

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 830**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2012 E 12759666 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2751080**

54 Título: **Inhibidores novedosos de ROCK suaves**

30 Prioridad:

31.08.2011 EP 11179491

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

23.02.2016

73 Titular/es:

**AMAKEM NV (100.0%)
Life Sciences Incubator, Agoralaan A bis
3590 Diepenbeek, BE**

72 Inventor/es:

**ALEN, JO;
BOLAND, SANDRO;
BOURIN, ARNAUD PIERRE JEAN;
DEFERT, OLIVIER y
LEYSEN, DIRK**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 560 830 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores novedosos de ROCK suaves

5 La presente invención se relaciona con nuevos inhibidores de quinasa, más específicamente, inhibidores de ROCK, con composiciones, en particular composiciones farmacéuticas que comprenden tales inhibidores, y con usos de tales inhibidores en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades. En particular, la presente invención se relaciona con nuevos inhibidores de ROCK, con composiciones, en particular composiciones farmacéuticas que comprenden estos inhibidores, y con usos de tales inhibidores en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades.

Antecedentes de la invención

10 La proteína serina/treonina quinasa ROCK consiste, en los humanos, de dos isoformas ROCK I y ROCK II. ROCK I está codificada en el cromosoma 18, mientras que ROCK II, también llamada Rho-quinasa, está localizada en el cromosoma 12. Ambas tienen un peso molecular cercano a los 160 kDa. Comparten una homología global de 65%, mientras que son 95% homólogas en sus dominios de quinasa. A pesar de su similitud de secuencia, difieren en su distribución en los tejidos. Los niveles más altos de expresión para ROCK I se observan en el corazón, los pulmones y los tejidos esqueléticos; mientras que ROCK II es expresada principalmente en el cerebro. Datos recientes indican que estas dos isoformas son parcialmente redundantes en su función. ROCK I está involucrada más en eventos inmunológicos y ROCK II lo está en la función del músculo liso. El término ROCK se refiere a ROCK I (ROCK-β, p160ROCK o Rho-quinasa β) y ROCK II (ROCK-α o Rho-quinasa α).

20 Se ha demostrado que la actividad de ROCK es potenciada por GTPasa RhoA, que es un miembro de las proteínas Rho (homólogos de Ras) que se unen a GTP. El estado activo, unido a GTP, de RhoA interactúa con el dominio de unión a Rho (RBD) de ROCK, que está localizado en un bucle autoinhibidor de terminal carboxilo. Al unirse, se interrumpen las interacciones entre el dominio regulador negativo de ROCK y el dominio de quinasa. El proceso permite que la quinasa adquiera una conformación abierta, en la que es plenamente activa. La conformación abierta también es inducida por la unión de los activadores lípidos, tales como el ácido araquidónico, al dominio PH en el dominio de terminal carboxilo de quinasa. Otro mecanismo de activación ha sido descrito durante la apoptosis, e involucra la división del terminal carboxilo por caspasa-3 y -2 (o granzima B) para ROCK I y II, respectivamente.

30 ROCK desempeña un papel importante en diversas funciones celulares, tales como la contracción del músculo liso, la organización citoesquelética de actina, la activación de plaquetas, la subregulación de la adhesión celular de la miosina fosfatasa, las respuestas inducidas por la trombina de migración, proliferación y sobrevivencia de las células del músculo liso aórtico, la hipertrofia de cardiomiocitos, la contracción del músculo liso bronquial, la contracción del músculo liso y la reorganización citoesquelética de células no musculares, la activación de canales aniónicos regulados en volumen, la retracción de neuritas, la curación de heridas, la transformación de células y la expresión de genes. ROCK actúa también en varias trayectorias de señales que están involucradas en la autoinmunidad y la inflamación. Se ha demostrado que ROCK desempeña un papel importante en la activación de NF-κB, una molécula crítica que lleva a la producción de TNF y otras citoquinas inflamatorias. Se ha informado que los inhibidores de ROCK actúan contra la producción de TNF-alfa y de IL-6 en macrófagos THP-1 estimulados por lipopolisacáridos (LPS). Por lo tanto, los inhibidores de ROCK proveen una terapia útil para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias, así como el estrés oxidativo.

40 En conclusión, ROCK es un punto de control principal en la función de las células de músculo liso, y un componente clave de señalización involucrado en procesos inflamatorios en diversas células inflamatorias, así como en fibrosis y remodelación de muchos órganos enfermos. Además, se ha implicado a ROCK en diversas enfermedades y trastornos, incluyendo enfermedades de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y del sistema nervioso central (CNS), enfermedades proliferantes, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de la sangre, enfermedades de los huesos, diabetes, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, enfermedades hepáticas, lupus sistémico eritematoso, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica obstructiva de la vejiga, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedades pancreáticas y SIDA.

50 Parece que ROCK es un objetivo seguro, como se ejemplifica por modelos de supresión (KO) y un gran número de estudios académicos. Estos datos de KO en ratones, en combinación con estudios de vigilancia después del mercadeo, hechos con Fasudil, un inhibidor de ROCK moderadamente potente usado para el tratamiento de vasoespasmos después de hemorragia subaracnoidea, indican que ROCK es un objetivo genuino y significativo de fármaco.

55 Los inhibidores de ROCK serían útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos implicados en la trayectoria de ROCK. Consecuentemente, hay gran necesidad de desarrollar inhibidores de ROCK que sean útiles en el tratamiento de diversas enfermedades o condiciones asociadas con la activación de ROCK, dados particularmente los tratamientos inadecuados de que se dispone en la actualidad para la mayoría de esos trastornos. Un ejemplo no limitante es el glaucoma.

El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa que es la segunda causa más importante de la ceguera irreversible. Esta enfermedad se caracteriza por una presión intraocular elevada (IOP) y por una apoptosis de células gangliónicas retinales progresiva, lo que da por resultado la pérdida irreversible del campo visual. El tratamiento actual de esa enfermedad está dirigido hacia la reducción de la IOP, que es el principal - pero no el único - factor de riesgo para el glaucoma. Hay necesidad de un tratamiento mejorado, ya que la terapia actual solamente controla y no cura la enfermedad y produce, además, irritación y efectos colaterales locales y sistémicos. Además, sería altamente preferido que tuviera efectos positivos adicionales, como los componentes antiinflamatorios y de regeneración de nervios de los inhibidores de ROCK. Los inhibidores de ROCK de referencia, tales como Y-27632 provocan cambios en la forma de las células y disminuyen las fibras de tensión, las adhesiones focales y la fosforilación de MLC en células TM humanas cultivadas; relajan la malla trabecular humana *in vitro*, relajan las células humanas endoteliales del canal de Schlemm *in vitro* y, cuando se aplican de forma tópica a animales, dan un incremento importante en el flujo de salida trabecular, lo que da por resultado una fuerte reducción de la presión intraocular.

Se conocen varias clases diferentes de inhibidores de ROCK. El enfoque actual es la aplicación en oncología y en enfermedades cardiovasculares. Hasta ahora, sólo se ha explorado el potencial terapéutico sobresaliente de los inhibidores de ROCK en un grado limitado, debido a que ROCK es un regulador bioquímico tan potente y tan diseminado, que la inhibición sistémica de ROCK lleva a fuertes efectos biológicos, que se considera que son efectos colaterales para el tratamiento de la mayoría de las enfermedades. Ciertamente, el uso médico de los inhibidores de ROCK para indicaciones no cardiológicas está obstaculizado por el papel fundamental de ROCK en la regulación de la fase tónica de la contracción de las células del músculo liso. Sistémicamente, los inhibidores de ROCK disponibles inducen una disminución marcada en la presión sanguínea. Por lo tanto, son altamente requeridos los inhibidores de ROCK con diferentes propiedades.

Los inhibidores de ROCK se divulgan en la WO2007/042321.

Para el tratamiento específico objetivo de los trastornos mediante la regulación de la función del músculo liso y/o los procesos inflamatorios y/o de remodelación, es altamente conveniente suministrar un inhibidor de ROCK al órgano objetivo y evitar que cantidades importantes de estos fármacos entren en otros órganos. Por lo tanto, es deseada la aplicación local o tópica. Típicamente, se ha aplicado la administración tópica de fármacos para el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias, de los ojos, de disfunción sexual y de la piel. Además, la inyección local/infiltración en tejidos enfermos extiende adicionalmente el uso médico potencial de inhibidores de ROCK aplicados localmente. Dado que se satisfacen ciertos criterios, estas aplicaciones locales permiten que llegue una elevada concentración de fármaco al tejido de destino. Además, la incorporación de inhibidores de ROCK en implantes y cánulas puede expandir adicionalmente la aplicación médica hacia el tratamiento local de enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, enfermedades coronarias y fallas cardíacas.

Pese al hecho de que se prefiere la aplicación local directa en la práctica médica, hay preocupación con respecto a los niveles de fármaco que se alcanzan en la circulación sistémica. Por ejemplo, el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias mediante suministro local, por ejemplo por inhalación, implica el riesgo de exposición sistémica debido a que entran grandes cantidades en el tracto gastrointestinal y/o absorción sistémica a través de los pulmones. Para el tratamiento de enfermedades de los ojos mediante suministro local, también entran cantidades importantes al tracto gastrointestinal y/o la circulación sistémica, debido a la baja permeabilidad de la córnea, la baja capacidad para el drenado eficiente de fluidos y la presencia de vasos sanguíneos en los párpados. También en aplicaciones dérmicas, en inyecciones locales y en dispositivos médicos implantables, hay un riesgo severo de fugas hacia la circulación sistémica. Por lo tanto, además de la aplicación local, los compuestos deben tener, de preferencia, propiedades adicionales a fin de evitar una exposición sistémica de importancia.

Los fármacos suaves son compuestos biológicamente activos que son inactivados una vez que entran en la circulación sistémica. Esta inactivación puede lograrse en el hígado, pero la inactivación preferida debería ocurrir en la sangre. Estos compuestos, una vez que son aplicados localmente al tejido u órgano objetivo, ejercen su efecto deseado localmente. Cuando se fugan fuera de este tejido/órgano hacia la circulación sistémica, son inactivados muy rápidamente. Así, los fármacos suaves de selección son suficientemente estables en el tejido u órgano objetivo para ejercer el efecto biológico deseado, pero se degradan rápidamente en la sangre a compuestos biológicamente inactivos. Además, es altamente preferible que los fármacos blandos de selección tengan retención en su objetivo biológico. Esta propiedad limitará el número de aplicaciones diarias y es altamente deseado para reducir la carga total de fármaco y de metabolitos y, además, incrementará significativamente el cumplimiento por parte del paciente.

