República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021003613-0 A2

(22) Data do Depósito: 30/08/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 18/05/2021

(54) Título: CONJUGADOS DE ISOQUINOLINA-ESTERÓIDES E SEUS USOS

(51) Int. Cl.: A61K 31/472; A61K 31/4725; A61K 31/56; A61K 47/55; A61P 27/06.

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2018 US 62/725,941.

(71) Depositante(es): AERIE PHARMACEUTICALS, INC..

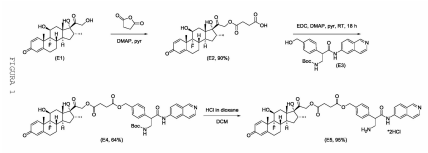
(72) Inventor(es): MITCHELL A. DELONG; ERIC CARLSON; CASEY KOPCZYNSKI; JILL M. STURDIVANT; CYNTHIA L. LICHOROWIC.

(86) Pedido PCT: PCT US2019049195 de 30/08/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/047496 de 05/03/2020

(85) Data da Fase Nacional: 25/02/2021

(57) Resumo: CONJUGADOS DE ISOQUINOLINA-ESTERÓIDES E SEUS USOS São fornecidos aqui compostos e composições farmacêuticas úteis na modulação da atividade da quinase e doenças relacionadas. Também são fornecidos aqui métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio ocular em um paciente. Também são fornecidos aqui métodos de redução da pressão intraocular em um paciente. Também são fornecidos neste documento métodos para modular a atividade da quinase em uma célula. Também são fornecidos neste documento métodos de preparação dos compostos fornecidos neste documento e compostos úteis para a preparação dos compostos fornecidos neste documento.



CONJUGADOS DE ISOQUINOLINA-ESTEROIDES E SEUS USOS

Pedidos Relacionados

[0001] Este pedido reivindica uma prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 62 / 725.941, depositado em 31 de agosto de 2018, cujo conteúdo inteiro é incorporado neste documento por referência.

Antecedentes da Invenção

[0002] Conjugados isoquinolina-esteroide são fornecidos aqui.

[0003] Uma variedade de hormônios, neurotransmissores e substâncias biologicamente ativas controlam, regulam ou ajustam as funções dos corpos vivos por meio de receptores específicos localizados nas membranas celulares. Muitos desses receptores medeiam uma transmissão de sinais intracelulares pela ativação de proteínas de ligação uma nucleotídeos de guanina (proteínas G) às quais o receptor está acoplado. Esses receptores são genericamente denominados receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Os efeitos biológicos de ativação ou inibição desses receptores não são diretos, mas são mediados por uma série de proteínas intracelulares.

[0004] A importância dessas proteínas secundárias foi reconhecida e uma modulação desta classe está agora sendo investigada como pontos de intervenção em estados de doença. Uma das classes mais importantes desses efetores *downstream* é uma classe "quinase". As várias quinases têm papéis na regulação de várias funções fisiológicas. Por exemplo, as quinases foram implicadas em uma série de estados de doença.

[0005] Uma vez que as várias quinases têm papéis na regulação de várias funções fisiológicas e, portanto, têm papéis em muitos estados de doença, há uma necessidade urgente e contínua de

ligantes de pequenas moléculas que inibem ou modulam uma atividade das quinases. Sem desejar ser limitado pela teoria, pensa-se que uma modulação da atividade de quinases, em particular ROCK e JAK quinases, pelos compostos da presente divulgação é, pelo menos em parte, responsável por seus efeitos benéficos.

[0006] Doenças ou distúrbios inflamatórios oculares, como uveíte, uma úlcera infecciosa da córnea, endoftalmite, uma doença autoimune da córnea ou da superfície ocular, ou uma manifestação oftálmica da doença por HIV, podem reduzir ligeiramente uma visão ou levar uma severa perda de visão ou cegueira. "Uveíte" é um termo geral que descreve um grupo de doenças inflamatórias que produz inchaço e destrói os tecidos oculares. O termo "uveíte" é usado porque as doenças geralmente afetam uma parte do olho chamada úvea. No entanto, uma uveíte não se limita à úvea. Essas doenças também afetam o cristalino, retina, nervo óptico e vítreo, produzindo visão reduzida ou cegueira. uma uveíte pode ser causada por doenças ou distúrbios que ocorrem no olho ou pode ser parte de uma doença inflamatória que afeta outras partes do corpo. Os oftalmologistas podem descrever essa doença ou distúrbio mais especificamente como uveíte anterior, uveíte intermediária, uveíte posterior ou uveíte panuveíte.

[0007] Para tratar uma doença ou distúrbio inflamatório ocular, um oftalmologista pode prescrever medicação anti-inflamatória à base de esteroide. Exemplos de tais medicamentos anti-inflamatórios à base de esteroide que podem ser usados para tratar uma doença inflamatória ocular incluem, mas não estão limitados uma prednisona (vendida sob várias marcas, como DELTASONE e STERAPRED), metilprednisolona (MEDROL), prednisolona (PRELONE,

PEDIAPRED), dexametasona (DECADRON, HEXADROL) e hidrocortisona (ACTICORT, CORTEF).

[0008] Infelizmente, o uso de medicação anti-inflamatória à base de esteroide pode causar efeitos colatorais deletérios, como aumento da pressão intraocular (por exemplo, um aumento acima de 20 mmHg da linha de base). Este efeito colatoral pode resultar em glaucoma, ou se o paciente já sofre de glaucoma, pode agravar ainda mais sua condição. Além disso, em doses mais altas, uma catarata é possível com o uso de esteroides. Além disso, muitos esteroides têm solubilidade em água limitada, o que limita ainda mais sua utilidade.

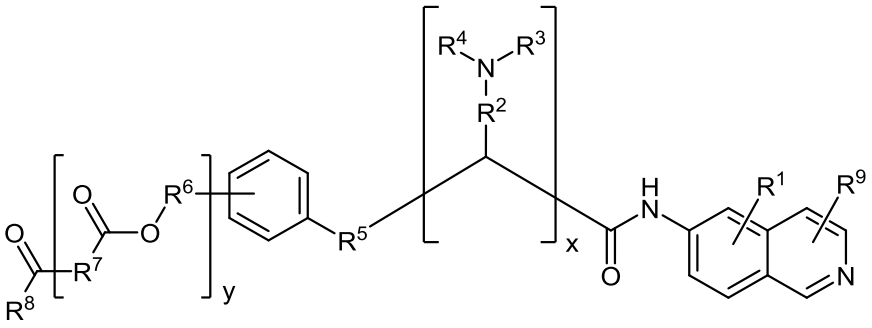
[0009] Consequentemente, o que é necessário é um tratamento para doenças ou distúrbios associados à atividade da quinase.

[0010] O que também é necessário é um tratamento para doença ou distúrbio inflamatório ocular que não aumente uma pressão intraocular.

[0011] O que também é necessário é um tratamento que reduza uma pressão intraocular. Tal tratamento teria aplicações no tratamento de uma doença ou distúrbio ocular.

Sumário

[0012] Um dos objetivos desta divulgação é fornecer compostos de Fórmula (I):



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

onde

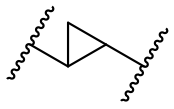
R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

R^2 é C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^4 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^5 é uma ligação ou



;

R^6 é C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo;

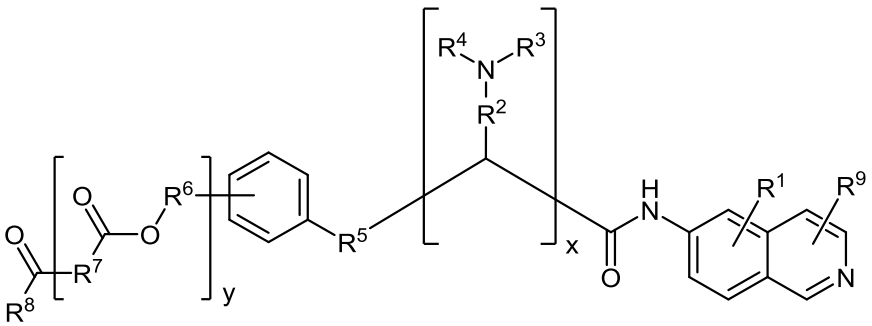
R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster;

R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

x é 0 ou 1; e

y é 0 ou 1.

[0013] Por outro lado, são fornecidos aqui compostos da Fórmula (Ia):



(Ia),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

onde

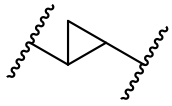
R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

R^2 é uma ligação, C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^4 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^5 é uma ligação ou



;

R^6 é C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo;

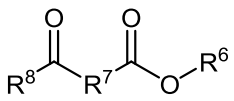
R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster;

R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, halogênio, —CN, —(C_{1-10} alquileno)-CN, ou —(C_{1-10} alquileno)-OH;

x é 0 ou 1; e

y é 0 ou 1.

[0014] Por outro lado, são fornecidos aqui compostos da Fórmula (XI):



(XI),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

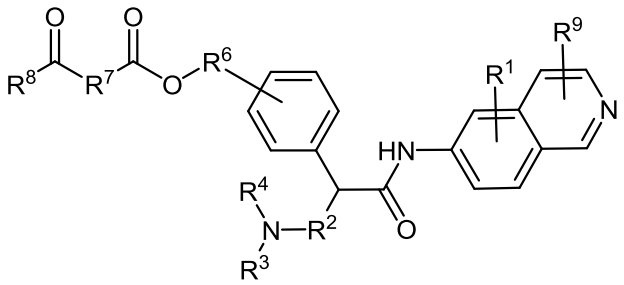
onde

R^6 é H, C_{1-6} haloalquilo ou C_{1-6} alquilo;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo; e

R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster.

[0015] Aqui também fornecidos compostos da Fórmula (XII):



(XII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

onde

R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

R^2 é C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 é um grupo protetor ácido-lábil;

R^4 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

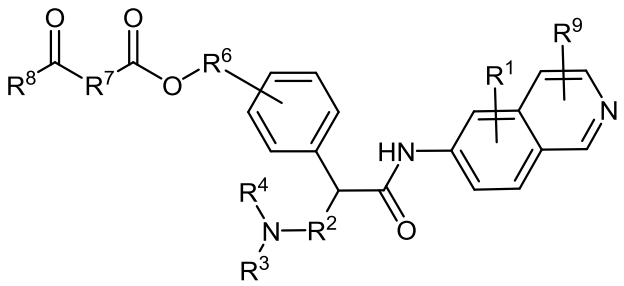
R^6 é C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo;

R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster; e

R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio.

[0016] Ainda aqui são fornecidos compostos da Fórmula (XII):



(XIIa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

onde

R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

R^2 é uma ligação, C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 é um grupo protetor ácido-lábil;

R^4 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

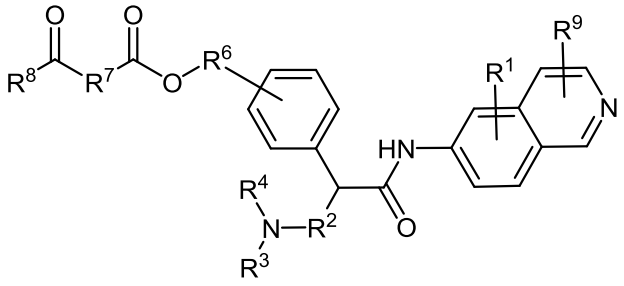
R^6 é C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo;

R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster; e

R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, halogênio, —CN, —(C_{1-10} alquileno)-CN, ou —(C_{1-10} alquileno)-OH.

[0017] Ainda aqui, são fornecidos métodos para preparação de um composto da Fórmula (X):



(X),

ou de um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

onde

R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

R^2 é C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^4 é H;

R^6 é C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

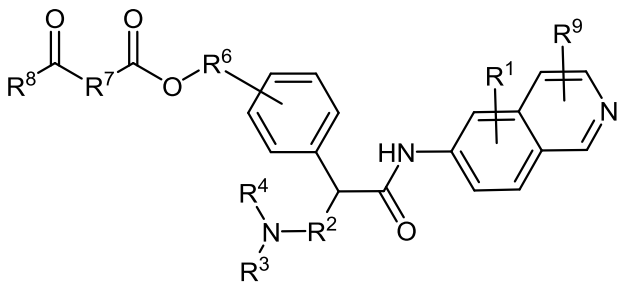
R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo;

R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster; e

R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

compreendendo o contato de um composto da Fórmula (XII) com um ácido tal que o composto da Fórmula (X) é formado.

[0018] Ainda aqui, são fornecidos métodos para preparação de um composto da Fórmula (X):



(Xa),

ou de um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

onde

R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

R^2 é uma ligação, C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^4 é H;

R^6 é C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo;

R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster; e

R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, halogênio, —CN, —(C_{1-10} alquileno)-CN, ou —(C_{1-10} alquileno)-OH;

compreendendo o contato de um composto da Fórmula (XII) com um ácido tal que o composto da Fórmula (X) é formado.

[0019] Em outro aspecto, são fornecidos neste documento métodos para tratamento de uma doença ou distúrbio ocular em um paciente em necessidade, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto ou composição aqui fornecida.

[0020] Em outro aspecto, são fornecidos neste documento métodos para reduzir a pressão intraocular em um olho de um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto ou composição aqui fornecida.

[0021] Em outro aspecto, são fornecidos neste documento métodos para modulação da atividade da quinase em uma célula, compreendendo o contato da célula com uma quantidade de um composto ou composição fornecida neste documento eficaz para modular a atividade da quinase.

[0022] Em outro aspecto, são fornecidos neste documento métodos para tratar uma doença ou distúrbio inflamatório ocular em um paciente em necessidade, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto ou composição aqui fornecida. Em uma modalidade particular de tal método, a pressão intraocular não é aumentada. Em modalidades ainda mais particulares de tal método, a pressão intraocular é mantida na pressão intraocular fisiológica, ou reduzida.

Breve Descrição dos Desenhos

[0023] A **Fig. 1** mostra um esquema sintético para a síntese de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) succinato dicloridrato(E5 2HCl).

[0024] A **Fig. 2** mostra um esquema sintético para a síntese de 4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il) benzil (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) tereftalato dicloridrato(E66 2HCl).

[0025] A **Fig. 3** mostra um esquema sintético para a síntese de 1-(4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) L-aspartato tricloridrato(E83 3HCl).

[0026] A **Fig. 4** mostra um esquema sintético para a síntese de 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil 3-((1R,2R)-2-(isoquinolin-6-ilcarbamoil)ciclopropil)benzoato (E90).

[0027] A **Fig. 5** mostra o efeito inibidor de um conjugado de isoquinolina-esteroide descrito aqui (Exemplo 33) na atividade da mieloperoxidase no humor aquoso, em comparação com a dexametasona isoladamente e com o (S)-3-amino-2-(4-(hidroximetil)fenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamido isoladamente (Composto A).

[0028] A **Fig. 6** mostra o efeito inibidor de um conjugado de isoquinolina-esteroide descrito aqui (Exemplo 33) na atividade da mieloperoxidase no humor vítreo, em comparação com a dexametasona isoladamente e com o (S)-3-amino-2-(4-(hidroximetil)fenil)-N-(isoquinolin-6-il)propanamido isoladamente (Composto A).

Descrição Detalhada

[0029] Listadas abaixo estão as definições de vários termos usados para descrever a presente divulgação. Estas definições se aplicam aos termos conforme são usados ao longo desta especificação e reivindicações, a menos que de outra forma limitado em casos específicos, seja individualmente ou como parte de um grupo maior.

[0030] Como usado aqui, o artigo "um" (e "uma") refere-se a um ou mais de (ou seja, pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. Por exemplo, "um elemento" significa um elemento ou mais de um elemento. Além disso, o uso do termo "incluindo" pode também significar "inclui", "incluem", e "incluído" não é limitante.

[0031] Como usado aqui, o termo "cerca de" será entendido por alguém com habilidade ordinária na arte e irá variar em certa medida no contexto em que é usado. Conforme usado neste documento quando se refere a um valor mensurável, como uma quantidade, uma duração temporal e semelhantes, o termo "cerca de" é destinado a abranger variações de ±20% ou ±10%, incluindo ±5%, ±1%, e ± 0,1% do valor especificado, pois tais variações são apropriadas para executar os métodos divulgados.

[0032] Como usado aqui, o termo "administração" se refere à administração de compostos fornecidos aqui a uma célula ou

a um paciente como necessário para atingir um efeito desejado.

[0033] Como usado aqui, o termo "alquilo," isoladamente ou como parte de outro meio substituído, exceto se de outra forma estabelecido, um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo o número de átomos de carbono designado (i.e., C_{1-6} significa um a seis átomos de carbono) e inclui grupos substituintes lineares, de cadeia ramificada ou cíclicos. Exemplos incluem metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, tert-butil, pentil, neopentil, hexil e ciclopropilmetil. Em algumas concretizações o alquilo é C_{1-6} alquilo, tal qual etil, metil, isopropil, isobutil, n-pentil, n-hexil, ou ciclopropilmetil.

[0034] Como usado aqui, o termo "alquileno" isoladamente ou como parte de outro meio substituído, exceto se de outra forma estabelecido, significa um alquilo divalente.

[0035] Como usado aqui, o termo "arilo," empregado isoladamente ou em combinação com outros termos, significa, exceto se de outra forma estabelecido, um sistema aromático carbocíclico contendo um ou mais anéis (tipicamente, um, dois ou três anéis), onde tais anéis podem ser ligados juntos de uma maneira pendente, tal qual um bifenil, ou podem ser fundidos, tal qual naftaleno. Exemplos de grupos ariloo incluem fenil, antracil e naftil. Em algumas concretizações, o ariloo é fenil ou naftil. Em algumas concretizações, o ariloo é fenil.

[0036] Como usado aqui, os termos "composição" ou "composição farmacêutica" se referem a uma mistura de no mínimo um composto útil - como aqui descrito - com um portador farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica

facilitou a administração do composto a um paciente. Múltiplas técnicas de administração de um composto existem no estado da técnica incluindo, mas não se limitando a, administração intravenosa, oral, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar e tópica.

[0037] Como usado aqui, o termo "contactando uma célula" se refere à conexão uma célula *in vitro* ou *in vivo*, i.e. em um paciente, tal qual um mamífero, incluindo humanos, gado, coelhos, gatos, cachorros, e camundongos.

[0038] Como usado aqui, o termo "controlando doença ou distúrbio" é usado para designar troca de atividade de uma ou mais quinases para afetar a doença ou distúrbio.

[0039] Como usado aqui, o termo "cicloalquil" se refere a um radical não aromático monocíclico ou policíclico, onde cada um dos átomos formadores do anel (i.e., átomos esqueléticos) é um átomo de carbono. Em uma concretização, o grupo cicloalquilo é saturado ou parcialmente insaturado. Em outra modalidade, o grupo cicloalquilo é fundido com um anel aromático. Grupos de cicloalquilo incluem grupos tendo de 3 a 10 átomos no anel. Cicloalquilos monocíclicos incluem, mas não se limitam a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil e ciclooctil. Cicloalquilos dicíclicos incluem, mas não se limitam a, tetrahidronaftil, indanil e tetrahidropentaleno. Cicloalquilos policíclicos incluem adamantina e norbornano. O termo cicloalquilo inclui "carbociclil insaturado não aromático" ou grupos "carbociclil insaturado não aromático", ambas as referências a um carbociclo não aromática, que contem pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono.

[0040] Como usado aqui, o termo "doença ou distúrbio associado à atividade da quinase" se refere a uma doença, condição ou distúrbio tratável, no todo ou em parte, pela inibição de uma ou mais quinases.

[0041] Como usado aqui, os termos "quantidade eficaz", "quantidade farmaceuticamente eficaz" e "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de dosagem não tóxica, mas suficiente de um agente (por exemplo, os compostos ou composições aqui fornecidas) para fornecer o resultado biológico desejado, cujo resultado pode ser a redução ou alívio, ou ambos, dos sinais, sintomas, ou causas de uma doença, ou qualquer outra alteração desejada de um sistema biológico incluindo influenciar, reduzir ou inibir a atividade ou prevenir a ativação de uma quinase (por exemplo, modular a atividade da quinase). Uma quantidade terapêutica apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada por um versado na técnica usando experimentação de rotina. Esses termos usados aqui também podem se referir a uma quantidade eficaz em provocar um efeito *in vivo* desejado em um animal – podendo em algumas concretizações, o animal ser um humano – incluindo entre os efeitos, mas não se limitando a estes, uveíte, redução na pressão intraocular, ou olho seco.

[0042] Como usado aqui, o termo "excipiente" se refere a aditivos fisiologicamente compatíveis úteis na preparação de uma composição farmacêutica. Exemplos de portadores e excipients farmaceuticamente aceitáveis podem, por exemplo, ser encontrados em Remington Pharmaceutical Science, 16th Ed.

[0043] Como usado aqui, o termo "doença ou distúrbio ocular" se refere a, mas não se limita a, glaucoma, alergia, cânceres

do olho, doenças ou distúrbios neurodegenerativos do olho, tal qual doença ocular diabética, degeneração macular (DMRI), uma doença ou distúrbio inflamatório ocular, olho seco.

[0044] Como usado aqui, um "elemento de resposta ao glicocorticoide" é aquele que responde à presença de corticosteroides, facilitando a nova transcrição.

[0045] Como usado aqui, um "efeito colateral negativo" é aquele que faz com que um médico ou profissional de saúde pare ou considere parar o uso do esteroide prematuramente para prevenir danos oculares que possam surgir com o uso continuado do mesmo. Um exemplo não limitativo é a hipertensão ocular que muitas vezes ocorre com o uso de esteroides por longo prazo.

[0046] Como usado aqui, o termo "doença ou distúrbio inflamatório ocular" se refere a, mas não se limita a, uveíte, úlcera de córnea, endoftalmite, uma doença autoimune da córnea ou da superfície ocular, uma manifestação oftálmica da doença por HIV, ou qualquer combinação das mesmas.

[0047] Como usado aqui, o termo "halo" ou "halogênio" isoladamente ou como parte de outro substituinte (i.e., haloalquilo, haloalquileno, haloarilo, halocicloalquilo e semelhantes) significa, exceto se de outra forma estabelecido, um átomo de fluorina, clorina, bromina, ou iodina. Em algumas concretizações, o halo ou halogênio é fluorina, clorina, ou bromina. Em algumas concretizações, o halo ou halogênio é fluorina ou clorina. Quando usado como parte de outro substituinte, exemplos podem incluir mais de um halogênio (i.e., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou 11 ou

mais halogênios) onde cada halogênio é independentemente fluorina, clorina, bromina, ou iodina.

[0048] Como usado aqui, os termos "sujeito," "paciente" ou "indivíduo" se referem a um humano ou um mamífero não-humano. Mamíferos não-humanos incluem, por exemplo, tal qual gado e animais de estimação, ovina, bovina, suína, canina, felina, e roedores mamíferos. Em algumas concretizações, o paciente, sujeito, ou indivíduo é humano.

[0049] Como usado aqui, o termo "farmaceuticamente aceitável" se refere a um material que não anula a atividade biológica ou propriedades do composto, e é relativamente não tóxico, ou seja, o material pode ser administrado a um indivíduo sem causar efeitos biológicos indesejáveis ou interagir de forma deletéria com qualquer um dos componentes da composição na qual é contido.

[0050] Como usado aqui, o termo "portador farmaceuticamente aceitável" significa um material farmaceuticamente aceitável, composição ou portador, tal qual um enchimento líquido ou sólido, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensão, diluente, excipiente, agente espessante, solvente ou material encapsulante, envolvido no transporte ou transporte de um composto útil dentro da invenção dentro de ou para o paciente, de modo que possa desempenhar sua função pretendida . Normalmente, tais construções são carregadas ou transportadas de um órgão, ou porção do corpo, para outro órgão, ou porção do corpo. Cada transportador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os demais ingredientes da Formulação, incluindo o composto útil dentro da invenção, e não prejudicial ao paciente. Como usado neste documento, "transportador farmaceuticamente aceitável"

também inclui qualquer e todos os revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, e agentes retardadores de absorção, e semelhantes que sejam compatíveis com a atividade do composto útil dentro da invenção, e sejam fisiologicamente aceitáveis pelo paciente. O termo "portador farmaceuticamente aceitável" pode ainda incluir um sal farmaceuticamente aceitável do composto útil da invenção. Outros ingredientes adicionais que podem ser incluídos na composição farmacêutica usada na prática da invenção são descritos, por exemplo, *in* Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, Pa.), que é aqui incorporado por referência. O "portador farmaceuticamente aceitável" é útil para a preparação de uma composição farmacêutica que é: geralmente compatível com os outros ingredientes da composição, não deletério para o receptor, e nem biologicamente nem de outra forma indesejável. Um "portador farmaceuticamente aceitável" inclui um ou mais do que um portador. As modalidades incluem veículos para administração tópica, ocular, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, nasal ou oral. Um "portador farmaceuticamente aceitável" também inclui agentes para preparação de dispersões aquosas e pós estéreis para injeção ou dispersões.

[0051] Como usado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere a derivados dos compostos aqui fornecidos onde o composto original é modificado pela conversão de uma porção de ácido ou base existente na sua forma de sal. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos tal qual aminas; sais alcalinos

ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui fornecidos incluem os sais não tóxicos convencionais do composto original formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui fornecidos podem ser sintetizados a partir do composto original que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados combinando as formas de ácido ou base livre desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, podem ser usados meios não aquosos como éter, acetato de etil, etanol, isopropanol ou acetonitrilo. Listas de sais adequados são encontradas *in* Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e *in* Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua integridade.

[0052] Como usado aqui, os termos “prevenir” ou “prevenção” se referem a inexistência de desenvolvimento de distúrbio ou doença, se não houver ocorrido, ou a inexistência de desenvolvimento posterior de distúrbio ou doença, se já tiver havido desenvolvimento do distúrbio ou doença. Também é considerada a capacidade de prevenir alguns ou todos os sintomas associados ao distúrbio ou doença.

[0053] Como usado aqui, um "fator de transcrição pró-inflamatório" é um fator que causa a transcrição de uma proteína pró-inflamatória (por exemplo, uma citocina tal qual IL-6 pró-inflamatória).

[0054] Como usado aqui, o termo “grupo de proteção” se refere a uma porção química usada para controlar a reatividade de um grupo funcional químico que é ligado a uma molécula-mãe enquanto a molécula-mãe está envolvida em um procedimento sintético de múltiplas etapas. Os grupos de proteção podem ser sensíveis a ambientes químicos específicos, onde o grupo de proteção se clivará após a exposição ao ambiente químico, produzindo assim o grupo funcional químico da molécula parental. Por exemplo, a exposição de uma molécula pai compreendendo uma amina — que é protegida com um grupo protetor ácido-lábil — a um ambiente ácido irá clivar o grupo protetor lábil em ácido e produzir uma molécula que compreende uma amina (ou seja, uma amina desprotegida, ou seja, amina primária ou uma amina secundária). Os grupos de proteção são descritos *in* Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999), que é aqui incorporado por referência. Exemplos de grupos de proteção ácido-lábeis incluem, mas não se limitam a, t-butiloxicarbonil (Boc), benziloxicarbonil (Cbz), o-clorobenziloxicarbonil, bifenilisopropiloxicarbonil, t-amiloxicarbonil (Amoc), éoborniloxicarbonil, α, α-dimetil-3, 5-dimetoxibenziloxicarbonil, o-nitrofenilsulfenil, 2-ciano-t-butoxicarbonil, 9-fluorenil-metoxicarbonil (Fmoc) e similares. Em algumas concretizações, o grupo protetor ácido-lábil é Boc ou Fmoc.

[0055] Como usado aqui, “transativação” se refere a ativação da transcrição.

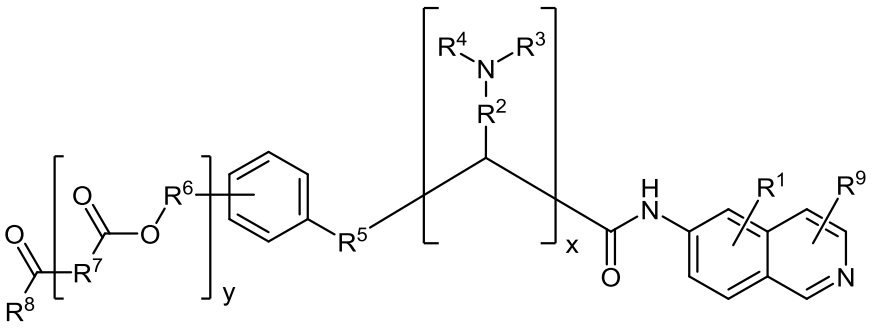
[0056] Como usado aqui, “transrepressão” se refere à inibição da tradução.

[0057] Como usado aqui, os termos "tratamento" ou "tratar" se referem à aplicação ou administração de um agente terapêutico, ou seja, um composto fornecido neste documento, a um paciente, ou aplicação ou administração de um agente terapêutico a um tecido idolado ou linha celular de um paciente (por exemplo, para diagnóstico ou aplicações *ex vivo*), que tem uma doença, um sintoma da doença ou potencial para desenvolver a doença, com o propósito de curar, aliviar, aliviar, alterar, remediar, melhorar, melhorar ou afetar a doença, os sintomas da doença, ou o potencial para desenvolver a doença. Tais tratamentos podem ser especificamente adaptados ou modificados, com base em conhecimentos obtidos no campo da farmacogenômica.

[0058] Como usado aqui, o termo "pressão intraocular fisiológica" se refere à pressão intraocular encontrada em indivíduos que não sofrem de uma doença ou distúrbio que aumenta a pressão intraocular, tal qual o glaucoma. Para a maioria da população, a pressão intraocular fisiológica varia entre cerca de 10 mm Hg e cerca de 21 mm Hg, inclusive.

[0059] Compostos

[0060] Em um aspecto, aqui são fornecidos compostos da Fórmula (I):



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

onde

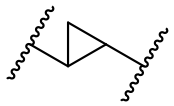
R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

R^2 é C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^4 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^5 é uma ligação ou



;

R^6 é C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo;

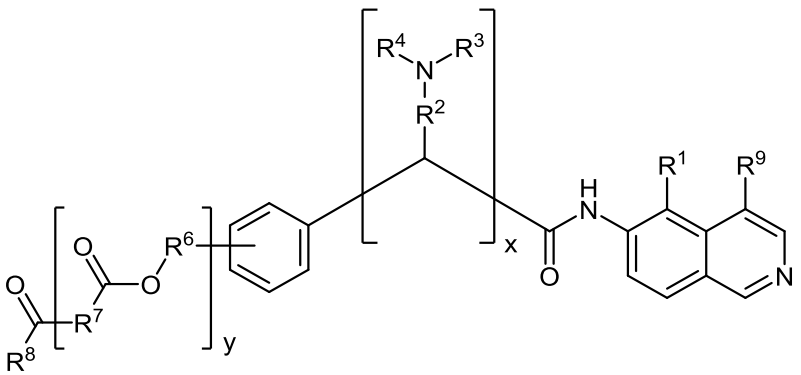
R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster;

R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

x é 0 ou 1; e

y é 0 ou 1.

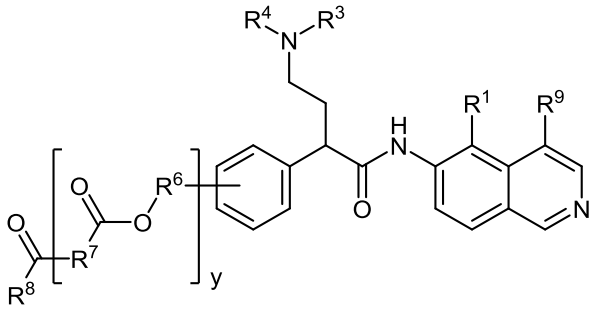
[0061] Em algumas concretizações, a Fórmula (I) tem a Fórmula (II):



(II),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

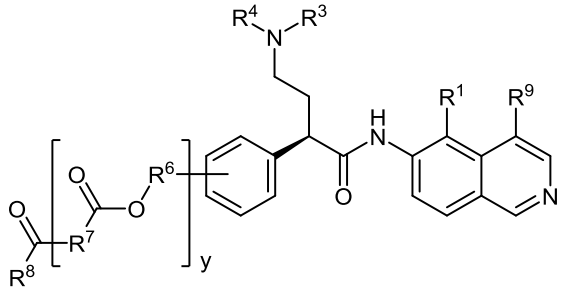
[0062] Em algumas concretizações, a Fórmula (I) tem a Fórmula (V):



(V),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

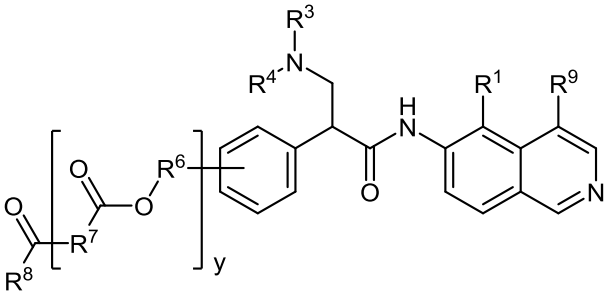
[0063] Em algumas concretizações, Fórmula (I) tem a Fórmula (VI):



(VI),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

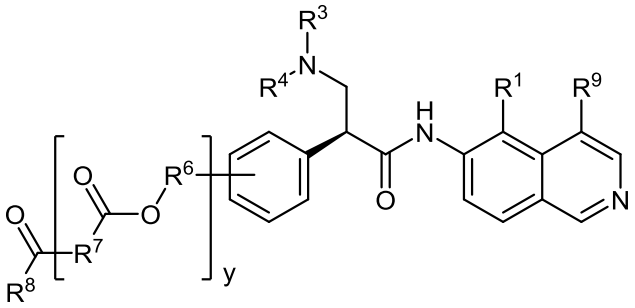
[0064] Em algumas concretizações, Fórmula (I) tem a Fórmula (VII):



(VII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

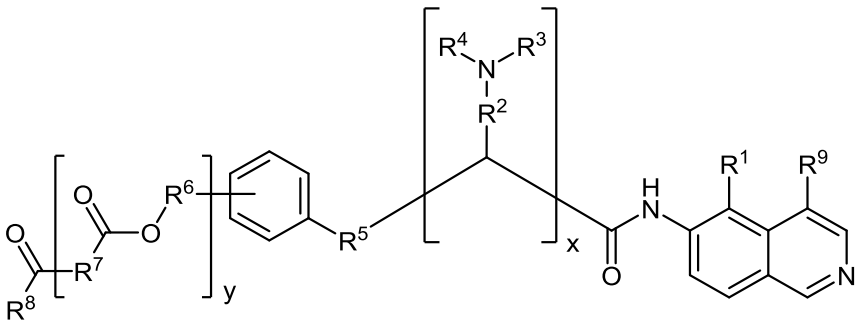
[0065] Em algumas concretizações, Fórmula (I) tem a Fórmula (VIII):



(VIII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

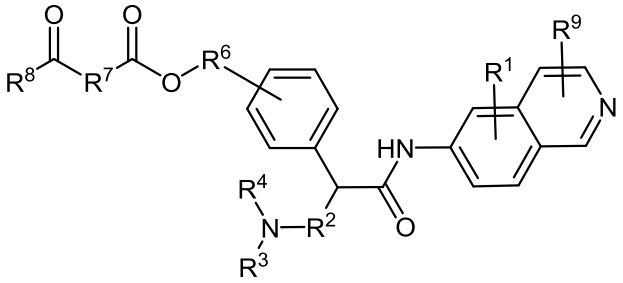
[0066] Em algumas concretizações, Fórmula (I) tem a Fórmula (IX):



(IX),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

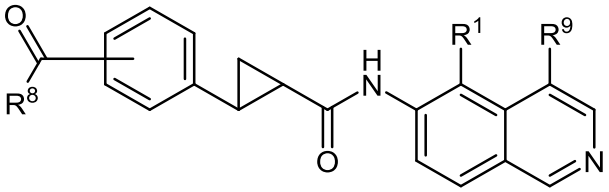
[0067] Em algumas concretizações, Fórmula (I) tem a Fórmula (X):



(X),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

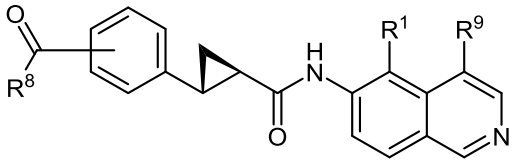
[0068] Em algumas concretizações, Fórmula (I) tem a Fórmula (III):



(III),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

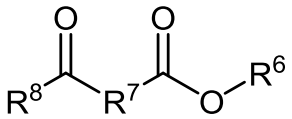
[0069] Em algumas concretizações, Fórmula (I) tem a Fórmula (IV):



(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0070] Por outro lado, são fornecidos aqui compostos da Fórmula (XI):



(XI),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

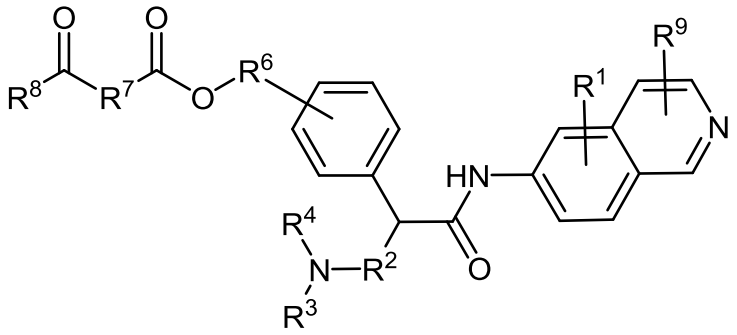
onde

R^6 é H, C_{1-6} haloalquilo ou C_{1-6} alquilo;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por $-NH_2$, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo; e

R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster.

