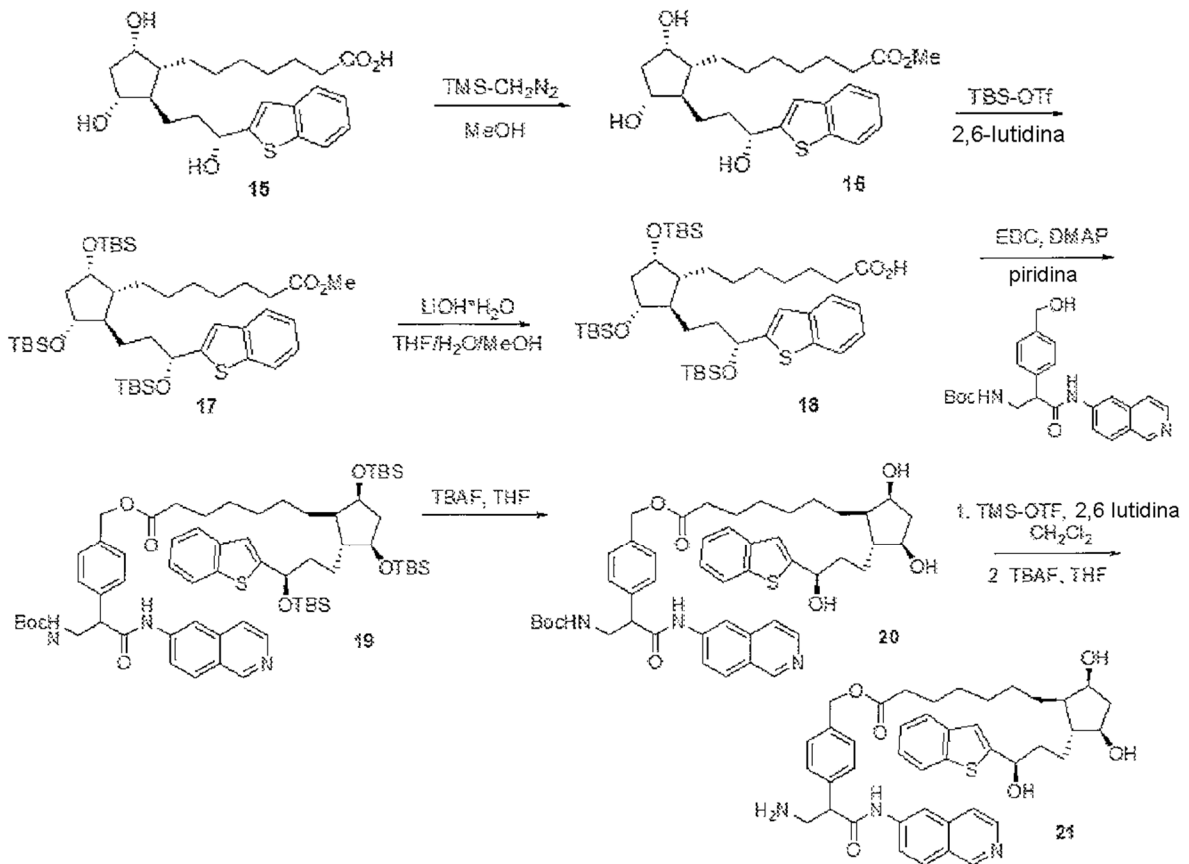
- 25 A **12** en THF enfriado a 0 °C se añadió TBAF y la disolución se agitó 5 min a 0 °C y 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en NH₄Cl(sat)-EtOAc y se extrajo con EtOAc. Después la capa de EtOAc se lavó con NH₄Cl(sat), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna usando 5-10% MeOH/CH₂Cl₂ dio (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**13**) puro.

Preparación de (Z)-dihidrocloruro de 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)encilo (**14**).