En conclusión, hay necesidad de continuar diseñando y desarrollando inhibidores suaves de ROCK para el tratamiento de un rango amplio de estados de enfermedad. Los compuestos descritos aquí y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar o hacer menor la severidad de una variedad de trastornos o condiciones asociadas con la activación de ROCK. Más específicamente, se usan los compuestos de la invención preferiblemente en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno, en los que está involucrada ROCK, tal como las enfermedades vinculadas con la función celular del músculo liso, inflamación, fibrosis, proliferación excesiva de células, angiogénesis excesiva, hiperreactividad, disfunción de la

barrera, neurodegeneración y remodelación. Por ejemplo, se pueden usar los compuestos de la invención en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como:

- 5 - Enfermedades o trastornos de los ojos, incluyendo, pero no limitado a retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular, vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía diabética proliferante, retinitis pigmentosa y enfermedades inflamatorias de los ojos (tales como uveítis anterior, panuveítis, uveítis intermedia y uveítis posterior), falla quirúrgica de filtración de glaucoma, ojos secos, conjuntivitis alérgica, opacamiento de la cápsula posterior, enfermedades de la córnea (tales como, pero no limitadas a, distrofia de Fuch y queratitis), anomalías de curación de heridas en la córnea y dolor ocular.
- 10 - Enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo, pero no limitadas a fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad crónica de obstrucción pulmonar (COPD), bronquitis y rinitis y síndrome de dificultad respiratoria;
- Enfermedades de garganta, nariz y oídos, incluyendo, pero no limitadas a problemas de sinusitis, problemas de audición, dolores dentales, tonsilitis, úlcera y rinitis.
- 15 - Enfermedades cutáneas, incluyendo, pero no limitadas a hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis, disqueratosis, espongiosis y ulceración.
- Enfermedades intestinales, incluyendo, pero no limitadas a enfermedad de inflamación intestinal (IBD), colitis, gastroenteritis, íleon, ileítis, apendicitis y enfermedad de Crohn.
- Enfermedades cardiovasculares y vasculares, incluyendo, pero no limitadas a hipertensión pulmonar y vasoconstricción pulmonar.
- 20 - Enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero no limitadas a dermatitis por contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de inflamación intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerante.
- 25 - Trastornos neurológicos, incluyendo, pero no limitada a dolor neuropático. Por lo tanto, los compuestos de la presente son adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos.
- Enfermedades proliferantes, tales como, pero no limitadas a cáncer de seno, de colon, de intestino, de piel, de cabeza y cuello, de nervios, de útero, de riñón, de pulmón, de ovarios, de páncreas, de próstata o de glándula tiroideas; enfermedad de Castleman, sarcoma, malignoma y melanoma.
- Enfermedades renales, incluyendo, no limitadas a fibrosis renal o disfunción renal.
- 30 - Disfunción sexual: se pretende que incluya la disfunción sexual masculina y femenina, provocada por respuesta vasoactiva defectuosa. Los inhibidores suaves de ROCK de la presente invención también pueden ser usados para tratar la disfunción sexual derivada de una variedad de causas. Por ejemplo, en una realización, los inhibidores suaves de ROCK pueden ser usados para tratar la disfunción sexual asociada con hipogonadismo y, más en particular, cuando el hipogonadismo está asociado con niveles reducidos de hormonas andrógenas. En otra
- 35 realización, los inhibidores blandos de ROCK pueden ser usados para tratar disfunción sexual asociada con una variedad de causas, incluyendo, pero no limitadas a enfermedad de la vejiga, hipertensión, diabetes o cirugía pélvica. Además, se pueden usar los inhibidores blandos de ROCK para tratar la disfunción sexual asociada con el tratamiento que usa ciertos fármacos, tales como los fármacos usados para tratar la hipertensión, la depresión o la ansiedad.
- 40 - Enfermedades de los huesos, incluyendo, pero no limitados a osteoporosis y osteoartritis.
- Además, los compuestos de la invención pueden ser usados en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, espasmos, enfermedad crónica de obstrucción de la vejiga y alergia.

Resumen de la invención

- 45 Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos descritos aquí actúan como inhibidores de ROCK, en particular, como inhibidores blandos de ROCK. Los compuestos de la presente invención son convertidos muy rápidamente a compuestos funcionalmente inactivos, por ejemplo, por las hidrolasas de éster carboxílico (EC3.1.1), tales como las colinesterasas o las carboxilesterasas. O mediante proteínas de plasma que exhiben actividad de pseudoesterasa, tales como la albúmina de suero humano. Las hidrolasas de éster carboxílico (EC 3.1.1)
- 50 representan un grupo grande de enzimas involucradas en la degradación de los ésteres carboxílicos a alcoholes y

ácidos carboxílicos. Como tales, las enzimas que exhiben esta actividad catalítica son de interés potencial para el diseño de los inhibidores blandos de quinasa. EC 3.1.1 incluye las siguientes subclases:

5 EC 3.1.1.1 carboxilesterasa, EC 3.1.1.2 arilesterasa, EC 3.1.1.3 triacilglicerol lipasa, EC 3.1.1.4 fosfolipasa A2, EC 3.1.1.5 lisofosfolipasa, EC 3.1.1.6 acetilesterasa, EC 3.1.1.7 acetilcolinesterasa, EC 3.1.1.8 colinesterasa, EC 3.1.1.10 tropinesterasa, EC 3.1.1.11 pectinesterasa, EC 3.1.1.13 esteroil esterasa, EC 3.1.1.14 clorofilasa, EC 3.1.1.15 L-arabinonolactonasa, EC 3.1.1.17 gluconolactonasa, EC 3.1.1.19 uronolactonasa, EC 3.1.1.20 tannasa, EC 3.1.1.21 retinil-palmitato esterasa, EC 3.1.1.22 hidroxibutirato-dímero hidrolasa, EC 3.1.1.23 acilglicerol lipasa, EC 3.1.1.24 3-oxoadipato enol-lactonasa, EC 3.1.1.25 1,4-lactonasa, EC 3.1.1.26 galactolipasa, EC 3.1.1.27 4-piridoxolactonasa, EC 3.1.1.28 acilcarnitina hidrolasa, EC 3.1.1.29 aminoacil-tRNA hidrolasa, EC 3.1.1.30 D-arabinonolactonasa, EC 3.1.1.31 6-fosfogluconolactonasa, EC 3.1.1.32 fosfolipasa A1, EC 3.1.1.33 6-acetilglucosa deacetilasa, EC 3.1.1.34 lipoproteína lipasa, EC 3.1.1.35 dihidrocurmarina hidrolasa, EC 3.1.1.36 limonin-anillo D-lactonasa, EC 3.1.1.37 esteroide-lactonasa, EC 3.1.1.38 triacetato-lactonasa, EC 3.1.1.39 actinomicina lactonasa, EC 3.1.1.40 orselinato-depsido hidrolasa, EC 3.1.1.41 cefalosporin-C deacetilasa, EC 3.1.1.42 clorogenato hidrolasa, EC 3.1.1.43 α -aminoácido esterasa, EC 3.1.1.44 4-metiloxaloacetato esterasa, EC 3.1.1.45 carboximetilbutenolidasa, EC 3.1.1.46 deoxilimonato anillo A-lactonasa, EC 3.1.1.47 1-alkil-2-acetilglicerofosfocolin esterasa, EC 3.1.1.48 fusarinin-C ornitinerasa, EC 3.1.1.49 sinapin esterasa, EC 3.1.1.50 cera-éster hidrolasa, EC 3.1.1.51 forbol-diéster hidrolasa, EC 3.1.1.52 fosfatidilinositol deacilasa, EC 3.1.1.53 sialato O-acetilesterasa, EC 3.1.1.54 acetoxibutinilbitiofeno deacetilasa, EC 3.1.1.55 acetilsalicilato deacetilasa, EC 3.1.1.56 metilumbeliferil-acetato deacetilasa, EC 3.1.1.57 2-piron-4,6-dicarboxilato lactonasa, EC 3.1.1.58 N-acetilgalactosaminoglican deacetilasa, EC 3.1.1.59 hormona juvenil esterasa, EC 3.1.1.60 bis(2-etilhexil)ftalato esterasa, EC 3.1.1.61 protein-glutamato metilesterasa, EC 3.1.1.63 11-cis-retinil-palmitato hidrolasa, EC 3.1.1.64 todo-trans-retinil-palmitato hidrolasa, EC 3.1.1.65 L-ramnono-1,4-lactonasa, EC 3.1.1.66 5-(3,4-diacetoxibut-1-inil)-2,2'-bitiofeno deacetilasa, EC 3.1.1.67 éster graso-acil-etil sintasa, EC 3.1.1.68 xilono-1,4-lactonasa, EC 3.1.1.70 cetraxato bencilsterasa, EC 3.1.1.71 acetilalquilglicerol acetilhidrolasa, EC 3.1.1.72 acetilxilan esterasa, EC 3.1.1.73 feruloil esterasa, EC 3.1.1.74 cutinasa, EC 3.1.1.75 poli(3-hidroxibutirato) depolimerasa, EC 3.1.1.76 poli(3-hidroxi octanoato) depolimerasa, EC 3.1.1.77 aciloxiacil hidrolasa, EC 3.1.1.78 polineuridin-aldehído esterasa, EC 3.1.1.79 hormona-sensible lipasa, EC 3.1.1.80 acetilajmalin esterasa, EC 3.1.1.81 quorum-mitigador N-acil-homosérina lactonasa, EC 3.1.1.82 feoforbidas, EC 3.1.1.83 monoterpén ϵ -lactona hidrolasa, EC 3.1.1.84 cocaína esterasa, EC 3.1.1.85 mannosilglicerato hidrolasas.

30 Las colinesterasas son enzimas que se conocen primariamente por su papel en la degradación del neurotransmisor acetilcolina. La acetilcolinesterasa (EC 3.1.1.7) también se conoce como colinesterasa I, colinesterasa verdadera, colinesterasa de RBC, colinesterasa de eritrocito o acetilcolin acetilhidrolasa. Como lo sugieren algunos de sus nombres alternativos, la acetilcolinesterasa no solamente se encuentra en el cerebro, sino también en la fracción de eritrocitos de la sangre. Además de su acción sobre la acetilcolina, la acetilcolinesterasa hidroliza una variedad de ésteres acéticos, y también cataliza las transacetilaciones. Usualmente la acetilcolinesterasa exhibe preferencia para sustratos con cadenas de ácido cortas, como el grupo acetilo de acetilcolina. También se conoce la butirilcolinesterasa (EC 3.1.1.8) como benzoilcolinesterasa, colin esterasa II, colinesterasa no específica, pseudocolinesterasa, colinesterasa de plasma o acilcolin acilhidrolasa. Aunque se encuentra primariamente en el hígado, la butirilcolinesterasa también está presente en el plasma. Como lo indican algunos de sus nombres alternos, es menos específica que la acetilcolinesterasa y típicamente efectuará la hidrólisis de sustratos con cadenas de ácidos más grandes (tales como el grupo butirilo de la butirilcolina o el grupo benzoilo de la benzoilcolina) a una velocidad mayor que la acetilcolinesterasa. Además de su acción sobre la acetilcolina, se sabe que la butirilcolinesterasa participa en el metabolismo de varios fármacos de éster, tales como la procaína.

45 Las carboxilesterasas (CES) representan una familia de multigenes y muestran perfiles de expresión ubicuos con altos niveles elevados en el hígado, el intestino y los pulmones. La mayoría de las carboxilesterasas pueden ser clasificadas bien sea en las familias de la carboxilesterasa 1 (CES 1) o de la carboxilesterasa 2 (CES2). Es interesante que estas diferentes familias CES muestren diferencias en la distribución de tejidos y la especificidad al sustrato. CES 1 humana está distribuida ampliamente en muchos tejidos, pero se encuentra en bajos niveles en el intestino. CES 1 hidroliza preferencialmente ésteres con grupos alcohol relativamente pequeños y grupos ácidos grandes. Como un ejemplo típico, hCES 1 cataliza preferencialmente la hidrólisis del éster metílico de cocaína. CES2 humana se encuentra predominantemente en el intestino, el hígado y el riñón. CES2 hidroliza preferencialmente ésteres que tienen grupos alcohol pequeños y grupos ácidos grandes. Como un ejemplo típico, CES2 humana cataliza la hidrólisis del benzoil éster de cocaína. Otra observación interesante acerca de las enzimas CES es la carencia de actividad de carboxilesterasa en el plasma humano. En general, las carboxilesterasas pueden jugar un papel de primer orden en la bioconversión de fármacos y xenobióticos que contienen éster.