[0071] Por outro lado, são fornecidos aqui compostos da Fórmula (XII):



(XII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos;

onde

R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio;

R^2 é C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 é um grupo protetor ácido-lábil;

R^4 é H, —C_{1-6} alquilo, ou —C_{1-6} haloalquilo;

R^6 é C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} arilo, C_{6-10} haloarilo, C_{3-8} cicloalquilo, ou C_{3-8} halocicloalquilo;

R^8 é uma porção esteroide, onde R^8 e o carbonil ao qual é ligado formam uma ligação éster; e

R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio.

[0072] Em algumas concretizações das Fórmulas aqui fornecida, R^3, juntamente com o nitrogênio ao qual é ligado, forma um carbamato.

[0073] Em algumas concretizações, R^3 é —C(O)O-C_{1-6} alquilo, —C(O)O-C_{1-6} haloalquilo, —C(O)O-benzil, ou —C(O)O-halobenzil.

[0074] Em algumas concretizações, R^6 é H, C_4 haloalquilo ou C_4 alquilo.

[0075] Em algumas concretizações:

R^1 é H, metil, F, Cl, Br, ou I;

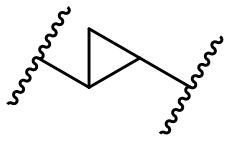
R^2 é C_{1-3} alquileno;

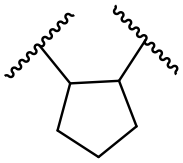
R^3 é H ou —C_{1-6} alquilo;

R^4 é H ou —C_{1-6} alquilo;

R^6 é C_{1-6} alquileno;

R^7 é C_{1-10} alquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, fenileno,



, ou  ; e

R^9 é H, metil, F, Cl, Br, ou I.

[0076] Em algumas concretizações, R^1 é H, metil, F, ou Cl, e R^9 é H, metil, F, ou Cl.

[0077] Em algumas concretizações, R^1 é H ou F, e R^9 é H.

[0078] Em algumas concretizações:

R^1 é H, e R^9 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio; ou

R^1 é H, —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio, e R^9 é H.

[0079] Em algumas concretizações:

R^1 é H, e R^9 é —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio; ou

R^1 é —C_{1-3} alquilo, —C_{1-3} haloalquilo, ou halogênio, e R^9 é H.

[0080] Em algumas concretizações, R^2 é metileno ou etileno.

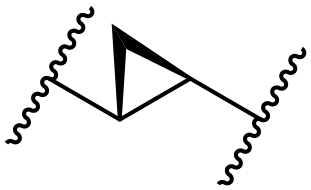
[0081] Em algumas concretizações, R^2 é uma ligação.

[0082] Em algumas concretizações, R^3 e R^4 são H.

[0083] Em algumas concretizações, R^3 e R^4 são H, metil ou etil.

[0084] Em algumas concretizações, R^3 e R^4 são, independentemente, H, metil ou etil.

[0085] Em algumas concretizações, R^5 é

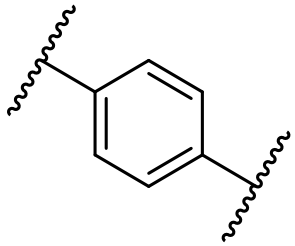


.

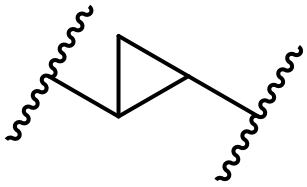
[0086] Em algumas concretizações, R^6 é C_{1-3} alquileno.

[0087] Em algumas concretizações, R^7 é C_{1-3} alquileno, C_{1-3} alquileno substituído por $—NH_2$, fenileno, ou C_{3-6} cicloalquil.

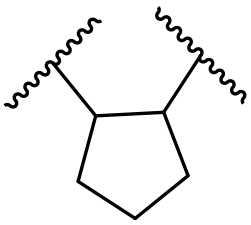
[0088] Em algumas concretizações, R^7 é C_{1-3} alquileno, C_{1-3} alquileno substituído por $—NH_2$,



,



, ou



.

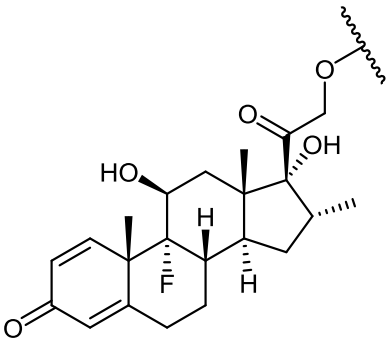
[0089] Em algumas concretizações, R^6 e R^7 são, independentemente, metileno ou etileno.

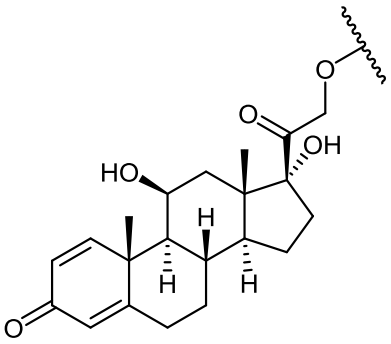
[0090] Em algumas concretizações, R^8 é uma porção corticosteroidal ou um derivado dele. Em algumas modalidades, R^8 é uma fração de glucocorticoidil ou um derivado dele. Em algumas modalidades, R^8 é uma fração mineralocorticoidil ou um derivado dele.

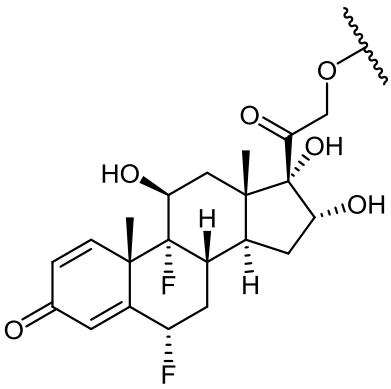
[0091] Em algumas concretizações, R^8 é dexamethasonil, prednisolonil, fluocinolonil, ou triamcinolonil.

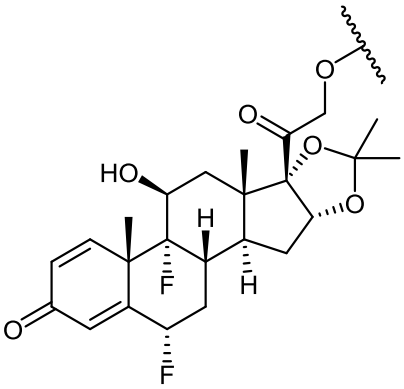
[0092] Em algumas concretizações, R^8 é prednisonil, hidrocortisonil, cortisonil, dexamethasonil, prednisolonil, fluocinolonil, ou triamcinolonil.

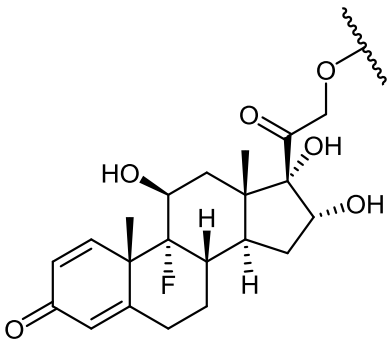
[0093] Em algumas concretizações, R^8 é

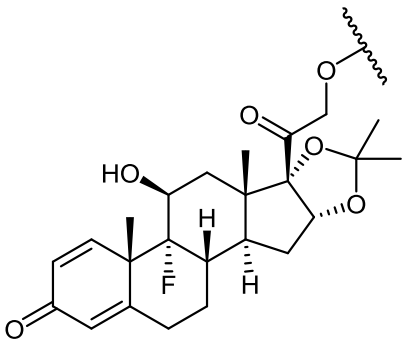


,


,


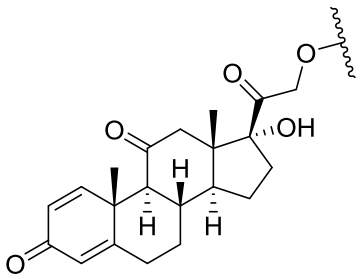
,


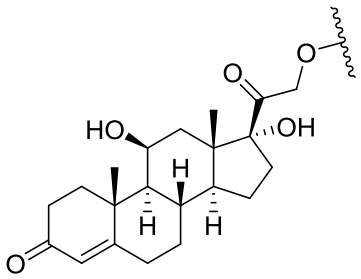
,


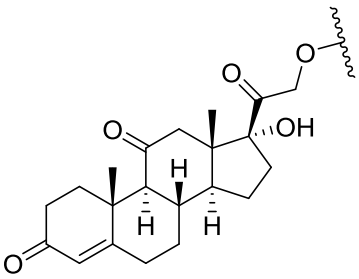
, ou


.

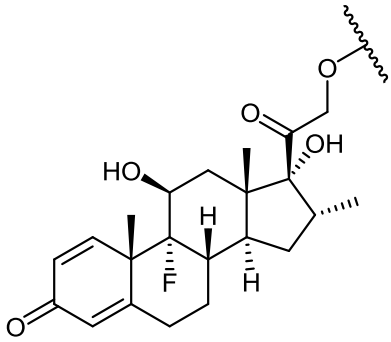
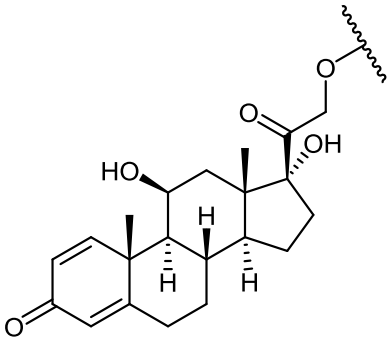
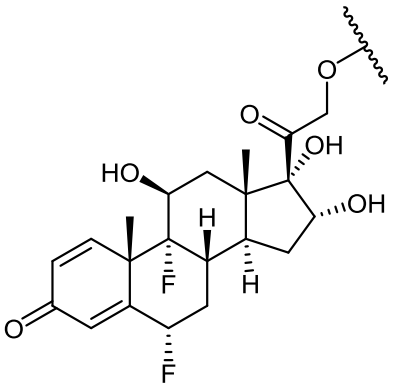
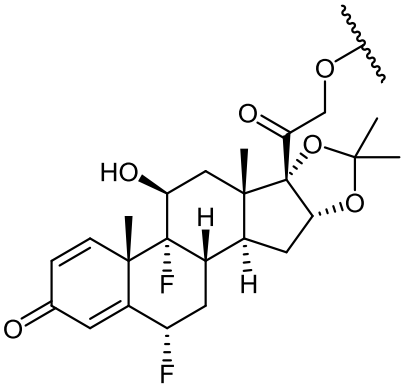
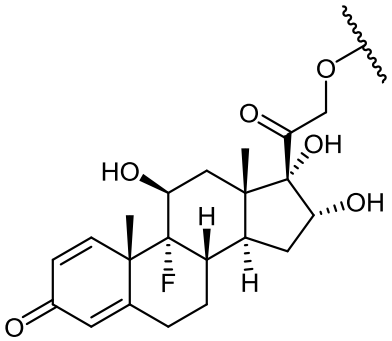
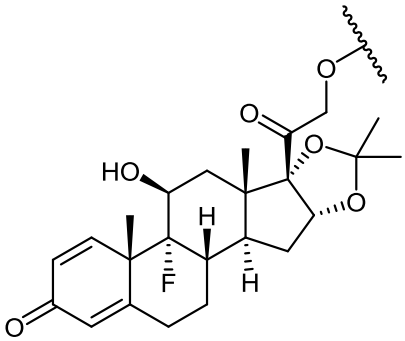
[0094] Em algumas concretizações, R^8 é



,


,


,

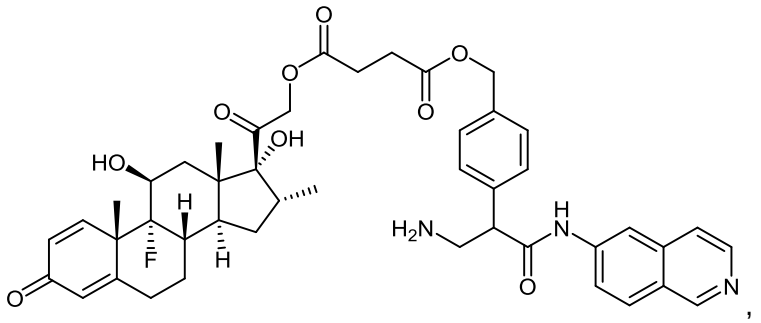
[0095] Em algumas concretizações, R^9 é $-C_{1-3}$ alquilo, $-C_{1-3}$ haloalquilo, halogênio, —CN, $-(C_{1-10}$ alquileno)-CN, ou $-(C_{1-10}$ alquileno)-OH.

[0096] Em algumas concretizações, R^9 é H, $-C_{1-3}$ alquilo, $-C_{1-3}$ haloalquilo, halogênio, —CN, $-(C_{1-3}$ alquileno)-CN, ou $-(C_{1-3}$ alquileno)-OH.

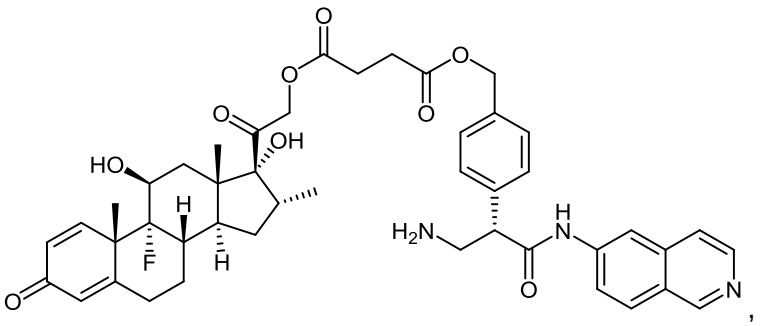
[0097] Em algumas concretizações, R^9 é $-C_{1-3}$ alquilo, $-C_{1-3}$ haloalquilo, halogênio, —CN, $-(C_{1-3}$ alquileno)-CN, ou $-(C_{1-3}$ alquileno)-OH.

[0098] Em algumas concretizações, R^9 é —CN, —(C_{1-3} alquileno)-CN, ou —(C_{1-3} alquileno)-OH.

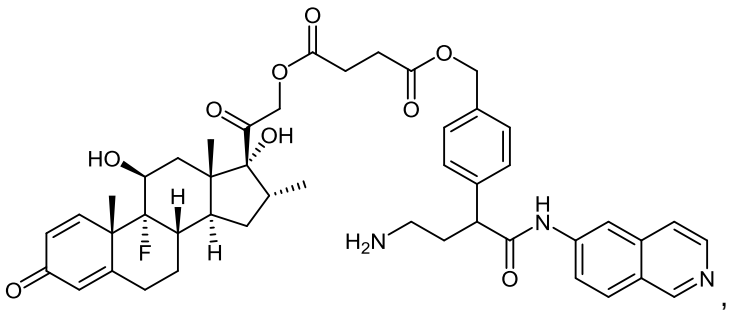
[0099] Em algumas concretizações, o composto é:



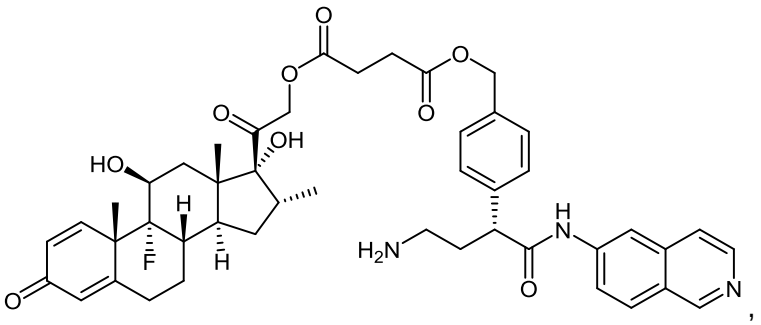
,



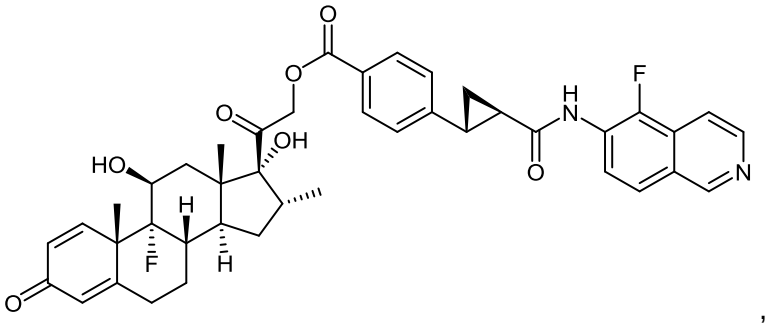
,



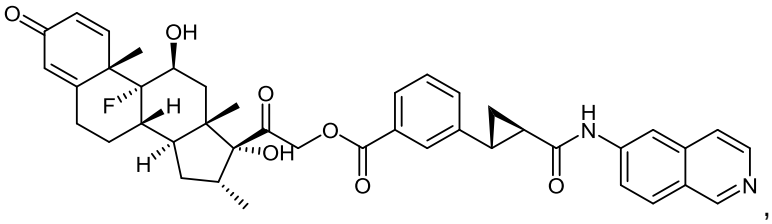
,



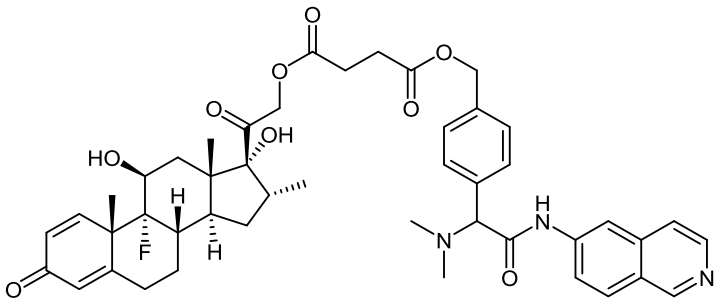
,



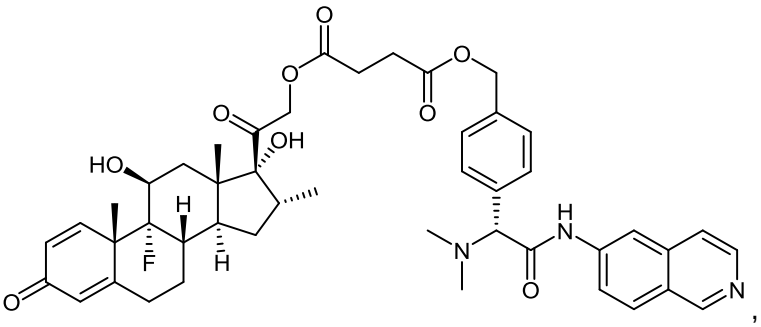
,



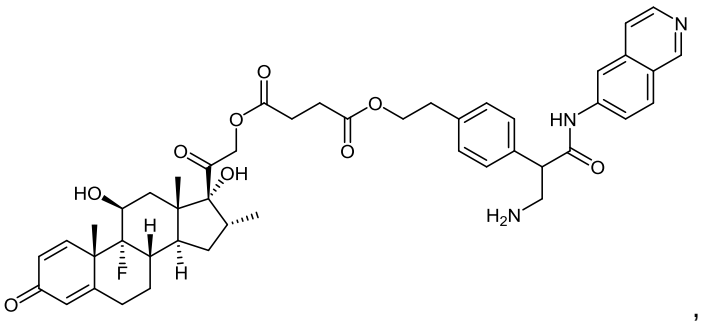
,



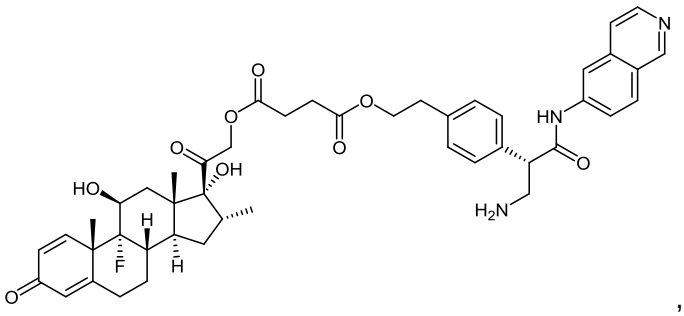
,

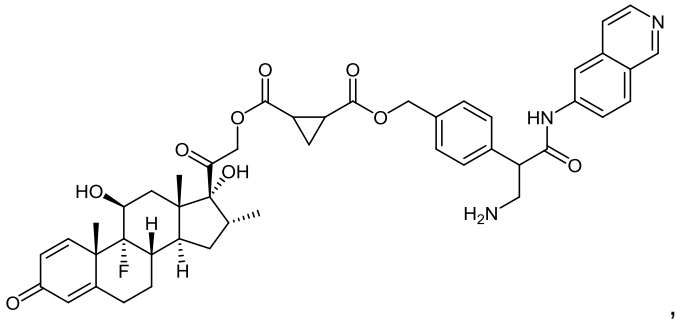


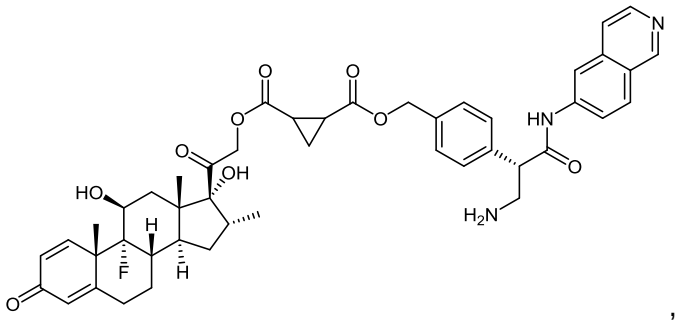
,

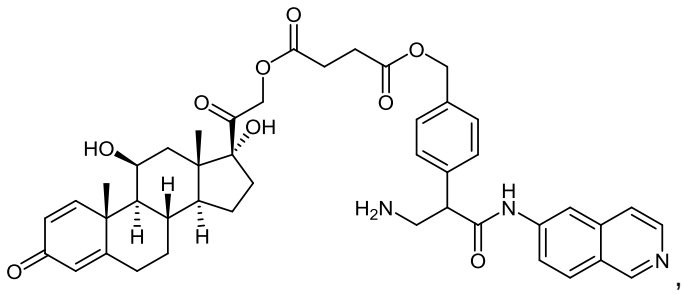


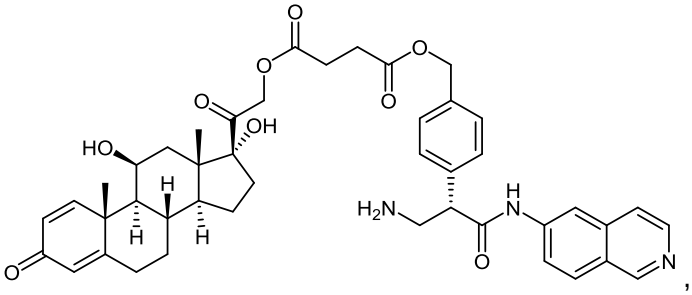
,

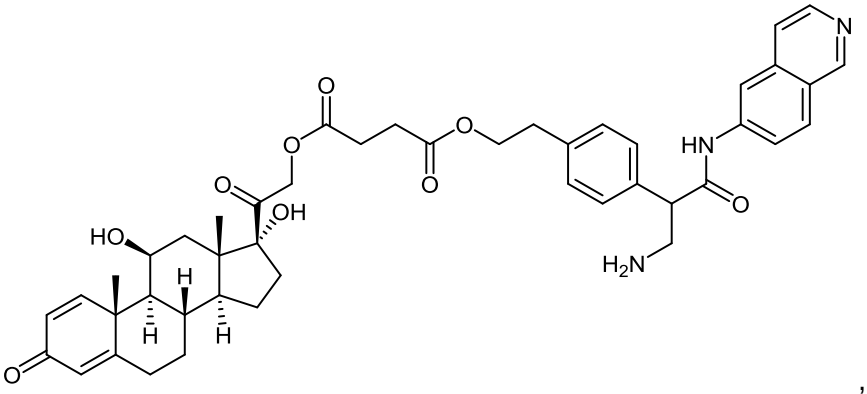

,


,

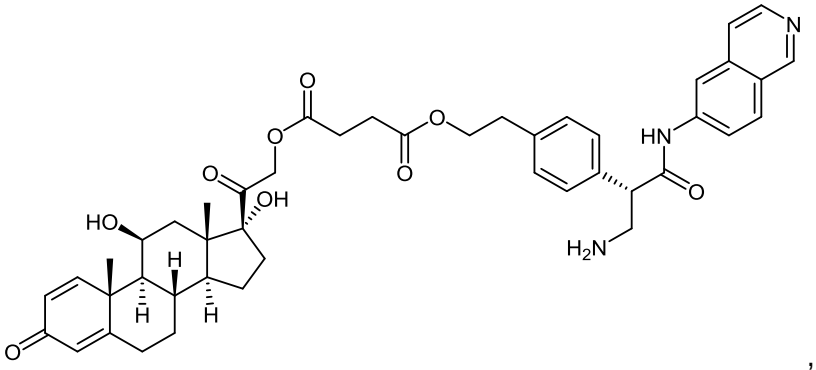

,


,

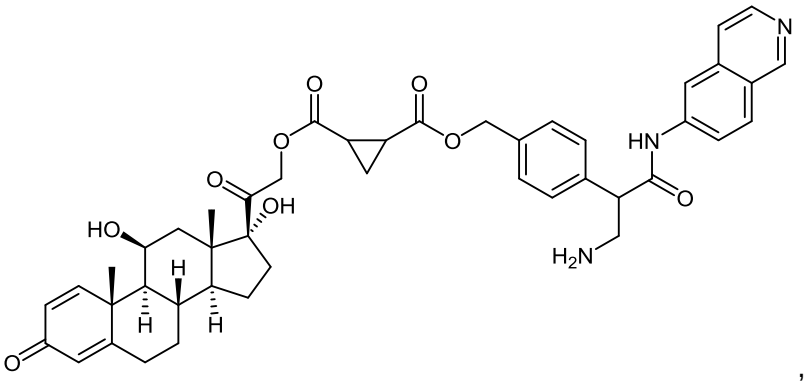

,



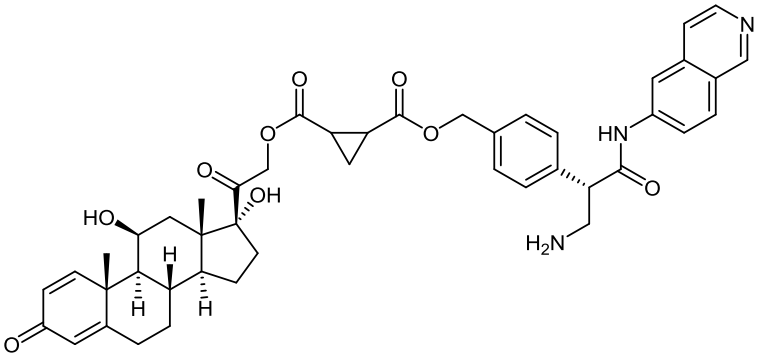
,



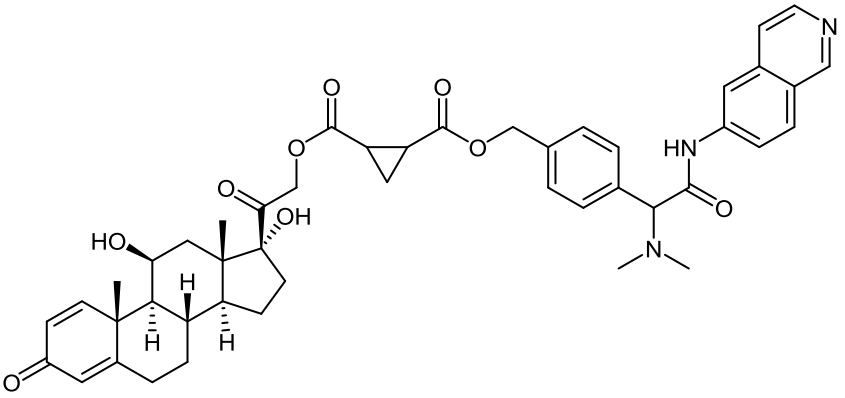
,



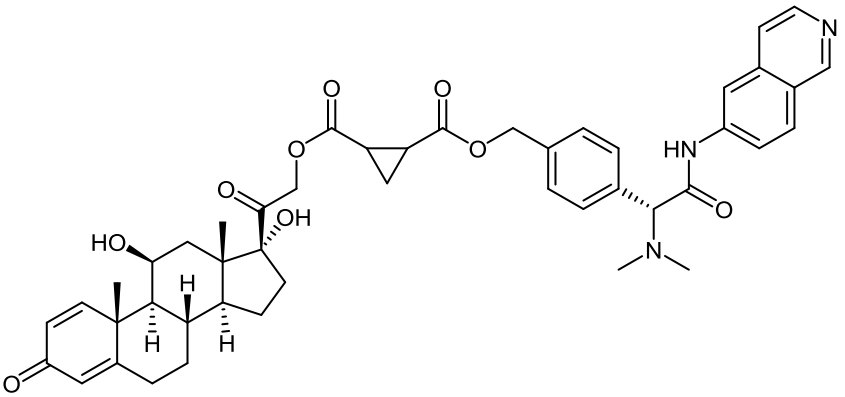
,



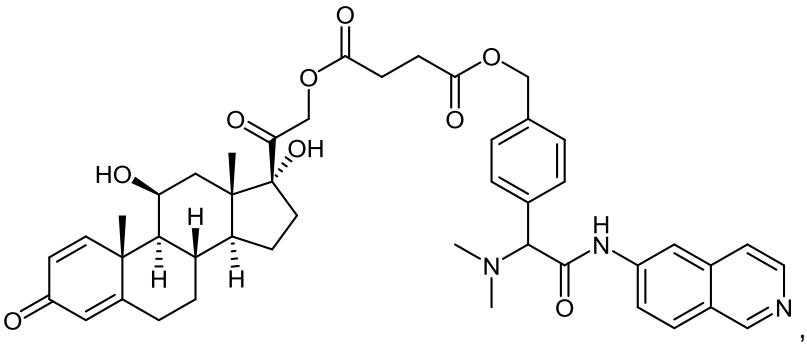
,



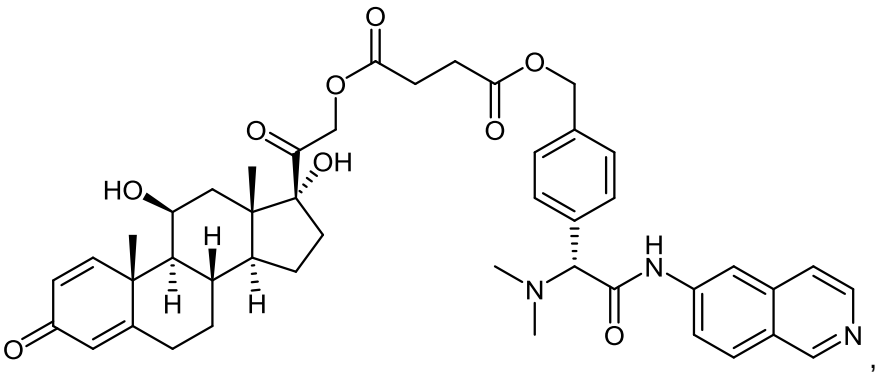
,



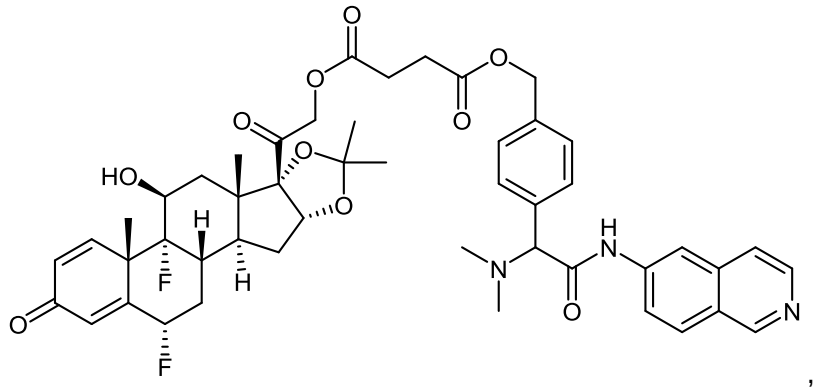
,



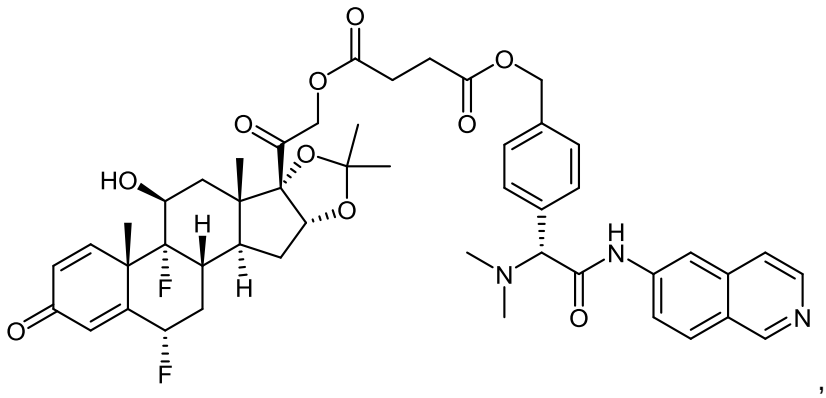
,



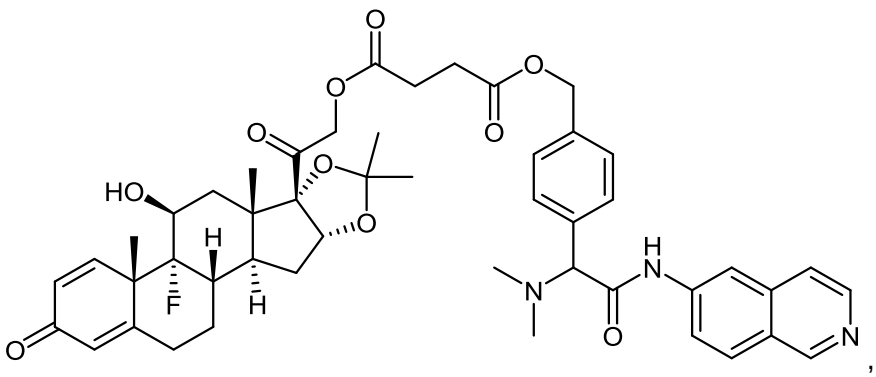
,



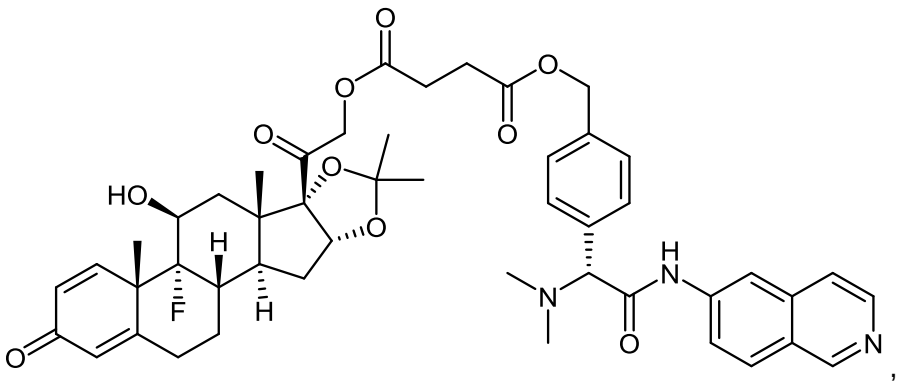
,



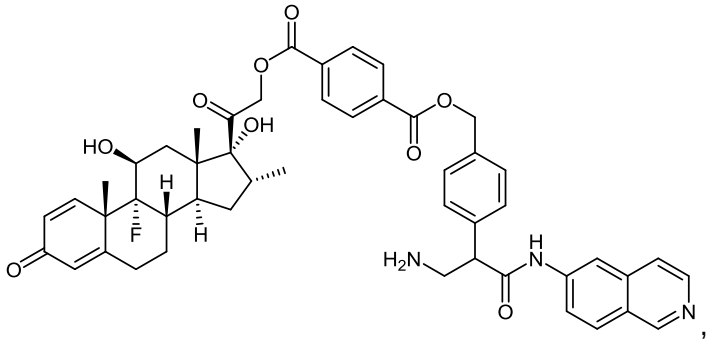
,

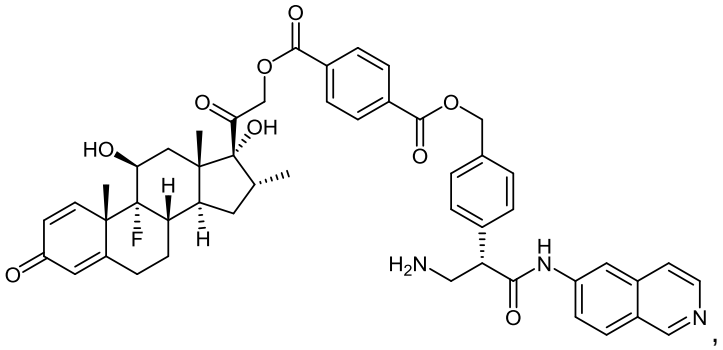


,



,





ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

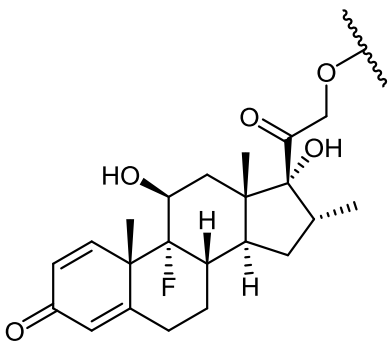
[0100] Em algumas concretizações, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (IX):