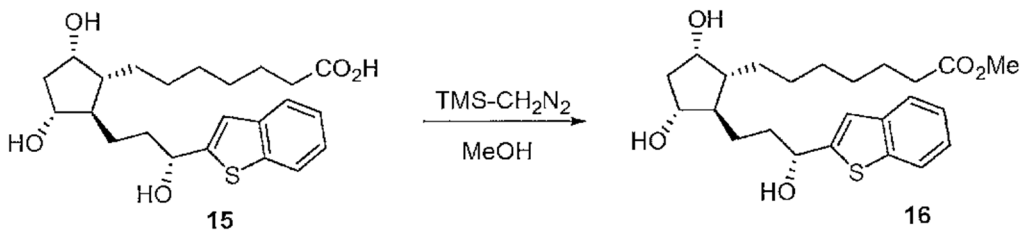


5 A **13** en CH_2Cl_2 se añadió HCl (4N en dioxano) y la disolución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y la cromatografía en columna usando 10-20% MeOH/ CH_2Cl_2 dio (Z)-dihidrocloruro de 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (**14**) puro.

Ejemplo 12. Síntesis de conjugado ROCKi - ácido libre de AR-102

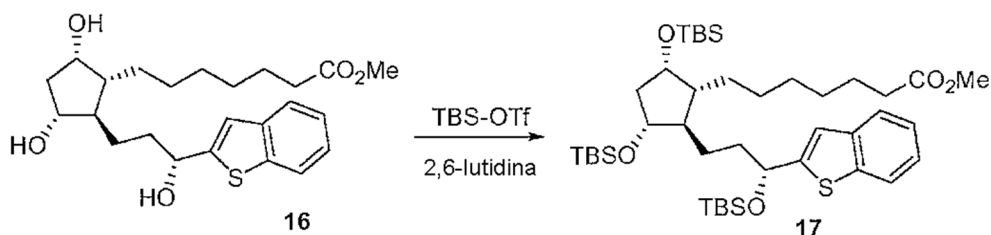


10 Preparación de 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxiopropil)-3,5-dihidroxiciclopentil)heptanoato de metilo (**16**).



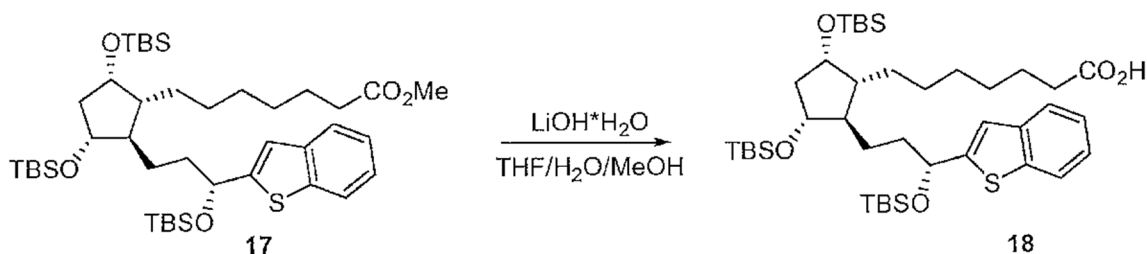
15 A ácido libre de AR-102 (**15**) en MeOH a 0 °C se añadió $\text{TMS-CH}_2\text{N}_2$ hasta que en la disolución persistió un color amarillo. Se añadió AcOH (2 gotas) para inactivar el exceso de $\text{TMS-CH}_2\text{N}_2$ y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna (90%-100% EtOAc/Hexanos) dio 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxiopropil)-3,5-dihidroxiciclopentil)heptanoato de metilo (**16**) puro.

Preparación de 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-terc-butildimetilsililoxi)propil)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)ciclopentil)heptanoato de metilo (**17**).