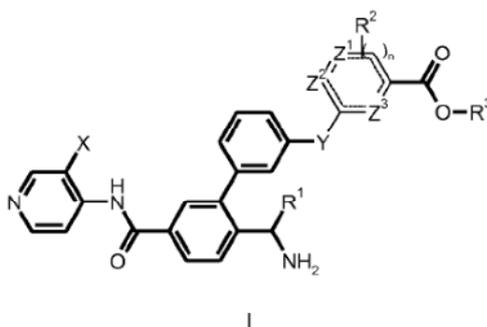
60 La paraoxonasa 1 (PON 1) también es conocida como arilesterasa (EC 3.1.1.2) o A-esterasa. PON 1 es una esterasa de clase A del suero, dependiente de Ca^{2+} , que es sintetizada en el hígado y secretada en la sangre, donde se asocia exclusivamente con lipoproteínas de alta densidad (HDLs). Adicionalmente, es capaz de descomponer una subserie única de sustratos que incluyen: organofosforados, arilésteres, lactonas y carbonatos cíclicos. Por lo tanto, el sustituyente R_2 de los compuestos de la presente invención, representados en general por la fórmula I de

más adelante, se puede seleccionar para que comprenda un sustituyente seleccionado del grupo de arilésteres, lactonas y carbonatos cíclicos; más específicamente, de arilésteres y lactonas.

5 La albúmina de suero humano (HSA) es un componente importante del plasma sanguíneo, que representa aproximadamente el 60% de todas las proteínas del plasma. Se ha descubierto que HSA cataliza la hidrólisis de diversos compuestos, tales como: aspirina, cinamoilimidazol, acetato de p-nitrofenilo, insecticidas de organofosfato, ésteres de ácido graso o ésteres nicotínicos. HSA exhibe múltiples sitios catalíticos no específicos además de su sitio reactivo primario. La eficiencia catalítica de estos sitios, sin embargo, es baja; y se ha descrito HSA frecuentemente como una esterasa no verdadera, sino como una pseudoesterasa. Pese a su baja eficiencia catalítica, HSA todavía puede tener una contribución mensurable en el metabolismo de compuestos similares a fármacos, debido a su alta concentración en el plasma.

10 A menos que el contexto exija otra cosa, los asteriscos se usan aquí para indicar el punto en el que está conectado un radical monovalente o divalente representado está conectado a la estructura con la que se relaciona, y de la que el radical forma parte.

15 Vista desde un primer aspecto, la invención provee un compuesto de la Fórmula I o estereoisómeros, tautómeros, racémicos, sales, hidratos o solvatos del mismo;



en donde,

X es hidrógeno o halógeno;

Y es $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ o $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$;

20 cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 está seleccionado independientemente del grupo formado por C, N, O y S;

R^1 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, halógeno y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono;

R^2 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, halógeno y alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono;

25 R^3 está seleccionado del grupo formado por alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, alquino de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; en donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, el alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, el alquino de 3 a 20 átomos de carbono, el cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, el arilo, el heteroarilo, el heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, están sustituidos opcionalmente con uno o más
30 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres alquílicos de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido; y
35

y n es 0 o 1.

Vista desde un aspecto adicional, la invención provee un compuesto de la invención, o una composición que comprende tal compuesto, para uso en la inhibición de la actividad de por lo menos una quinasa, *in vitro* o *in vivo*.

Vista desde un aspecto adicional, la invención provee un compuesto de la invención o una composición que comprende tal compuesto, para uso en la inhibición de la actividad de por lo menos una ROCK quinasa, por ejemplo, las isoformas ROCK II y/o ROCK I.

5 Vista desde un aspecto adicional, la invención provee una composición farmacéutica y/o una composición veterinaria que comprende un compuesto de la invención.

Vista desde un aspecto todavía adicional, la invención provee un compuesto de la invención para uso en medicina humana o veterinaria.

10 Vista desde un aspecto todavía adicional, la invención provee el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad y/o un trastorno, seleccionados del grupo que comprende enfermedades de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de garganta, nariz y oído; enfermedades intestinales, enfermedades cardiovasculares y vasculares; enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del CNS.; enfermedades proliferativas, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de los huesos, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplante, espasmos, enfermedad crónica de obstrucción de la vejiga y alergia.

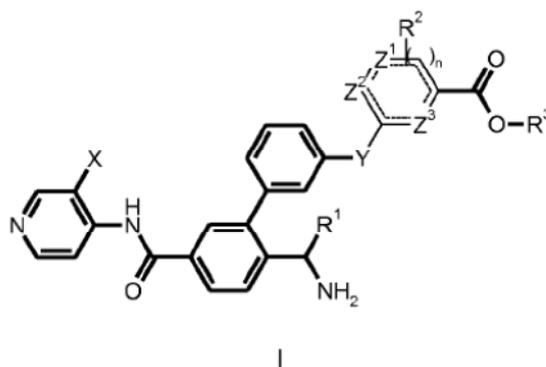
15 Descripción detallada de la invención

Se describirá ahora adicionalmente la presente invención. En los siguientes pasajes, se definen con más detalles diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede ser combinado con cualquier otro aspecto o aspectos, a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, se puede combinar cualquier aspecto indicado como preferido o ventajoso con cualquier otro aspecto o aspectos indicados como preferidos o ventajosos.

20 A menos que un contexto lo exija de otra manera, se usan aquí los asteriscos para indicar el punto en el que un radical monovalente o divalente ilustrado está conectado a la estructura con la que está relacionado y de la que forma parte el radical.

25 Los centros asimétricos indefinidos (racémicos) que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención están indicados de manera intercambiable por el dibujo de uniones onduladas o de una unión recta, a fin de visualizar la naturaleza estérica indefinida de la unión.

Como ya se mencionó aquí con anterioridad, en un primer aspecto la presente invención provee compuestos de la fórmula I:



30 En donde X, Y, Z¹, Z², Z³, R¹, R² y R³ y n son como se definieron aquí con anterioridad, incluyendo las formas estereoisoméricas, los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se describen los compuestos de la invención, se deben considerar los términos usados de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto exija otra cosa:

35 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un hidrocarburo totalmente saturado, de la fórmula C_xH_{2x+1}, en donde x es un número mayor que o igual a 1. Por lo general, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica aquí. Cuando se usa un subíndice aquí, después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Así, por ejemplo, C₁₋₄alquilo significa un alquilo de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, isobutilo y terbutilo); pentilo y sus isómeros; hexilo y sus isómeros; heptilo y sus isómeros; octilo y sus isómeros; nonilo y sus isómeros; decilo y sus isómeros. El alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluye todos los grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos, con entre 1 y 6 átomos

de carbono y, por lo tanto, incluye: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, isobutilo y terbutilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, ciclopentilo, 2-, 3-, o 4-metilciclopentilo, ciclopentilmetileno y ciclohexilo.

5 El término "alquilo sustituido opcionalmente" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes o 1 a 2 sustituyentes, preferiblemente un sustituyente), en cualquier punto disponible para la unión. Los ejemplos no limitantes de tales sustituyentes incluyen: halo, hidroxilo, carbonilo, nitro, amino, oxima, imino, azido, hidrazino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, acilo, alquilamino, alcoxi, tiol, alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo, carbamato, tioamido, urea, sulfonamido y similares. En una realización particular, tales sustituyentes están
10 seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo (en particular, fenilo y halofenilo, tal como fluorofenilo), heteroarilo (más en particular, piridinilo), cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino. En otra realización particular, tales sustituyentes están seleccionados del grupo que consiste de ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, dialquilamino y alcoxi.

15 El término "alquilamino", como se usa aquí, se refiere a un grupo amino sustituido con una o más cadenas alquilo. Esta definición incluye los derivados de amonio cuaternario.

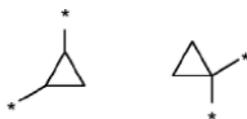
El término "alqueno", como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, significa radicales hidrocarburo de cadena recta, cíclicos, de cadena ramificada, que contienen por lo menos un doble unión de carbono a carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen: etenilo, E- y Z-propenilo, isopropenilo, E- y Z-butenilo, E- y Z-isobutenilo, E- y Z-pentenilo, E- y Z-hexenilo, E,E-, E,Z-, Z,E-, Z,Z-hexadienilo, y similares. Un alqueno sustituido
20 opcionalmente se refiere a un alqueno que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados de los definidos más atrás para el alquilo sustituido.

El término "alquino", como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, significa radicales hidrocarburo de cadena recta o de cadena ramificada, que contienen por lo menos una triple unión de carbono a carbono. Ejemplos de radicales alquino incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Un alquino sustituido opcionalmente se refiere a un alquino que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1,
25 2, 3 o 4), seleccionados de los definidos más atrás para el alquilo sustituido.

El término "cicloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarburo monovalente, saturado o insaturado, que tiene 1, 2 o 3 estructuras cíclicas. Cicloalquilo incluye todos los grupos hidrocarburo saturados o parcialmente saturados (que contienen 1 o 2 dobles uniones), que
30 contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo los grupos alquilo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y, por lo general, de acuerdo con esta invención, comprenden de 3 a 15 átomos. Los anillos adicionales de los cicloalquilo de anillos múltiples pueden estar fundidos, puenteados y/o unidos a través de uno o más espiroátomos. También se puede considerar que los grupos cicloalquilo son una subserie de los anillos homocíclicos discutidos más adelante. Ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, adamantanilo, biciclo(2.2.1)heptanilo y ciclodecilo, siendo particularmente preferidos ciclopropilo, ciclohexilo, adamantanilo y biciclo(2.2.1)heptanilo. Un "cicloalquilo sustituido opcionalmente" se refiere a un cicloalquilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2,
35 3 o 4 sustituyentes), seleccionados de los definidos más arriba para el alquilo sustituido. Cuando se usa el sufijo "eno" conjuntamente con un grupo cíclico, también denominado en lo sucesivo como "cicloalquileno", se pretende que signifique un grupo cíclico como se define aquí, que tiene dos uniones simples como puntos de unión a otros grupos. Los grupos cicloalquileno de esta invención comprenden de preferencia el mismo número de átomos de carbono que sus contrapartes de radical cicloalquilo.

40 Cuando los grupos alquilo, como se definen, son divalentes, esto es, con dos uniones simples para unión a otros dos grupos, se denominan grupos "alquileno". Ejemplos no limitantes de los grupos alquileno incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiltileno, 1,2-dimetiltileno, pentametileno y hexametileno. Similarmente, cuando los grupos alqueno como se definen más arriba y los grupos alquino como se definen más arriba, respectivamente, son radicales divalentes que tienen uniones simples para unión con otros dos grupos, se denominan "alquileneno" y "alquinileneno", respectivamente.

50 En general, los grupos alquileno de esta invención comprenden preferiblemente el mismo número de átomos de carbono que sus contrapartes alquilo. Cuando está presente un birradical alquileno o cicloalquileneno, la conectividad con la estructura molecular de la que forma parte puede ser a través de un átomo de carbono común o de un átomo de carbono diferente, de preferencia, un átomo de carbono común. Para ilustrar esta aplicación de la nomenclatura con asterisco de esta invención, un grupo alquileneno de 3 átomos de carbono puede ser, por ejemplo: *-CH₂CH₂CH₂-*, *-CH(-CH₂CH₃)-*, *-CH₂CH(-CH₃)-*. Asimismo, un grupo cicloalquileneno de 3 átomos de carbono puede ser:
55



5 Cuando está presente un grupo cicloalquileo, de preferencia éste es un grupo cicloalquileo de 3 a 6 átomos de carbono; más preferible, un cicloalquileo de 3 átomos de carbono (esto es, el grupo ciclopropileno), en donde su conectividad a la estructura de la que forma parte es a través de un átomo de carbono común. Los birradicales cicloalquileo y alquileo en los compuestos de la invención pueden estar sustituidos, pero de preferencia no lo están.