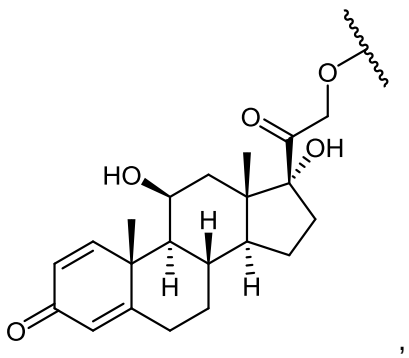
$$R^8\text{–}R^{10}\text{–}R^{11}$$

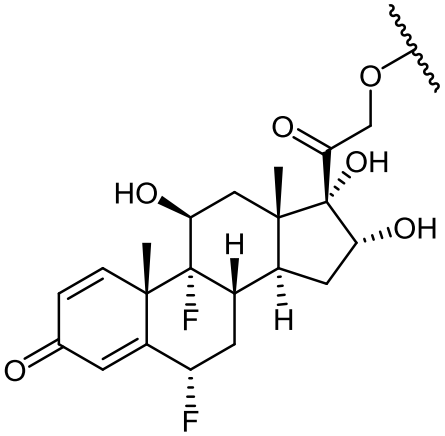
(IX)

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, onde

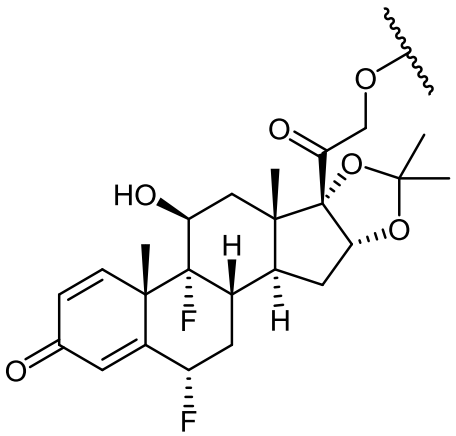
R^8 é



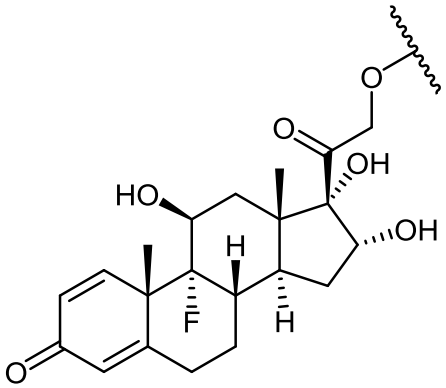




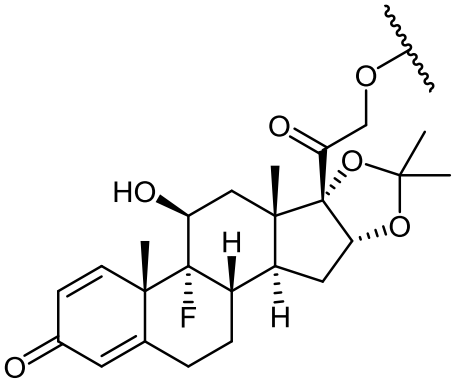
,



,

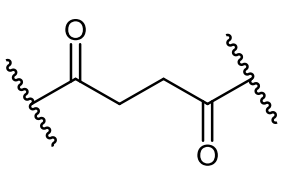


, ou

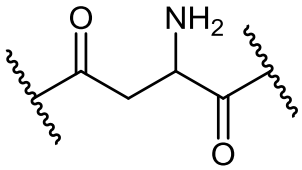


;

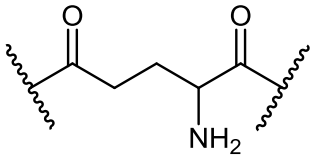
R^{10} é



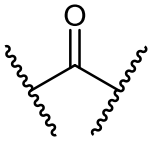
,



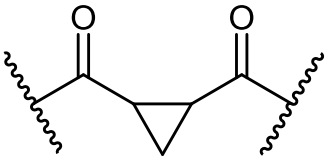
,



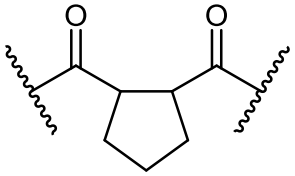
,



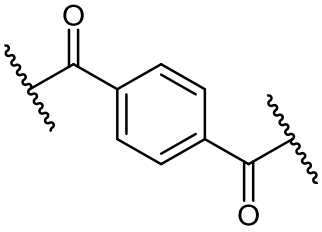
,



,

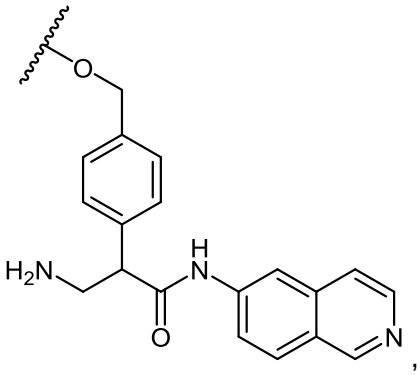
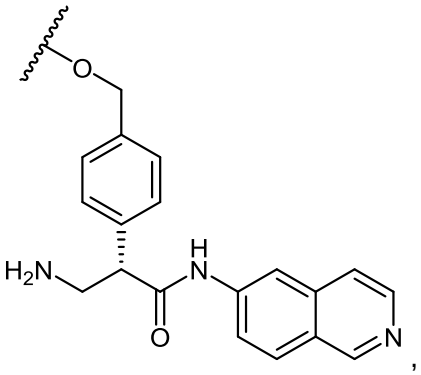
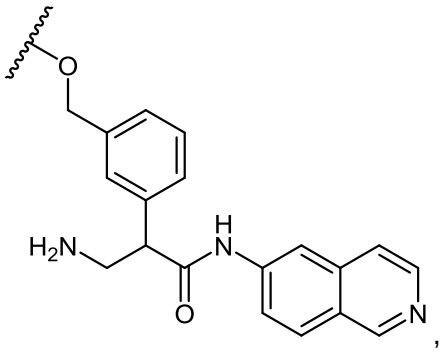
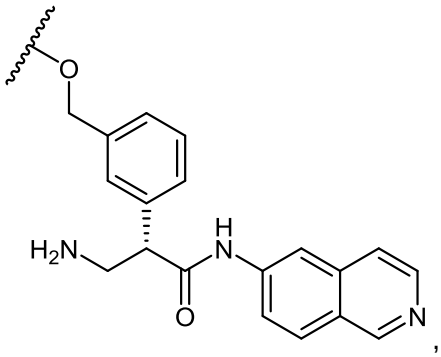
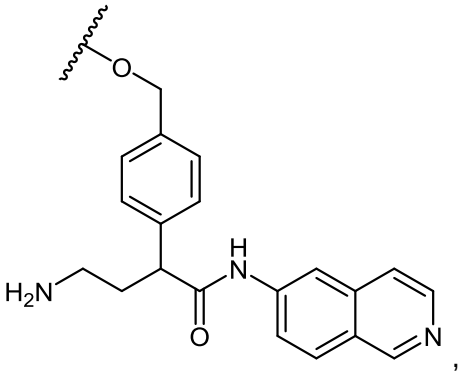
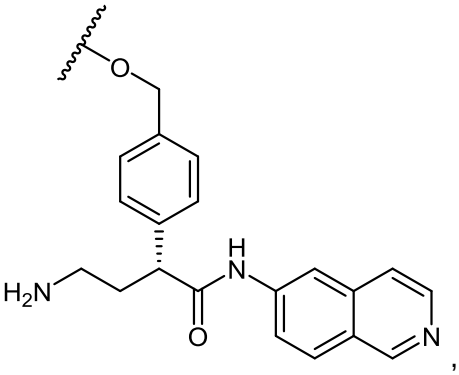
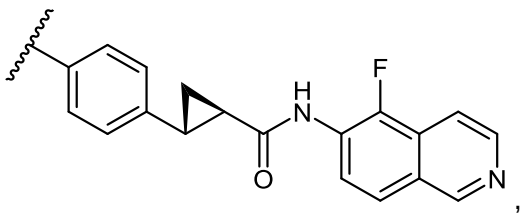
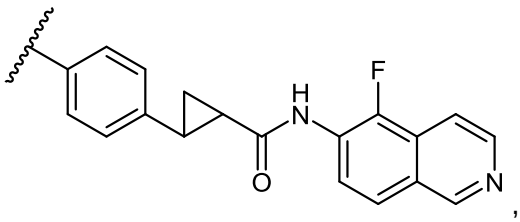
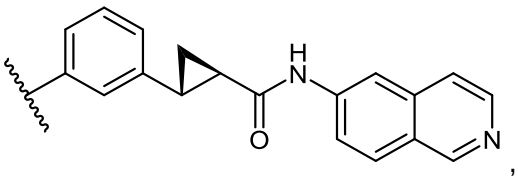
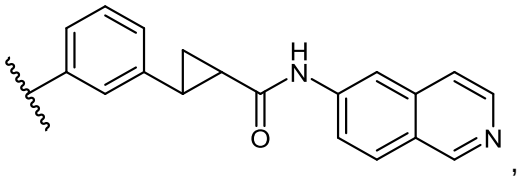


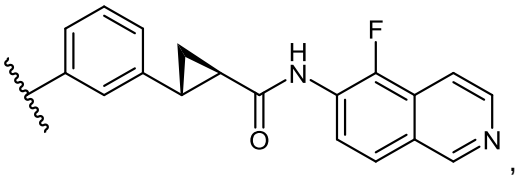
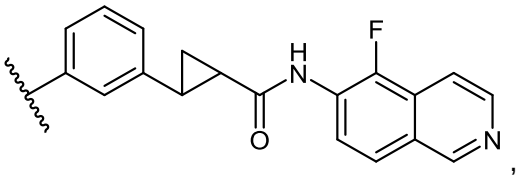
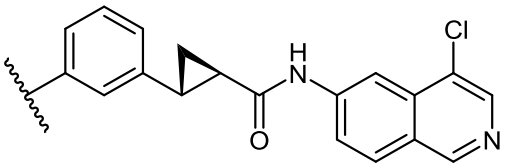
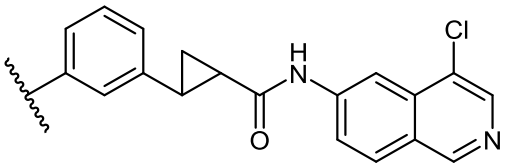
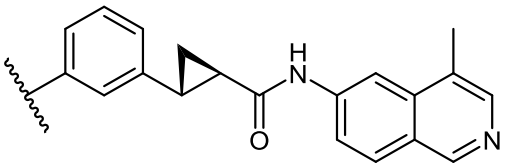
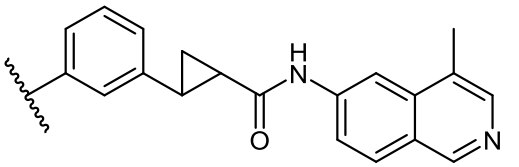
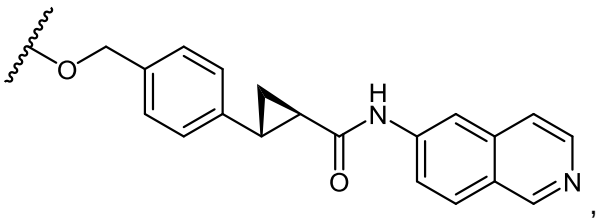
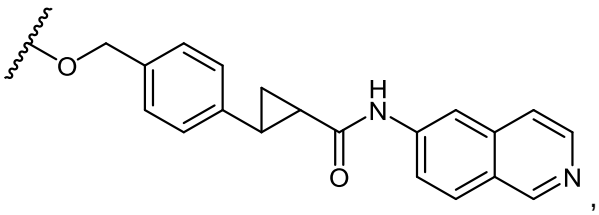
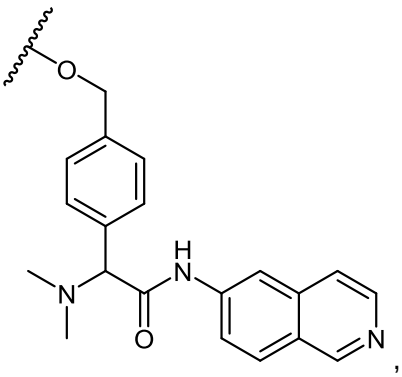
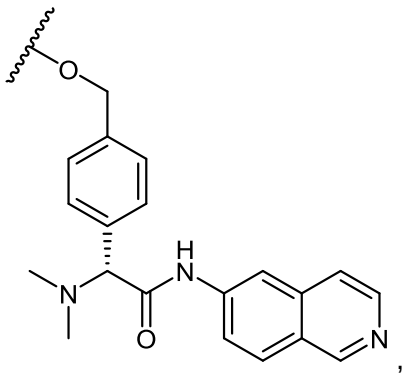
, ou

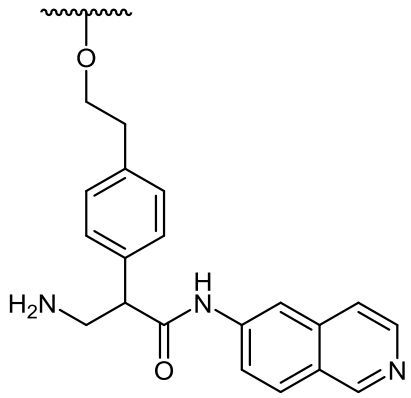
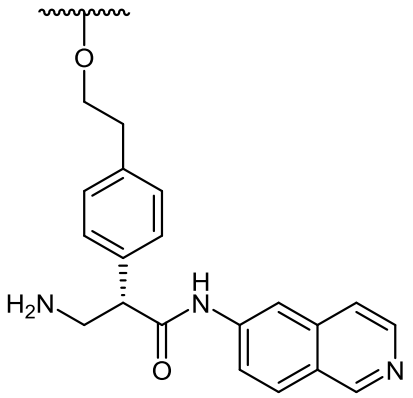


; e

R^{11} é


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0101] Em algumas concretizações, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (IX):

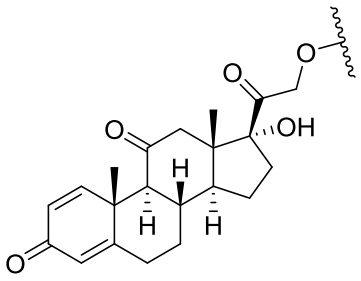
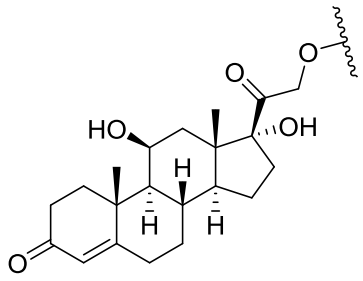
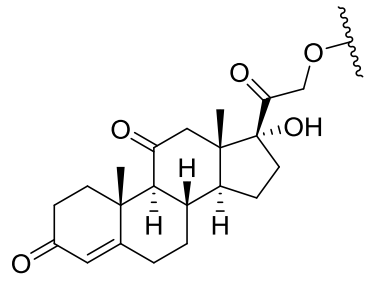
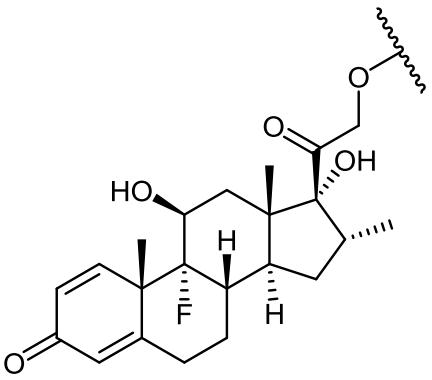
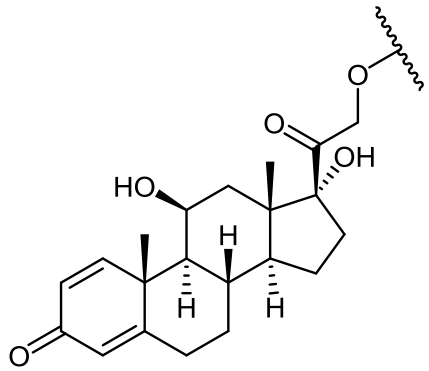
$$R^8\text{–}R^{10}\text{–}R^{11}$$

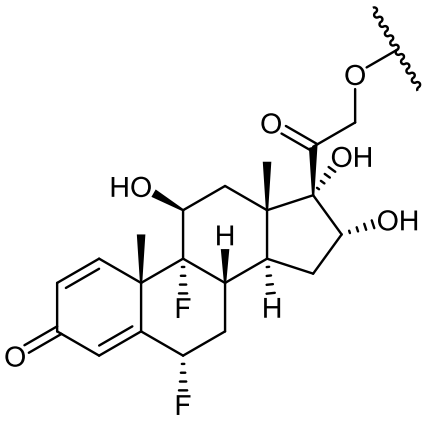
(IXa)

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

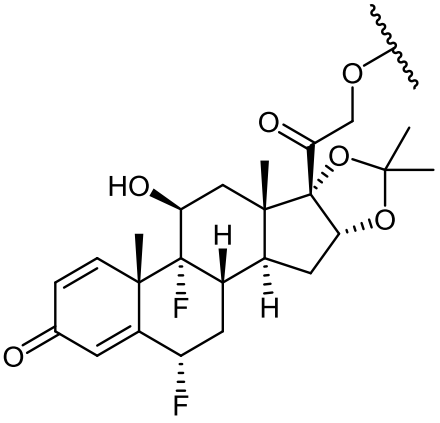
onde

R^8 é

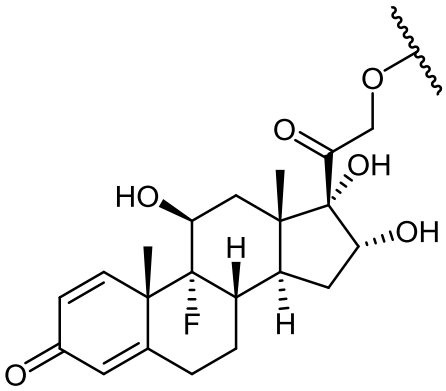







HO
OH
OH
O
H
F
H
O
F

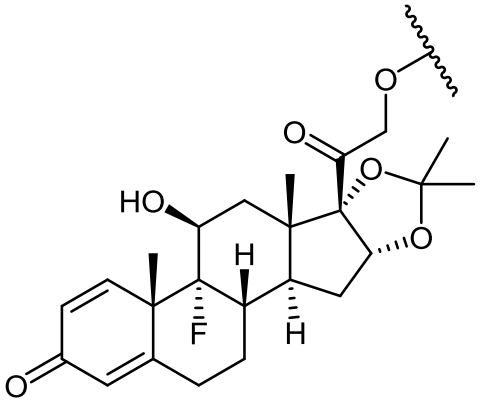
,


HO
O
O
O
O
H
F
H
O
F

,

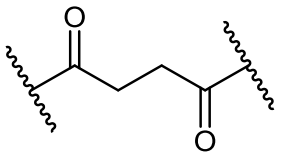

HO
OH
OH
O
H
F
H
O

, ou

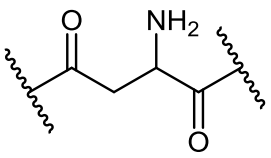

HO
O
O
O
O
H
F
H
O

;

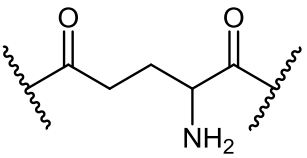
R^{10} é


O
O

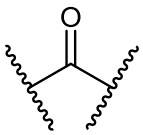
,


O
NH2
O

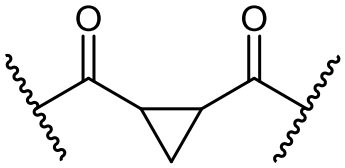
,


O
O
NH2

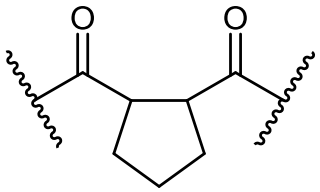
,


O

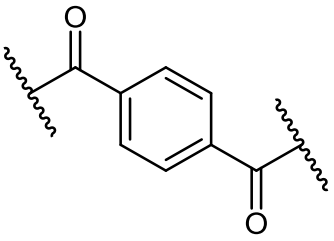
,


O
O

,


O
O

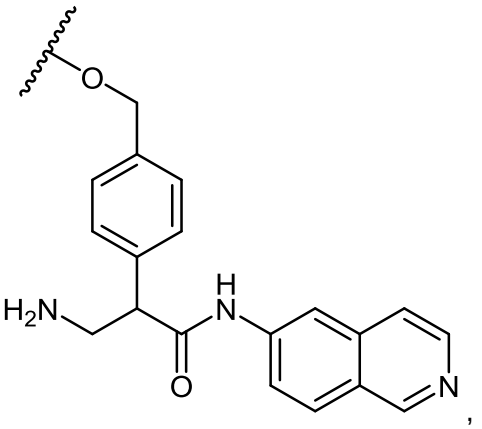
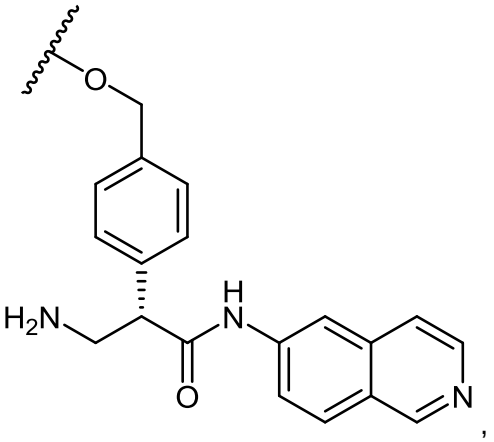
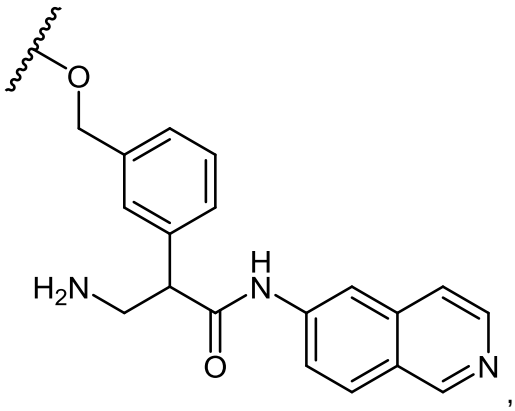
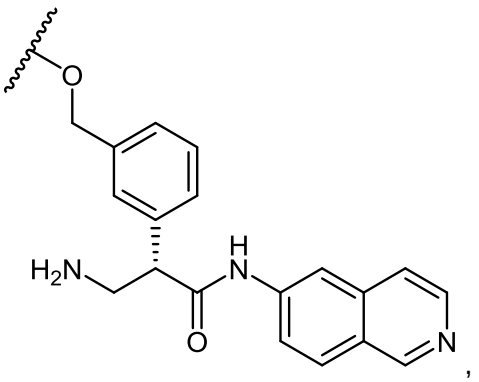
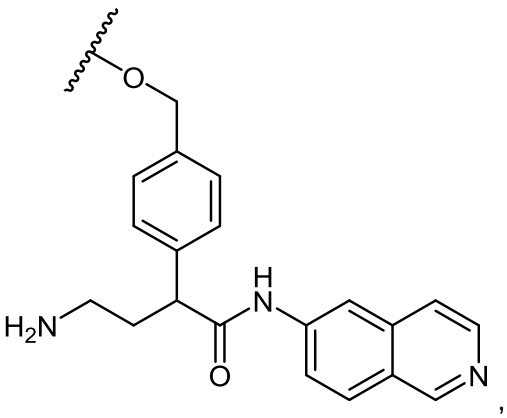
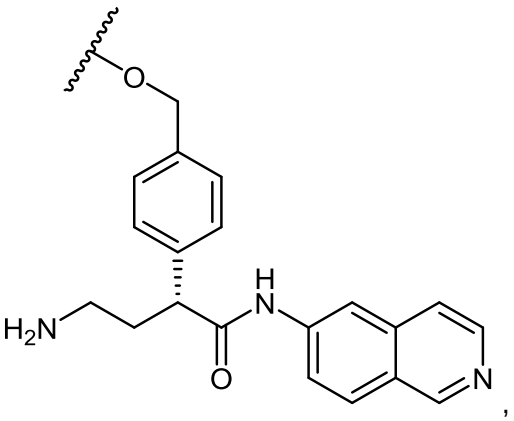
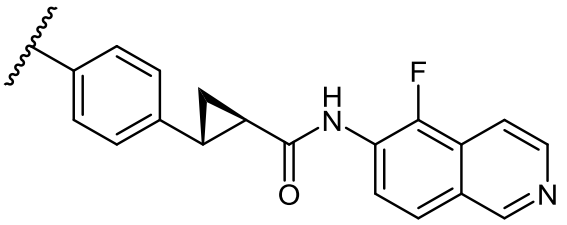
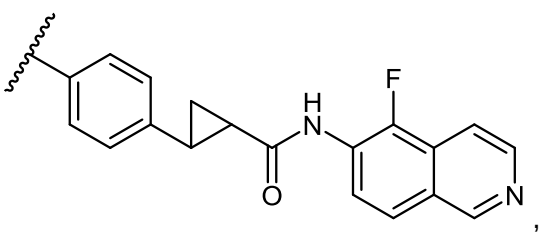
, ou

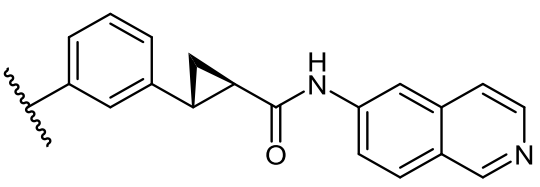
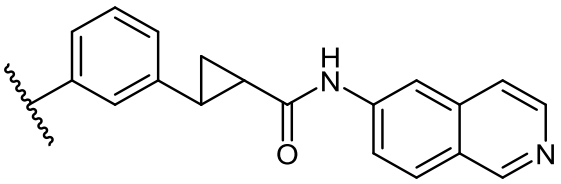
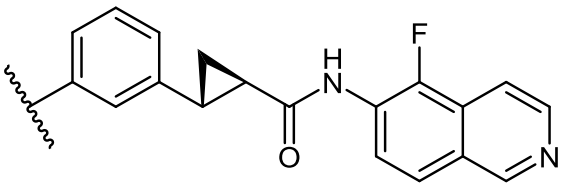
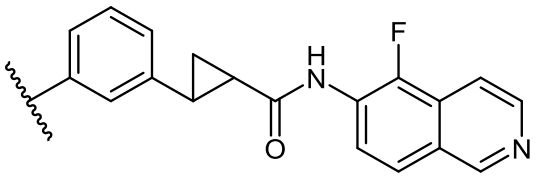
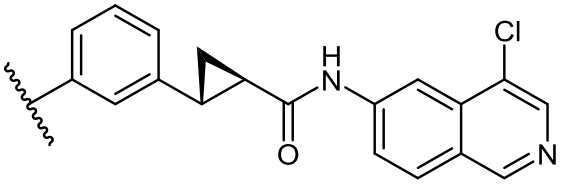
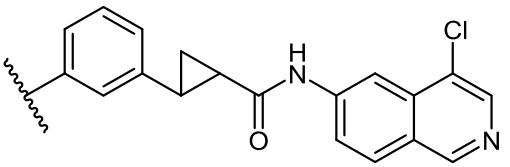
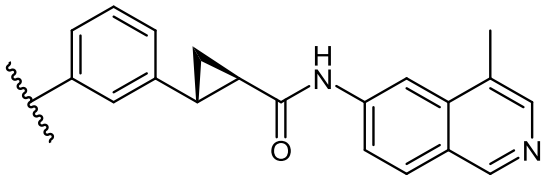
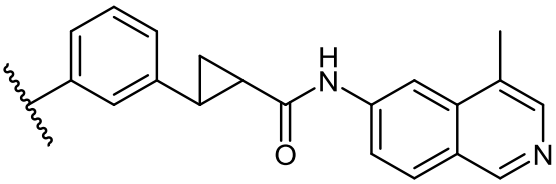
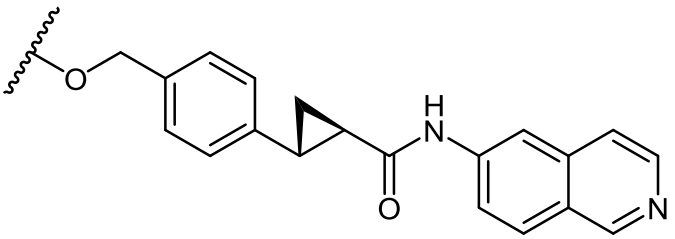
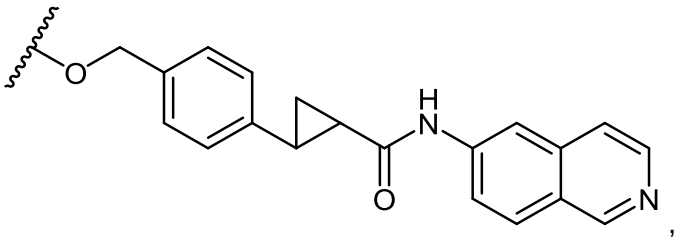

O
O

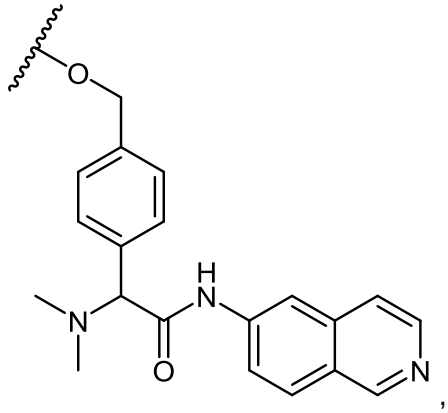
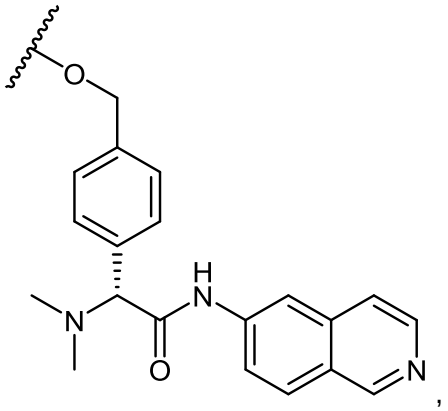
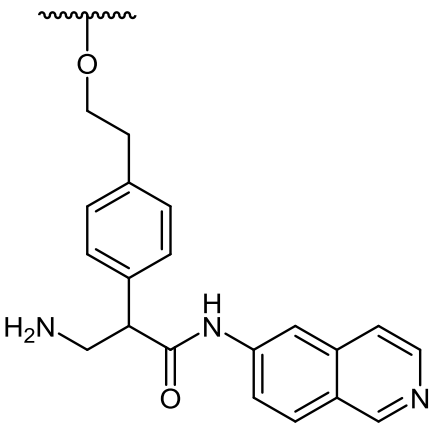
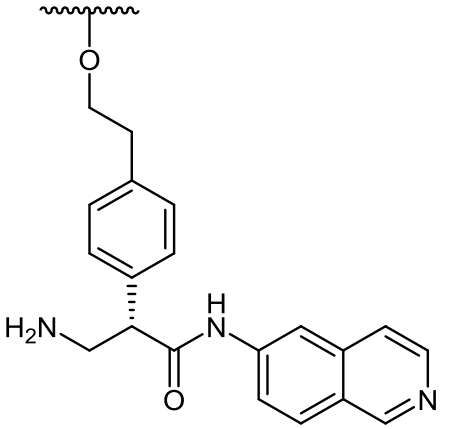
;

e

R^{11} é

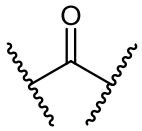

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

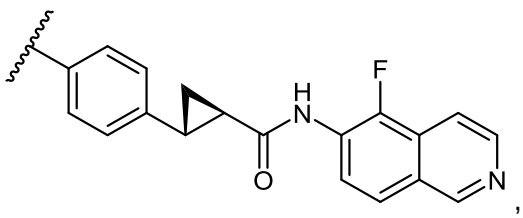
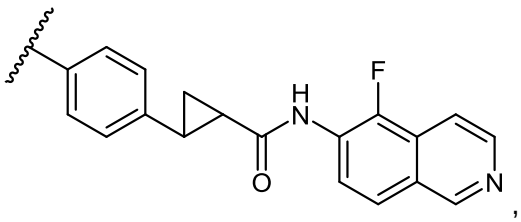
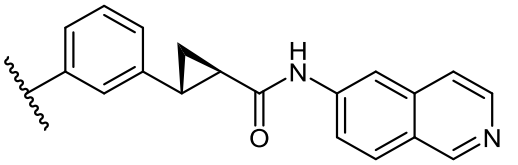
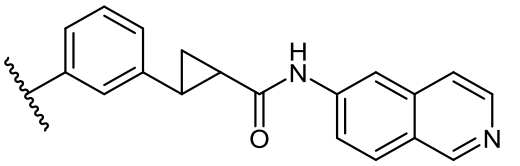

,

,

, ou

.

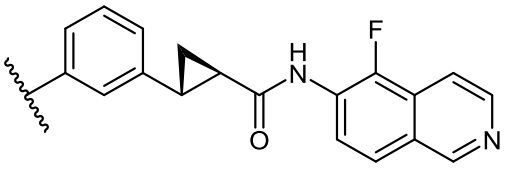
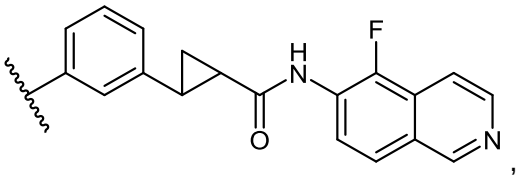
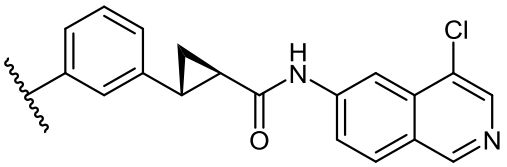
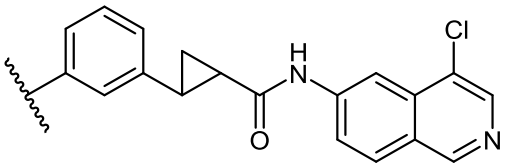
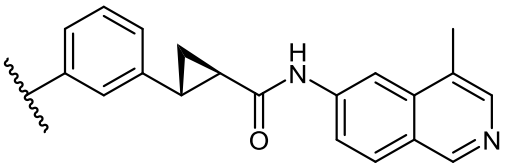
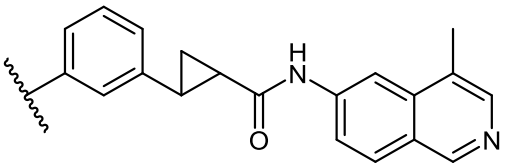
[0102] Em algumas concretizações:

R^{10} é


; e

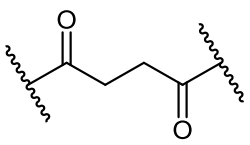
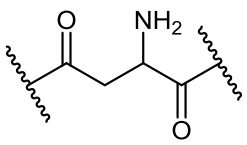
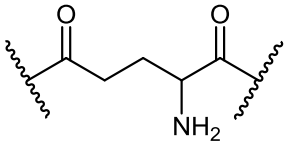
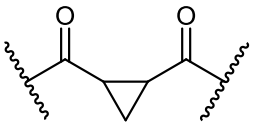
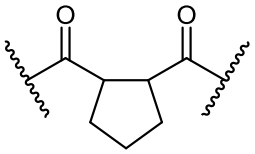
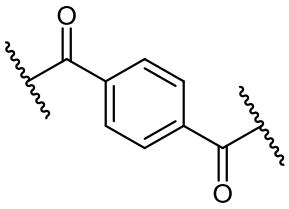
R^{11} é


,

,

,

,

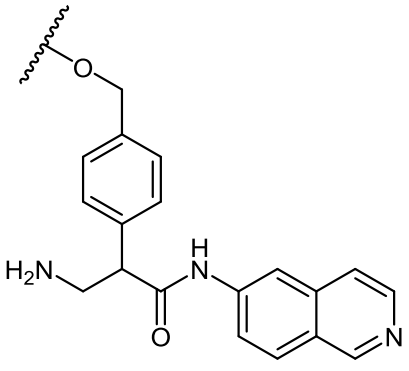
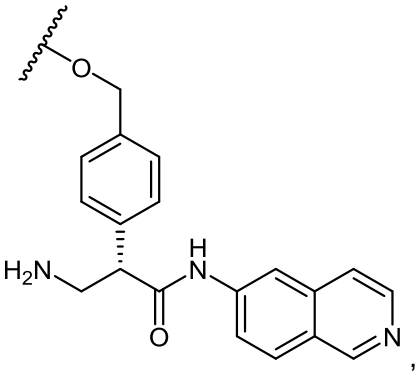

,

,

,

,

, ou

.