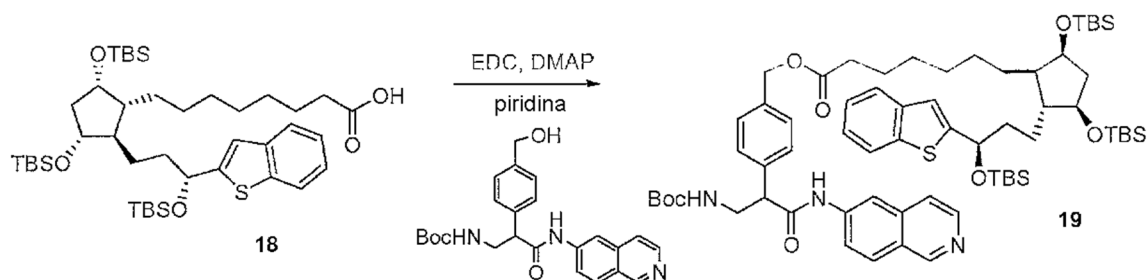
5 A 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi)propil)-3,5-dihidroxiciclopentil)heptanoato de metilo (**16**) en CH_2Cl_2 enfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió 2,6-lutidina y TIPS-OTf y se agitó la disolución durante 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$, y después se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La disolución se vertió en EtOAc y $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{sat})/\text{HCl}$ (1 N) (3:1) y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexanos) dio 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-terc-butildimetilsililoxi)propil)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)ciclopentil)heptanoato de metilo (**17**).

10 Preparación de ácido 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-terc-butildimetilsililoxi)propil)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)ciclopentil)heptanoico (**18**).



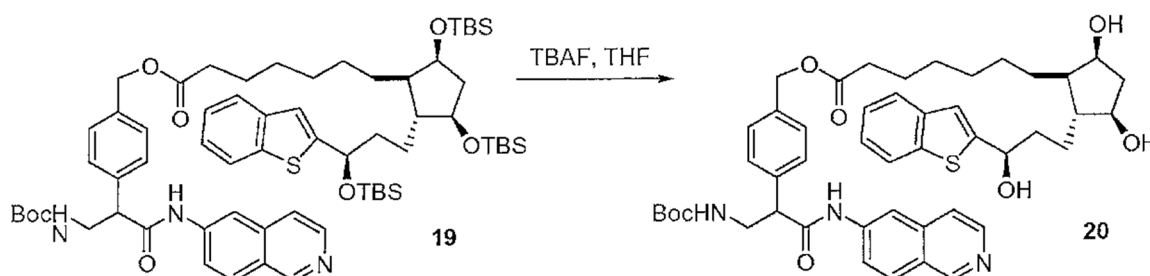
15 A **17** en THF/MeOH/ H_2O se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y la disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La disolución se vertió en EtOAc y $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{sat})/\text{HCl}$ (1 N) (3:1) y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexanos) AcOH al 1,5% dio ácido 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-terc-butildimetilsililoxi)propil)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)ciclopentil)heptanoico (**18**) puro.

20 Preparación de 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-terc-butildimetilsililoxi)propil)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)ciclopentil)heptanoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (**19**).



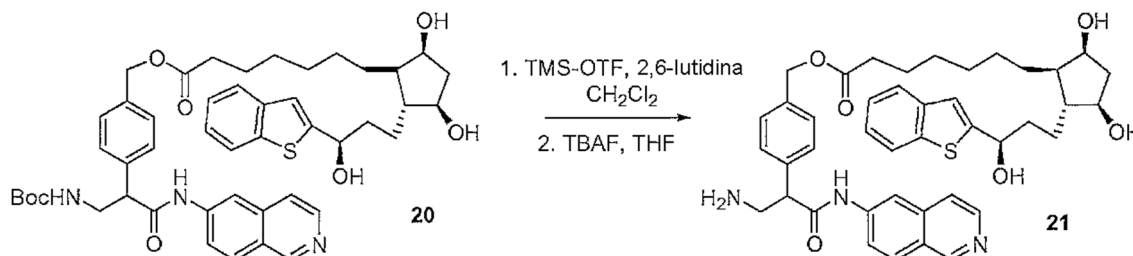
25 A **18** en piridina se añadió 2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo, EDC y DMAP, y la disolución se inundó con argón, se tapó y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ y se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna usando 4% MeOH/ CH_2Cl_2 dio 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-terc-butildimetilsililoxi)propil)-3,5-bis(terc-butildimetilsililoxi)ciclopentil)heptanoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (**19**) puro.

Preparación de 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi)propil)-3,5-(dihidroxiciclopentil)heptanoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (**20**) puro.