10 Los términos "heterociclilo" o "heterociclo", como se usan aquí, por sí mismos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 3 a 13 miembros, bicíclicos de 7 a 17 miembros o tricíclicos de 10 a 20 miembros, o que contienen un total de 3 a 10 átomos de anillo), que tienen por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre; donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente, y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillo, donde lo permita la valencia. Los anillos de los heterociclos de anillos múltiples pueden estar fundidos, punteados y/o unidos a través de uno o más espiroátomos. Un heterociclilo sustituido opcionalmente se refiere a un heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes o, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados de los definidos para el arilo sustituido.

20 Grupos heterocíclicos de ejemplo incluyen piperidinilo, azetidino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidilo, succinimidilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 4H-quinolizinilo, 4aH-carbazolilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, piranilo, dihidro-2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, ftalazinilo, oxetanilo, tietanilo, 3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2,2,4-piperidonilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditiano, 1,3,5-trioxanilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-oxocinilo, 1H-pirrolizinilo, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, N-formilpiperazinilo y morfolinilo.

30 El término "arilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático, poliinsaturado, que tiene un solo anillo (esto es, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fundidos entre sí (por ejemplo, naftaleno o antraceno), o enlazados covalentemente; que contiene típicamente de 6 a 10 átomos de carbono; donde por lo menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales (ya sea cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo) fundidos a él. El arilo también está destinado a incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados aquí. Ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5- o 6-tetralinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-azulenilo, 1- o 2-naftilo, 1-, 2- o 3-indenilo, 1-, 2- o 9-antrilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-acenaftilenilo, 3-, 4- o 5-acenafteno, 1-, 2-, 3-, 4- o 10-fenantrilo, 1- o 2-pentalenilo, 1-, 2-, 3- o 4-fluorenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7- u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, dibenzo[a,d]cicloheptenilo y 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirenilo.

40 El anillo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. Un "arilo sustituido opcionalmente" se refiere a un arilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), en cualquier punto de unión disponible. Ejemplos no limitantes de tales sustituyentes están seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, hidracina, aminocarbonilo, azido, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, alquilamino, alcoxi, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, arilo, heteroarilo, aralquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonamida, heterociclilo, alquilcarbonilaminoalquilo, ariloxi, alquilcarbonilo, acilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfóxido, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, alquiltio, carboxilo y otros similares; en donde R^a es alquilo o cicloalquilo.

45 Cuando un átomo de carbono en un grupo arilo está reemplazado con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina aquí anillo heteroarilo.

50 El término "heteroarilo", como se usa aquí, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a, pero no está limitado a, anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono, o sistemas de anillo que contienen de 1 a 3 anillos, que están fundidos entre sí o enlazados covalentemente; que contienen típicamente de 5 a 8 átomos; por lo menos uno de los anillos es aromático, en el que uno o más átomos de carbono, en uno o más de estos anillos, puede estar reemplazado con átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. Tales anillos pueden estar fundidos a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Ejemplos no limitantes de tal heteroarilo incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,

5 triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzopiránilo, 1(4H)-benzopiránilo, 1(2H)-benzopiránilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiránilo, 3,4-dihidro-1(2H)-
 10 benzopiránilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purínilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 7-azaindolilo, 6-azaindolilo, 5-azaindolilo, 4-azaindolilo.

El término “pirrolilo” (también denominado azolilo), como se usa aquí, incluye: pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo. El término “furanilo” (también llamado “furilo”), como se usa aquí, incluye furan-2-ilo y furan-3-ilo (también llamados furan-2-ilo y furan-3-ilo). El término “tiofenilo” (también denominado “tienilo”), como se usa aquí, incluye tieno-2-ilo y tieno-3-ilo (también llamados tien-2-ilo y tien-3-ilo). El término “pirazolilo” (también llamado 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo), como se usa aquí, incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo. El término “imidazolilo”, como se usa aquí, incluye imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo. El término “oxazolilo” (también denominado 1,3-oxazolilo), como se usa aquí, incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo. El término “isoxazolilo” (también denominado 1,2-oxazolilo), como se usa aquí, incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo. El término “tiazolilo” (también llamado 1,3-tiazolilo), como se usa aquí, incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo (también llamados 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo). El término “isotiazolilo” (también denominado 1,2-tiazolilo), como se usa aquí, incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo. El término “triazolilo”, como se usa aquí, incluye 1H-triazolilo y 4H-1,2,4-triazolilo. “1H-triazolilo” incluye 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 1H-1,2,4-triazol-5-ilo. “4H-1,2,4-triazolilo” incluye 4H-1,2,4-triazol-4-ilo y 4H-1,2,4-triazol-3-ilo. El término “oxadiazolilo”, como se usa aquí, incluye 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. El término “tiadiazolilo”, como se usa aquí, incluye 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo (también denominado furazan-3-ilo), y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo. El término “tetrazolilo”, como se usa aquí, incluye 1H-tetrazol-1-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo y 2H-tetrazol-5-ilo. El término “oxatriazolilo”, como se usa aquí, incluye 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo. El término “tiatriazolilo”, como se usa aquí, incluye 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo. El término “piridinilo” (también denominado “piridilo”), como se usa aquí, incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo (también denominados 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo). El término “pirimidilo”, como se usa aquí, incluye pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo y pirimid-6-ilo. El término “pirazinilo”, como se usa aquí, incluye pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo. El término “piridazinilo”, como se usa aquí, incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo. El término “oxazinilo” (también denominado “1,4-oxazinilo”), como se usa aquí, incluye 1,4-oxazin-4-ilo y 1,4-oxazin-5-ilo. El término “dioxinilo” (también denominado “1,4-dioxinilo”), como se usa aquí, incluye 3,4-dioxin-2-ilo y 1,4-dioxin-3-ilo. El término “tiazinilo” (también denominado 1,4-diazinilo), como se usa aquí, incluye 1,4-tiazin-2-ilo, 1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-tiazin-5-ilo y 1,4-tiazin-6-ilo. El término “triazinilo”, como se usa aquí, incluye 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo y 1,2,3-triazin-5-ilo. El término “imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo”, como se usa aquí, incluye imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo. El término “tieno[3,2-b]furanilo”, como se usa aquí, incluye tieno[3,2-b]furan-2-ilo, tieno[3,2-b]furan-3-ilo, tieno[3,2-b]furan-4-ilo y tieno [3,2-b]furan-5-ilo. El término “tieno[3,2-b]tiofenilo”, como se usa aquí, incluye tieno[3,2-b]tien-2-ilo, tieno[3,2-b]tien-3-ilo, tieno[3,2-b]tien-5-ilo y tieno[3,2-b]tien-6-ilo. El término “tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo”, como se usa aquí, incluye tieno[2,3-d][1,3]tiazol-2-ilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazol-5-ilo y tieno[2,3-d][1,3]tiazol-6-ilo. El término “tieno[2,3-d]imidazolilo”. Como se usa aquí, incluye tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo y tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo. El término “tetrazolo[1,5-a]piridinilo”, como se usa aquí, incluye tetrazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-7-ilo y tetrazolo[1,5-a]piridin-8-ilo. El término “indolilo”, como se usa aquí, incluye indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo. El término “indolizínilo”, como se usa aquí, incluye indolizín-1-ilo, indolizín-2-ilo, indolizín-3-ilo, indolizín-5-ilo, indolizín-6-ilo, indolizín-7-ilo e indolizín-8-ilo. El término “isoindolilo”, como se usa aquí, incluye isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-4-ilo, isoindol-5-ilo, isoindol-6-ilo e isoindol-7-ilo. El término “benzofuranilo” (también denominado benzo[b]furanilo), como se usa aquí, incluye benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo y benzofuran-7-ilo. El término “isobenzofuranilo” (también denominado benzo[c]furanilo), como se usa aquí, incluye isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo e isobenzofuran-7-ilo. El término “benzotiofenilo” (también denominado benzo[b]tienilo), como se usa aquí, incluye 2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo 7-benzo[b]tiofenilo (también denominados benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo y benzotien-7-ilo). El término “isobenzotiofenilo” (denominado también benzo[c]tienilo, como se usa aquí, incluye isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo e isobenzotien-7-ilo. El término “indazolilo” (también llamado 1H-indazolilo o 2-azaindolilo), como se usa aquí, incluye 1H-indazol-1-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 2H-indazol-4-ilo, 2H-indazol-5-ilo, 2H-indazol-6-ilo y 2H-indazol-7-ilo. El término “bencimidazolilo”, como se usa aquí, incluye bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, bencimidazol-6-ilo y bencimidazol-7-ilo. El término “1,3-benzoxazolilo”, como se usa aquí, incluye 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo. El término “1,2-bencisoxazolilo”, como se
 65

usa aquí, incluye 1,2-bencisoxazol-3-ilo, 1,2-bencisoxazol-4-ilo, 1,3-bencisoxazol-5-ilo, 1,2-bencisoxazol-6-ilo y 1,2-bencisoxazol-7-ilo. El término "2,1-bencisoxazolilo", como se usa aquí, incluye 2,1-bencisoxazol-3-ilo, 2,1-bencisoxazol-4-ilo, 2,1-bencisoxazol-5-ilo, 2,1-bencisoxazol-6-ilo y 2,1-bencisoxazol-7-ilo. El término "1,3-benzotiazolilo", como se usa aquí, incluye 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo y 1,3-benzotiazol-7-ilo. El término "1,2-benzoisotiazolilo", como se usa aquí, incluye 1,2-bencisotiazol-3-ilo, 1,2-bencisotiazol-4-ilo, 1,2-bencisotiazol-5-ilo, 1,2-bencisotiazol-6-ilo y 1,2-bencisotiazol-7-ilo. El término "2,1-benzoisotiazolilo", como se usa aquí, incluye 2,1-bencisotiazol-3-ilo, 2,1-bencisotiazol-4-ilo, 2,1-bencisotiazol-5-ilo, 2,1-bencisotiazol-6-ilo y 2,1-bencisotiazol-7-ilo. El término "benzotriazolilo", como se usa aquí, incluye benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo y benzotriazol-7-ilo. El término "1,2,3-benzoxadiazolilo", como se usa aquí, incluye 1,2,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzoxadiazol-7-ilo. El término "2,1,3-benzoxadiazolilo", como se usa aquí, incluye 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzoxadiazol-7-ilo. El término "1,2,3-benzotiadiazolilo", como se usa aquí, incluye 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzotiadiazol-7-ilo. El término "2,1,3-benzotiadiazolilo", como se usa aquí, incluye 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzotiadiazol-7-ilo. El término "tienopiridinilo", como se usa aquí, incluye tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo. El término "purinilo", como se usa aquí, incluye purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo y purin-8-ilo. El término "imidazo[1,2-a]piridinilo", como se usa aquí, incluye imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo. El término "1,3-benzodioxolilo", como se usa aquí, incluye 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo y 1,3-benzodioxol-7-ilo. El término "quinolinilo", como se usa aquí, incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo. El término "isoquinolinilo", como se usa aquí, incluye isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo. El término "cinolinilo", como se usa aquí, incluye cinolin-3-ilo, cinolin-4-ilo, cinolin-5-ilo, cinolin-6-ilo, cinolin-7-ilo y cinolin-8-ilo. El término "quinazolinilo", como se usa aquí, incluye quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo. El término "quinoxalinilo", como se usa aquí, incluye quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo y quinoxalin-6-ilo. El término "7-azaindolilo", como se usa aquí, se refiere a 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo e incluye 7-azaindol-1-ilo, 7-azaindol-2-ilo, 7-azaindol-3-ilo, 7-azaindol-4-ilo, 7-azaindol-5-ilo, 7-azaindol-6-ilo. El término 6-azaindolilo", como se usa aquí, se refiere a 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo e incluye 6-azaindol-1-ilo, 6-azaindol-2-ilo, 6-azaindol-3-ilo, 6-azaindol-4-ilo, 6-azaindol-5-ilo, 6-azaindol-6-ilo, 6-azaindol-7-ilo. El término "5-azaindolilo", como se usa aquí, se refiere a 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo e incluye 5-azaindol-1-ilo, 5-azaindol-2-ilo, 5-azaindol-3-ilo, 5-azaindol-4-ilo, 5-azaindol-6-ilo, 5-azaindol-7-ilo. El término "4-azaindolilo", como se usa aquí, se refiere a 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo e incluye 4-azaindol-1-ilo, 4-azaindol-2-ilo, 4-azaindol-3-ilo, 4-azaindol-5-ilo, 4-azaindol-6-ilo, 4-azaindol-7-ilo.