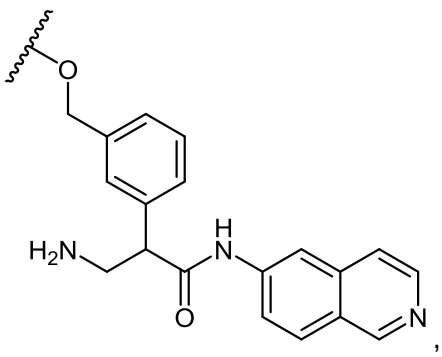
[0103] Em algumas concretizações:

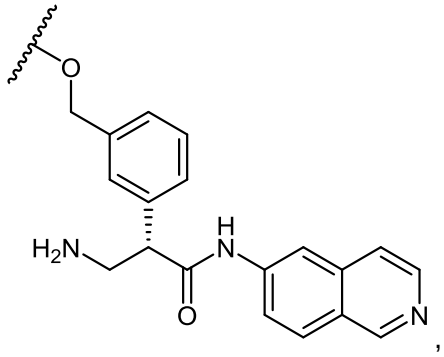
R^{10} é

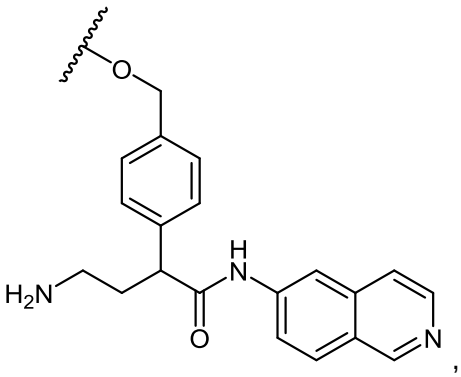

,

,

,

,

, ou

; e

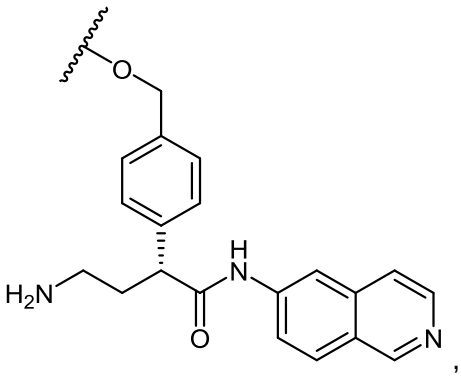
R^{11} é

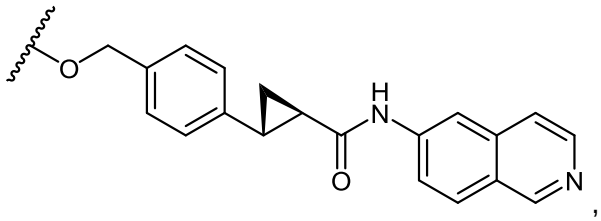

,

,

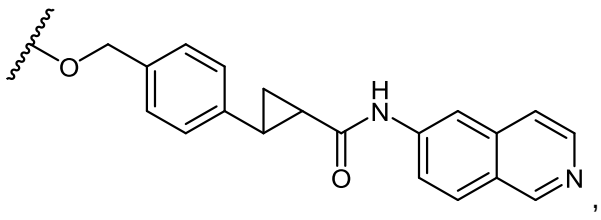


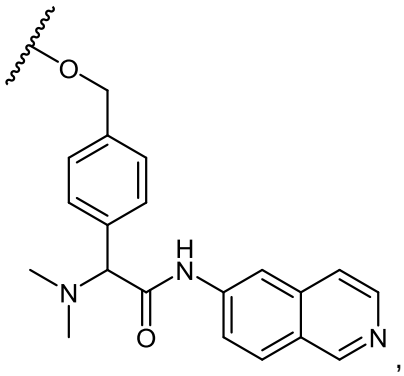


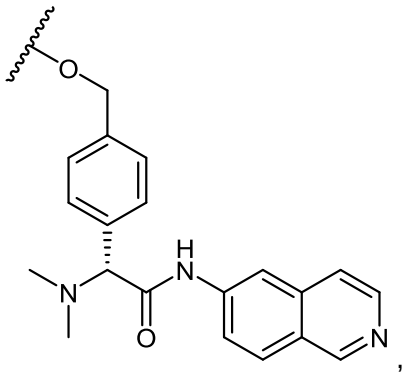


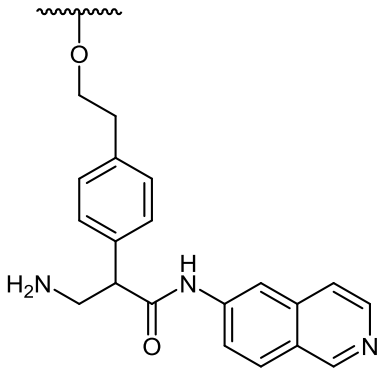
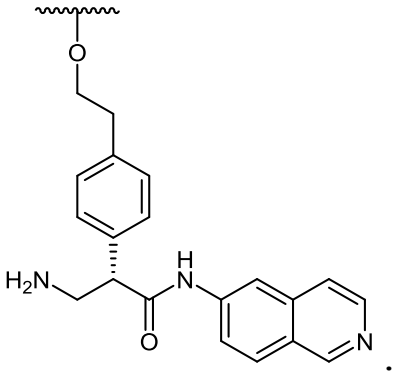






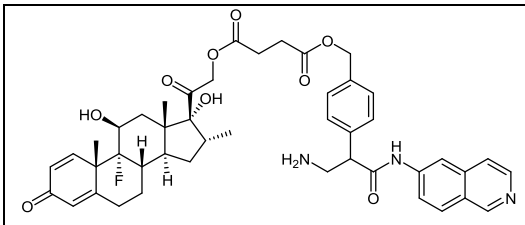
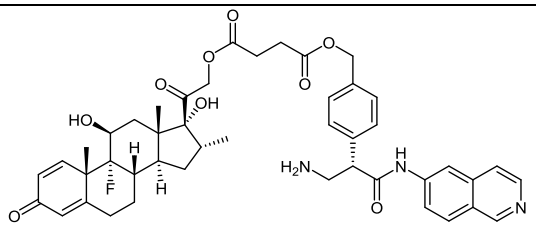
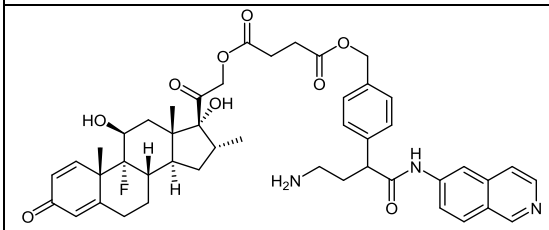
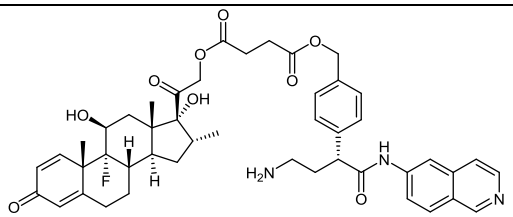
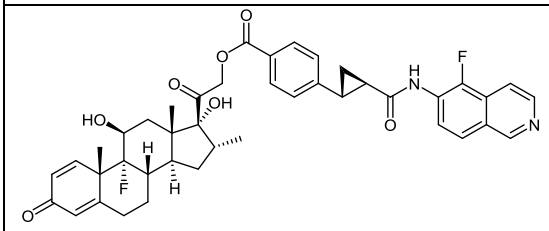
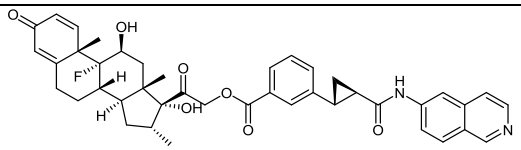


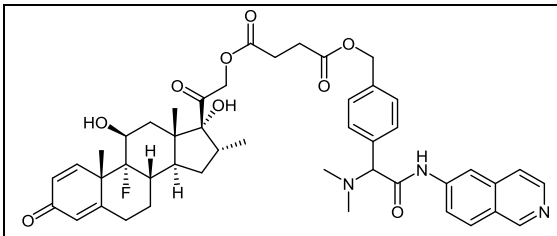



, ou

.

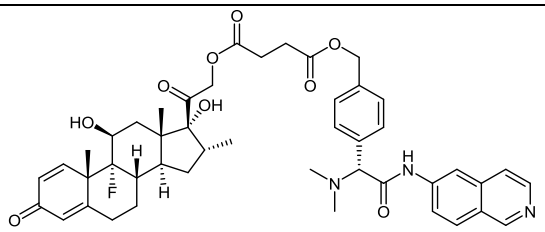
[0104] Em algumas concretizações, o composto é um composto da Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, ou Tabela 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Tabela 1.

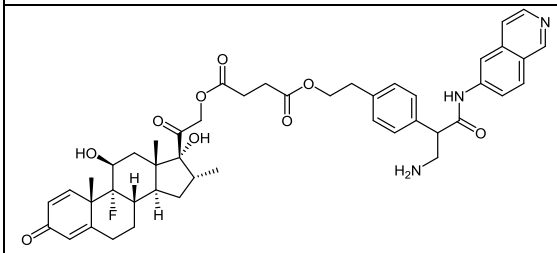
 Composto 1	 Composto 2
 Composto 3	 Composto 4
 Composto 5	 Composto 6



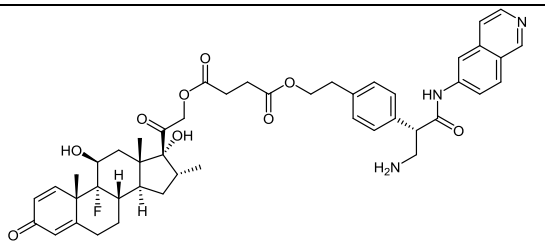
Composto 7



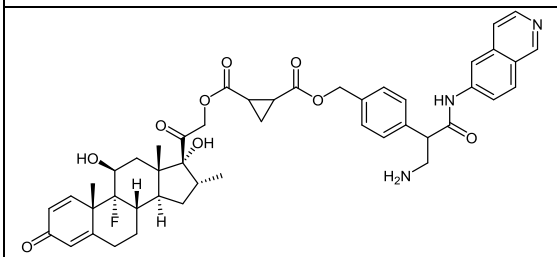
Composto 8



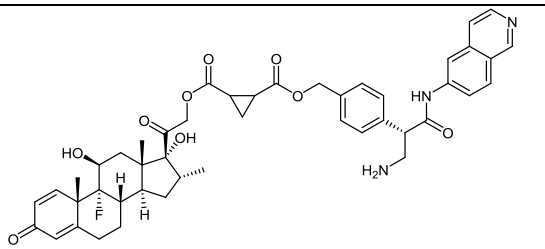
Composto 9



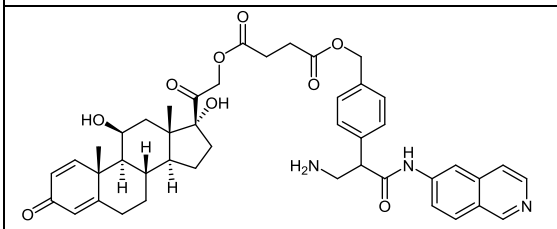
Composto 10



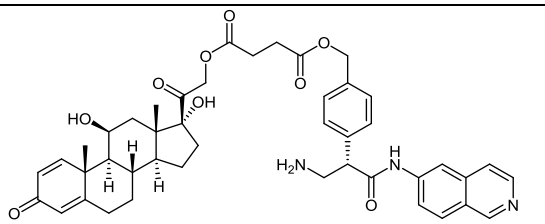
Composto 11



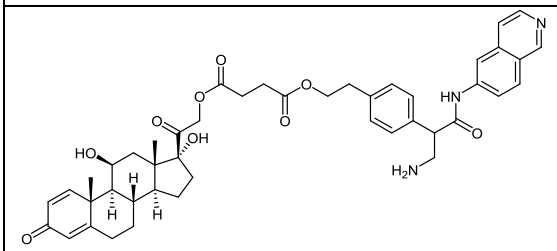
Composto 12



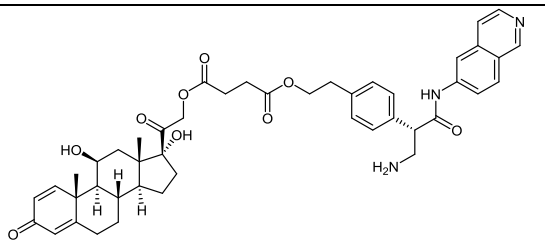
Composto 13



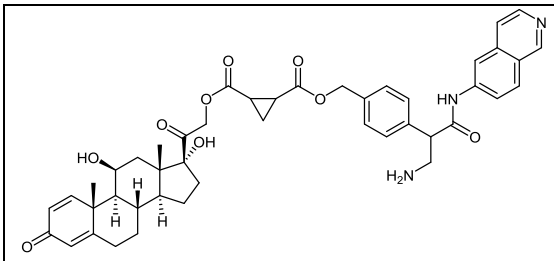
Composto 14



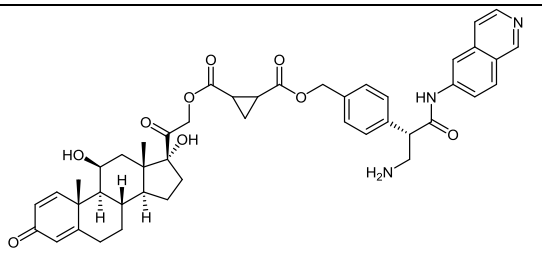
Composto 15



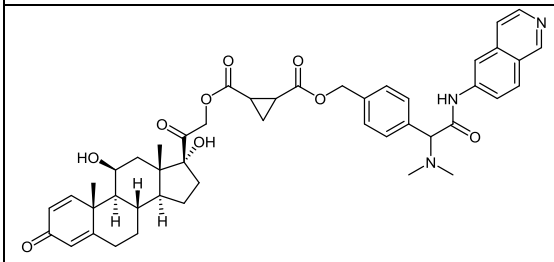
Composto 16



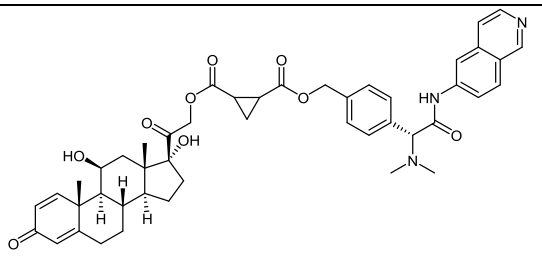
Composto 17



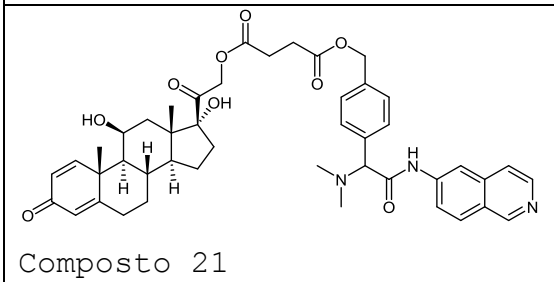
Composto 18



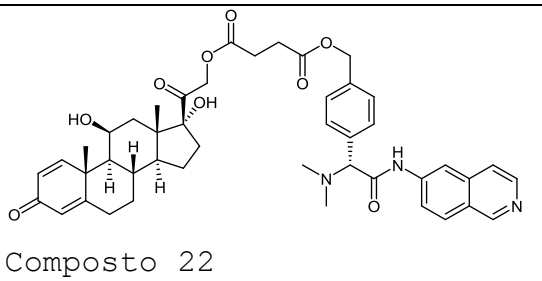
Composto 19



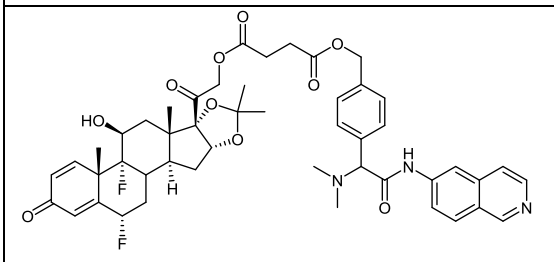
Composto 20



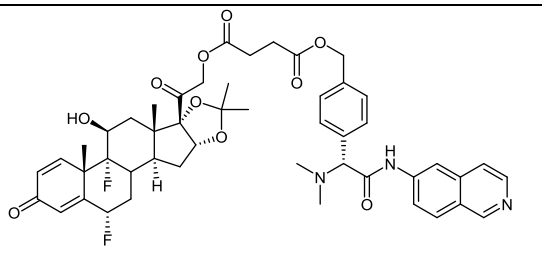
Composto 21



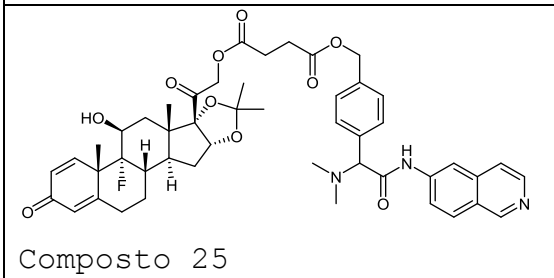
Composto 22



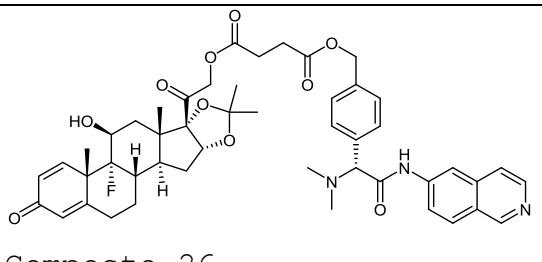
Composto 23



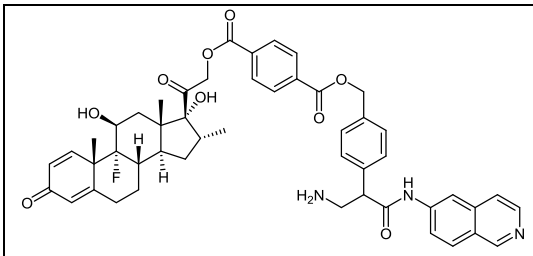
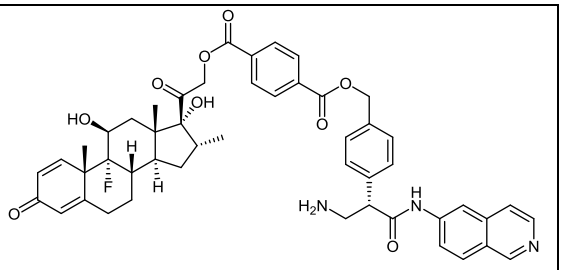
Composto 24



Composto 25



Composto 26

 Composto 27	 Composto 28

[0105] Os compostos aqui descritos também incluem compostos rotulados isotopicamente onde um ou mais átomos são substituídos por um átomo com o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrados na natureza. Exemplos de isótopos adequado para inclusão nos compostos aqui descritos incluem e são não limitados a 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 36Cl, 18F, 123I, 125I, 13N, 15N, 15O, 17O, 18O, 32P, e 35S. Em uma concretização, compostos rotulados isotopicamente são úteis em estudos de distribuição de fármacos e / ou substratos em tecidos. Em outra modalidade, a substituição com isótopos de deutério mais pesado proporciona maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos). Em ainda outra modalidade, isótopos emissores de pósitrons de substituição, tal qual 11C, 18F, 15O e 13N, são úteis em estudos de Topografia de Emissão de Pósitrons (PET) para examinar a ocupação do receptor de substrato. Compostos rotulados isotopicamente são preparados por qualquer método adequado ou por processos usando um reagente rotulado isotopicamente apropriado no lugar do reagente não rotulado de outra forma empregado.

[0106] Em uma concretização, os compostos descritos aqui são rotulados por outros meios, incluindo, mas não se limitando ao, uso de cromóforos ou porções fluorescentes, rótulos bioluminescentes, ou rótulos quimioluminescentes.

[0107] Note-se que a descrição dos compostos aqui fornecidos deve ser interpretada em congruência com as leis e princípios de ligação química. Em alguns casos, pode ser necessário remover um átomo de hidrogênio no exterior para acomodar um substituinte em qualquer local determinado. Alguns compostos mostrados nas tabelas fornecidas aqui podem não incluir hidrogênios em grupos hidroxil ou grupos amina (isto é, aminas primárias ou secundárias); entende-se que o hidrogênio está presente nessas posições se não for mostrado, da mesma forma que um carbono nem sempre pode mostrar explicitamente todo hidrogênio a ele ligado.

[0108] Os compostos descritos aqui, e outros compostos relacionados tendo diferentes substituintes são sintetizados usando técnicas e materiais descritos aqui e como descrito, por exemplo, *in* Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1–17 (John Wiley and Sons, 1991); *in* Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 e Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *in* Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley e Sons, 1991), *in* Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), *in* March, Advanced Organic Chemistry 4a Ed., (Wiley 1992); *in* Carey e Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4ª Ed., Vols. A e B (Plenum 2000, 2001), e *in* Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (todos estes aqui incorporados por referência para tal divulgação). Os métodos gerais para a

preparação do composto, conforme descrito neste documento, são modificados pelo uso de reagentes e condições apropriados, para a introdução das várias frações encontradas na Fórmula, conforme fornecido neste documento.

[0109] Os compostos aqui descritos são sintetizados usando quaisquer procedimentos adequados a partir de compostos que estão disponíveis em fontes comerciais, ou são preparados usando os procedimentos aqui descritos.

Métodos

[0110] Aqui são fornecidos métodos para tratamento de uma doença em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração ao sujeito uma quantidade eficaz de um composto que é aqui fornecido.

[0111] Assim, em um aspecto, aqui é fornecido um método de tratamento para uma doença ou distúrbio ocular em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0112] Em algumas concretizações, aqui é fornecido um método de tratamento para uma doença ou distúrbio ocular em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto das Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0113] Em algumas concretizações, a doença ou distúrbio ocular compreende glaucoma, uma doença ou distúrbio ocular neurodegenerativa, olho seco, hipertensão ocular, ou uma doença ou distúrbio ocular inflamatório.

[0114] Aqui também são fornecidos métodos para reduzir a pressão intraocular no olho de um sujeito que dele necessite, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto aqui fornecido.

[0115] Assim, num outro aspecto, aqui é fornecido um método de redução da pressão intraocular em um olho de um sujeito que dele necessite, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0116] Em algumas concretizações, aqui é fornecido um método para redução da pressão intraocular em um olho de um sujeito que dele necessite, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto das Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0117] Em algumas concretizações, o sujeito sofre de glaucoma ou hipertensão ocular.

[0118] Aqui também são fornecidos métodos de modulação da atividade quinase em uma célula, compreendendo contactar a célula com uma quantidade eficaz de um composto aqui fornecido para modular a atividade quinase.

[0119] Assim, ainda outro aspecto, aqui é fornecido: um método para modular a atividade quinase em uma célula, compreendendo contactar a célula com uma quantidade efetiva de um composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para modular a atividade quinase.

[0120] Em algumas concretizações, aqui é fornecido um método para modular a atividade quinase em uma célula, compreendendo com uma quantidade efetiva de um composto das Tabela 1,

Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para modular a atividade quinase.

[0121] Em outro aspecto, aqui são fornecidos métodos para tratamento de uma doença ou distúrbio ocular inflamatório em um paciente que te, pressão intraocular fisiológica, compreendendo os passos de: a) medição da acuidade visual do sujeito; e b) administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0122] Em algumas concretizações destes métodos, a modulação da pressão intraocular é uma redução da pressão intraocular. Em algumas concretizações, a modulação da pressão intraocular é um aumento da pressão intraocular que permanece dentro da variação da pressão intraocular fisiológica. Em algumas concretizações, a modulação da pressão intraocular é um aumento da pressão intraocular maior que a variação da pressão intraocular fisiológica, mas a acuidade visual do sujeito se mantém inalterada.

[0123] Em outro aspecto, aqui são fornecidos métodos para tratamento de uma doença ou distúrbio ocular inflamatório em um paciente que tem pressão intraocular maior que a pressão intraocular fisiológica, compreendendo os passos de: (a) medição da acuidade visual do sujeito; e (b) administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; onde a administração de uma quantidade eficaz do composto modula a pressão intraocular.

[0124] Em algumas concretizações destes métodos, a modulação da pressão intraocular é uma redução da pressão intraocular.

Em algumas concretizações, a modulação da pressão intraocular é um aumento da pressão intraocular que não afeta a medida da acuidade visual.

[0125] Em outro aspecto, aqui são fornecidos métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio ocular inflamatório em um paciente que tem pressão intraocular maior que a pressão intraocular fisiológica e é gradualmente aumentada, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde a administração de uma quantidade eficaz do composto modula a pressão intraocular.

[0126] Em algumas concretizações destes métodos, a modulação da pressão intraocular é uma diminuição da pressão intraocular. Em algumas concretizações, a modulação da pressão intraocular é uma parada do aumento gradual da pressão intraocular. Em algumas concretizações, a modulação da pressão intraocular é uma redução do aumento gradual da pressão intraocular comparada com o aumento gradual da pressão intraocular anterior à administração de uma quantidade eficaz do composto. Em algumas concretizações, o sujeito sofre de glaucoma.

[0127] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para prevenir um aumento deletério da pressão intraocular em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto dentre os das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0128] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para modular pressão intraocular em um paciente que dele

necessite, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto dentre os das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde o sujeito experimenta uma acuidade visual menor que não mais de três letras.

[0129] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para tratamento da hipertensão ocular em um sujeito que dele necessite, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto dentre os das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0130] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para prevenir a hipertensão ocular em um sujeito que dele necessite, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto dentre os das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0131] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para reduzir a progressão da hipertensão ocular em um sujeito que dele necessite, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de o composto dentre os das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0132] Em algumas concretizações destes métodos, o sujeito experimenta uma taxa mais lenta de progressão da hipertensão ocular após administração do composto em comparação com a taxa de progressão da hipertensão ocular do sujeito: a) sem a administração do composto; ou b) após a administração de um esteroide como uma terapia ocular.

[0133] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos de redução da progressão do aumento da pressão intraocular em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um

composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0134] Em algumas concretizações destes métodos, o sujeito experimenta uma taxa mais lenta de progressão da pressão intraocular após administração do composto em comparação com a taxa de progressão da pressão intraocular do sujeito: a) sem a administração do composto; ou b) após a administração de um esteroide como uma terapia ocular.

[0135] Em algumas concretizações destes métodos, o esteroide é um glucocorticoide.

[0136] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para induzir a transrepressão de pelo menos um fator de transcrição pró-inflamatório em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um composto dentre os das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0137] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para reduzir a transativação de pelo menos um elemento de resposta de glicocorticoide em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0138] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para induzir a transrepressão de pelo menos um fator de transcrição pró-inflamatório e reduzindo a transativação de pelo menos um elemento de resposta ao glicocorticoide em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0139] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para reduzir pelo menos um dos efeitos colaterais negativos de uma terapia ocular com esteroide em um paciente que dele necessite, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade eficaz de o composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0140] Em outra abordagem, aqui são fornecidos métodos para manter a pressão intraocular em ou abaixo de cerca de 21 mmHg em um sujeito que disto necessite, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do composto das Fórmulas I–X ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0141] Em algumas concretizações destes métodos, o composto das Fórmulas I–X ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é um composto das Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0142] Em algumas concretizações destes métodos, a célula é em um paciente.

[0143] Em algumas concretizações destes métodos, o sujeito é um humano.

[0144] Em algumas concretizações destes métodos, a administração é tópica. Em algumas concretizações, a administração tópica é a um olho, ou a ambos os olhos, do paciente.

[0145] Em algumas concretizações, a administração tópica é em uma pálpebra, ou em ambas as pálpebras, do paciente.

[0146] Em algumas concretizações destes métodos, a administração é ocular.

[0147] Em algumas concretizações destes métodos, a administração é sistêmica.

Administração/Dosagem/Formulações

[0148] Em outra abordagem, aqui são fornecidas composições compreendendo um composto fornecido aqui.

[0149] Em outra abordagem, aqui são fornecidas composições farmacêuticas compreendendo um composto fornecido aqui bem como um portador farmaceuticamente aceitável.

[0150] Os níveis de dosagem reais de um ingrediente ativo nas composições farmacêuticas fornecidas neste documento podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que seja eficaz para alcançar uma resposta terapêutica desejada para um determinado sujeito, composição, ou modo de administração, sem ser tóxico para o sujeito.

[0151] Em algumas concretizações, é especialmente vantajoso formular o composto em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem usada aqui se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para o sujeito a ser tratado; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de composto terapêutico calculado para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico necessário. As formas de unidade de dosagem da presente divulgação são ditadas por e diretamente dependentes (a) das características únicas do composto terapêutico e do efeito terapêutico particular a ser alcançado, e (b) das limitações inerentes à técnica de composição / formulação de tal uma composto terapêutico para o tratamento das doenças aqui referidas em um paciente que dele necessite.

[0152] Em uma concretização, os compostos ou composições aqui fornecidas são formulados usando um ou mais excipientes e portadores farmaceuticamente aceitáveis. Em uma concretização, a composição farmacêutica aqui fornecida compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui e um transportador farmaceuticamente aceitável.

[0153] Em uma concretização, a presente divulgação fornece composições farmacêuticas embaladas compreendendo um recipiente contendo pelo menos uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido neste documento, e instruções para usar o composto para tratar um ou mais sintomas de uma doença aqui referida em um paciente que dele necessite.

[0154] As vias de administração dentre as de composição aqui proporcionadas incluem oral, nasal, retal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual, tópica, ou ocular. Os compostos para uso como fornecido aqui podem ser formulados para administração por qualquer via adequada, tal qual para ocular, oral ou parenteral, por exemplo, transdérmico, transmucoso (por exemplo, sublingual, lingual, (trans) bucal, (trans) uretral, vaginal (por exemplo, trans e perivaginalmente), (intra) nasal e (trans) retal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrico, intratecal, subcutâneo, intramuscular, intradérmico, intra-arterial, intravenosa, intrabrônquico, inalação, e administração tópica.

[0155] Formas adequadas de composições e dosagens incluem, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pílulas, cápsulas de gel, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, xaropes,

grânulos, adesivos transdérmicos, géis, pós, peletes, magmas, pastilhas, cremes, pastas, emplastros, loções, discos, supositórios, sprays líquidos para administração nasal ou oral, pó seco ou formulações para inalação por aerossol, composições e formulações para administração ocular ou intravesical e similares. Deve-se entender que as composições e formulações que venham a ser úteis como aqui são fornecidas não se limitam às composições e formulações que aqui se descrevem.

[0156] Os versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de verificar usando não mais do que experimentação de rotina, numerosos meios ou processos equivalentes aos procedimentos, modalidades, reivindicações e exemplos específicos descritos neste documento. Tais equivalentes foram considerados como estando dentro do escopo desta divulgação e cobertos pelas reivindicações anexas. Por exemplo, deve ser entendido, que modificações nas condições de reação, incluindo mas não se limitando a tempos de reação, tamanho ou volume de reação, e reagentes experimentais, tal qual solventes, catalisadores, pressões, condições atmosféricas, por exemplo, nitrogênio atmosférico, e redutor agentes oxidantes, alternativas reconhecidas pela arte e usando não mais que experimentação de rotina, estão dentro do escopo do presente pedido.

[0157] Deve ser entendido que sempre que os valores e intervalos são fornecidos neste documento, todos os valores e intervalos abrangidos por esses valores e intervalos devem ser abrangidos pelo escopo da presente divulgação. Além disso, todos os valores que se enquadram nessas faixas, bem

como os limites superior ou inferior de uma faixa de valores, também são contemplados pelo presente pedido.

[0158] Os Exemplos seguintes adicionalmente ilustram aspectos da presente divulgação. Entretanto, eles não são em qualquer hipótese uma limitação dos ensinos ou da presente divulgação como aqui mostrados.

EXEMPLOS

[0159] A presente divulgação é agora descrita com referência aos seguintes Exemplos. Estes exemplos são fornecidos apenas para fins de ilustração, e a presente divulgação não se limita a esses exemplos, mas sim abrange todas as variações que são evidentes como um resultado dos ensinamentos fornecidos neste documento.

Exemplo 1. Síntese de 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino) -1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) - 9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H- ciclo-penta [a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)succinato dihidrocloro.

[0160] 4-(3-amino-1- (isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)succinato dihidrocloro. (E5 2HCl) foi preparado de acordo com o esquema sintético da Fig. 1.

[0161] *Preparação de 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihi-droxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclo-penta[a]fenantren -17-il)-2-oxoetoxi)-4- ácido oxobutanoico (E2).*

[0162] A uma solução de dexametasona em piridina anidra foram adicionados DMAP e anidrido succínico. A mistura reacional

foi agitada durante a noite sob N_2 à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água DI, em seguida, vertida em EtOAc e HCl (1N). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclo-penta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)-4- ácido oxobutanoico sem posterior purificação. (E2, 90%)

[0163] *Preparação de 4-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) succinato (E4).*

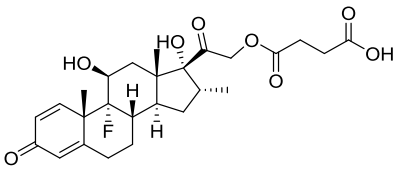
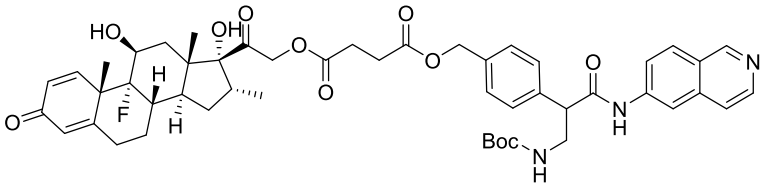
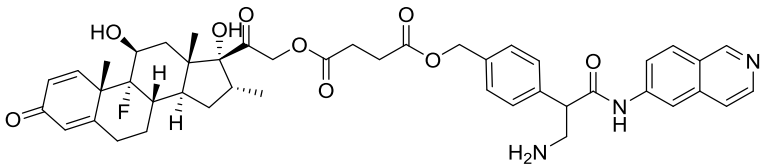
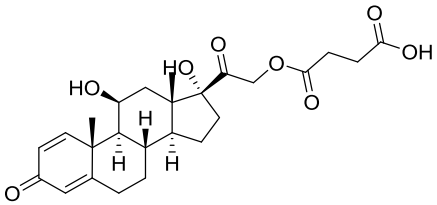
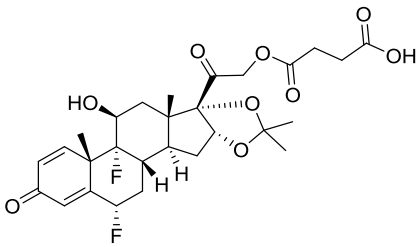
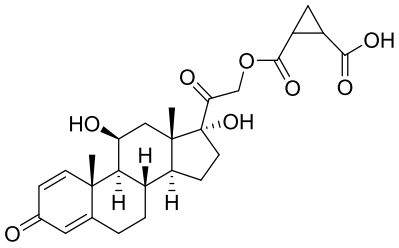
[0164] A uma solução de 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)-4-ácido oxobutanoico (E2) em piridina anidra foram adicionados EDC, DMAP e *tert*-butil(2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil)carbamato (E3) e a solução foi agitada sob N_2 durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi vertida em EtOAc/$NaHCO_3$ (sat) e extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna 0-5% MeOH/CH_2Cl_2 fornece puro 4-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)succinato (E4, 64%).