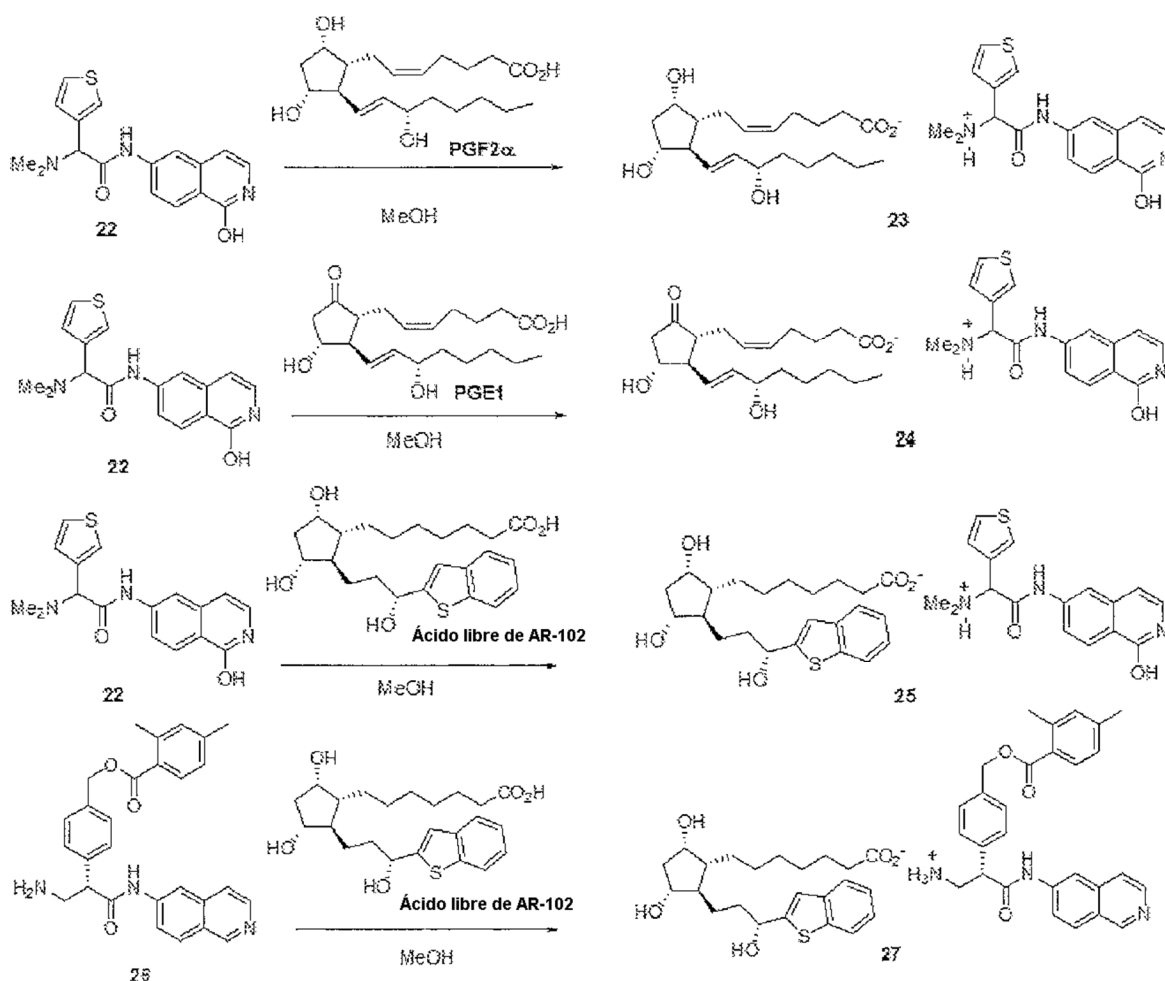
5 A **19** en THF enfriado a 0 °C se añadió TBAF y la disolución se agitó 5 min a 0 °C y 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en NH₄Cl(sat)-EtOAc y se extrajo con EtOAc. Después la capa de EtOAc se lavó con NH₄Cl(sat), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna usando 5-10% MeOH/CH₂Cl₂ dio 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxiopropil)-3,5-(dihidroxiciclopentil)heptanoato de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (**20**) puro.