Por ejemplo, pueden ser ejemplos no limitantes de heteroarilo 2- o 3-furilo o 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3-, -4- o -5-ilo, 1H-tetrazol-1-, o -5-ilo, 2H-tetrazol-2-, o -5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3- o -3-ilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1- o 5-tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-2H-tiopirano, 2-, 3- o 4-4H-tiopirano, 4-azaindol-1-, 2-, 3-, 5-, o 7-ilo, 5-azaindol-1-, o 2-, 3-, 4-, 6- o 7-ilo, 6-azaindol-1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 7-ilo, 7-azaindol-1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 1-, 3-, 4- o 5-isobenzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 3-, 4- o 5-isobenzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2- o 3-pirazinilo, 1,4-oxazin-2- o -3-ilo, 1,4-dioxin—o -3-ilo, 1,4-tiazin-2- o -3-ilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazin-2-, -4- o -6-ilo, tieno[2,3-b]furan-2-, -3-, -4- o -5-ilo, bencimidazol-1-ilo, -2-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o -7-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6—o 7-benzopirazolilo, 3-, 4-, 5-, 6 o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7. bencisotiazolilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o -7-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o -7-ilo, benzotriazol-1-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o -7-ilo, 1-, 2-tiantrenilo, 3-, 4- o 5-isobenzofuranilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-xantenilo, 1-, 2-, 3- o 4-fenoxatililo, 2-, 3-pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínilo, 2-, 3-, 4- o 5-isindolilo, 1H-indazol-1-ilo, -3-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo, o -7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o -7-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo o imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo o imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo,, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo o imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, o tetrazolo[1,5-a]piridin-8-ilo, 2-, 6-, 7- u 8-purinilo, 4-, 5- o -ftalazinilo, 2-, 3- o 4-naftiridinilo, 2-, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-quinazolinilo, 1-, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinil(quinolilo), 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinil(isoquinolilo), 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinil(quinolilo), 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 1'-fenantridinilo, 1-, 2-, 3- o 4-acridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-(1,7)fenantrolinilo, 1- o 2-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 10-fenotiazinilo, 3- o 4-furazanilo, 1-, 2-, 3-,4- o 10-fenoxazinilo, o derivados adicionalmente sustituidos de los mismos.

Un "heteroarilo sustituido opcionalmente" se refiere a un heteroarilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados de los definidos más atrás para el arilo sustituido.

El término “oxo”, como se usa aquí, se refiere al grupo =O.

5 El término “alcoxi” o “alquiloxi”, como se usa aquí, se refiere a un radical que tiene la fórmula $-\text{OR}^b$, en donde R^b es alquilo. De preferencia, alcoxi es alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no restrictivos de alcoxi adecuado incluyen: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, pentiloxi y hexiloxi. Cuando el átomo de oxígeno en un grupo alcoxi está sustituido con azufre, el radical resultante se denomina tialcoxi. “Haloalcoxi” es un grupo
10 limitantes de haloalcoxi adecuado incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, triclorometoxi, 2-bromoetoxi, pentafluoroetilo, 3,3,3-tricloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi.

El término “ariloxi”, como se usa aquí, denota un grupo $-\text{O}$ -arilo, en donde el arilo es como se definió más arriba.

El término “arilcarbonilo” o “arilo”, como se usa aquí, denota un grupo $-\text{C}(\text{O})$ -arilo, en donde arilo es como se definió más arriba.

15 El término “heterociclilalquilo”, por sí mismo o como parte de otros sustituyentes, se refiere a un grupo que tiene uno de los grupos heterociclilo mencionados con anterioridad aquí, unido a uno de los grupos alquilo mencionados con anterioridad aquí, esto es, a un grupo $-\text{R}^d-\text{R}^c$, en donde R^d es alquileo o alquileo sustituido con un grupo alquilo y R^c es un grupo heterociclilo.

20 El término “carboxi” o “carboxilo” o “hidroxicarbonilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo $-\text{CO}_2\text{H}$. Así, un carboxialquilo es un grupo alquilo como se definió más arriba, que tiene por lo menos un sustituyente que es $-\text{CO}_2\text{H}$.

El término “alcoxicarbonilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo carboxi enlazado a un radical alquilo, esto es, para formar $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, en donde R^e tiene los valores definidos antes para el alquilo.

El término “alquilcarboniloxi”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, en donde R^e tiene los valores definidos más atrás para el alquilo.

25 El término “alquilcarbonilamino”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo de la fórmula $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}$ o $-\text{NR}'(\text{C}=\text{O})\text{R}$, en donde R y R' son cada uno independientemente alquilo o alquilo sustituido.

El término “tiocarbonilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo $\text{C}(=\text{S})$.

30 El término “alcoxi”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo formado por un átomo de oxígeno unido a un grupo alquilo recto o ramificado, sustituido opcionalmente, un grupo cicloalquilo, aralquilo o un grupo cicloalquilalquilo. Ejemplos no limitantes del grupo alcoxi adecuado incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, hexanoxi y similares.

El término “halo” o “halógeno”, como grupo o como parte de un grupo, es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo.

35 El término “haloalquilo”, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene los significados definidos arriba, en donde uno o más hidrógenos están reemplazados con un halógeno, como se define arriba. Ejemplos no limitantes de tales radiales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares.

El término “haloarilo”, solo o en combinación, se refiere a cualquier radical arilo que tenga el significado que se definió más arriba, en donde uno o más hidrógenos están reemplazados con un halógeno, como se definió más arriba.

40 El término “haloalcoxi”, solo o en combinación, se refiere a un grupo de la fórmula $-\text{O}$ -alquilo, en donde el grupo alquilo está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Por ejemplo, “haloalcoxi” incluye $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ y $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$.

45 Siempre que se use el término “sustituido” en la presente invención, significa que indica que uno o más hidrógenos, en el átomo indicado en la expresión que usa “sustituido”, está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución dé por resultado un compuesto químicamente estable, esto es, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento, en un grado de pureza útil, a partir de una mezcla de reacción, y la formulación a un agente terapéutico.

50 Tal como se usan aquí los términos tales como “alquilo, arilo o cicloalquilo, estando cada uno de los cuales sustituido opcionalmente con”, o “alquilo, arilo o cicloalquilo, sustituidos opcionalmente con”, se refiere a un alquilo sustituido opcionalmente, un arilo sustituido opcionalmente y un cicloalquilo sustituido opcionalmente.

Tal como se describen aquí, algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, que sirven como centro quiral, lo que puede conducir a diferentes formas ópticas (por ejemplo, enantiómeros o diastereoisómeros). La invención comprende todas tales formas ópticas en todas las posibles configuraciones, así como mezclas de los mismos.

5 Más en general, se verá claramente de lo anterior, por las personas expertas que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de diferentes isómeros y/o tautómeros, incluyendo, pero limitados a isómeros geométricos, isómeros de conformación, isómeros E/Z, isómeros estereoquímicos (esto es, enantiómeros y diastereoisómeros) e isómeros que corresponden a la presencia de los mismos sustituyentes en diferentes posiciones de los anillos presentes en los compuestos de la invención. Todos los posibles isómeros, tautómeros y
10 mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

Siempre que se use en la presente invención, el término "compuestos de la invención" o un término similar, se quiere incluir los compuestos de la fórmula general I y cualquier subgrupo de los mismos. Este término se refiere también a los compuestos que se ilustran en los ejemplos, sus derivados, N-óxidos, sales, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, formas tautoméricas, isómeros ópticos, análogos, profármacos, ésteres y metabolitos, así como sus análogos de nitrógeno cuaternario. Se quiere que las formas N-óxido de dichos compuestos comprendan compuestos en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al llamado N-óxido.
15

Tal como se usan en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el", "la" incluyen los referentes del plural, a menos que el contexto determine claramente otra cosa. A manera de ejemplo, "un compuesto" significa uno de los compuestos o más de uno.
20

Los términos descritos más arriba y otros usados en la especificación serán bien entendidos por quienes sean expertos en la técnica.

En una realización adicional, la presente invención provee compuestos de la fórmula I como se describió anteriormente, en donde:

25 R^1 está seleccionado del grupo que comprende: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en particular hidrógeno.

En una realización preferida, la presente invención provee compuestos de la fórmula I, en donde:

X es hidrógeno o halógeno, en particular, halógeno; más en particular, flúor;

Y es $-NH-C(=O)-$ o $-C(=O)-NH-$;

30 cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de C, N, O y S, en particular del grupo que consiste de C y N; más en particular, cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es C;

R^1 está seleccionado del grupo que comprende: hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, en particular, hidrógeno;

35 R^2 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, halógeno y alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, el alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, el alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, el cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido; y.
40
45

n es 0 o 1; en particular n es 1.

En una realización incluso adicional, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I) como se describió antes aquí, en donde:

R² está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, y halógeno, en particular, del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno; más en particular, del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y flúor.

5 En aún otra realización, la presente invención provee compuestos de la fórmula I como se describió antes aquí, en donde:

10 R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, alquino de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; en donde dicho alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, el alqueno de 3 a 20 átomos de carbono y el alquino de 3 a 20 átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de: halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres alquílicos de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido;

20 en particular, R³ está seleccionado del grupo que consiste de: alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, alquino de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; en donde dicho alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de: halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres alquílicos de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido.

25 En una realización adicional, la presente invención provee compuestos de la fórmula I como se describe aquí con anterioridad, en donde:

30 R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, alquino de 3 a 20 átomos de carbono y arilo; en donde dicho alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, el alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, el alquino de 3 a 20 átomos de carbono y el arilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido;

40 en particular, R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, alquino de 3 a 20 átomos de carbono y arilo; en donde dicho alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido.

45 En una realización particular, la presente invención provee compuestos de la fórmula I como se describió aquí más arriba, en donde:

50 dicho uno o más sustituyentes opcionales para R³ están seleccionados del grupo que consiste de: halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono y halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, en particular del grupo que consiste de ciano, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, arilo y heteroarilo; más en particular, de ciano, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, arilo y heteroarilo.