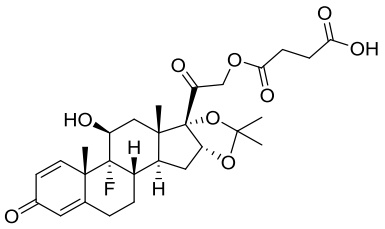
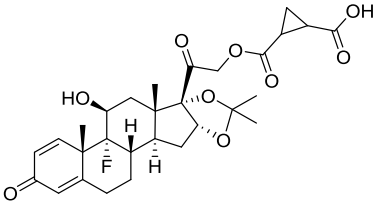
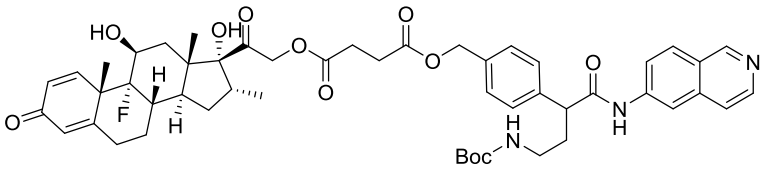
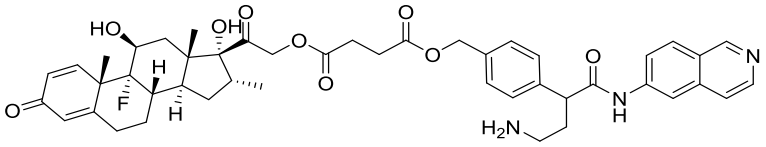
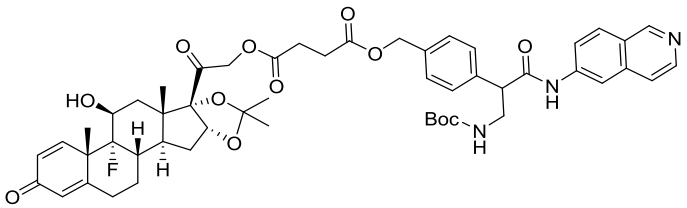
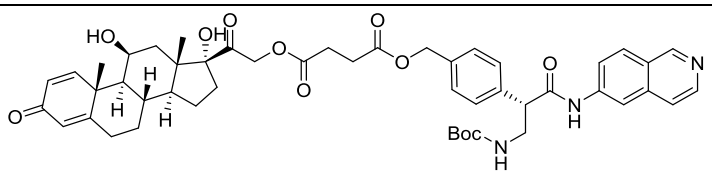
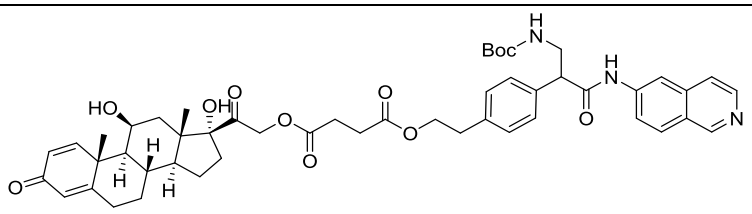
[0165] *Preparação of 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a] fenantren-17-il)-2-oxoetil) succinato dicloridrato(E5 2HCl).*

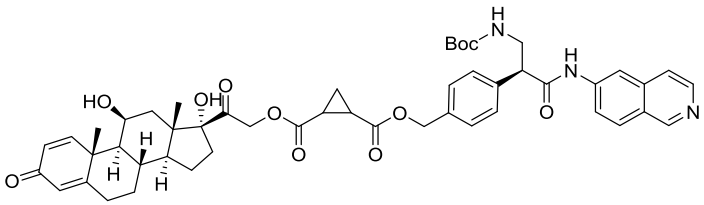
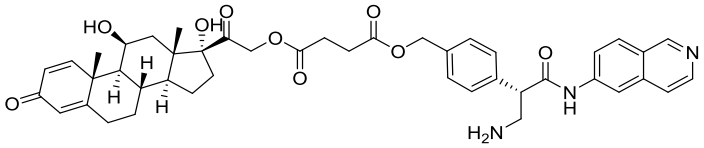
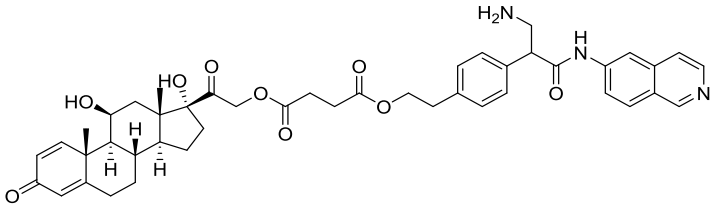
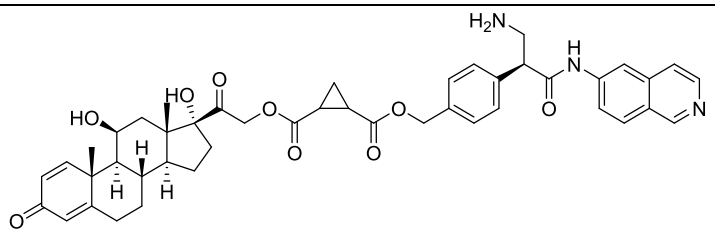
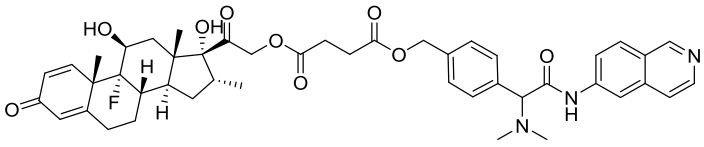
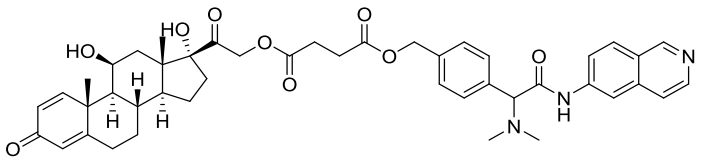
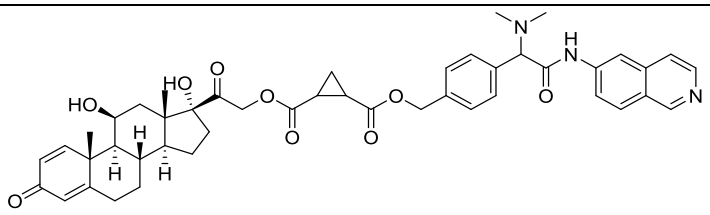
[0166] A uma solução de 4-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) succinato (E4) em CH_2Cl_2 a solução de HCl 4M em dioxano foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e então o precipitado foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 para isolar puro 4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il) benzil 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) succinato dicloridrato(E5 2HCl, 95%).

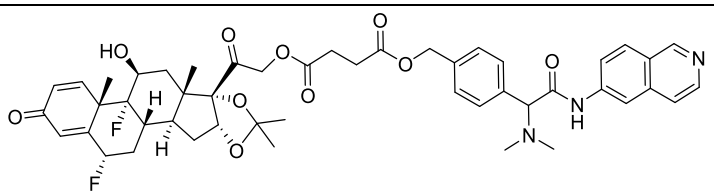
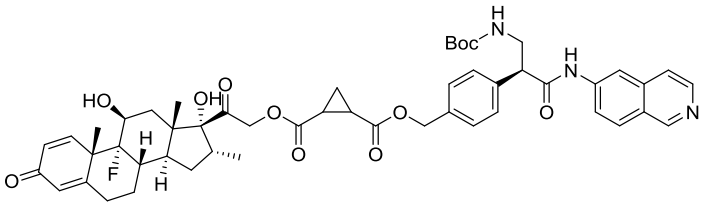
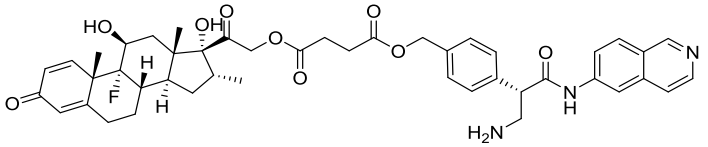
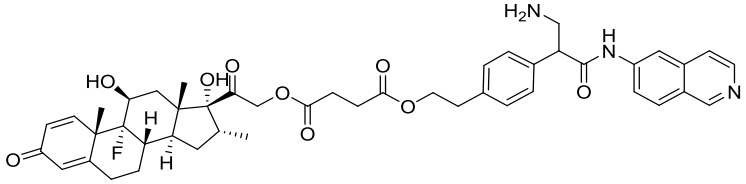
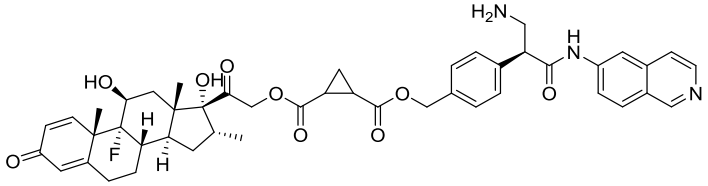
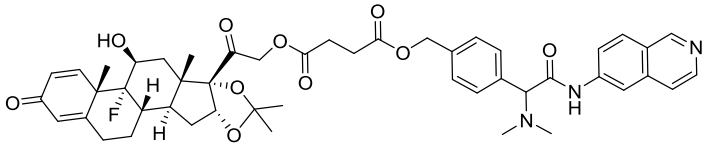
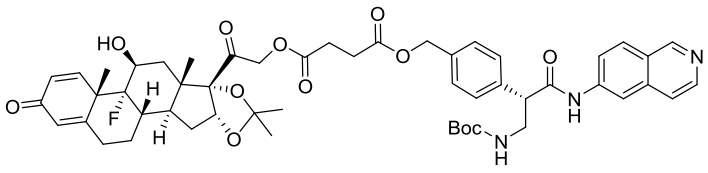
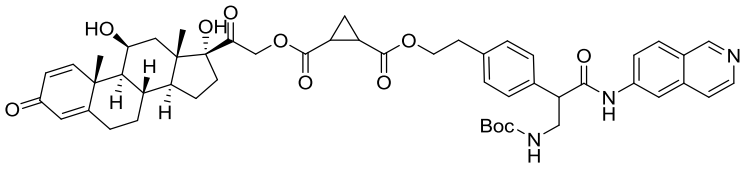
[0167] Usando compostos comercialmente disponíveis e procedimentos largamente estabelecidos em E2–E5 e substituindo os materiais inicialmente apropriados, E2–E42 (Tabela 2) foram feitos e E43–E62 (Tabela 3) igualmente sintetizados.

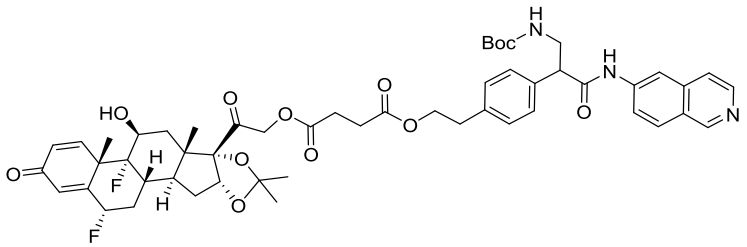
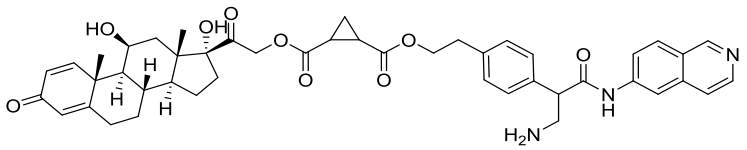
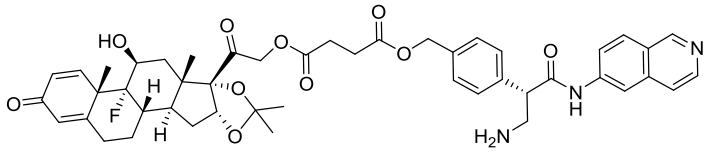
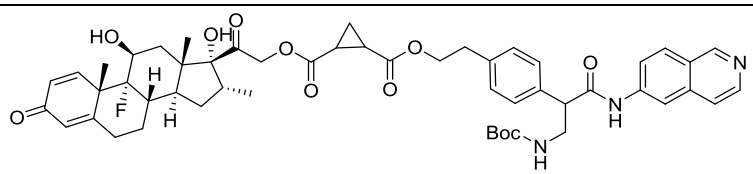
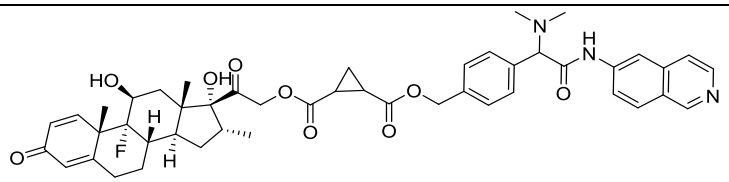
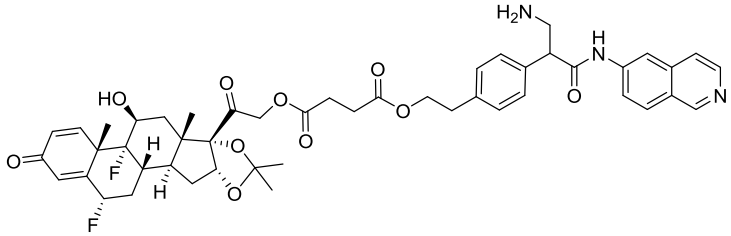
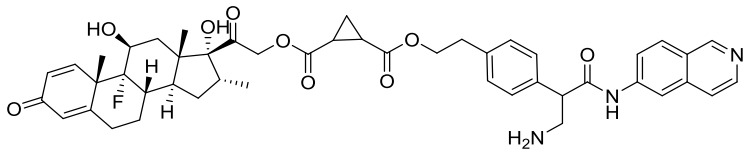
Tabela 2.

Exemplo	Estrutura	Peso Molecular (g/mol)
2		492,54
4		896,02
5		795,91
6		460,42
7		552,57
8		472,53

9		534,58
10		546,59
11		910,05
12		809,93
13		938,06
14		864,01
15		878,03

16		876,02
17		763,89
18		777,92
19		775,90
20		809,93
21		777,92
22		789,93

23		869,96
24		908,03
25		795,91
26		809,93
27		807,92
28		851,97
29		938,06
30		890,04

31		970,08
32		789,93
33		837,94
34		922,06
35		821,94
36		869,96
37		821,94

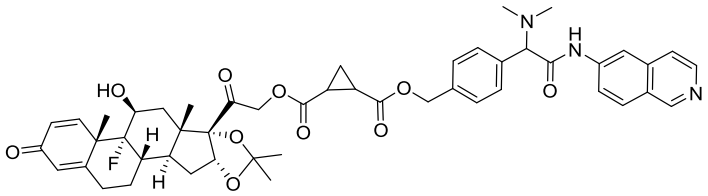
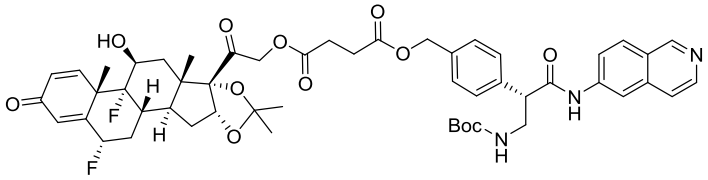
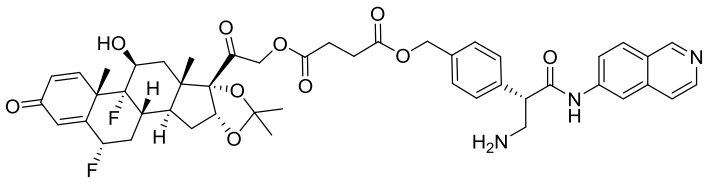
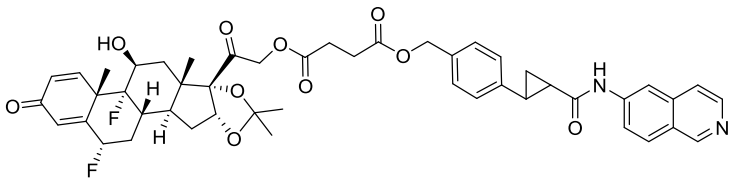
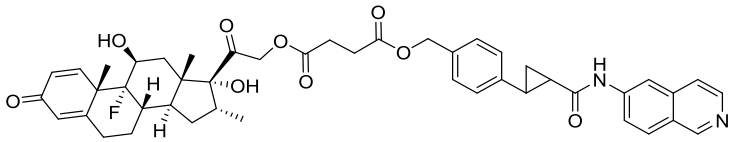
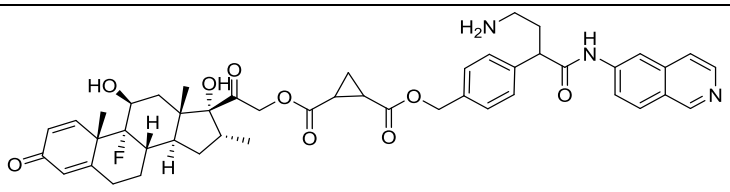
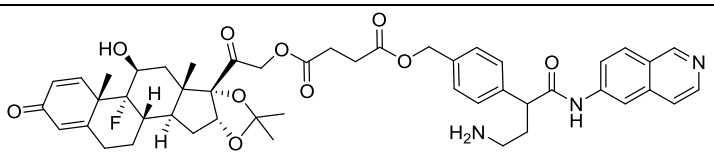
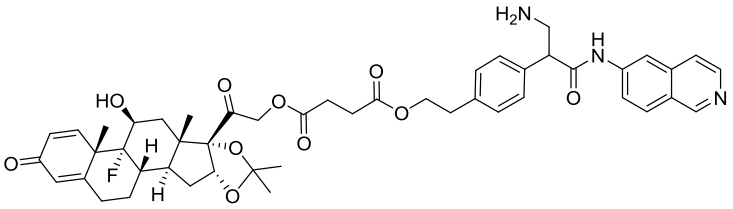
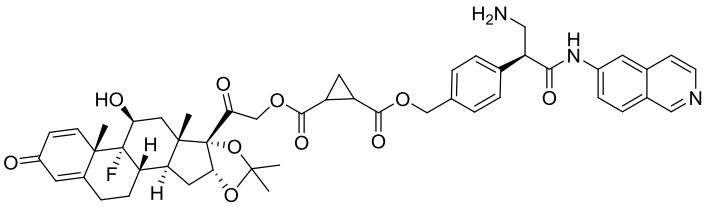
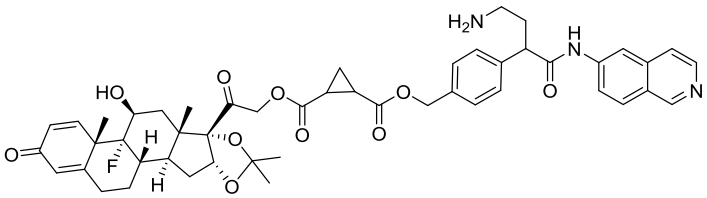
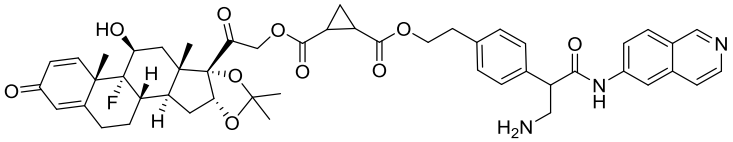
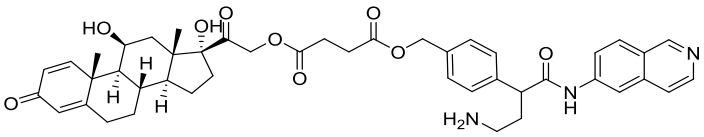
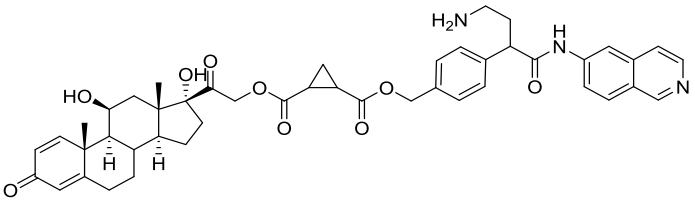
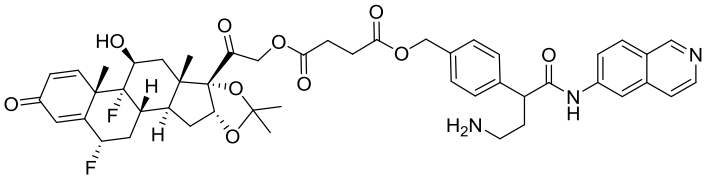
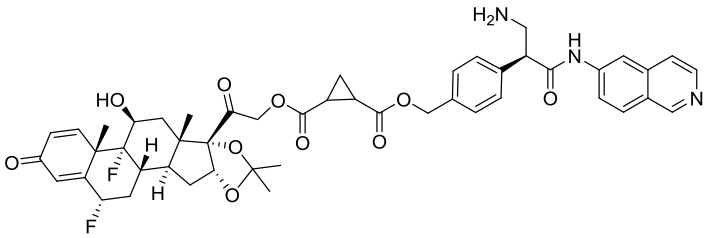
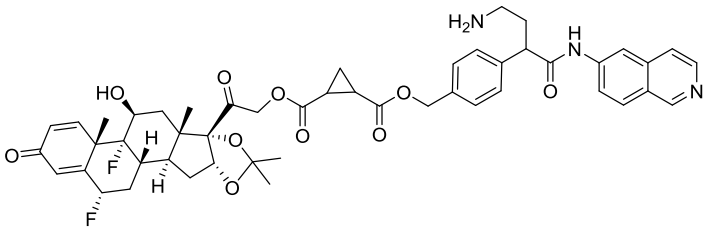
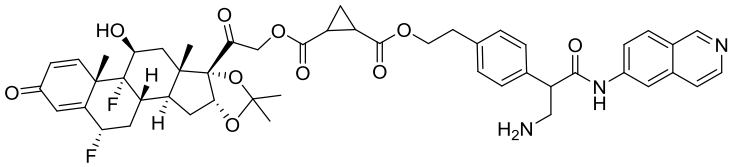
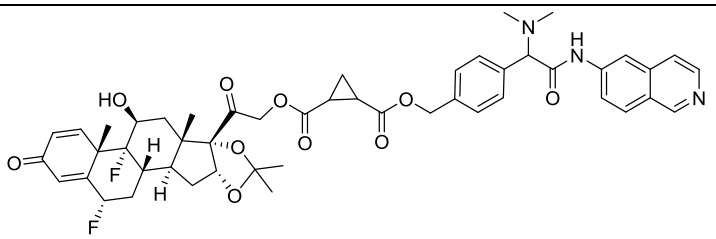
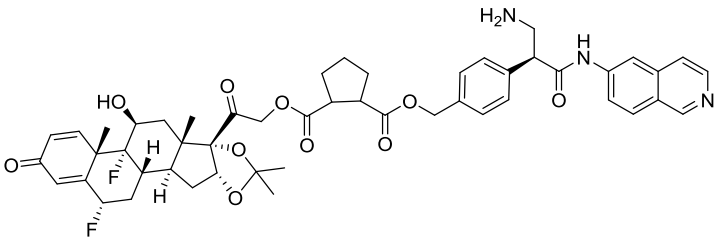
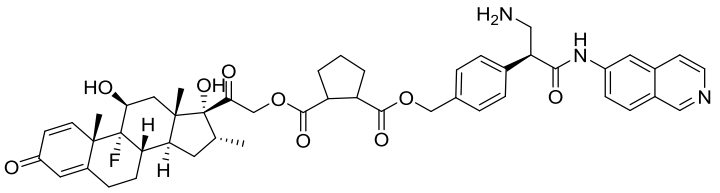
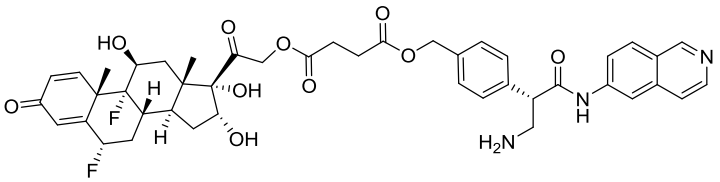
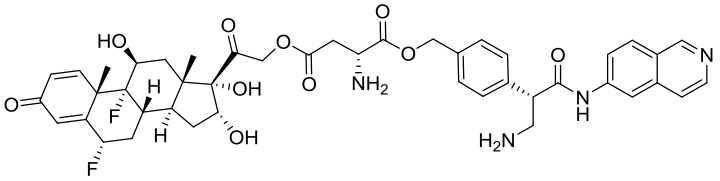
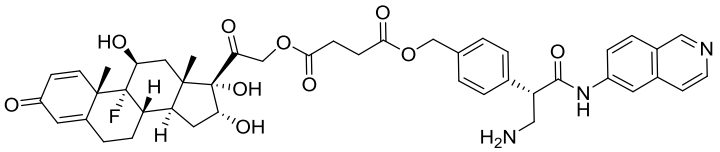
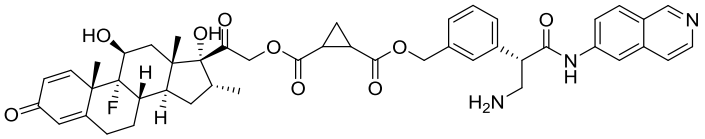
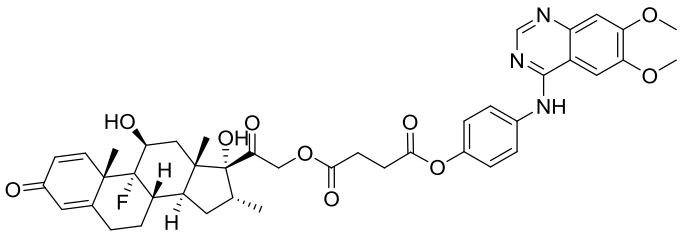
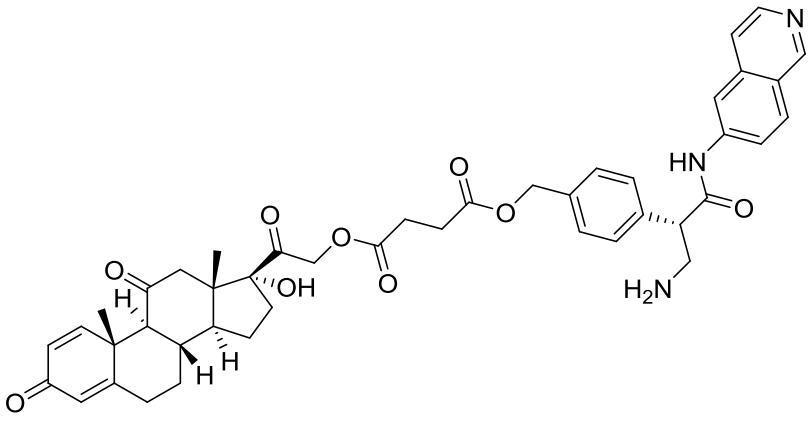
38		863,98
39		956,05
40		855,93
41		852,93
42		792,90

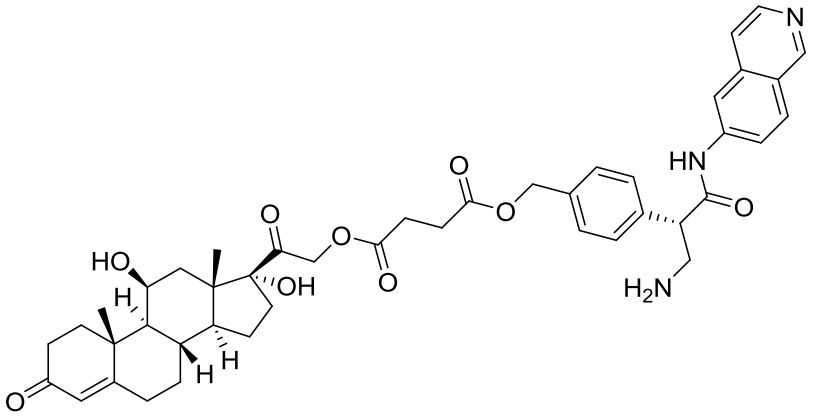
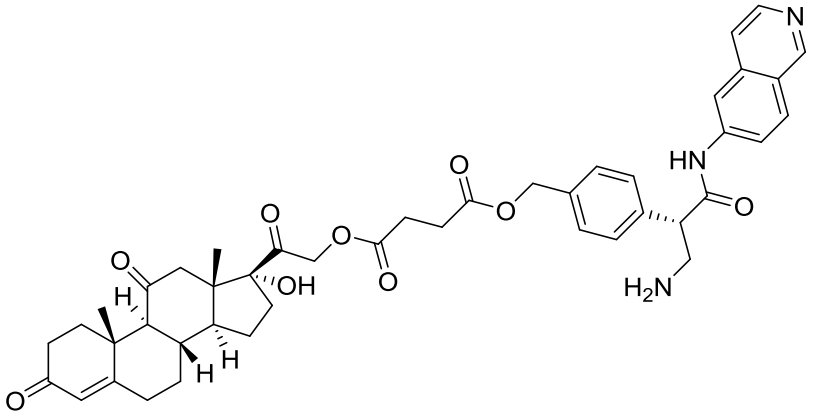
Tabela 3.

Exemplo	**Estrutura**
43	
44	

45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

52	
53	
54	
55	
56	
57	

58	
59	
60	
61	
62	
95	

96	
97	

Exemplo 2. Síntese de 4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)tereftalato dihidroclorido.

[0168] 4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)tereftalato dicloridrato(E66 2HCl) foi preparado de acordo com o esquema sintético da Fig. 2.

[0169] *Preparação de tert-butil (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-*

6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta [a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) tereftalato (E63)

[0170] A uma solução de dexametasona (E1) em piridina anidra foram adicionados EDC, DMAP e 4-(*tert*-butoxicarbonil) ácido benzoico e a solução foi agitada sob N_2 durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi vertida em EtOAc/$NaHCO_3$ (sat) e extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna 0–3% MeOH/CH_2Cl_2 fornece puro *tert*-butil(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro -11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)tereftalato (E63, rendimento quantitativo).

[0171] *Preparação de 4-((2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9, 10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a] fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carbonil)ácido benzoico (E64).*

[0172] A uma solução de *tert*-butil(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S, 16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta [a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) tereftalato (E63) em CH_2Cl_2 foram adicionados ácido trifluoroacético e a solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi vertida em água DI e extraída com EtOAc para dar puro 4-((2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il) -2-oxoetoxi)carbonil)ácido benzoico (E64, 89%).

[0173] *Preparação de 4-((S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S,9R, 10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-*

trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)tereftalato (E65).

[0174] A uma solução de 4-((2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)carbonil)ácido benzoico (E64) em piridina anidra foram adicionados EDC, DMAP e *tert*-butil (S)-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil)carbamato (E3) e a solução foi agitada sob N_2 durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi vertida em EtOAc/$NaHCO_3$ (sat) e extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna 0-5% MeOH/CH_2Cl_2 fornece puro 4-((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) tereftalato (E65, 84%).

[0175] *Preparação de 4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)tereftalatodicloridrato(E66 2HCl).*

[0176] A uma solução de 4-((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil(2-(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)tereftalato (E65) em CH_2Cl_2 a solução de HCl 4M em dioxano foi adicionada.

A reação foi agitada à temperatura ambiente for 4 horas e então o precipitado foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 para isolar puro 4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) tereftalato dicloridrato(E66 2HCl, 94%).

[0177] Usando compostos comercialmente disponíveis e procedimentos largamente estabelecidos em E2–E5 e substituindo os materiais inicialmente apropriados, E63–E66 (Tabela 4) foram feitos e E67–E78 (Tabela 5) igualmente sintetizados.

Tabela 4.

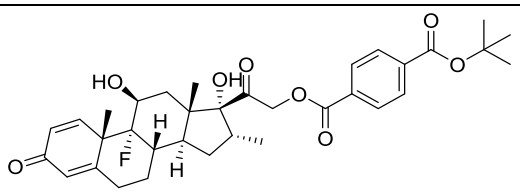
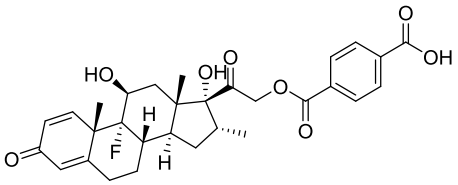
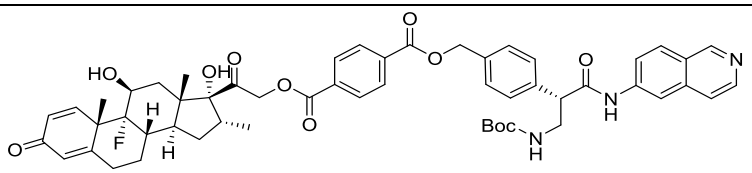
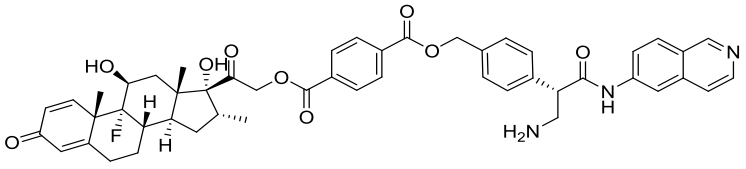
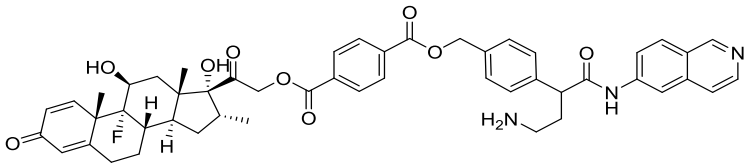
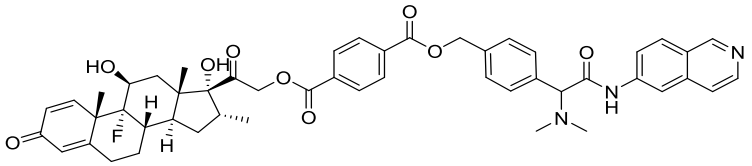
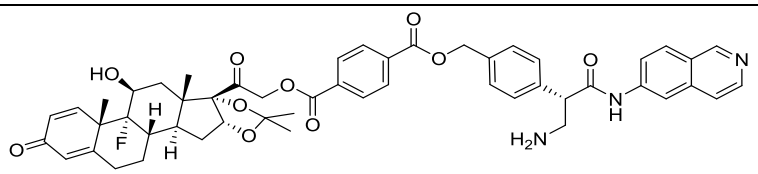
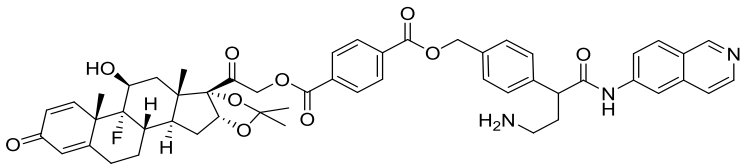
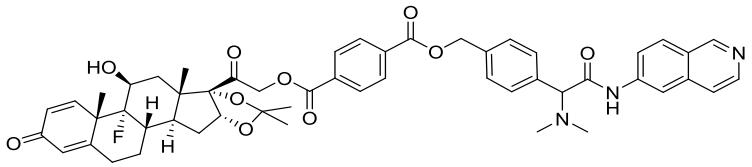
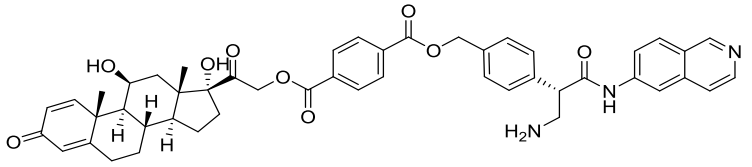
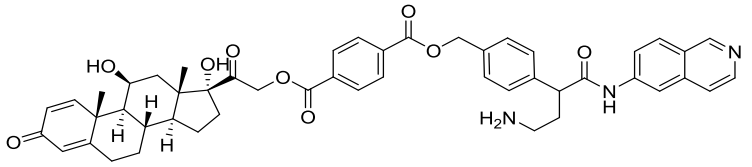
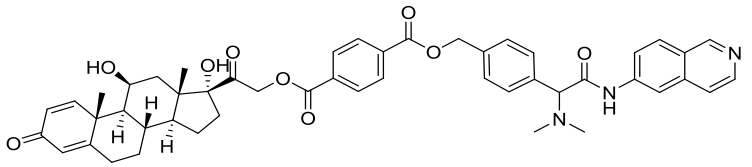
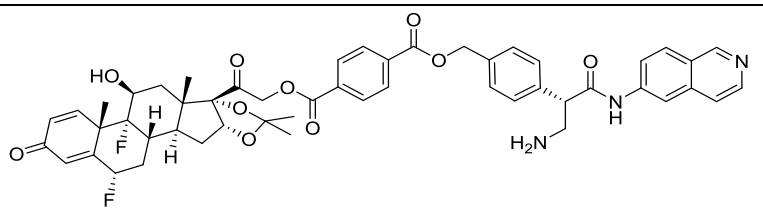
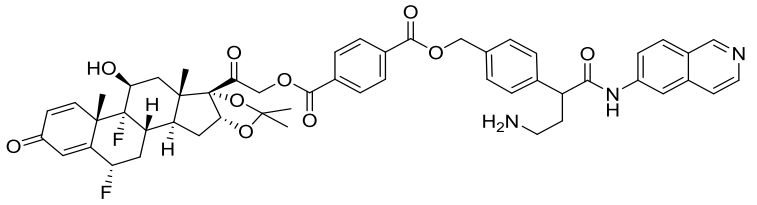
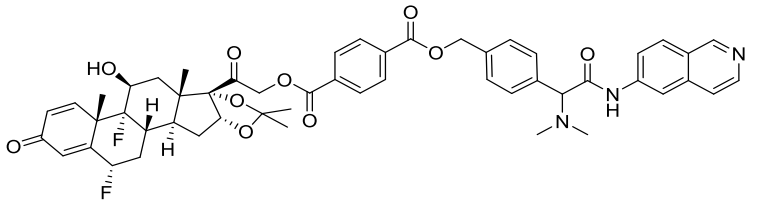
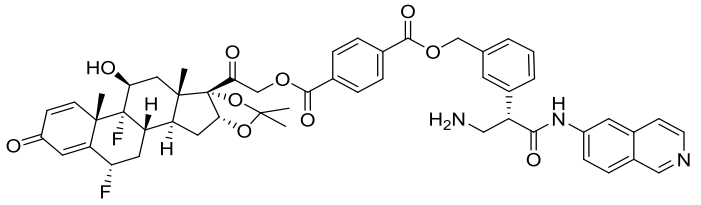
Exemplo	**Estrutura**
63	
64	
65	
66	

Tabela 5.