Preparación de 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxiopropil)-3,5-(dihidroxiciclopentil)heptanoato de 4-(3-amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (**21**).



10 A **20** en CH₂Cl₂ se añadió 2,6-lutidina (11 eq.) y TIPS-OTf (11 eq.) y se agitó la disolución durante 40 min a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en NaHCO₃ (sat) y se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. A la mezcla en bruto se añadió THF y TBAF (1 eq.) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se vertió en NaHCO₃ (sat) y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (20% MeOH/CH₂Cl₂) dio 7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxiopropil)-3,5-(dihidroxiciclopentil)heptanoato de 4-(3-amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo (**21**) puro.

Ejemplo 13. Sales de ROCKi - prostaglandinas

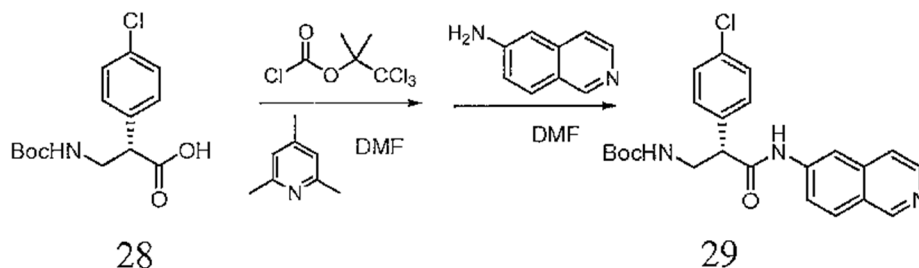


Preparación de la sal de 2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida y (Z)-ácido 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-((S,E)-3-hidroxioct-1-enil)ciclopentil)hept-5-enoico (PGF_{2α}) (**23**).

5 A **22** en MeOH se añadió PGF_{2α} y la disolución se calentó hasta aproximadamente 70 °C para disolver los materiales. Después se evaporaron los disolventes para dar la sal **23**.

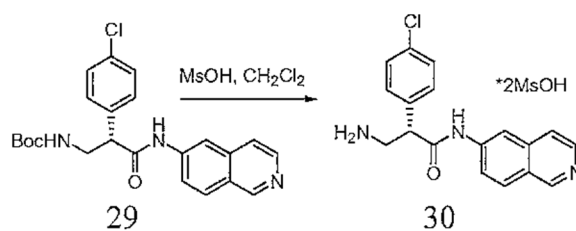
Las sales **24** y **25** se prepararon de manera similar a la sal **23**. La sal **27** se preparó a partir de **26** siguiendo el mismo método, pero sin calor.

Ejemplo 14. Síntesis de sal de dimesilato de (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida.



10 Síntesis de S)-2-(4-clorofenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (**29**).

15 A (S)-ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (**28**) (8,5 g, 28,4 mmol) en DMF enfriado a 0 °C se añadió 2,4,6-trimetilpiridina y cloroformato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetileto en DMF. Después, se añadió 6-aminoisoquinolina en DMF y se agitó la disolución durante 2 h a 0 °C. La mezcla se vertió en NaHCO₃ (sat) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con H₂O, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar **29** en bruto. La cromatografía en columna (30% EtOAc-Hexanos) y recristalización (EtOAc/Hexanos) dio (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (**29**, 7,8 g, 64%. >99% enantiómero S) puro.



Síntesis de sal de dimesilato de (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (**30**)

5 A (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (**29**, 7,8 g) se añadió CH₂Cl₂ y MsOH y la disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes y el **30** en bruto se secó a alto vacío. La recristalización (isopropanol) y el secado a alto vacío dieron sal de dimesilato de (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamida (**30**, 7,2 g, 77%, >99% enantiómero S) puro.