55 También es un objetivo de la invención proveer aquellos compuestos de la fórmula I en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- X es halógeno, en particular, flúor;

- Y es -C(=O)-NH-;
 - cada uno de Z¹, Z² y Z³ está seleccionado independientemente de C y N;
 - Z¹, Z² y Z³ son C;
 - R¹ es hidrógeno;
- 5
- R² está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono y halógeno; en particular, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno; más en particular, hidrógeno, metilo y flúor;
 - R² es hidrógeno;
 - R² es flúor;
- 10
- R³ está seleccionado del grupo formado por alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido; en particular, R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; en donde dicho alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido.
- 15
- 20
- 25
- 30
- R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono y arilo; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, el alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, el alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono y el arilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 3 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido; en particular, R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono y arilo; en donde dicho alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido
- 35
- 40
- 45
- R³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido;
- 50
- dicho uno o más sustituyentes opcionales para R³ están seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono y halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, en particular, del grupo que consiste de ciano, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, arilo y heteroarilo; más en particular, de ciano, cicloalquilo de
- 55

3 a 6 átomos de carbono, heterocíclico de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, arilo y heteroarilo;

5 • dicho uno o más sustituyentes opcionales para R³ están seleccionados del grupo que consiste de ciano, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, fenilo y piridinilo;

• n es 1.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción provistos en los ejemplos que vienen más adelante; pero quienes sean expertos en la técnica apreciarán que éstos son solamente ilustrativos para la invención, y que los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante cualquiera de los varios procesos de síntesis estándar usados comúnmente por quienes sean expertos en la técnica de la química orgánica.

15 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de quinasa, tanto *in vitro* como *in vivo*; más en particular, para la inhibición de por lo menos una ROCK quinasa, seleccionada de ROCK I y ROCK II, en particular, inhibidores suaves de ROCK. Consecuentemente, la presente invención provee los compuestos como se definen aquí, o una composición que comprende dicho compuesto o dichos compuestos, para uso como medicinas.

20 La presente invención provee además el uso de un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto, para uso como medicina humana o veterinaria; en particular, para uso en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o un trastorno, en los que esté involucrada ROCK, tales como las enfermedades ligadas a la función de las células del músculo liso, la inflamación, la fibrosis, la excesiva proliferación de células, la excesiva angiogénesis, la hiperreactividad, la disfunción de barrera, la neurodegeneración y la remodelación.

25 En una realización adicional, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo que comprende: enfermedades de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de garganta, nariz y oídos, enfermedades intestinales, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del CNS, enfermedades proliferativas, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de los huesos, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica de obstrucción de vejiga y alergia.

30 En una realización preferida, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los ojos, incluyendo, pero limitadas a retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular, retinitis pigmentosa y enfermedades inflamatorias de los ojos (tales como uveítis anterior, panuveítis, uveítis intermedia y uveítis posterior); enfermedades de la córnea (tales como, pero no limitadas a distrofia de Fuch y queratitis), anomalías de curación de heridas en la córnea y dolor ocular, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas.

40 En otra realización, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo, pero sin restricción a ellas: fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad crónica de obstrucción pulmonar (COPD), bronquitis y rinitis, y síndrome de dificultad respiratoria; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas.

45 En una realización adicional, la invención provee el uso de un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y vasculares, incluyendo, pero limitado a hipertensión pulmonar y vasoconstricción pulmonar; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas, y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas.

50 En una realización adicional, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de garganta, nariz y oídos, incluyendo, pero no limitado a problemas de sinusitis, problemas de audición, dolor de muelas, tonsilitis, úlcera y rinitis.

En una realización adicional, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cutáneas incluyendo, pero no limitado hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis, disqueratosis, espongiosis y ulceración.

En una realización adicional, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades intestinales, incluyendo, pero no limitado a enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis, gastroenteritis, íleon, ileítis, apendicitis y enfermedad de Crohn.

5 En aún otra realización, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero no limitado a dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, mal de Crohn y colitis ulcerante; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con las mismas.

10 En otra realización, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención, el tratamiento y/o el manejo de trastornos neurológicos y del CNS, incluyendo, pero no limitado a dolor neuropático. Por lo tanto, los compuestos de la presente son adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con los mismos.

15 En otra realización, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades proliferantes, tales como, pero no limitadas a cánceres de seno, de colon, de intestino, de piel, de cabeza y cuello, de nervios, de útero, de riñón, de pulmón, de ovarios, de páncreas, de próstata o de glándula tiroides; enfermedad de Castleman, sarcoma, malignoma y melanoma; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociados con las mismas.

20 En otra realización, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades renales, incluyendo, pero no limitado a fibrosis renal o disfunción renal, y/o para la prevención, el tratamiento y/o el alivio de complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con las mismas.

25 En otra realización la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de disfunción sexual, incluyendo, pero no limitado a hipogonadismo, enfermedad de la vejiga, hipertensión, diabetes o cirugía pélvica; y/o para tratar la disfunción sexual asociada con tratamiento que utilizan ciertos fármacos, tales como los fármacos usados para tratar la hipertensión, la depresión o la ansiedad.

30 En otra realización, la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los huesos, incluyendo, pero no limitado a osteoporosis y osteoartritis; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con las mismas.

35 En otra realización la invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, espasmos, enfermedad crónica obstructiva de la vejiga, y alergia; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas.

40 En una realización preferida la presente invención provee un compuesto como se definió aquí con anterioridad o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los ojos.

En la invención se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I o a cualquier subgrupo de ellos, que en el ensayo de inhibición de ROCK descrito más adelante, inhiben la ROCK con un valor IC_{50} de menos de 10 μM , preferiblemente menos de 1 μM , incluso más preferiblemente, menos de 0.1 μM .

45 Dicha inhibición se puede efectuar *in vitro* y/o *in vivo*, y cuando se efectúa *in vivo*, de preferencia se efectúa de manera selectiva, como se definió más atrás.

50 El término "condición mediada por ROCK" o "enfermedad", cuando se usan aquí, significan cualquier enfermedad u otra condición perjudicial, en la que se sabe que ROCK desempeña un papel. El término "condición mediada por ROCK" o "enfermedad" también significan aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas mediante tratamiento con un inhibidor de ROCK. Consecuentemente, otra realización de la presente invención se relaciona con el tratamiento o la disminución en la severidad de una o más enfermedades en las que se sabe que ROCK desempeña un papel.

Para el uso farmacéutico los compuestos de la invención pueden ser usados como ácido o base libres, y/o en la forma de una sal de adición ácida y/o una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, las

obtenidas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos no tóxicos), en la forma de un hidrato, un solvato y/o un complejo, y/o en la forma de un profármaco o prefármaco, tal como un éster. Así como se usa aquí, y a menos que se indique otra cosa, el término "solvato" incluye cualquier combinación que se pueda formar por un compuesto de esta invención con un solvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o con un solvente orgánico,

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, esto es, en la forma de productos solubles o dispersables en agua o en aceite, incluyen las sales no tóxicas convencionales que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales sales de adición ácida incluyen: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

10 Por lo general, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden ser formulados como una preparación farmacéutica o como una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un portador, un diluyente o un excipiente y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente, uno o más compuestos adicionales activos farmacéuticamente.

15 Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como inyección intramuscular o subcutánea), para administración tópica (incluyendo ocular), para administración por inhalación, mediante parche cutáneo, mediante implante, mediante supositorio, etc. Tales formas de administración adecuadas- que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la manera de administración- así como los métodos y los portadores, los diluyentes y los excipientes para uso en su preparación, estarán claros para las personas expertas.

20 Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales preparaciones incluyen: tabletas, píldoras, polvos, comprimidos para deshacer en la boca, saquitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, gotas para los ojos, soluciones inyectables estériles y polvos empacados estériles (que usualmente son reconstituídos antes de usar) para administración como un bolo y/o para administración continua, que se pueden formular con portadores, excipientes y diluyentes que sean adecuados *per se* para dichas formulaciones, tales como: lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona, polietilén glicol, celulosa, agua (estéril), metil celulosa, hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales, o mezclas de ellos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias farmacéuticamente activas (que puedan o no conducir a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias que son usadas comúnmente en las formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegradores, agentes formadores de cuerpo, cargas, agentes conservadores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. También se pueden formular las composiciones de manera que provean la liberación rápida, sostenida o retardada del compuesto o los compuestos activos contenidos en ellas, por ejemplo, usando liposomas o matrices poliméricas hidrófilas, basadas en geles naturales o polímeros sintéticos. Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados.

35 Además, los cosolventes, tales como los alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos. En la preparación de composiciones acuosas, la adición de sales de los compuestos de la invención puede ser más adecuada, debido a su solubilidad incrementada en agua.

40 Para el tratamiento del dolor, los compuestos de la invención se pueden usar localmente. Para administración local, los compuestos pueden ser usados ventajosamente en la forma de una aspersion, un ungüento o un parche transdérmico u otra forma adecuada para administración tópica transdérmica y/o intradérmica.

45 Para aplicación oftálmica, frecuentemente se preparan soluciones, geles, tabletas y similares, usando una solución salina fisiológica, un gel o un excipiente, como vehículo principal. Las formulaciones oftálmicas de preferencia se deben preparar a un pH cómodo, con un sistema regulador apropiado.

Más en particular, se pueden formular las composiciones en una formulación farmacéutica que comprende una cantidad de partículas eficaz en términos terapéuticos, que consiste de una dispersión sólida de los compuestos de la invención y uno o más polímeros solubles en agua, farmacéuticamente aceptables.

50 El término "una dispersión sólida" define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso, que comprende por lo menos dos componentes; en donde un componente está dispersado más o menos uniformemente en la totalidad del otro o los otros componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal, que el sistema es uniforme química y físicamente u homogéneo en todo él, o consiste de una fase como se

define en termodinámica, tal dispersión sólida se denomina “una solución sólida”. Las soluciones sólidas son los sistemas físicos preferidos, debido a que los componentes que están en ellas son usualmente fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

- 5 Puede ser además conveniente formular los compuestos en la forma de nanopartículas que tengan un modificador superficial adsorbido en su superficie, en una cantidad suficiente para mantener un tamaño promedio de partícula efectivo, de menos de 1000 nm. De preferencia se pueden seleccionar los modificadores de superficie adecuados de los excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores preferidos de superficie incluyen los surfactantes no iónicos y aniónicos.
- 10 Aún otra manera interesante de formular los compuestos de acuerdo con la invención involucra una composición farmacéutica mediante la cual se incorporan los compuestos en polímeros hidrofílicos y aplicando esta mezcla, como una película de recubrimiento, sobre muchas perlas pequeñas, produciendo así una composición con buena biodisponibilidad que se puede fabricar convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéuticas para administración oral. Los materiales adecuados para uso como núcleo en las perlas son muchos,
- 15 siempre y cuando esos materiales sean aceptables para uso farmacéutico y tengan dimensiones y firmeza adecuadas. Ejemplos de tales materiales son los polímeros, las sustancias inorgánicas, las sustancias orgánicas y los sacáridos y derivados de los mismos.