Exemplo	**Estrutura**
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

75	
76	
77	
78	

Exemplo 3. Síntese de 1-(4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclo penta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) L-aspartato trihidroclorido.

[0178] 1-(4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) L-aspartato tricloridrato(E83 3HCl) foi preparado de acordo com o esquema sintético da Fig. 3.

[0179] *Preparação de 1-(tert-butil) 4-(2-((8S,9R,10S,11S, 13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil -3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclo penta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)(((9H-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)-L-aspartato (E79).*

[0180] A uma solução de dexametasona (E1) em CH_2Cl_2 anidro foram adicionados EDC, DMAP e (S)-3-((((9H-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)amino)-4-(*tert*-butoxi)-4-ácido oxobutanoico e a solução foi agitada sob N_2 durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi vertida em EtOAc/$NaHCO_3$ (sat) e extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna 0-5% MeOH/CH_2Cl_2 fornece puro 1-(*tert*-butil)4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-aspartato (E79, rendimento quantitativo).

[0181] *Preparação de (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)-4-ácido butanoico (E80).*

[0182] A uma solução de 1-(*tert*-butil) 4-(2-((8S,9R,10S,11S, 13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil -3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) (((9H-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)-L-aspartato (E79) em CH_2Cl_2 foi adicionado ácido trifluoroacético e a solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura da reação foi vertida em água DI e extraída com EtOAc para dar puro (S)-2-((((9H-

fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(2-((8S,9R,10S,11S, 13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil -3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)-4-ácido butanoico (E80, rendimento quantitativo).

[0183] *Preparação de 1-(4-((S)-3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil)4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-aspartato (E81).*

[0184] A uma solução de (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)amino)-4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)-4-ácido butanoico (E80) em piridina anidra foram adicionados EDC, DMAP e *tert*-butil (S)-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxopropil) carbamato (E3) e a solução foi agitada sob N_2 durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi vertida em EtOAc/$NaHCO_3$ (sat) e extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna 0-5% MeOH/CH_2Cl_2 fornece puro 1-(4-((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil) 4-(2-((8S,9R,10S, 11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-aspartato (E81, 64%).

[0185] *Preparação de 1-(4-((S)-3-((tert-butoxicarbonil) amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil)*

4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) L-aspartato (E82).

[0186] A uma solução de 1-(4-((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-aspartato (E81) em CH_2Cl_2 foram adicionados uma solução de dietilamina em CH_2Cl_2 e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A reação foi vertida em EtOAc/$NaHCO_3$ (sat) e extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna 0-5% MeOH/CH_2Cl_2 fornece puro 1-(4-((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil)4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta [a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) L-aspartato (E82, 82%).

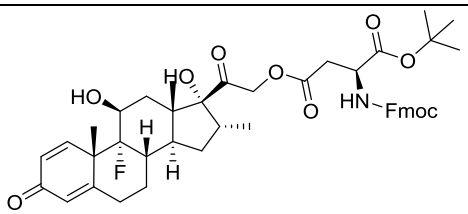
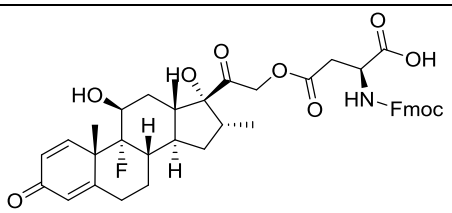
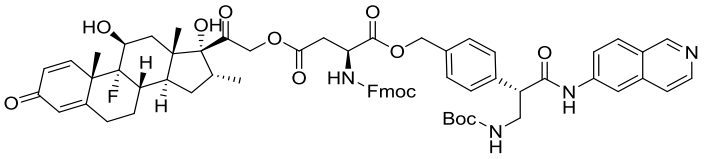
[0187] *Preparação de 1-(4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil)4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta [a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) L-aspartato (E83).*

[0188] A uma solução de 1-(4-((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il) benzil)4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11, 17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13, 14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-

oxoetil) L-aspartato (E82) em CH_2Cl_2 a solução de HCl 4M em dioxano foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente for 2 horas e então o precipitado foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 para isolar puro 1-(4-((S)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)benzil) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil) L-aspartato tricloridrato(E83 3HCl, rendimento quantitativo).

[0189] Usando compostos comercialmente disponíveis e procedimentos largamente estabelecidos em E2–E5 e substituindo os materiais inicialmente apropriados, E79–E86 (Tabela 6) foram feitos e E87–E89 (Tabela 7)) igualmente sintetizados.

Tabela 6.

Exemplo	**Estrutura**
79	
80	
81	

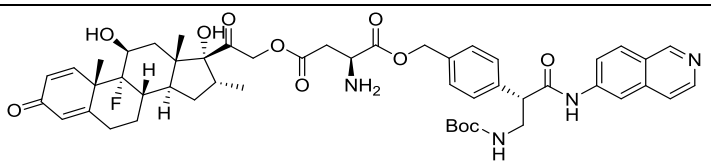
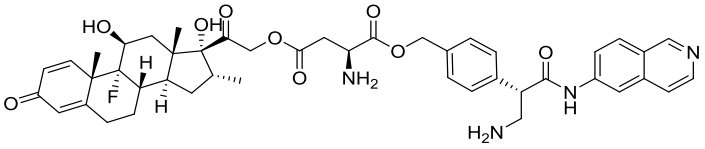
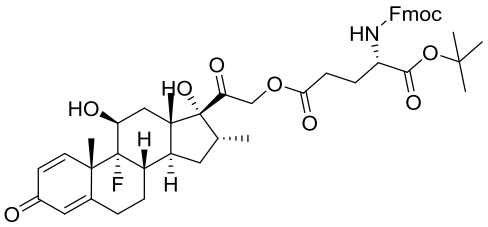
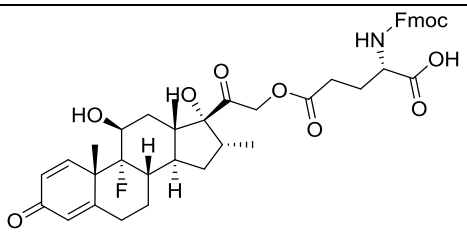
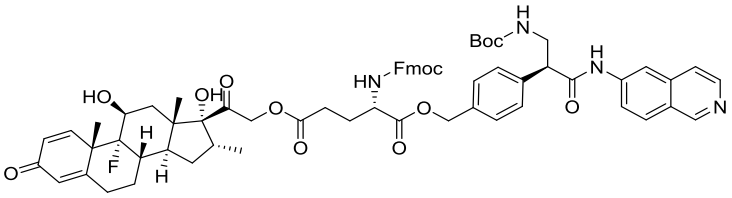
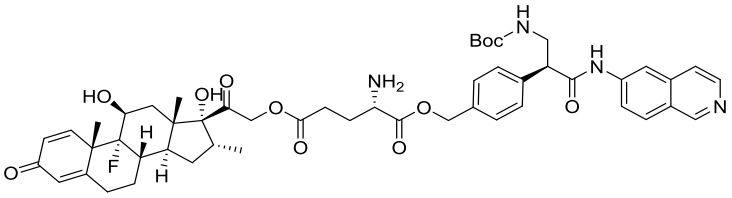
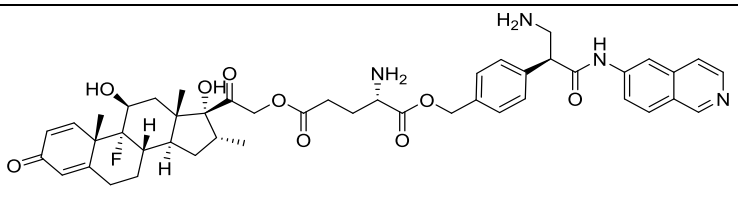
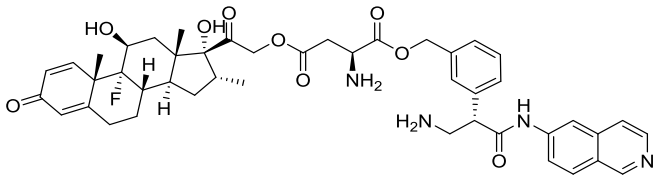
82	
83	
84	
85	
86	

Tabela 7.

Exemplo	**Estrutura**
87	
88	

89	

Exemplo 4. Síntese de 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta [a] fenantren-17-il)-2-oxoetil 3-((1R,2R)-2-(isoquinolin-6-ilcarbamoil) ciclopropil)benzoato.

[0190] 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil 3-((1R,2R)-2-(isoquinolin-6-ilcarbamoil) ciclopropil) benzoato (E90) foi preparado de acordo com o esquema sintético da Fig. 4.

[0191] A uma solução de dexametasona (E1) em piridina anidra foram adicionados EDC, DMAP e 3-((1R,2R)-2-(isoquinolin-6-ilcarbamoil)ciclopropil)ácido benzoico e a solução foi agitada sob N_2 durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi vertida em EtOAc/$NaHCO_3$ (sat) e extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna 0-5% MeOH/CH_2Cl_2 fornece puro 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil 3-((1R,2R)-2-(isoquinolin-6-ilcarbamoil)ciclopropil)benzoato (E90, 93%).

[0192] Usando compostos comercialmente disponíveis e procedimentos largamente estabelecidos em E2-E5 e

substituindo os materiais inicialmente apropriados, E90–E91 (Tabela 8) foram feitos e E92–E94 (Tabela 9) igualmente sintetizados.

Tabela 8.

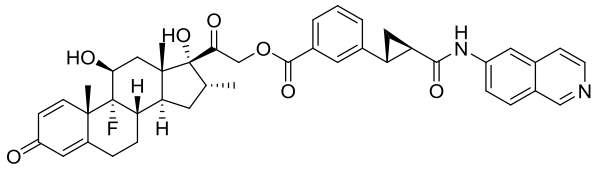
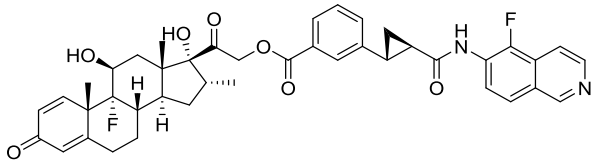
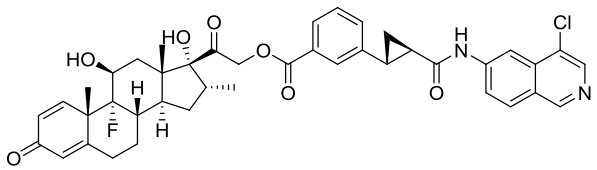
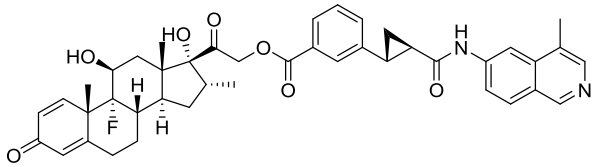
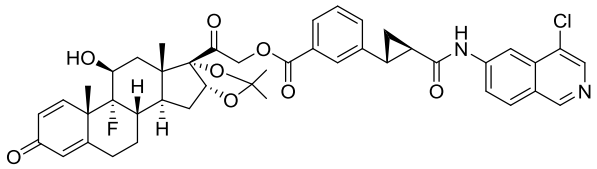
Exemplo	**Estrutura**
90	
91	

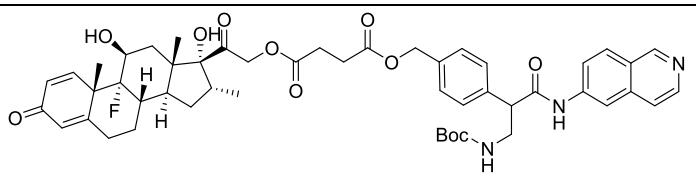
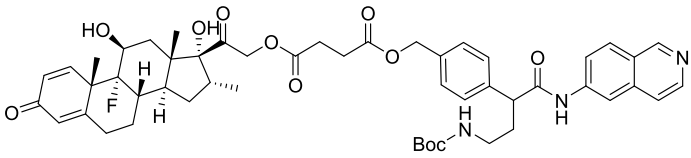
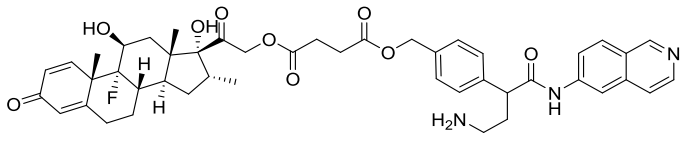
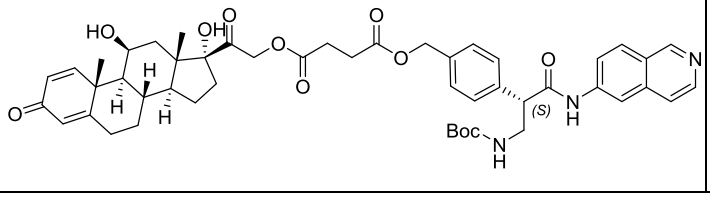
Tabela 9.

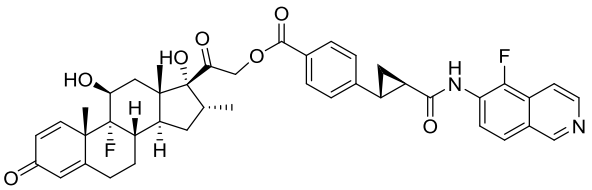
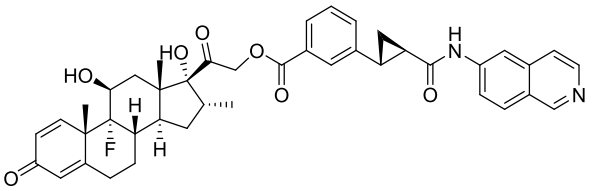
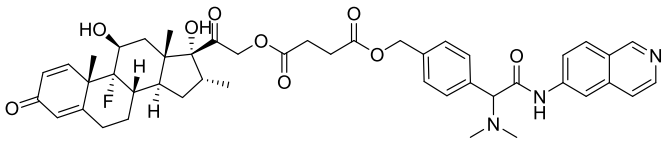
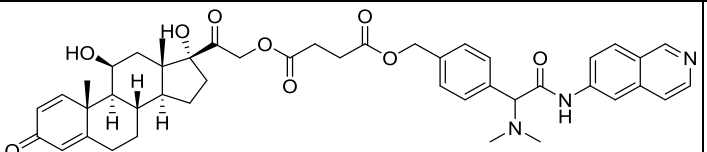
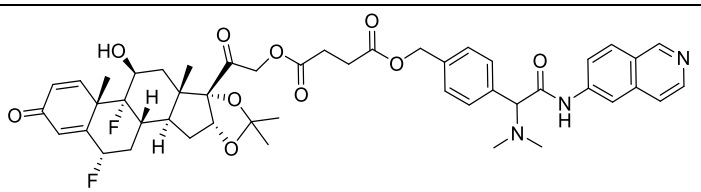
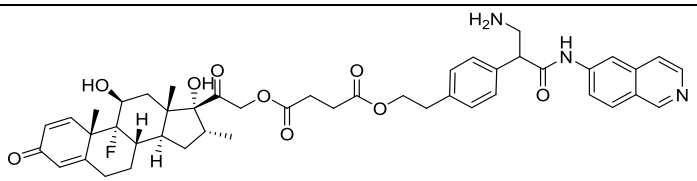
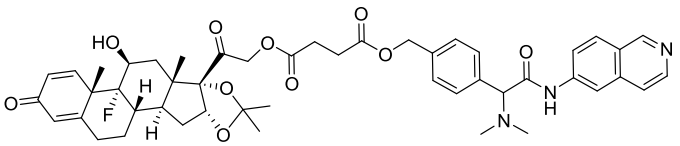
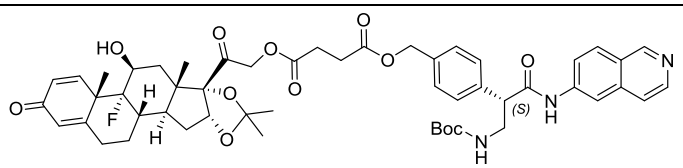
Exemplo	**Estrutura**
92	
93	
94	

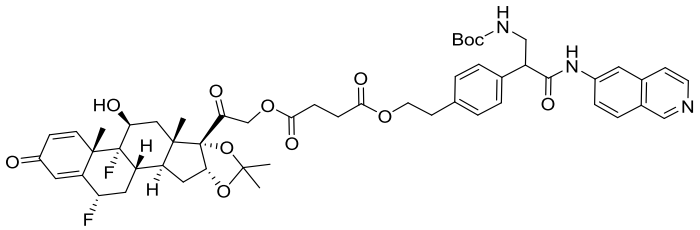
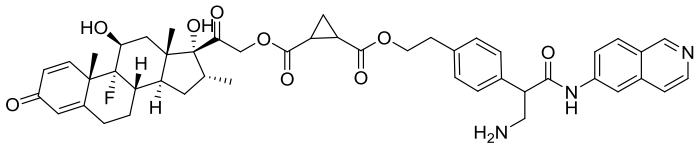
Exemplo 5. Comparação *In Vitro* do Efeito de Corticosteroides, uma ROCK quinase e Compostos da Invenção na Inibição de ROCK-1 quinase, ROCK-2 quinase, e TNF-α

[0193] O ensaio de TNFα quantifica o TNFα secretado de macrófagos murina imortalizados RAW264.7 como um indicador de inflamação. As células foram simultaneamente tratadas com LPS (como um indutor de inflamação) e uma titulação de moléculas de teste ou compostos de controle por 4 horas. Após o período de incubação, o meio foi colhido e testado por ELISA. ODs de amostras experimentais são ajustadas àquelas de uma curva padrão para extrapolar a concentração de TNFα. Os valores de IC50 foram calculados ajustando uma curva a valores experimentais com os controles como os limites superior e inferior da curva. Os compostos selecionados fornecidos aqui foram incluídos neste ensaio. Os resultados estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados de IC50 do ensaio de secreção de TNFα.

Exemplo	**Estrutura: Steroid-linker-AR**	**MW**	**IC_{50}**
Exemplo 4		896,02	230 nM
Exemplo 11		910,05	429 nM
Exemplo 12		809,93	90,5 nM
Exemplo 14		864,01	620,5 nM

Exemplo 91		724,80	102,5 nM
Exemplo 90		706,81	300 nM
Exemplo 20		809,93	144 nM
Exemplo 21		777,92	1650 nM
Exemplo 23		869,96	4,5 nM
Exemplo 26		809,93	227 nM
Exemplo 28		851,97	15,5 nM
Exemplo 29		938,06	71 nM

Exemplo 31		970,08	5465 nM
Exemplo 37		821,94	3100 nM

Exemplo 6. Atividade Quinase *In Vitro*

[0194] A inibição de várias quinases foi testada. Os resultados são resumidos na Tabela 11.

Tabela 10. Resultados de Ensaios com Quinase IC_{50} (nM).

Exemplo	**Sal**	**ROCK2**	**ROCK1**	**PKA**	**JAK1**	**JAK2**	**JAK3**	**TYK2**	**IKKb**
Exemplo 40	HCl	13	19	71	50000	38320	17730	50000	32886
Exemplo 25	HCl	17	25	138	50000	40871	21390	50000	38496
Exemplo 83	HCl	9	11	29	34675	22021	7729	50000	19151
Exemplo 66	HCl	26	36	117	50000	36241	43246	50000	50000
Exemplo 33	HCl	14	21	81	50000	42354	30082	50000	40091
Exemplo 27	HCl	13	29	317	50000	41673	11632	50000	46807
Exemplo 19	HCl	27	58	332	9574	13799	2573	50000	50000
Exemplo	**Sal**	**PKCh**	**PKCd**	**PKCe**	**AKT1**	**PTM**	**HTM**	**TOX**	**NFkB**
Exemplo 40	HCl	190	152	244	523	217	11	100000	28
Exemplo 25	HCl	173	225	1578	955	295	4.5	100000	39
Exemplo 83	HCl	51	56	154	95	43	25	100000	55
Exemplo 66	HCl	282	357	3614	1358	358	15	100000	55
Exemplo 33	HCl	145	142	1575	1243	75	4.0	55246	103
Exemplo 27	HCl	331	509	3455	2641	145	6	100000	1788
Exemplo 19	HCl	436	589	4163	2540	706	-	-	10000

Exemplo 7. Atividade de mieloperoxidase (MPO)

[0195] Camundongos machos adultos C57Bl6 foram injetados com 2ng de lipopolisacarídeo (LPS) por via intravítrea. Os camundongos foram então dosados com veículo, compostos ou tratamentos de controle (0,07% p/p, 0,02% p/p ou 0,007% p/p) nos tempos 0 e 6 horas após a injeção. O humor aquoso (AH) e o humor vítreo (VH) foram coletados 24 horas após a injeção de LPS e testados quanto à atividade de MPO por ELISA. Os dados são uma compilação de dois experimentos separados. A análise estatística foi realizada no prisma GraphPad usando uma comparação múltipla ANOVA de 1 via com teste de Dunn não corrigido. Os resultados são apresentados na Fig. 5 (humor aquoso) e na Fig. 6 (humor vítreo). Nas Fig. 5 e Fig. 6, Dex se refere a dexametasona, Composto A se refere a (S) -3-amino-2- (4- (hidroximetil) fenil) -N- (isoquinolina-6-il) propanamida, * se refere a p <0,05, e ** se refere a p <0,005. Os níveis de MPO correspondem aos níveis de infiltração de neutrófilos. No contexto de eventos inflamatórios não infecciosos, os neutrófilos causam níveis robustos de danos aos tecidos. Níveis mais baixos de MPO observados em resposta ao tratamento sugerem que a terapia tem um efeito antiinflamatório.

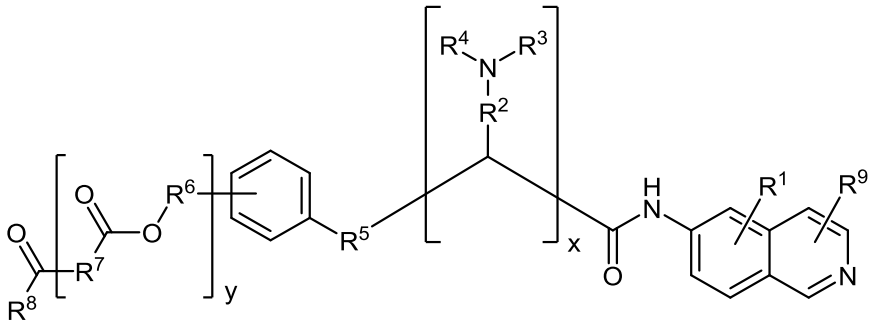
[0196] Quando as publicações e patentes são referidas ao longo desta divulgação, todas as patentes dos EUA citadas neste documento são incorporadas por meio deste por referência. Todas as percentagens, razões e proporções usadas aqui são percentuais em peso, a menos que especificado de outra forma.

[0197] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento geralmente têm o mesmo significado como comumente entendido por alguém com

habilidade comum na arte à qual a matéria da presente divulgação está relacionada. Geralmente, a nomenclatura e os procedimentos de laboratório usados aqui são aqueles comumente empregados por um versado na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula(Ia):



(Ia),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

caracterizado por:

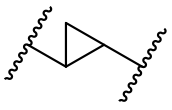
R^1 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio;

R^2 ser uma ligação, C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 ser H, —C_{1-6} alquil, ou —C_{1-6} haloalquil;

R^4 ser H, —C_{1-6} alquil, ou —C_{1-6} haloalquil;

R^5 ser uma ligação ou



;

R^6 ser C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 ser C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} aril, C_{6-10} haloaril, C_{3-8} cicloalquil, ou C_{3-8} halocicloalquil;

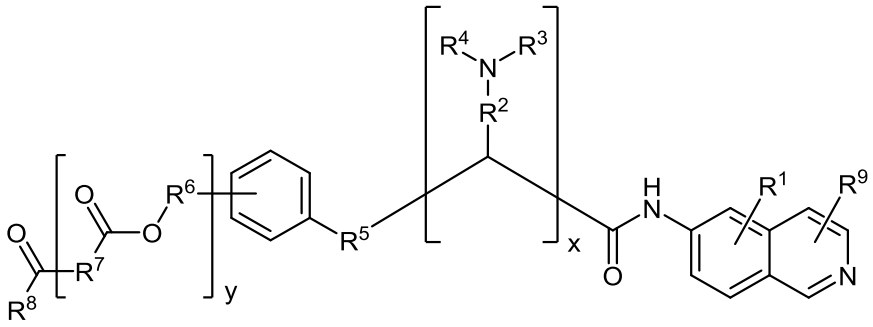
R^8 ser uma fração estereoide, onde R^8 e o carbonilto que lhe é anexo formam uma ligação éster;

R^9 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, halogênio, —CN, —(C_{1-10} alquileno)-CN, ou —(C_{1-10} alquileno)-OH;

x ser 0 ou 1; e

y ser 0 ou 1.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde o composto da Fórmula (Ia) é o Composto da Fórmula(I):



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

caracterizado por:

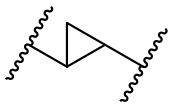
R^1 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio;

R^2 ser C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 ser H, —C_{1-6} alquil, ou —C_{1-6} haloalquil;

R^4 ser H, —C_{1-6} alquil, ou —C_{1-6} haloalquil;

R^5 ser uma ligação ou



;

R^6 ser C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 ser C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} aril, C_{6-10} haloaril, C_{3-8} cicloalquil, ou C_{3-8} halocicloalquil;

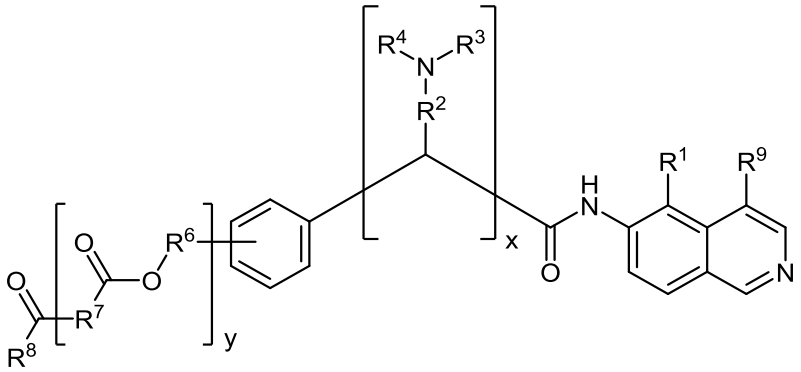
R^8 ser uma fração estereoide, onde R^8 e o carbonilto que lhe é anexo formam uma ligação éster;

R^9 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio;

x ser 0 ou 1; e

y ser 0 ou 1.

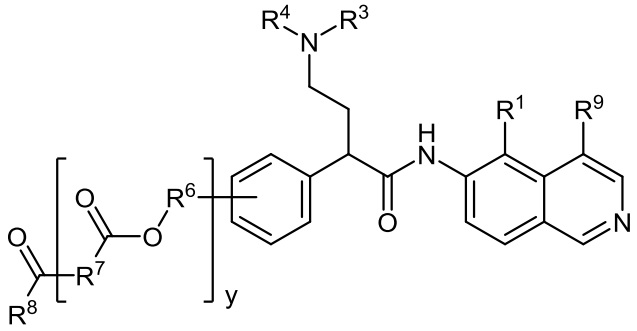
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (II):



(II),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

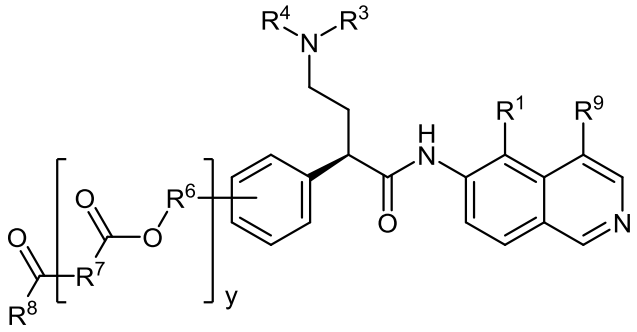
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (V):



(V),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

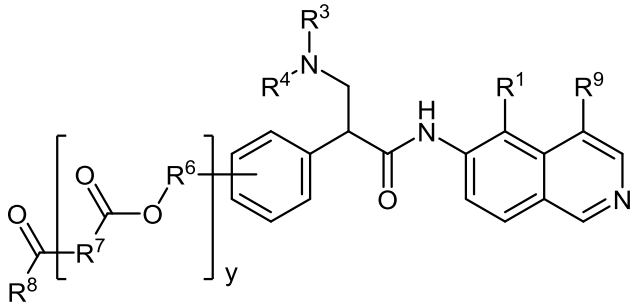
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (VI):



(VI),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

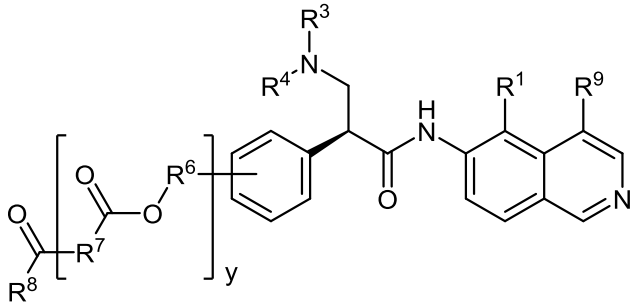
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (VII):



(VII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

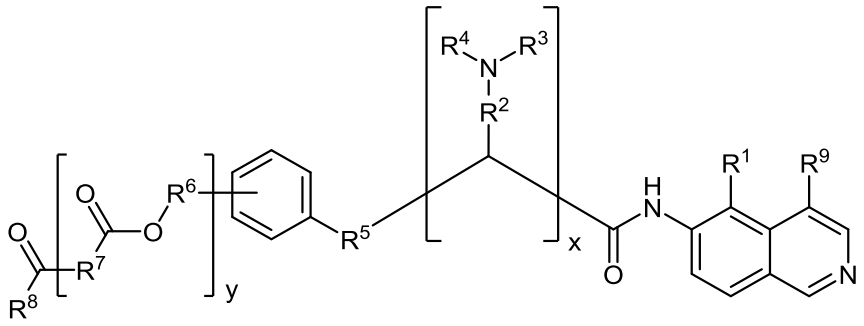
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (VIII):



(VIII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

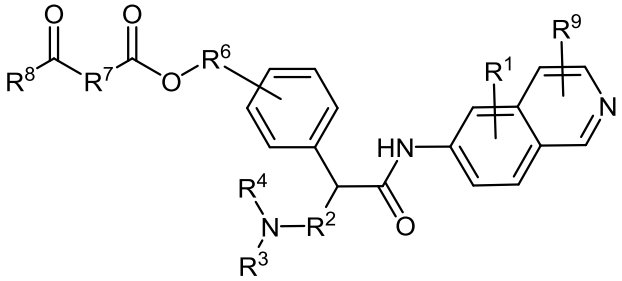
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (IX):



(IX),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

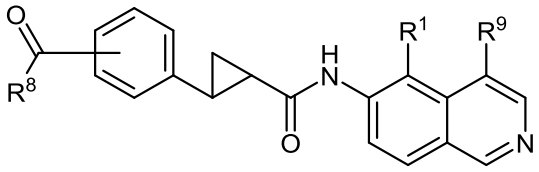
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (X):



(X),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

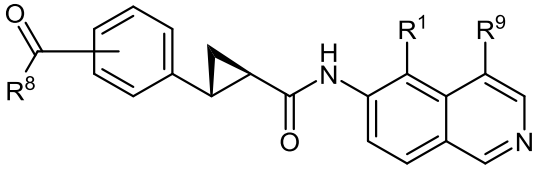
10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (III):



(III),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

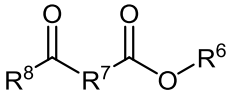
11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a Fórmula (I) ser a Fórmula (IV):



(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

12. Composto da Fórmula(XI):



(XI),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

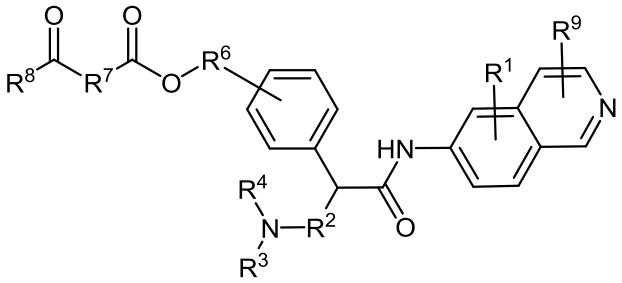
caracterizado por:

R^6 ser H, C_{1-6} haloalquilou C_{1-6} alquil;

R^7 ser C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por $—NH_2$, C_{6-10} aril, C_{6-10} haloaril, C_{3-8} cicloalquil, ou C_{3-8} halocicloalquil; e

R^8 ser uma fração estereoide, onde R^8 e o carbonilto que lhe é anexo formam uma ligação éster.

13. Composto da Fórmula(XIIa):



(XIIa),

ou um salfarmaceuticamente aceitável do mesmo;

caracterizado por:

R^1 ser H, $—C_{1-3}$ alquil, $—C_{1-3}$ haloalquil, ou halogênio;

R^2 ser uma ligação, C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 ser um grupo protetor ácido-lábil;

R^4 ser H, $—C_{1-6}$ alquil, ou $—C_{1-6}$ haloalquil;

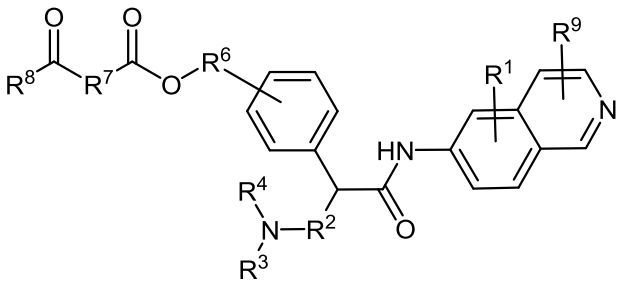
R^6 ser C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 ser C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por $—NH_2$, C_{6-10} aril, C_{6-10} haloaril, C_{3-8} cicloalquil, ou C_{3-8} halocicloalquil;

R^8 ser uma fração estereoide, onde R^8 e o carbonilto que lhe é anexo formam uma ligação éster; e

R^9 ser H, $—C_{1-3}$ alquil, $—C_{1-3}$ haloalquil, halogênio, —CN, $—(C_{1-10}$ alquileno)-CN, ou $—(C_{1-10}$ alquileno)-OH.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, onde o composto da Fórmula (XIIa) é o Composto da Fórmula(XII):



(XII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

caracterizado por:

R^1 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio;

R^2 ser C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 ser um grupo protetor ácido-lábil;

R^4 ser H, —C_{1-6} alquil, ou —C_{1-6} haloalquil;

R^6 ser C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 ser C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} aril, C_{6-10} haloaril, C_{3-8} cicloalquil, ou C_{3-8} halocicloalquil;

R^8 ser uma fração estereoide, onde R^8 e o carbonilto que lhe é anexo formam uma ligação éster; e

R^9 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por: R^3, junto com o nitrogênio ao qual está ligado, formar um carbamato.

16. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por: R^3 ser —C(O)O-C_{1-6} alquil, —C(O)O-C_{1-6} haloalquil, —C(O)O-benzil, ou —C(O)O-halobenzil.