REIVINDICACIONES

1. (S)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo, para uso en el tratamiento de una trastorno ocular en un sujeto que lo necesita.
- 5 2. (S)- 2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo para uso según la reivindicación 1, en donde el (S)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo reduce la presión intraocular cuando se administra tópicamente a un ojo del sujeto.
3. (S)- 2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo, para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el trastorno ocular es glaucoma.
- 10 4. Una composición que comprende (S)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo.
5. La composición de la reivindicación 4, para uso en el tratamiento de un trastorno ocular en un sujeto que lo necesita.
6. La composición para uso según la reivindicación 5, en donde la composición reduce la presión intraocular cuando se administra tópicamente a un ojo de un sujeto.
7. La composición para uso según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde el trastorno ocular es glaucoma.
- 15 8. Una composición farmacéutica que comprende (S)-2,4-dimetilbenzoato dimesilato de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)bencilo y un excipiente aceptable farmacéuticamente.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, para uso en el tratamiento de un trastorno ocular en un sujeto que lo necesita.
- 20 10. La composición farmacéutica, para uso según la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica reduce la presión intraocular cuando se administra tópicamente a un ojo del sujeto.
11. La composición farmacéutica, para uso según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el trastorno ocular es glaucoma.

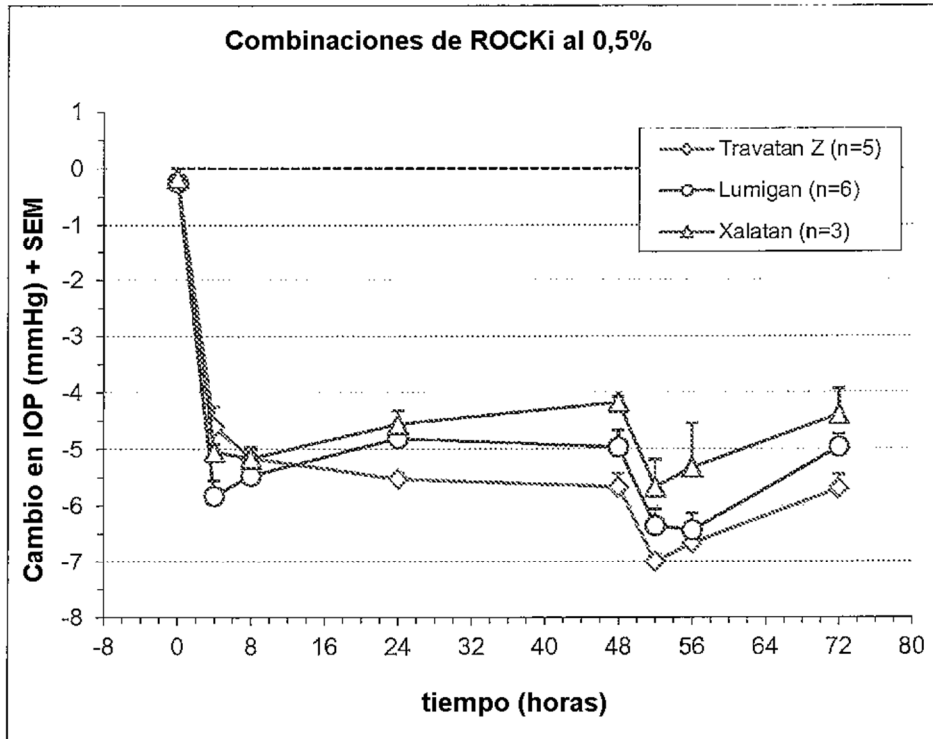


FIGURA 1

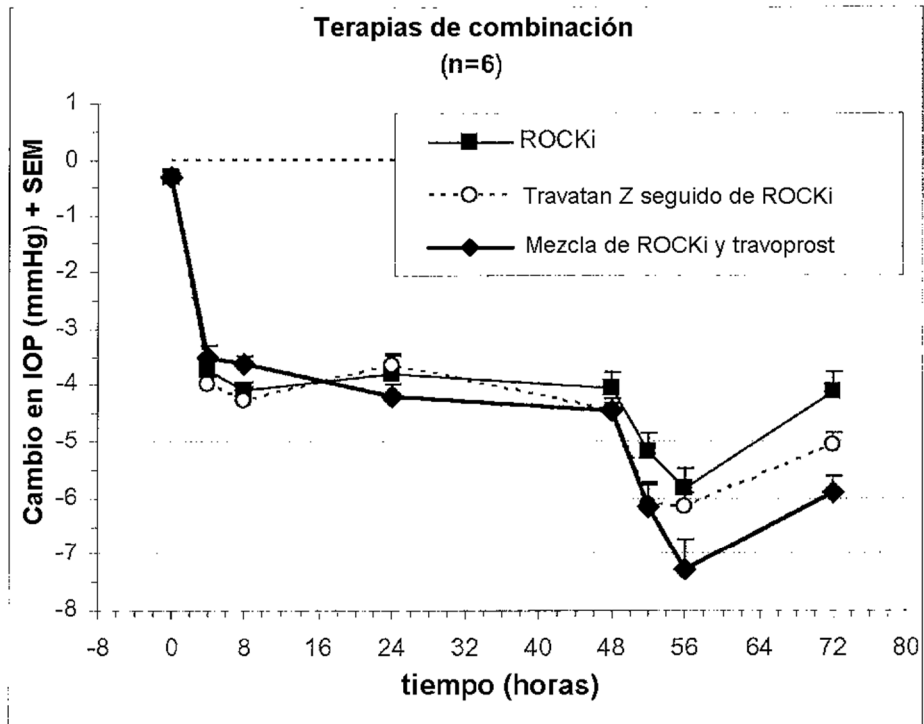


FIGURA 2

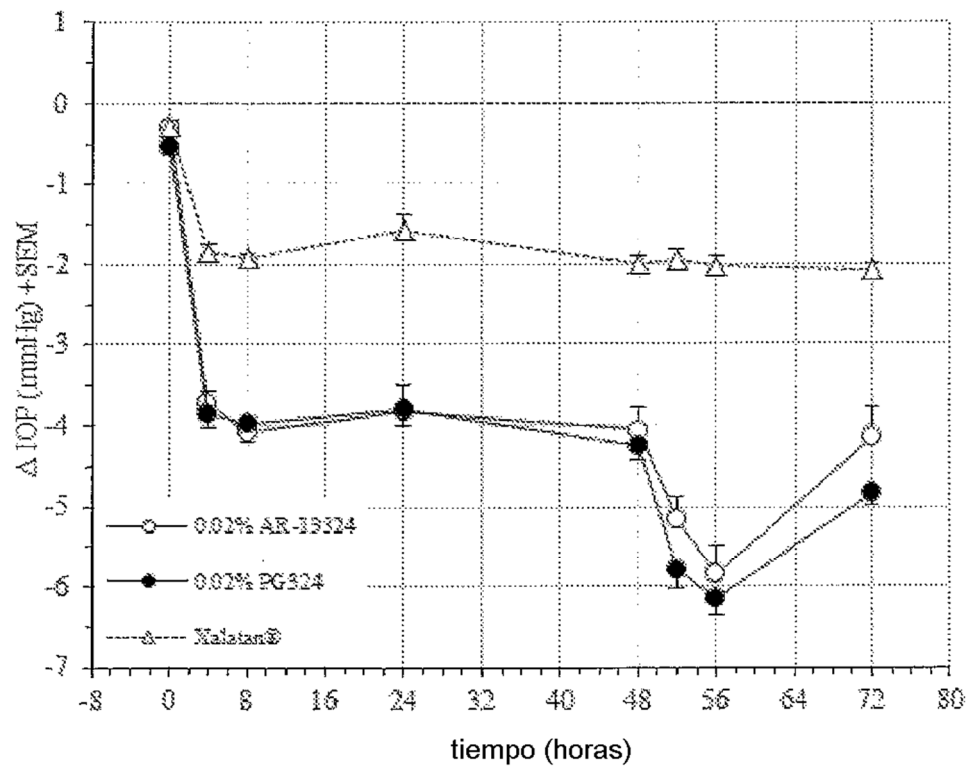


FIGURA 3