- Las preparaciones se pueden preparar de una manera conocida *per se*, que usualmente implica mezclar por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención con el portador o los portadores aceptables para uso
- 20 farmacéutico y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos, cuando sea necesario, bajo condiciones asépticas. Las preparaciones farmacéuticas de la invención de preferencia están en la forma de dosificaciones unitarias y pueden ser empacadas adecuadamente, por ejemplo, en una caja, en empaque tipo blíster, una ampolleta, una botella, un saquito, una ampolla o en cualquier otro recipiente o contenedor de dosis individual o de dosis múltiple (que se puede etiquetar apropiadamente, opcionalmente con uno o más folletos que
- 25 contengan información del producto y/o instrucciones de uso. Se pueden administrar los compuestos mediante una variedad de rutas, incluyendo rutas orales, rectales, oculares, transdérmicas, subcutáneas, intramusculares o intranasales, dependiendo principalmente de la preparación específica usada y de la condición que se va a tratar o prevenir, prefiriéndose usualmente la administración oral y la intravenosa. . El al menos un compuesto de la invención será administrado generalmente en una “cantidad efectiva”, con lo que se quiere decir cualquier cantidad
- 30 de un compuesto de la fórmula I o cualquier subgrupo del mismo que, tras la administración adecuada, sea suficiente para obtener el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra. Usualmente, dependiendo de la condición que se va a prevenir o tratar y de la ruta de administración, dicha cantidad efectiva usualmente estará entre 0.001 y 1000 mg por kg de peso del cuerpo del paciente, por día; más frecuentemente, entre 0.1 y 500 mg, tal como entre 1 y 250 mg, por ejemplo, alrededor de 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg por
- 35 kilogramo de peso del paciente por día; que se puede administrar como una sola dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias o esencialmente de manera continua. La cantidad o las cantidades que se van a administrar, la ruta de administración y el régimen de tratamiento adicional pueden ser determinados por el médico que esté tratando, dependiendo de factores tales como: la edad, el género y la condición general del paciente y la naturaleza y la severidad de la enfermedad/los síntomas que se van a tratar. Nuevamente se hace referencia a la US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y US-A-6,372,733, y la demás técnica anterior mencionada antes, así como a los
- 40 manuales estándar, tales como la última edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

- De acuerdo con el método de la presente invención, dicha composición farmacéutica puede ser administrada separadamente en diferentes momentos durante el curso de la terapia, o concurrentemente, en formas divididas o
- 45 de una sola combinación. Debe entenderse, por lo tanto, que la presente invención abarca todos de tales regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo; y el término “administrar” se debe interpretar de acuerdo con lo anterior.

- Para una forma de administración oral, las composiciones de la presente invención se pueden mezclar con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizadores o diluyentes inertes, y llevarlos por medio de los métodos habituales a formas de administración adecuada, tales como tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas duras,
- 50 soluciones acuosas alcohólicas u oleosas. Ejemplos de portadores inertes adecuados son: goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón; en particular, almidón de maíz. En este caso la preparación se puede llevar a cabo tanto en seco como con gránulos húmedos. Excipientes o solventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Solventes adecuados para soluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, soluciones azucaradas o mezclas de los mismos. También son útiles los polietilén glicoles y los polipropilén glicoles como auxiliares
- 55 adicionales para otras formas de administración. Como tabletas de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglomerantes, extendedores, agentes de desintegración, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

- 60 Cuando se administran mediante aerosol nasal o inhalación, estas composiciones pueden ser preparadas de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de las formulaciones farmacéuticas, y se pueden preparar como

5 soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizadores o dispersantes conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en la forma de aerosoles o aspersiones son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención o sus sales tolerables fisiológicamente en un solvente aceptable para uso farmacéutico, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales solventes. De ser necesario, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos, tales como surfactantes, emulsificantes y estabilizadores, así como propulsores.

10 Para administración subcutánea el compuesto de acuerdo con la invención, si se desea con las sustancias habituales, tales como solubilizadores, emulsificantes o auxiliares adicionales se ponen en solución, suspensión o emulsión. Los compuestos de la invención también se pueden liofilizar y usar los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Solventes adecuados son, por ejemplo: agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, además también soluciones de azúcar, tales como soluciones de glucosa o manitol o, alternativamente, mezclas de los diversos solventes mencionados. Las soluciones o las suspensiones inyectables pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida, usando 15 diluyentes o solventes no tóxicos adecuados, aceptables para uso parenteral, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, fijados, incluyendo monoglicéridos y diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

20 Cuando se administran por vía rectal, en la forma de supositorios, estas formulaciones pueden ser preparadas mezclando los compuestos de acuerdo con la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres glicéridos sintéticos o polietilén glicoles, que sean sólidos a las temperaturas ordinarias, pero que se licuen y/o se disuelvan en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

En las realizaciones preferidas los compuestos y las composiciones de la invención son usados localmente, por ejemplo, tópicamente o en aplicaciones absorbidas y no adsorbidas.

25 Las composiciones son valiosas en el campo veterinario que, para los propósitos de la presente, no sólo incluye la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en los animales, sino también, para animales económicamente importantes, tales como ganado vacuno, cerdos, ovejas, pollos, peces, etc., - potenciar el crecimiento y/o el peso de los animales y/o la cantidad y/o la calidad de la carne u otros productos obtenidos del animal. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición para uso veterinario que contiene por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un portador adecuado (esto es, un portador adecuado para uso 30 veterinario). La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la invención en la preparación de tal composición.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

35 EJEMPLOS

A. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos

A.1. Pureza del compuesto

A menos que se indique otra cosa, se confirmó la pureza de los compuestos mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS).

40 A.2. Atribución de la configuración

Se usó el sistema de Cahn-Ingold-Prelog para atribuir la configuración absoluta del centro quiral, en el que los cuatro grupos de un carbono asimétrico se categorizan a una serie de reglas de secuencias. Se hace referencia a Cahn, Ingold, Prelog *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1966, 6, 385-415.

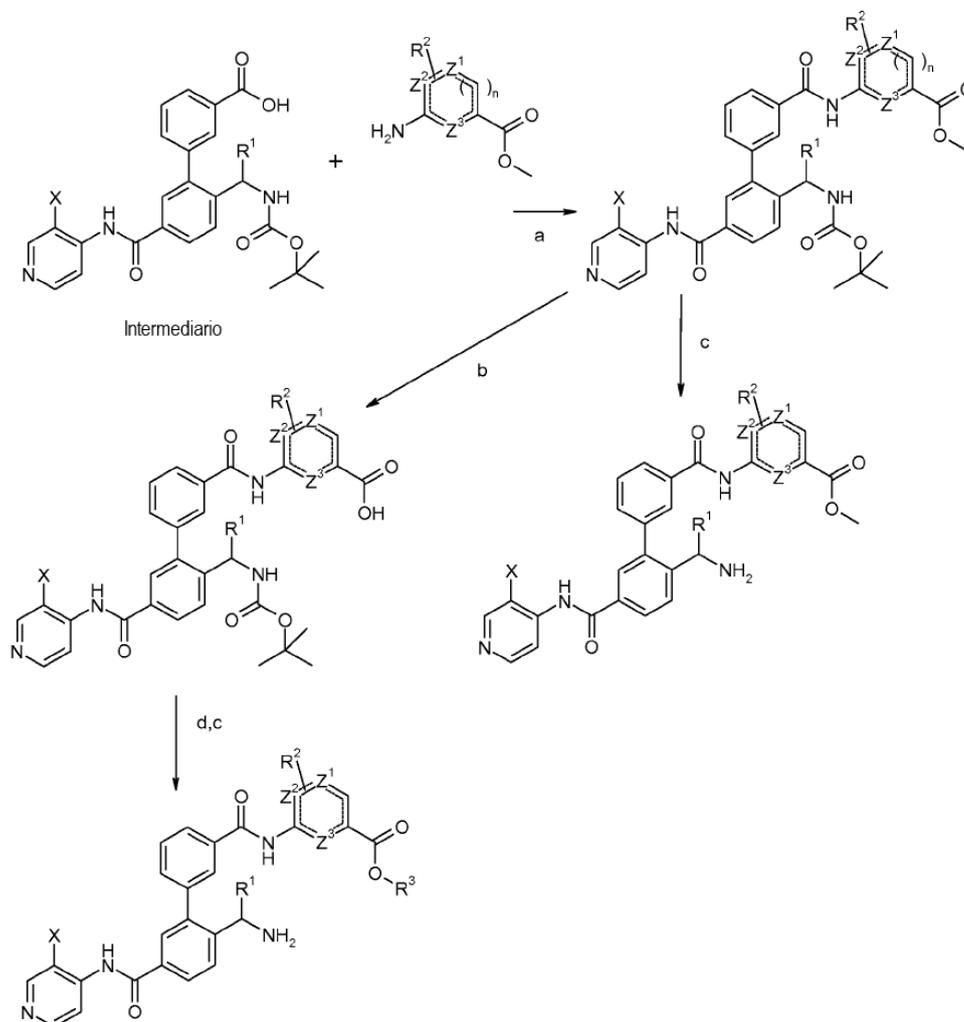
A.3. Estereoquímica

45 Es conocido por los expertos en la técnica que se pueden obtener enantiómeros específicos (o diastereoisómeros) mediante diferentes métodos, tales como, pero limitados a resolución quiral (por ejemplo, la sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos, pueden ser usadas para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de isómeros ópticamente activos de los compuestos de la fórmula I, o cualquier subgrupo de los mismos), síntesis asimétrica o cromatografía preparativa quiral. Siempre que sea conveniente, se pueden obtener 50 estereoisómeros partiendo de materiales comerciales con configuración conocida (tales compuestos incluyen, por ejemplo, aminoácido).

B. Síntesis de compuestos

B1. Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden hacer de acuerdo con los siguientes procedimientos generales:



5 Reacción a: A una solución de ácido carboxílico (1 eq), en un solvente orgánico, tal como DMF, a temperatura ambiente, se agregó un reactivo de acoplamiento apropiado (tal como TBTU (1.5 eq) /HOBt (0.3 eq) y DIEA (3 a 10 eq), según se requiera. Después de 5 minutos se agregó la correspondiente anilina (1.5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se complete la reacción. Luego se eliminó el solvente bajo vacío y se diluyó el residuo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de evaporar el solvente, se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, se eluyó, por ejemplo, con DCM/EtOAc (100/0 a 50/50) para dar el producto esperado como un polvo blanco.

10 Reacción b: A una suspensión del éster metílico correspondiente en acetonitrilo/agua al 2/1, se agregó gota a gota una solución de 1.6 M de LiOH en agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Luego se agregó una solución de 0.5 M de HCl en agua hasta un pH = 4 y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El solvente se eliminó bajo vacío para dar el compuesto esperado como un polvo blanco. Usualmente se usó el compuesto en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 Reacción c: Se burbujeó HCl gaseoso a través de una solución o suspensión de la amina protegida con Boc en DCM (o dioxano, o éter dietílico) a temperatura ambiente durante 5 a 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. El precipitado resultante se filtró, se lavó con Éter (3x) y se secó bajo vacío para dar la sal de HCl del compuesto esperado, como un polvo blanco.

20 Reacción d: A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en un solvente orgánico, tal como DMF a temperatura ambiente, se agregó un reactivo de acoplamiento apropiado (tal como TBTU (1.5 eq)/HOBt (0.3 eq) y DIEA (3 a 10

5 eq), según se requiera. Después de 5 min, se agregó el alcohol (R^3 -OH, 6 eq) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. El solvente fue subsecuentemente eliminado bajo vacío y el residuo se diluyó en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Después de evaporar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, se eluyó, por ejemplo, con DCM/EtOAc (100/0 a 50/50) para dar el producto esperado como un polvo blanco.

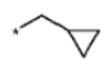
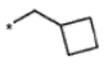
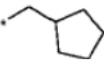
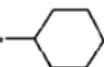
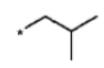
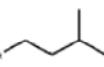
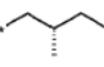
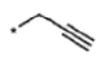
De manera similar se pueden usar materiales de partida amino-heterocíclicos (Ejemplos 50-52)

En caso de que $Y = -\text{NHC(O)-}$, se pueden obtener los compuestos de la invención de manera similar a partir del intermediario anilina correspondiente y el ácido carboxílico apropiado.

10 Las personas expertas conocen la preparación del intermediario o los intermediarios requeridos, por ejemplo, a partir de la solicitud PCT WO 2011/107608 A1.

En las tablas que se dan a continuación se señalan compuestos de ejemplo de la invención en forma tabulada. En esa tabla se indica un número de compuesto asignado arbitrariamente y la información estructural.