17. Composto de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por: R^6 ser H, C_4 haloalquilou C_4 alquil.

18. Composto de acordo com as reivindicações 1, 3, 8, ou 9, caracterizado por:

R^1 ser H, metil, F, Cl, Br, ou I;

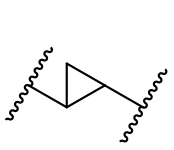
R^2 ser C_{1-3} alquileno;

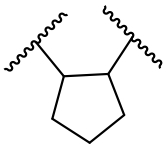
R^3 ser H ou —C_{1-6} alquil;

R^4 ser H ou —C_{1-6} alquil;

R^6 ser C_{1-6} alquileno;

R^7 ser C_{1-10} alquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, fenileno,



, ou  ; e

R^9 ser H, metil, F, Cl, Br, ou I.

19. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–11 ou 13, caracterizado por R^1 ser H, metil, F, ou Cl, e R^9 ser H, metil, F, ou Cl.

20. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–11 ou 13, caracterizado por R^1 ser H ou F, e R^9 ser H.

21. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–11 ou 13, caracterizado por:

R^1 ser H, e R^9 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio; ou

R^1 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio, e R^9 ser H.

22. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–11 ou 13, caracterizado por:

R^1 ser H, e R^9 ser —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio; ou

R^1 ser —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio, e R^9 ser H.

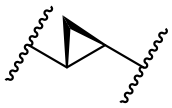
23. Composto de acordo com as reivindicações 1, 3, 8, 9, ou 13, caracterizado por R^2 ser metileno ou etileno.

24. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–9, caracterizado por R^3 e R^4 serem H.

25. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–9, caracterizado por R^3 e R^4 serem H, metil, ou etil.

26. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–9, caracterizado por R^3 e R^4 serem, independentemente, H, metil, ou etil.

27. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 8, caracterizado por R^5 ser

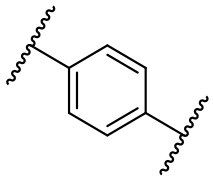


.

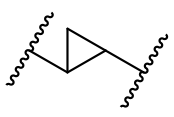
28. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–9, ou 13, caracterizado por R^6 ser C_{1-3} alquileno.

29. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1–9, 12, ou 13, caracterizado por R^7 ser C_{1-3} alquileno, C_{1-3} alquileno substituído por —NH_2, fenileno, ou C_{3-6} cicloalquil.

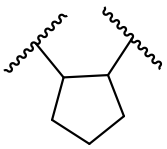
30. Composto de acordo com uma das reivindicações 1–9, 12, ou 13, caracterizado por R^7 ser C_{1-3} alquileno, C_{1-3} alquileno substituído por —NH_2,



,



, ou

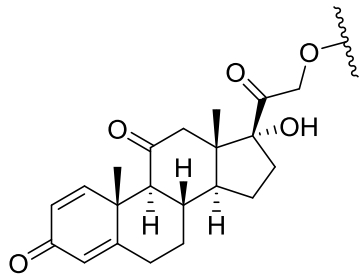
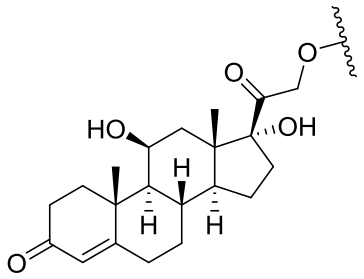
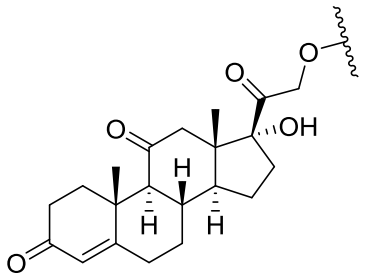
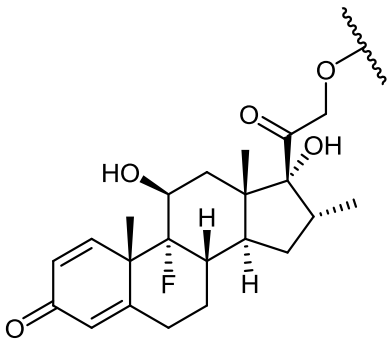
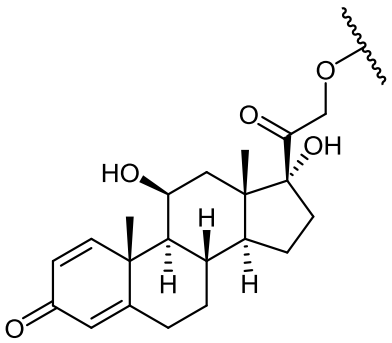
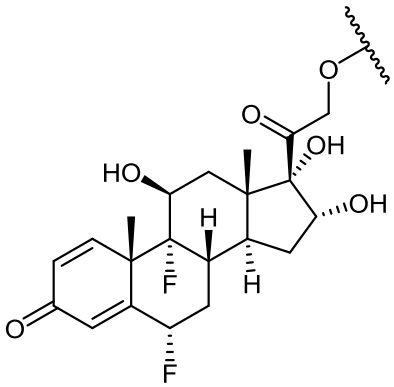
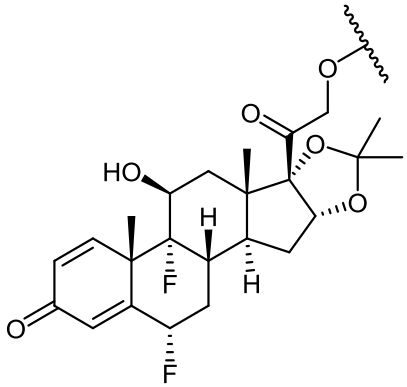


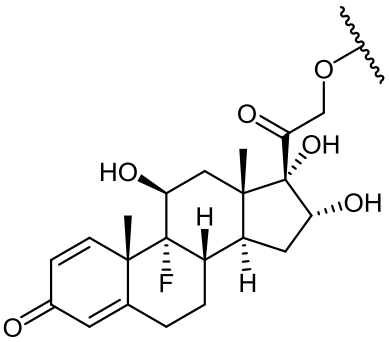
.

31. Composto de acordo com uma das reivindicações 1-9, ou 13, caracterizado por R^6 e R^7 serem, independentemente, metileno ou etileno.

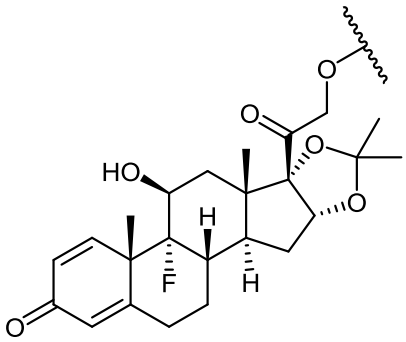
32. Composto de acordo com uma das reivindicações 1-13, caracterizado por R^8 ser dexametasonil, prednisolonil, fluocinolonil, ou triamcinolonil.

33. Composto de acordo com uma das reivindicações 1-13, caracterizado por R^8 ser


,

,

,

,

,

,

,

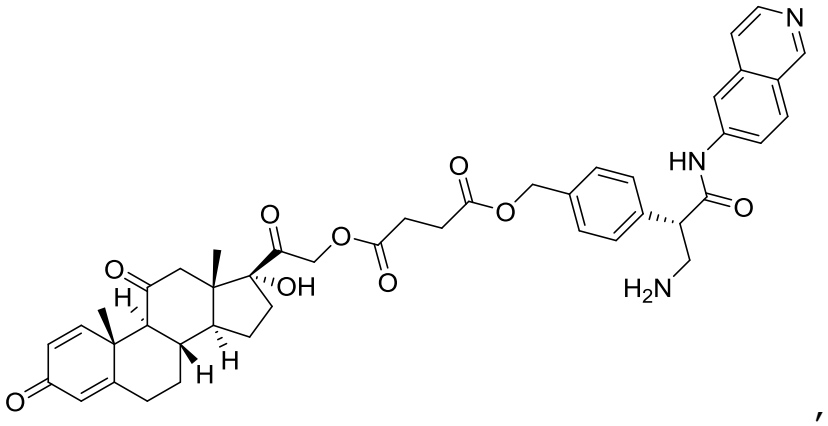


, ou

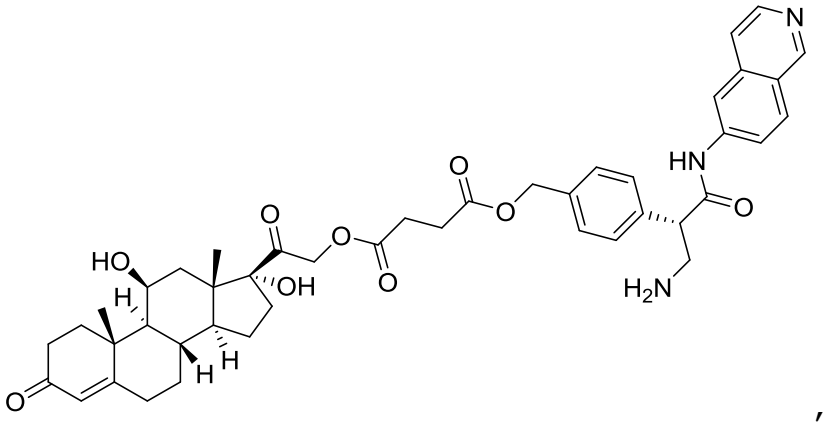


.

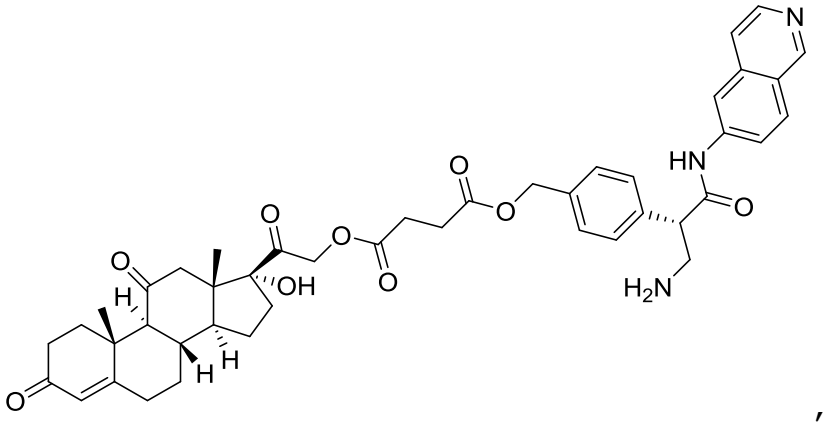
34. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser

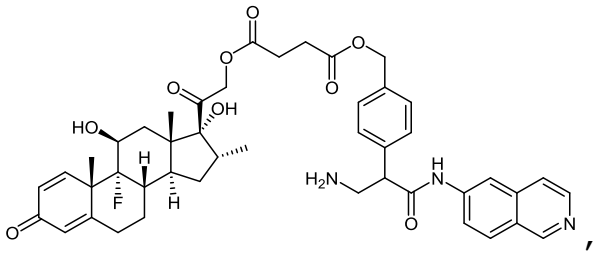


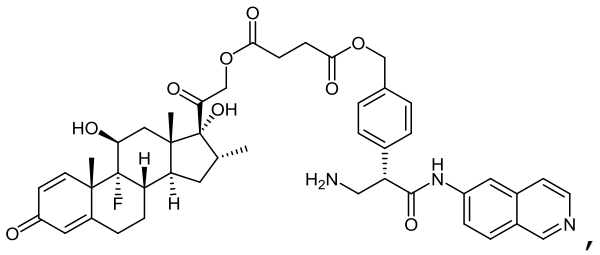
,

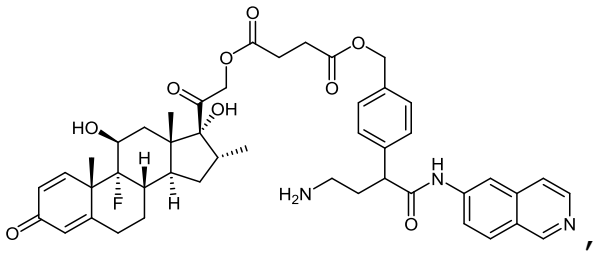


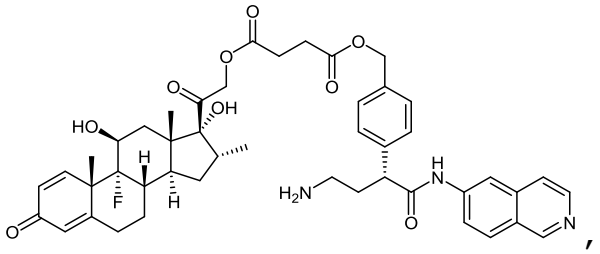
,

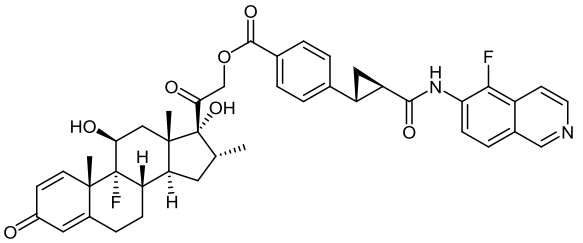

,


,

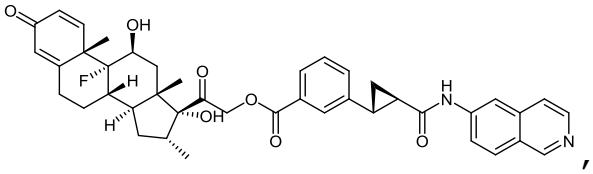

,


,

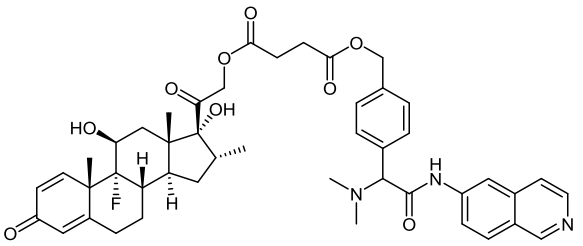

,



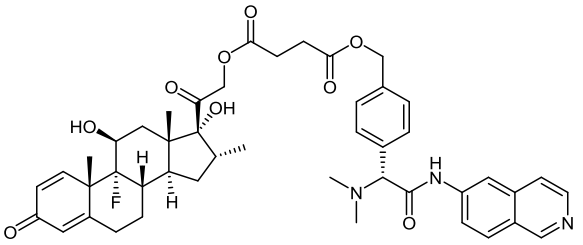
,



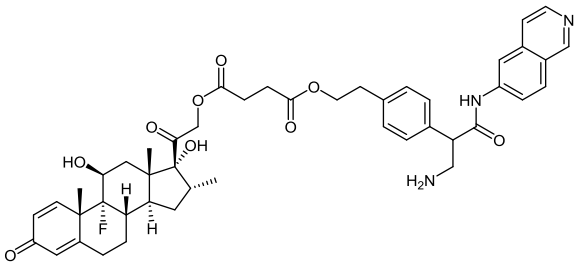
,



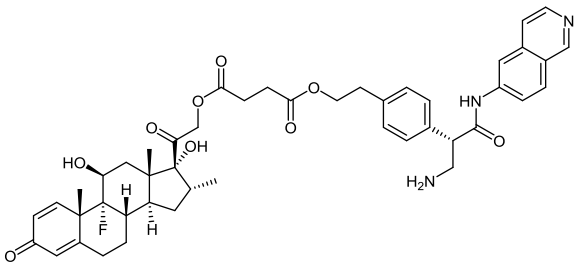
,



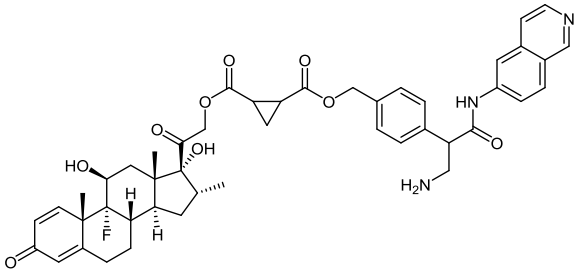
,



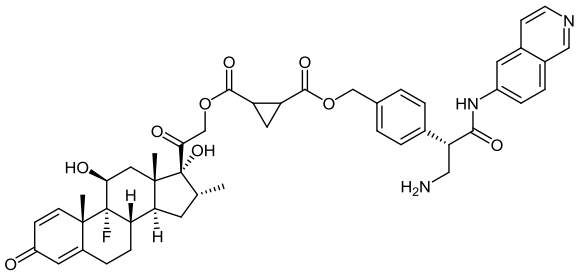
,



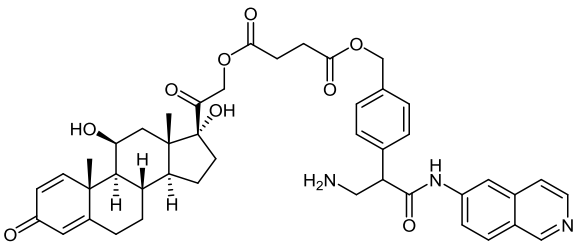
,



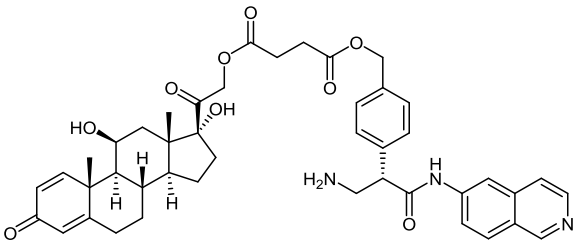
,



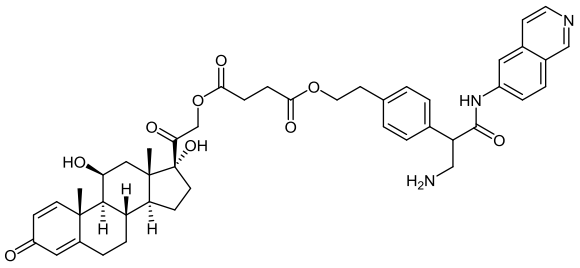
,

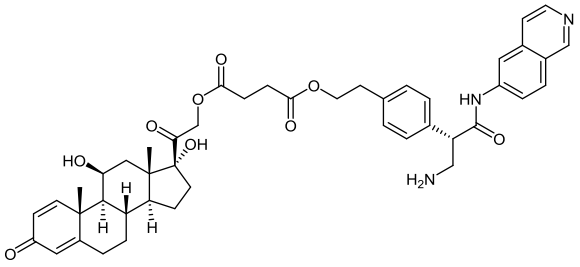


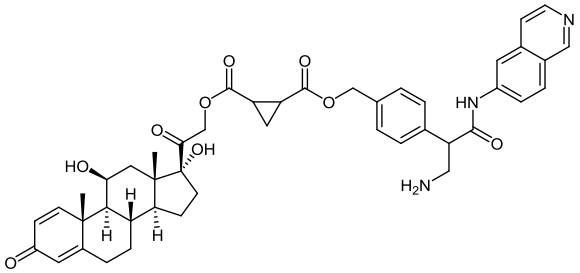
,

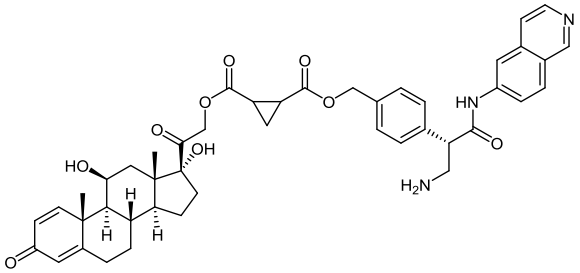


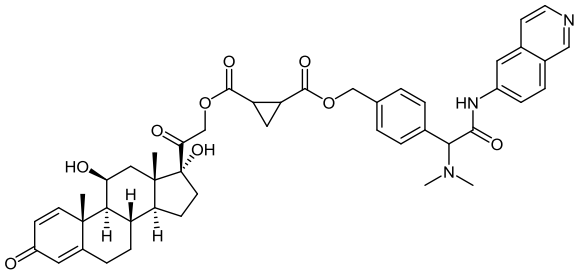
,

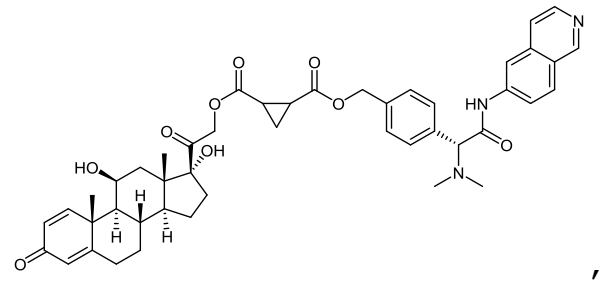

,


,

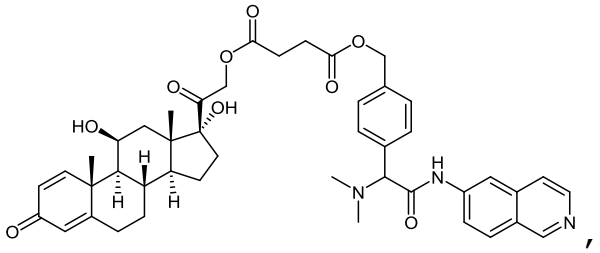

,


,

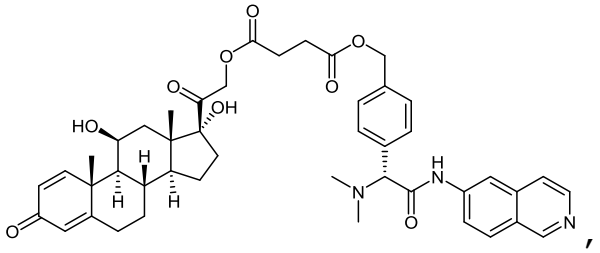

,



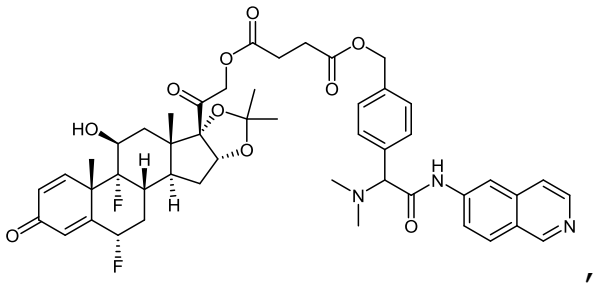
,



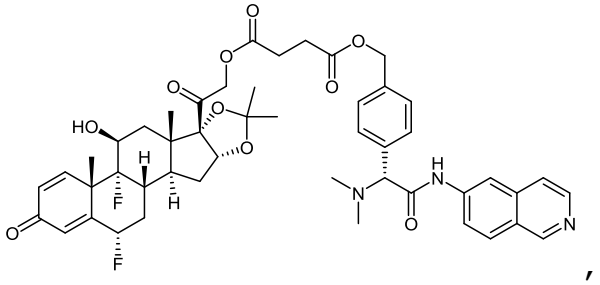
,



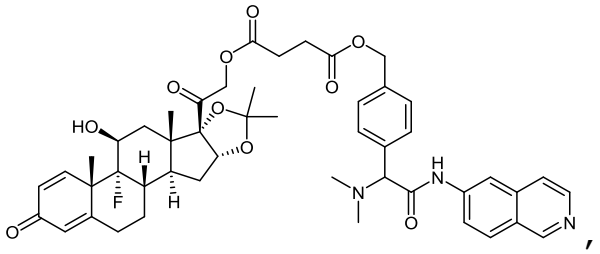
,

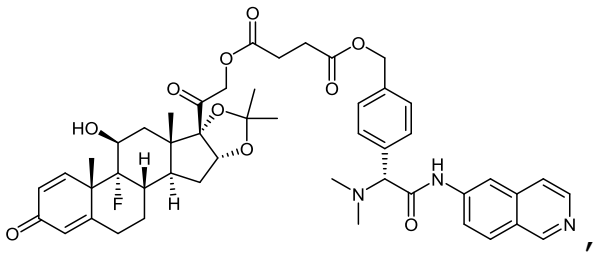


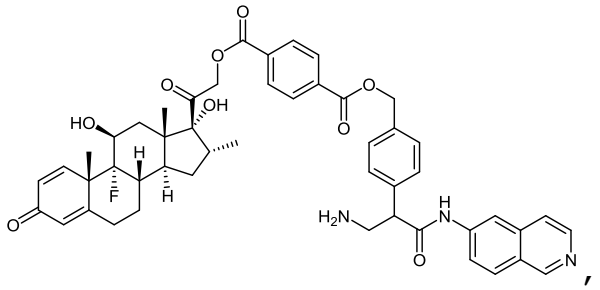
,

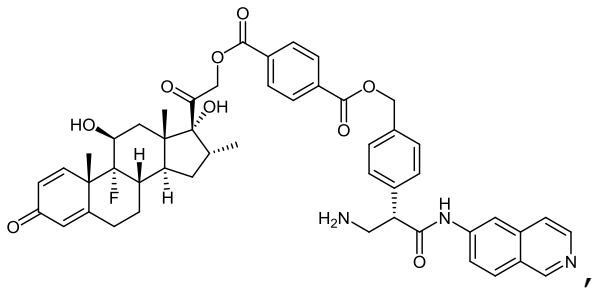


,


,


,


,


,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

35. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto da Fórmula (Ia) ser o Composto da Fórmula(IXa):

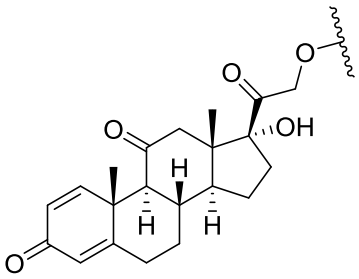
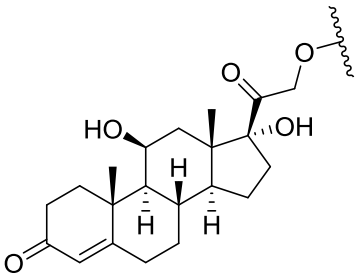
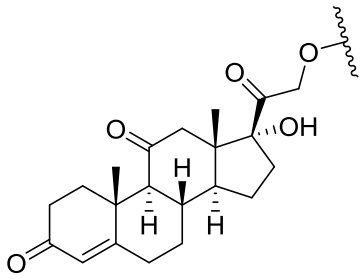
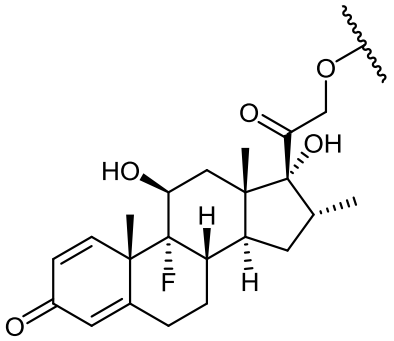
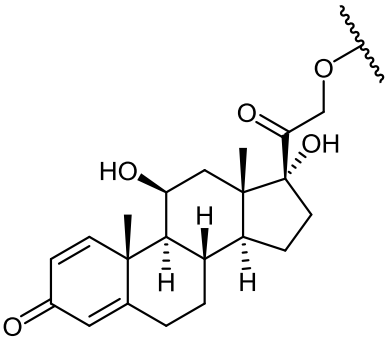
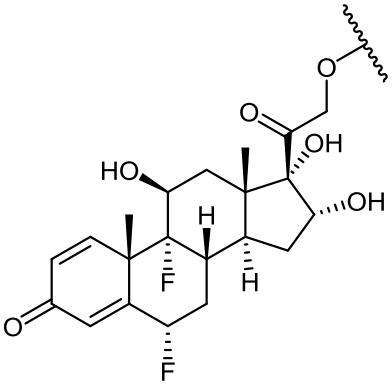
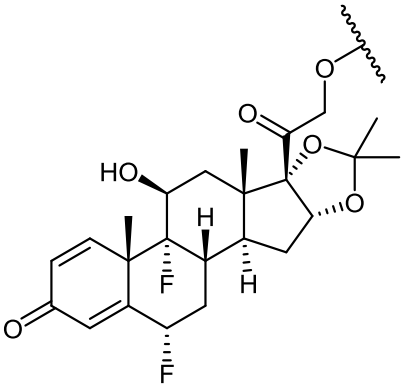
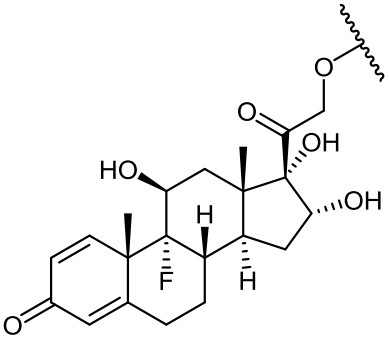
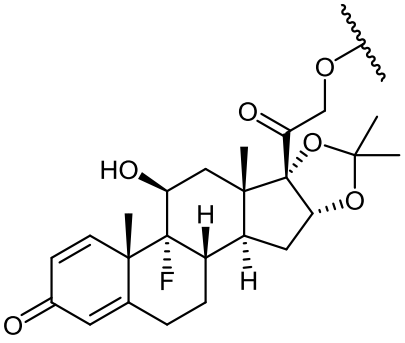
$R^8–R^{10}–R^{11}$

(IXa)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

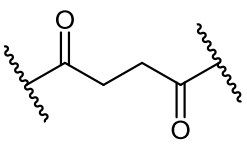
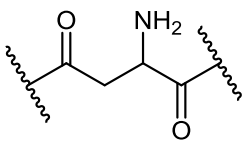
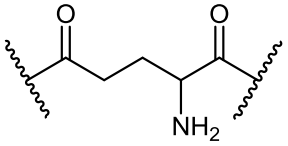
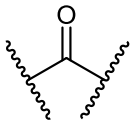
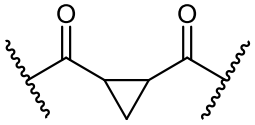
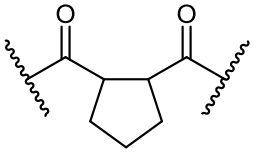
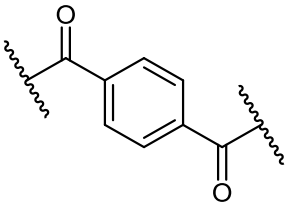
caracterizado por:

R^8 ser

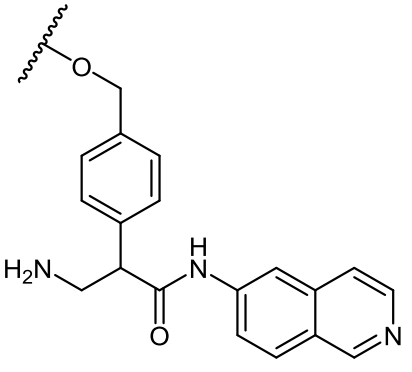
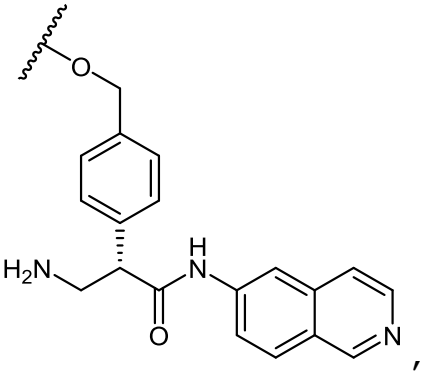
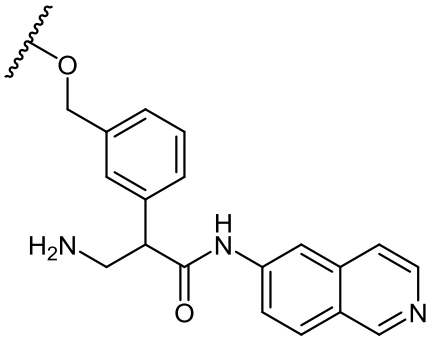
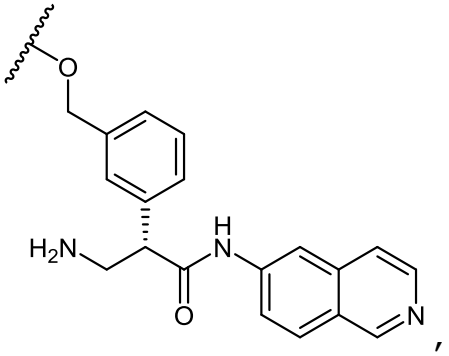
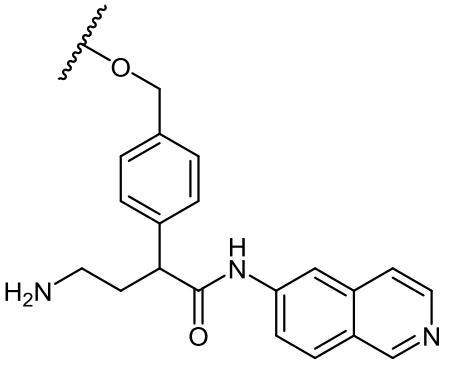
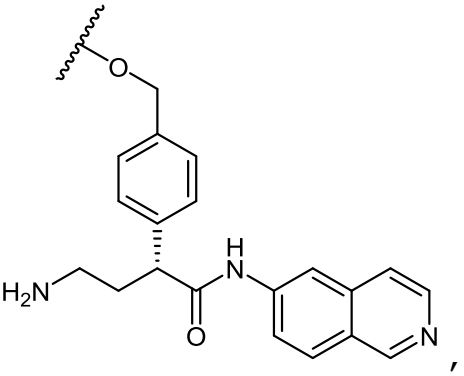










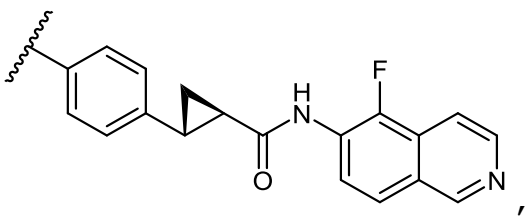
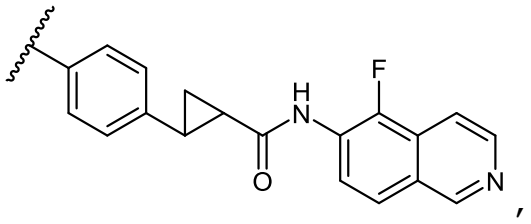
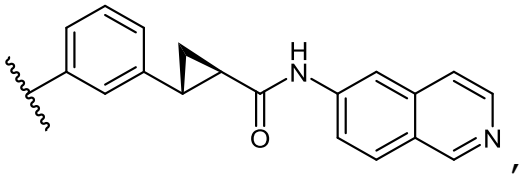
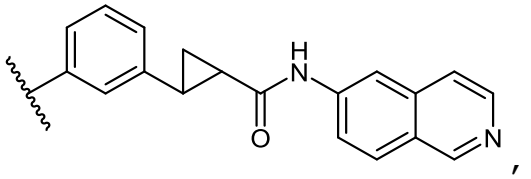
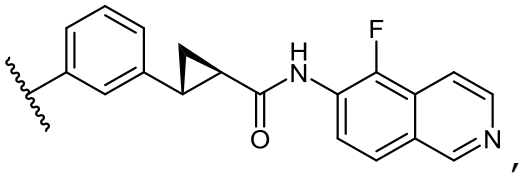
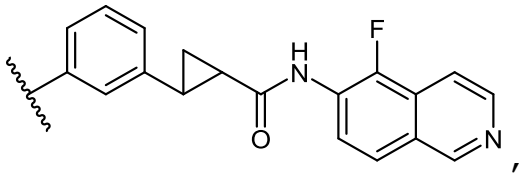
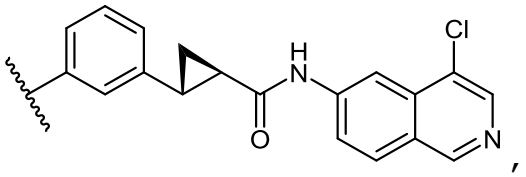
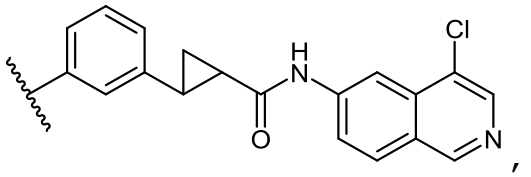
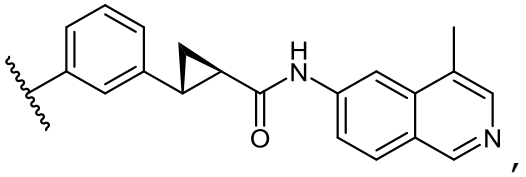
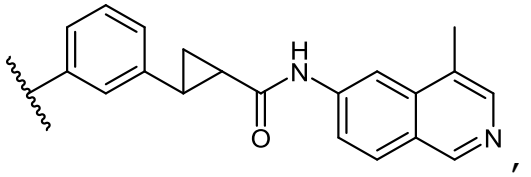
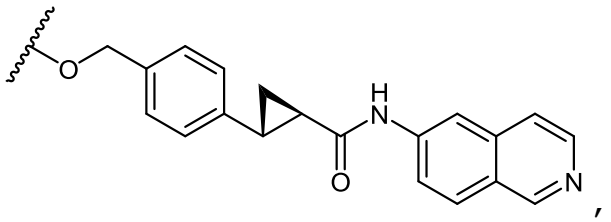
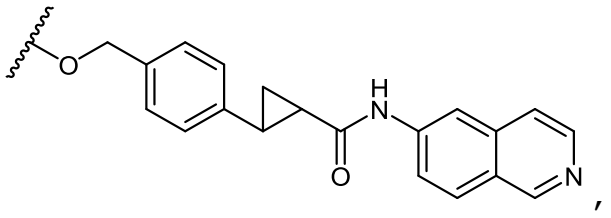
, ou ;

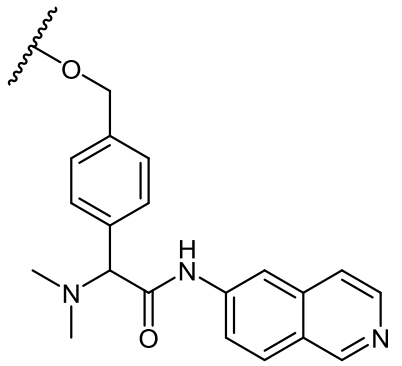
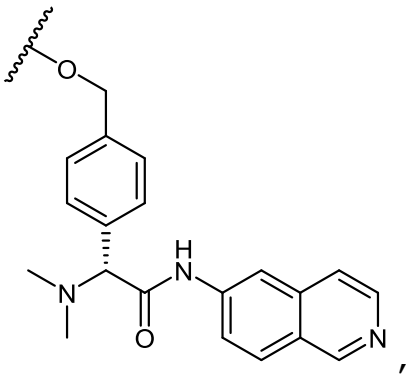
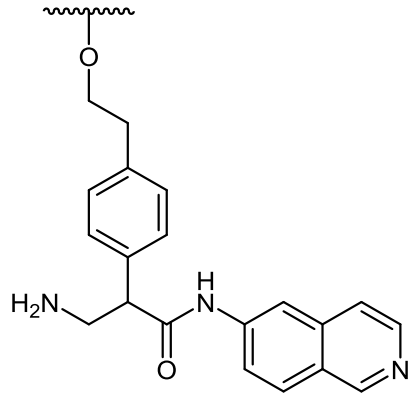
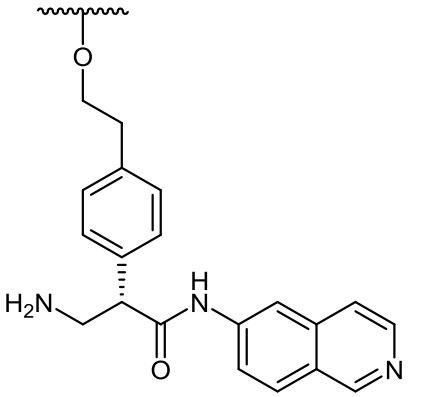
R^{10} ser


,

,

,

,

,

, ou

; e

R^{11} ser

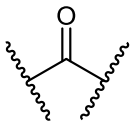

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

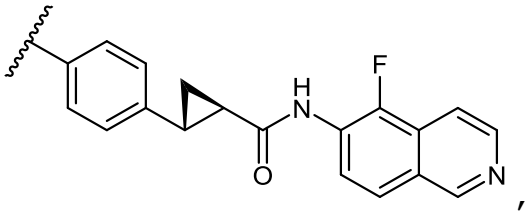
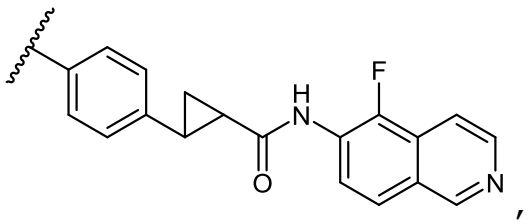
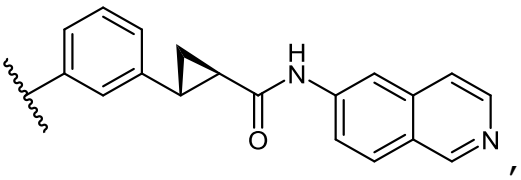
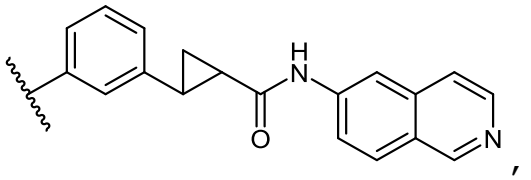

,

,

, ou

.

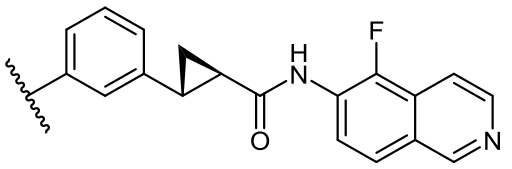
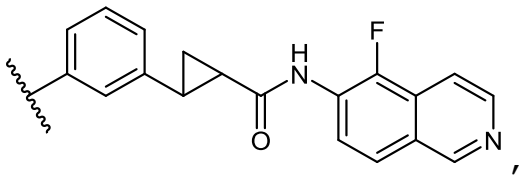
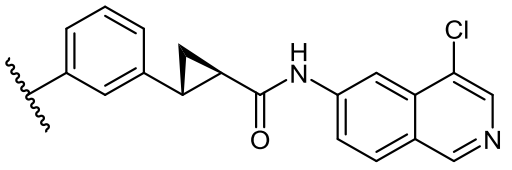
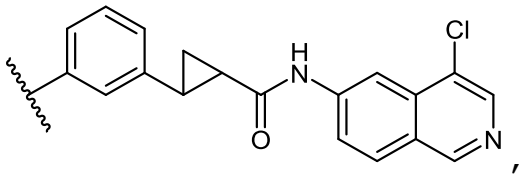
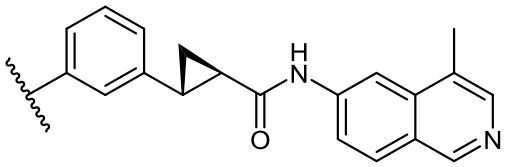
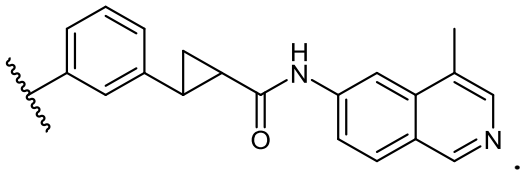
36. Composto de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por:

R^{10} ser


; e

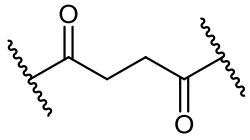
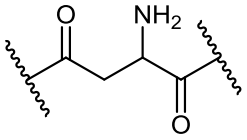
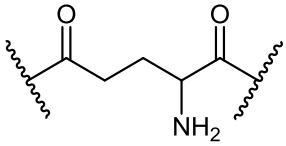
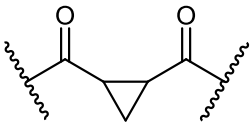
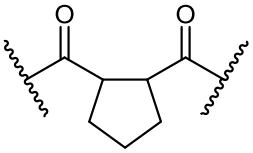
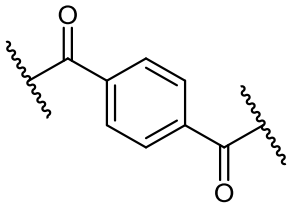
R^{11} ser


,

,

,

,

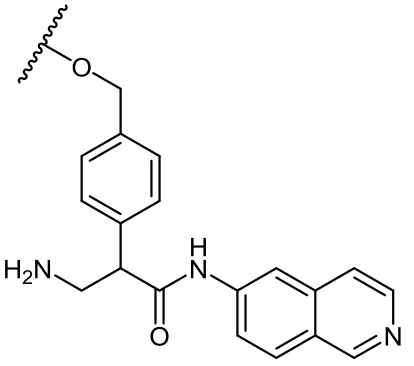
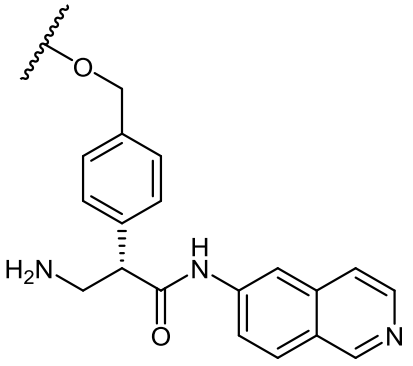
37. Composto de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por:

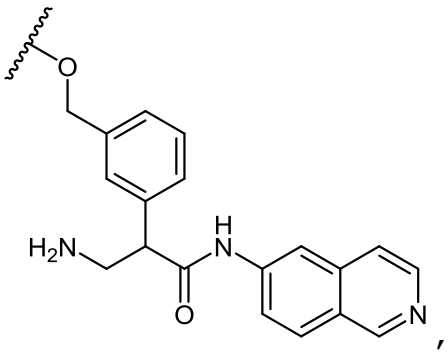
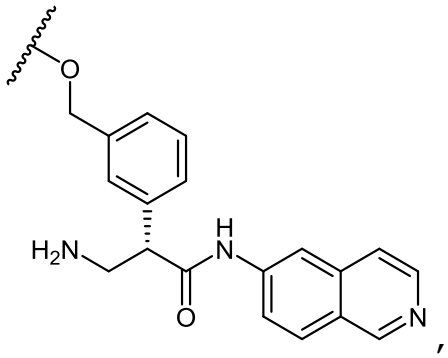
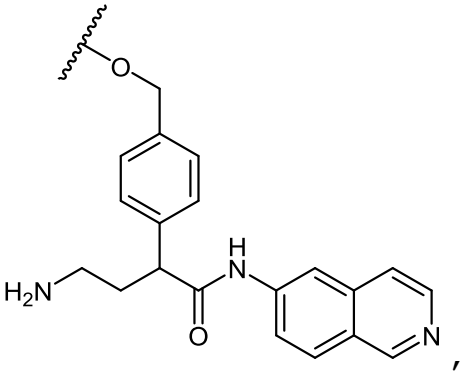
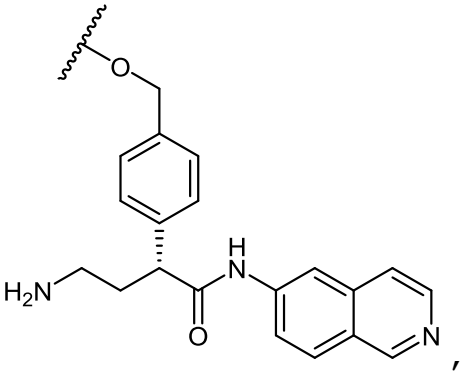
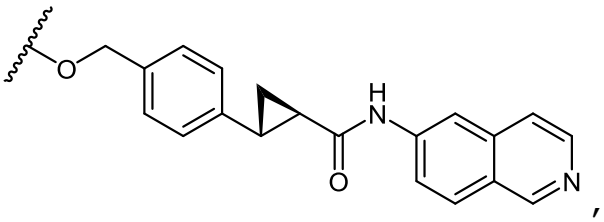
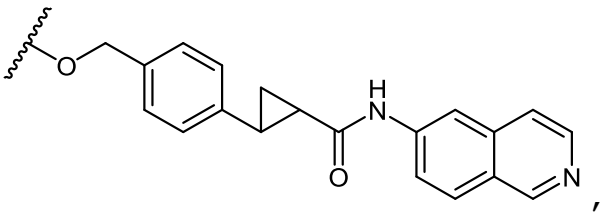
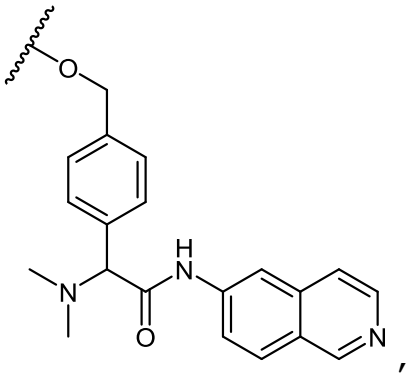
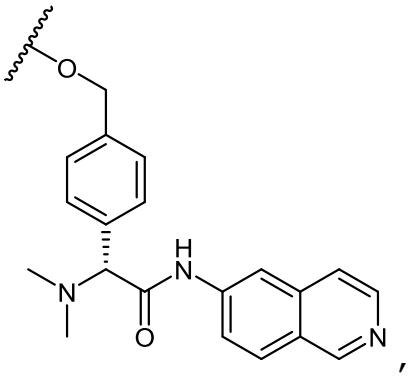
R^{10} ser

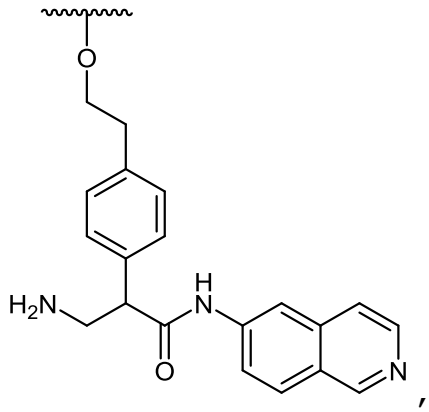







; e

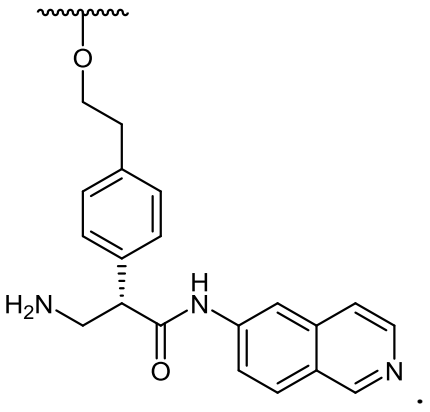
R^{11} ser


,

,

,

,

,

,

,

,



, ou



.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-31, caracterizado por:

a fração esteroidal ser uma fração corticosteroidil, uma fração glucocorticoidil ou uma fração mineralocorticoidil.

39. Composição, caracterizada por compreender o composto de acordo com qualquer das reivindicações 1–11 ou 34–38.

40. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender o de acordo com qualquer das reivindicações 1–11 ou 34–38, e um portador farmaceuticamente aceitável.

41. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento de uma doença ou distúrbio ocular.

42. Uso do composto de acordo com a reivindicação 41 caracterizado por:

a doença ou distúrbio ocular compreender glaucoma, doença ou distúrbio neurodegenerativo ocular, olho seco, hipertensão ocular, doença ou distúrbio inflamatório ocular, ou uma combinação dos mesmos.

43. Uso do composto de acordo com a reivindicação 42 caracterizado por:

a doença ou distúrbio inflamatório ocular compreender uveíte, uma úlcera de córnea, endoftalmite, uma doença autoimune da córnea ou da superfície ocular, uma manifestação oftálmica de doença por HIV, ou uma combinação dos mesmos.

44. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento para reduzir a pressão intraocular num olho de um paciente em necessidade.

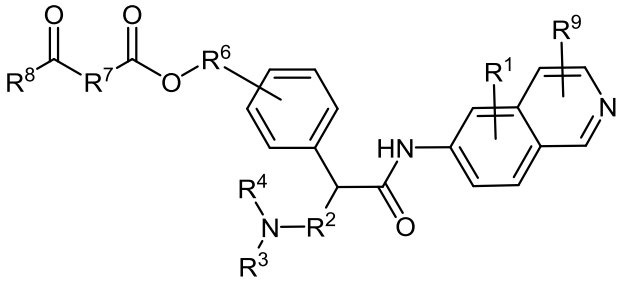
45. Uso do composto de acordo com a reivindicação 44 caracterizado por:

a doença ou distúrbio inflamatório ocular compreender sofrimento por de glaucoma ou hipertensão ocular.

46. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento para modular a atividade quinase numa célula.

47. Método de preparação do composto da Fórmula(Xa):



(Xa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

caracterizado por:

R^1 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, ou halogênio;

R^2 ser uma ligação, C_{1-3} alquileno ou C_{1-3} haloalquileno;

R^3 ser H, —C_{1-6} alquil, ou —C_{1-6} haloalquil;

R^4 ser H;

R^6 ser C_{1-6} alquileno ou C_{1-6} haloalquileno;

R^7 ser C_{1-10} alquileno, C_{1-10} haloalquileno, C_{1-10} alquileno substituído por —NH_2, C_{6-10} aril, C_{6-10} haloaril, C_{3-8} cicloalquil, ou C_{3-8} halocicloalquil;

R^8 ser uma fração estereoide, R^8 e o carbonilto que lhe é anexo formando uma ligação éster; e

R^9 ser H, —C_{1-3} alquil, —C_{1-3} haloalquil, halogênio, —CN, —(C_{1-10} alquileno)-CN, ou —(C_{1-10} alquileno)-OH;

compreendendo contactar o composto de acordo com a reivindicação 13 com um ácido tal que o composto da Fórmula (X) seja formado.

48. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento de uma doença ou distúrbio inflamatório ocular.

49. Uso do composto de acordo com a reivindicação 48 caracterizado por:

a doença ou distúrbio inflamatório ocular compreender uveíte, uma úlcera de córnea, endoftalmite, uma doença autoimune da córnea ou da superfície ocular, uma manifestação oftálmica de doença por HIV, ou uma combinação dos mesmos.

50. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento para reduzir a pressão intraocular num olho.

51. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento para prevenir o aumento da pressão intraocular no olho de um paciente.

52. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento para modular a pressão intraocular num olho.

53. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para prevenir o aumento deletério da pressão intraocular no olho de um paciente.

54. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento para modular a pressão intraocular no olho de um paciente.

55. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento da hipertensão ocular de um paciente.

56. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para tratamento para reduzir a hipertensão ocular de um paciente.

57. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para reduzir a progressão do aumento da hipertensão ocular de um paciente.

58. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para reduzir a progressão do aumento da pressão intraocular de um paciente.

59. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para induzir a transrepressão de pelo menos um fator de transcrição pró-inflamatório de um paciente.

60. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para de glicocorticóide de um paciente.

61. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para induzir a transrepressão de pelo menos um fator de transcrição pró-inflamatório e para reduzir a transrepressão de pelo menos um elemento de resposta de um paciente.

62. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para reduzir pelo menos um efeito colateral negativo de um esteróide como uma terapia ocular de um paciente.

63. Uso do composto de qualquer dos compostos das reivindicações 1-11 ou 34-38 caracterizado por:

visar o preparo de um medicamento para manter a pressão intraocular em ou abaixo de 21 mmHg de um paciente.

64. Uso do medicamento de acordo com qualquer das reivindicações 41-46 ou 48-63 caracterizado por:

o esteroide ser um corticosteroide.

65. Uso do medicamento de acordo com qualquer das reivindicações 41-46 ou 48-63 caracterizado por:

o esteroide ser um glocucorticoide.

66. Uso do medicamento de acordo com qualquer das reivindicações 41-46 ou 48-63 caracterizado por:

o esteroide ser um mineralocorticoide.

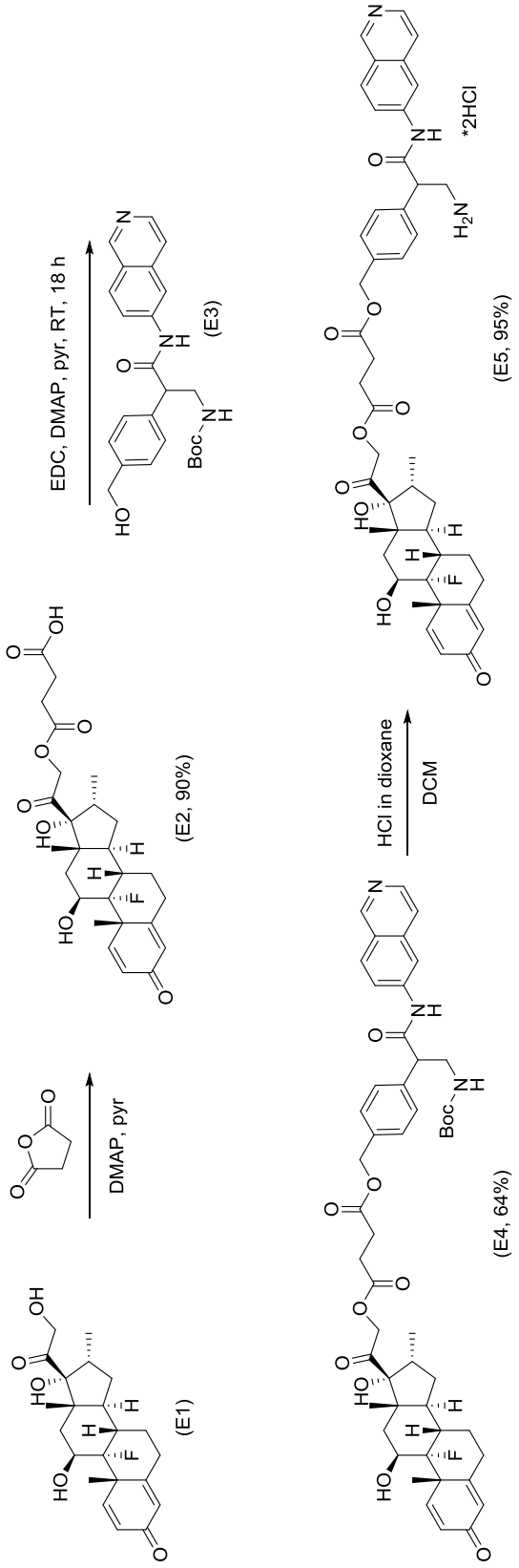

(E1)
DMAP, pyr
(E2, 90%)
EDC, DMAP, pyr, RT, 18 h
(E3)
(E4, 64%)
HCl in dioxane
DCM
(E5, 95%)
*2HCl

FIGURA 1

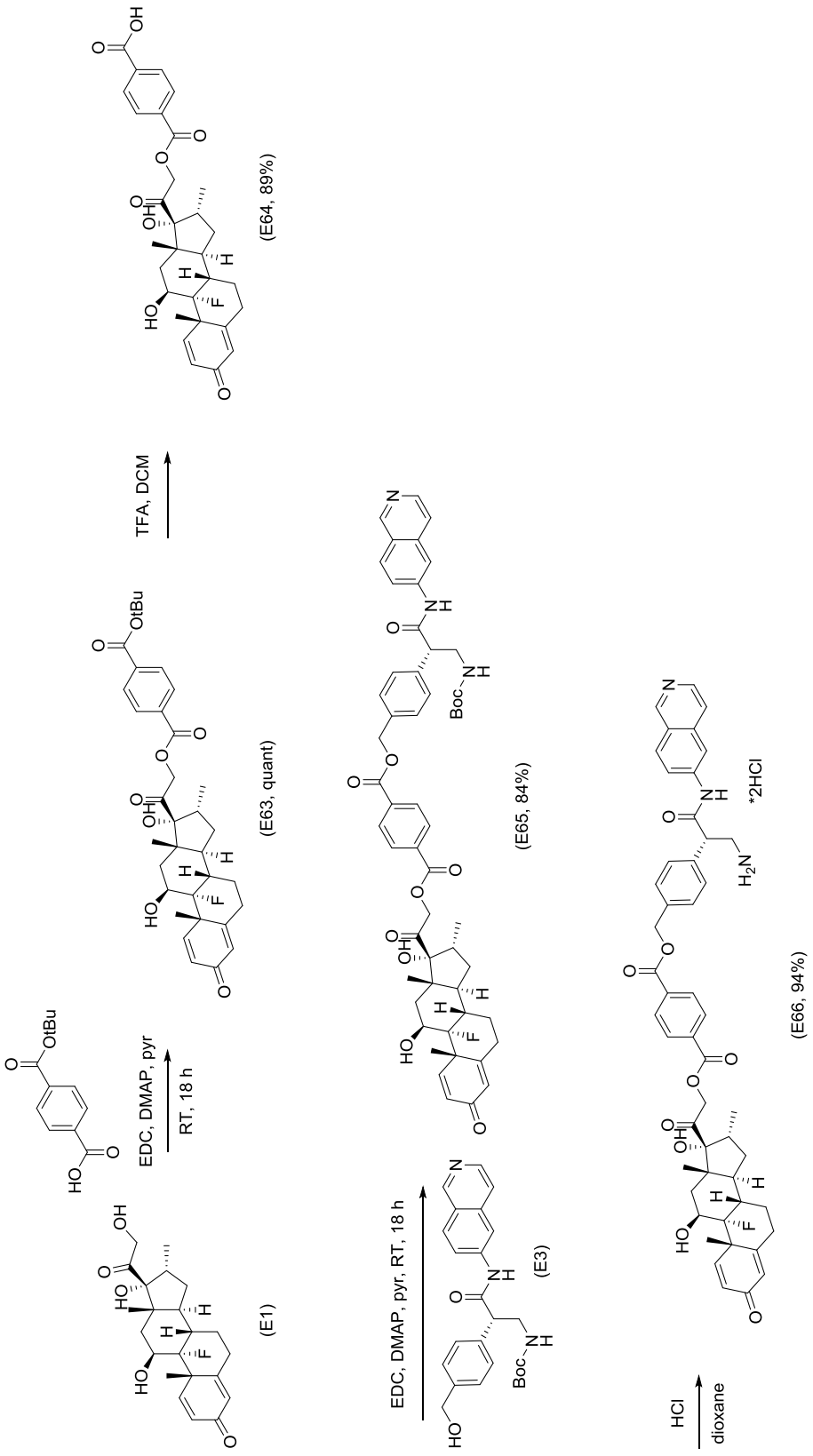

(E1)
EDC, DMAP, pyr
RT, 18 h
(E63, quant)
TFA, DCM
(E64, 89%)
EDC, DMAP, pyr, RT, 18 h
(E3)
(E65, 84%)
HCl
dioxane
(E66, 94%)

FIGURA 2

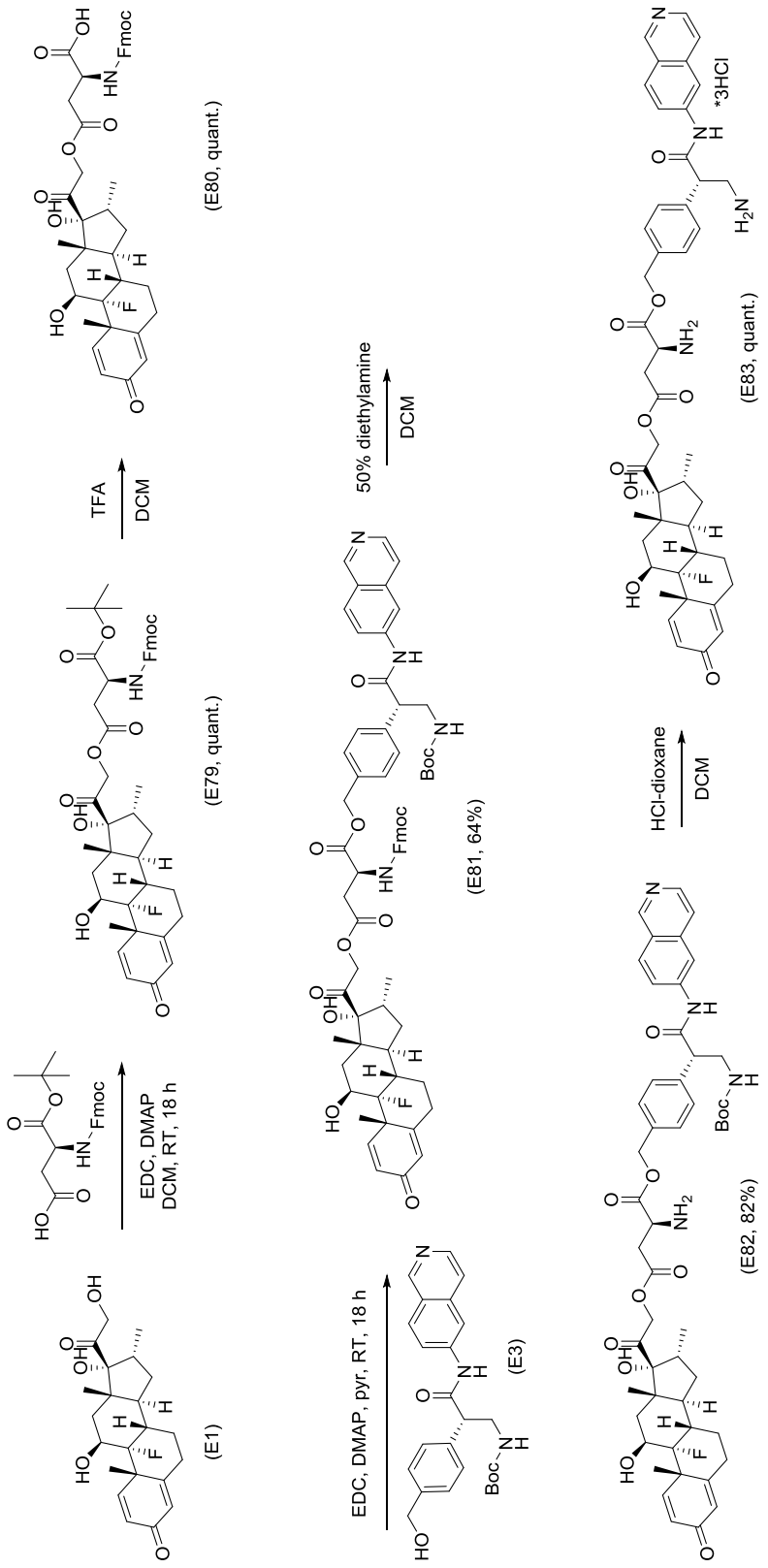

(E1)
EDC, DMAP
DCM, RT, 18 h
(E79, quant.)
TFA
DCM
(E80, quant.)
EDC, DMAP, pyr, RT, 18 h
(E3)
(E81, 64%)
50% diethylamine
DCM
(E82, 82%)
HCl-dioxane
DCM
(E83, quant.)
*3HCl

FIGURA 3

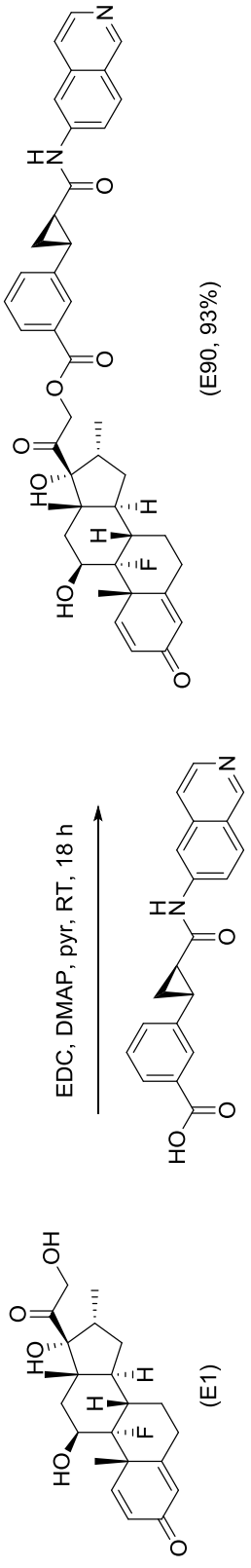


FIGURA 4

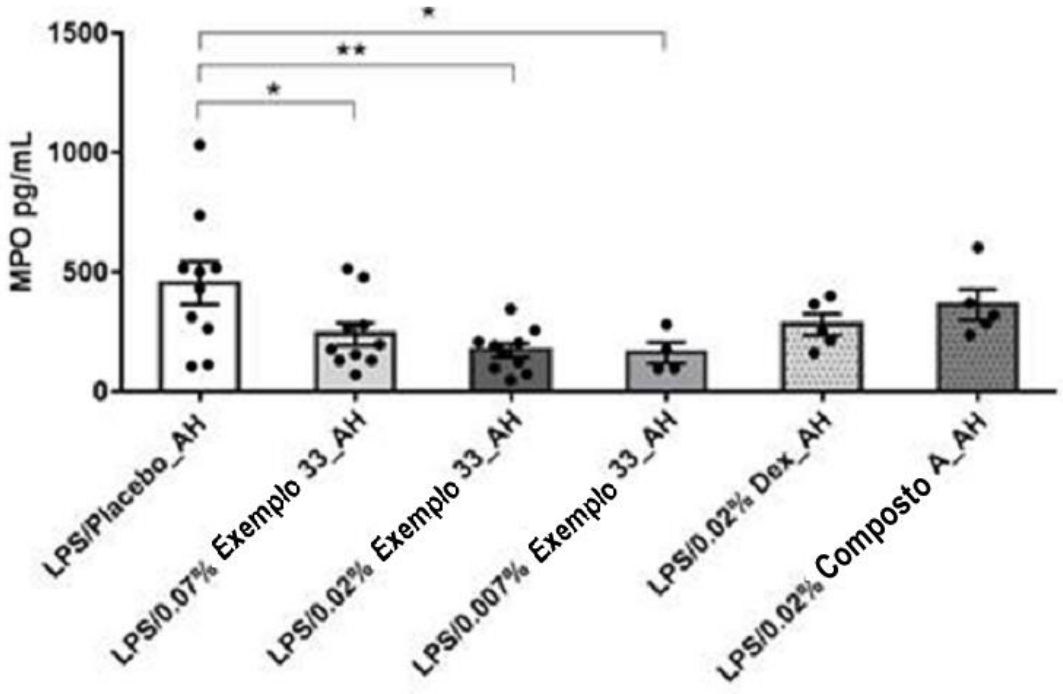

MPO pg/mL
1500
1000
500
0
*
**
*
LPS/Placebo_AH
LPS/0.07% Exemplo 33_AH
LPS/0.02% Exemplo 33_AH
LPS/0.007% Exemplo 33_AH
LPS/0.02% Dex_AH
LPS/0.02% Composto A_AH

FIGURA 5

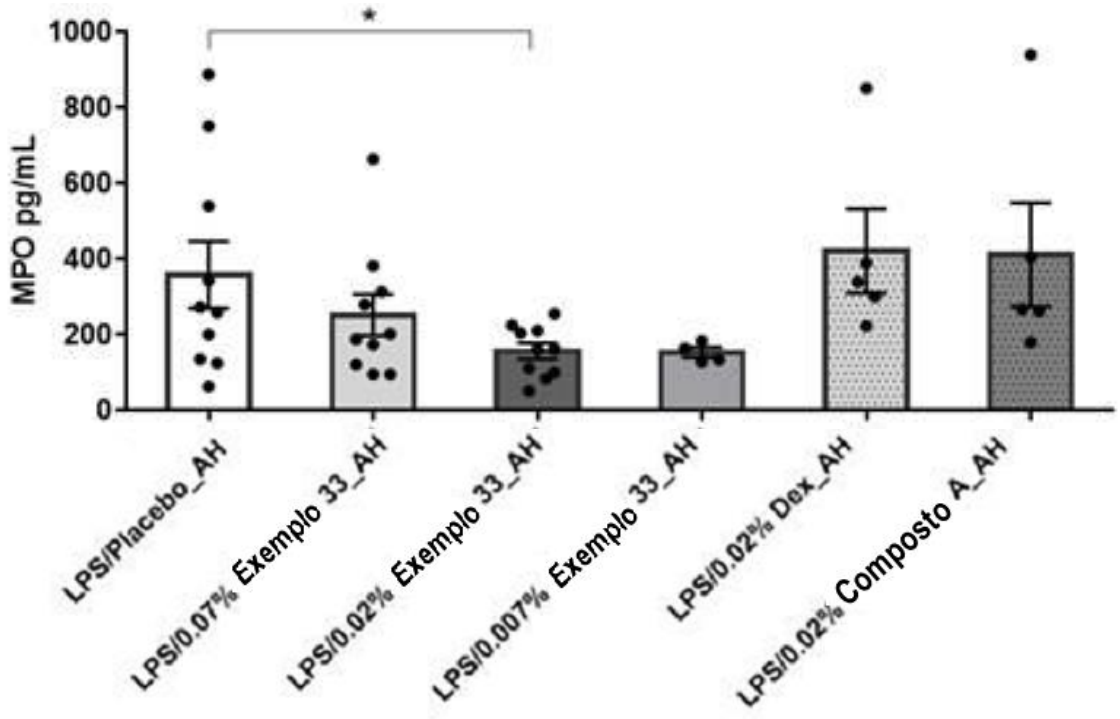

MPO pg/mL
1000
800
600
400
200
0
*
LPS/Placebo_AH
LPS/0.07% Exemplo 33_AH
LPS/0.02% Exemplo 33_AH
LPS/0.007% Exemplo 33_AH
LPS/0.02% Dex_AH
LPS/0.02% Composto A_AH

FIGURA 6

CONJUGADOS DE ISOQUINOLINA-ESTERÓIDES E SEUS USOS

RESUMO

São fornecidos aqui compostos e composições farmacêuticas úteis na modulação da atividade da quinase e doenças relacionadas. Também são fornecidos aqui métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio ocular em um paciente. Também são fornecidos aqui métodos de redução da pressão intraocular em um paciente. Também são fornecidos neste documento métodos para modular a atividade da quinase em uma célula. Também são fornecidos neste documento métodos de preparação dos compostos fornecidos neste documento e compostos úteis para a preparação dos compostos fornecidos neste documento.