Tabla 1

#	R ³
1	-Me
2	-nPr
3	
4	
5	
6	
7	-iPr
8	-nBu
9	-secBu
10	
11	
12	
13	
14	

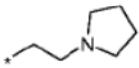
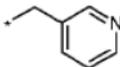
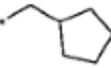
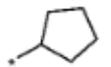
#	R ³
15	
16	-(CH ₂) ₂ -OMe
17	-(CH ₂) ₂ -O-C ₄ H ₉
18	-CH ₂ -CN
19	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂
20	-(CH ₂) ₂ -NEt ₂
21	
22	-Ph
23	-Bn
24	

Tabla 2

#	Y	Z ¹	R ²				R ³
			2	4	5	6	
25	-C(O)NH-	C			-F		-Me
26	-C(O)NH-	C	-F				-Me
27	-C(O)NH-	C			-F		-nPr
28	-C(O)NH-	C				-F	-Me
29	-C(O)NH-	C				-F	-nPr
30	-C(O)NH-	C				-F	
31	-C(O)NH-	C				-F	
32	-C(O)NH-	N	-H				-Me
33	-C(O)NH-	C		-Me			-Me
34	-C(O)NH-	C		-Me			-nPr

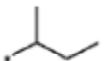
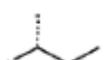
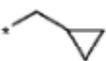
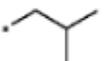
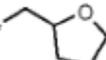
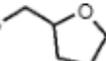
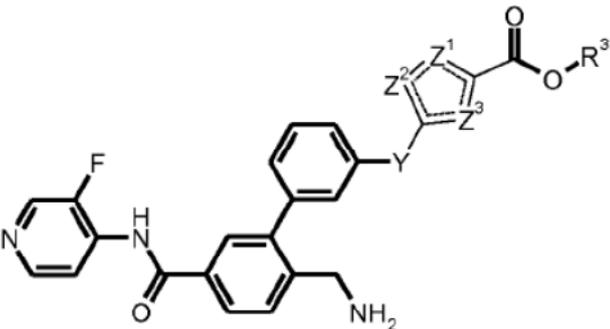
#	Y	Z ¹	R ²				R ³
			2	4	5	6	
35	-NHC(O)-	C	-H				-Me
36	-NHC(O)-	C	-H				-nPr
37	-NHC(O)-	C				-F	-Me
38	-NHC(O)-	C				-F	
39	-NHC(O)-	C				-F	
40	-NHC(O)-	C				-F	
41	-NHC(O)-	C				-F	
42	-NHC(O)-	C				-F	-iPr
43	-NHC(O)-	C				-F	
44	-NHC(O)-	C				-F	
45	-NHC(O)-	C				-F	-Ph
46	-NHC(O)-	C				-F	
47	-NHC(O)-	C				-F	-CH ₂ -CN
48	-NHC(O)-	C	-H				
49	-NHC(O)-	C	-H				-(CH ₂) ₂ -OMe

Tabla 3



#	Y	Z ¹	Z ²	Z ³	R ³
50	-C(O)NH-	CH	N	S	-Me
51	-C(O)NH-	N	N	O	-Et
52	-C(O)NH-	CH	CH	O	-Me

C. Ensayos in vitro e in vivo

C.1. Selección de la actividad inhibidora de ROCK

5 C.1.1. Inhibición de quinasa (ROCK I o ROCK II)

Se midió la actividad en el destino contra ROCK en un ensayo bioquímico, usando los siguientes reactivos: regulador de reacción básica, Hepes 20 mM (pH 7.5); MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij 35 al 0.02%, 0.02 mg/mL de BSA, Na₃VO₄ 0.1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1%. Los cofactores requeridos se agregan individualmente para cada reacción de quinasa. El procedimiento de reacción involucró primero la preparación de un sustrato péptido en un regulador de reacción preparado recientemente. Luego se añadieron los cofactores requeridos a la solución de sustrato. A continuación se suministró ROCK (1 nM de concentración final) a la solución de sustrato. Después de mezclar moderadamente, se agregaron a la enzima soluciones en DMSO de los compuestos de prueba. Se suministró entonces la mezcla de sustrato ³³P-ATP (actividad específica 0.01 μCi/μL final), a la mezcla de reacción para iniciar la reacción. La reacción de quinasa se incubó durante 120 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones fueron entonces cargadas sobre papel de intercambio de iones P81 (Whatman # 3698-915). Los filtros se lavaron extensivamente en ácido fosfórico al 0.1%. Luego se efectuó un conteo radiométrico y subsecuentemente se determinaron los valores de IC₅₀.

Cuando se evaluaron bajo tales condiciones, los compuestos de la invención inhibieron ROCK2 con un IC₅₀ < 100 nM.

20 C.1.2. Ensayo de fosforilación de la cadena ligera de miosina

Se usó la línea de células A7r5 de músculo liso de ratas. La expresión endógena de ROCK dio por resultado una fosforilación constitutiva de la cadena ligera de miosina reguladora en T18/S19. Las células A7r5 se sembraron en DMEM suplementado con 10% de FCS en placas de cultivo de células, de paredes múltiples. Después de la privación del suero durante la noche, las células se incubaron con compuestos en medio libre de suero.

25 Se determinó la cuantificación de la fosforilación de MLC-T18/S19 en placas de 96 pozos, por medio de ELISA usando un anticuerpo específico para fosfo-MLC-T18/S19 y un anticuerpo de detección secundario. Se convirtieron los datos crudos a porcentaje de sustrato de fosforilación, con relación a los controles altos, que se fijaron a 100%. Se determinaron los valores IC₅₀ usando el software GraphPad Prism 5.01, usando un ajuste de curva de regresión no lineal, con pendiente de colina variable.

30 Cuando se evaluaron bajo tales condiciones, los compuestos de la invención exhibieron valores EC₅₀ por debajo de 10 μM. Los compuestos preferidos exhiben valores EC₅₀ inferiores a 1 μM.

C.2. Caracterización farmacológica

C.2.1. Ensayo de estabilidad en plasma humano (y/o animal).

ES 2 560 830 T3

Los compuestos se incuban a una concentración de 1 μM en plasma humano o animal (de rata, ratón, perro, mono, conejillo de indias o conejo). Se toman muestras en puntos fijos de tiempo y se determina el remanente de compuesto mediante LC-MS/MS, después de la precipitación de la proteína. Se expresa la vida media en minutos.

5 Los compuestos de la invención (Ejemplos 1-10, 12-24, 26-31, 40, 41, 43-48) tienen una vida media de < 60 minutos en el plasma humano.

Se puede reemplazar el plasma de humanos o de ratas (o de otras especies) por sangre entera, pero se mantiene el mismo protocolo.

C.2.2. Ensayo de estabilidad en humor acuoso de conejos.

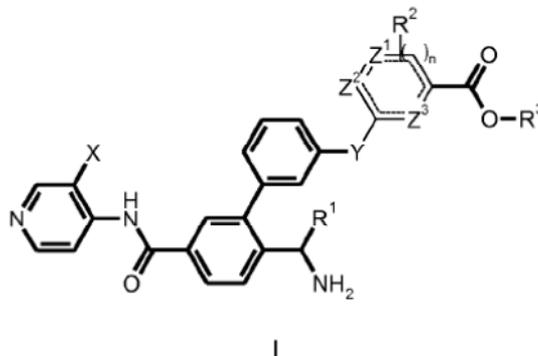
10 Los compuestos se incuban a una concentración de 1 μM en humor acuoso (AH) de conejo. Se toman muestras en puntos fijos de tiempo y se determina el remanente del compuesto mediante LC-MS/MS, después de la precipitación de la proteína. En la tabla 4 se dan los valores de vida media para los compuestos de la invención.

Tabla 4

# Comp	T ½ Conejo AH (min)	# Comp	T ½ Conejo AH (min)
1	> 60	32	> 60
2	> 60	33	> 60
6	> 60	34	> 60
7	> 60	35	> 60
8	> 60	37	> 60
9	> 60	38	> 60
16	> 60	39	> 60
18	> 60	40	> 60
23	> 60	41	> 60
24	> 60	42	> 60
27	> 60	43	> 60
28	> 60	44	> 60
29	> 60	48	> 60
31	> 60	49	> 60

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato o solvato del mismo;



En donde,

5 X es hidrógeno o halógeno;

Y es $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$;

cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 está seleccionado independientemente del grupo formado por C, N, O y S;

R^1 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono;

10 R^2 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, halógeno y alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono;

15 R^3 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, alquino de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; en donde dichos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 3 a 20 átomos de carbono, alquino de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido; y

n es 0 o 1.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde;

25 R^1 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en particular, hidrógeno.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:

X es halógeno, en particular, flúor;

Y es $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$;

30 cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de C, N, O y S; en particular, del grupo que consiste de C y N; más en particular, cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es C;

R^1 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono; en particular, hidrógeno;

R² está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, halógeno y alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono;

5 R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; en donde dichos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido; y

n es 0 o 1; en particular n es 1.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

15 R² está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono y halógeno; en particular, del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno; más en particular, del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y flúor.

5. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

20 R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono y arilo; en donde dichos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono y arilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

30 • X es halógeno, en particular, flúor;

• Y es -C(=O)-NH-;

• cada uno de Z¹, Z² y Z³ está seleccionado independientemente de C y N;

• Z¹, Z² y Z³ son C;

• R¹ es hidrógeno;

35 • R² está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono y halógeno; en particular, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno; más en particular, hidrógeno, metilo y flúor;

• R² es hidrógeno;

• R² es flúor;

40 • R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; en donde dichos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, y alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido; en particular R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono; en donde dicho alquilo de 1 a 20 átomos de

- 5 carbono está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido.
- 10 • R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono y arilo; en donde dichos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono y arilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido; en particular, R³ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono y arilo; en donde dicho alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido;
- 15 • R³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, tiol, alquiltio de 1 a 20 átomos de carbono, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, carbamato, tioamido, urea y sulfonamido;
- 20 • dicho uno o más sustituyentes opcionales para R³ están seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, en particular del grupo que consiste de ciano, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 19 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 20 átomos de carbono)amino, arilo y heteroarilo; más en particular, de ciano, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, arilo y heteroarilo;
- 25 • dicho uno o más sustituyentes opcionales para R³ están seleccionados del grupo que consiste de ciano, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, fenilo y piridinilo;
- 30 • n es 1.
- 35 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como medicina.
- 40 8. Una composición que comprende un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como medicina humana o veterinaria.
- 45 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, en los que está involucrada ROCK, en donde dichas enfermedades o trastornos se seleccionan del grupo que consiste de enfermedades enlazadas a la función celular del músculo liso, la inflamación, la fibrosis, la proliferación excesiva de células, la angiogénesis excesiva, la hiperreactividad, la disfunción de barrera, la neurodegeneración y la remodelación.
- 50 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o un trastorno de acuerdo con la reivindicación 9, seleccionados del grupo que comprende enfermedades de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de garganta, nariz y oídos, enfermedades intestinales, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del sistema nervioso central, enfermedades proliferativas, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de los huesos, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica de obstrucción de la vejiga y alergias.
- 55

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los ojos de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que incluyen, pero no limitadas a retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades degenerativas de la retina, tales como degeneración macular, retinitis pigmentosa, enfermedades inflamatorias de los ojos (tales como uveítis anterior, panuveítis, uveítis intermedia y uveítis posterior) neurodegeneración, enfermedades de la córnea (tales como, pero no limitadas a distrofia de Fuch y queratitis), anomalías de la curación de heridas en la córnea y dolor ocular; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas.
- 5
12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o de una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para inhibir la actividad de por lo menos una quinasa, *in vitro* o *in vivo*.
- 10