

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 495**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2013 PCT/EP2013/072774**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO2014068035**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2013 E 13786455 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2914590**

54 Título: **Nuevos inhibidores de ROCK**

30 Prioridad:

31.10.2012 EP 12190859

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:

PH PHARMA CO., LTD. (100.0%)
2F., Artside Gallery 15 Jahamun-Ro 6-Gil
Jongno-Gu
Seoul 03044, KR

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 617 495 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

Nuevos inhibidores de ÜÜÖS

Campo de la invención

5

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de cinasa, más específicamente inhibidores de ROCK, a composiciones, en particular farmacéuticas, que contienen dichos inhibidores y a usos de tales inhibidores en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad. En particular, la presente invención se refiere a nuevos inhibidores de ROCK, a composiciones, en particular farmacéuticas, que

10 contienen dichos inhibidores y a usos de tales inhibidores en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad. Los compuestos de la invención muestran características de fármacos blandos, es decir, se inactivan rápidamente al entrar en la circulación sistémica. Por lo tanto, permiten la exposición sistémica reducida a los inhibidores de ROCK activos funcionalmente.

15

Antecedentes de la invención

La proteína cinasa serina/treonina ROCK en los seres humanos está constituida por dos isoformas, ROCK I y ROCK II. La ROCK I se codifica en el cromosoma 18, mientras que la ROCK II, también llamada Rho-cinasa está ubicada en el cromosoma 12. Ambas tienen un peso molecular cercano a 160 kDa. Ellas comparten una homología general de 65 % y al mismo tiempo son homólogas

20 en sus dominios cinasa. A pesar de su similitud de secuencia, difieren en sus distribuciones en el tejido. Los mayores niveles de expresión de ROCK I se observan en los tejidos cardíaco, pulmonar y esquelético, mientras que la ROCK II se expresa principalmente en el cerebro. Datos recientes indican que estas dos isoformas tienen función parcialmente redundante, la ROCK I está más involucrada en eventos inmunológicos y la ROCK II en la función de los músculos lisos. El término ROCK se refiere a

25 ROCK I (ROK- β , p160ROCK, o Rho-cinasa β) y ROCK II (ROCK- α o Rho-cinasa α).

Se ha demostrado que la actividad de la ROCK mejora mediante la GTPasa RhoA, que es un miembro de las proteínas de unión a GTP Rho (homólogas de Ras). El estado de unión a la GTP activa de RhoA interactúa con el dominio de unión a Rho (RBD) de la ROCK que está ubicada en un ciclo

30 autoinhibidor del terminal carboxilo. Con la unión, las interacciones entre el dominio regulador negativo de ROCK y el dominio cinasa se interrumpen. El proceso permite que la cinasa adquiera una conformación abierta en la cual es totalmente activa. La conformación abierta también es inducida por la unión de los activadores lipídicos tales como el ácido araquidónico al dominio PH en el dominio cinasa carboxilo terminal. Se ha descrito otro mecanismo de activación durante la apoptosis e implica la

35 escisión del término carboxilo por caspasa 3 y 2 (o granzima B) para ROCK I y II, respectivamente.

La ROCK juega un papel importante en diversas funciones celulares, tales como la contracción de músculos lisos, la organización de actina en el citoesqueleto, la activación de plaquetas, la regulación hacia abajo de la adhesión celular de la fosfatasa de miosina, la migración, proliferación y supervivencia, las respuestas de las células de los músculos lisos aórticos inducidas por trombina, la hipertrofia de cardiomiocitos, la contracción de músculos lisos bronquiales, la contracción de músculos lisos y la reorganización citoesquelética de células de músculos no lisos, la activación de los canales

40 aniónicos con volumen regulado, la retracción de neuritas, la curación de heridas, la transformación celular y la expresión génica. La ROCK también actúa en varias rutas de señalización que están involucradas en la autoinmunidad y en la inflamación. Se ha demostrado que la ROCK participa en la activación de NF- κ B, una molécula crítica que lleva a la producción de FNT y otras citocinas inflamatorias. Se ha informado que los inhibidores de ROCK actúan contra la producción del FNT alfa y la IL-6 en los macrófagos THP-1 estimulados con lipopolisacárido (LPS). Por lo tanto, los inhibidores de ROCK proporcionan una terapia útil para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, así como también el estrés oxidativo.

45

La ROCK también juega un papel importante en numerosos procesos celulares críticos involucrados en la angiogénesis. Estos incluyen formación de fibras por estrés, polaridad de células

50

endoteliales (EC), adhesión de EC, motilidad de EC, citocinesis y apoptosis. Estudios previos ya demostraron que la señalización de Rho es esencial para la formación de capilares *in vitro* dependiente del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y para la angiogénesis *in vivo*. Esto sugiere que la inhibición de Rho/ROCK puede ser una nueva forma para tratar trastornos relacionados con la angiogénesis, tales como neovascularización de la córnea o degeneración macular relacionada con la edad.

En conclusión, ROCK es un punto de control principal en la función de las células de músculos lisos y un componente clave de señalización implicado en procesos inflamatorios en diversas células inflamatorias, así como también en la fibrosis y en la remodelación de muchos órganos enfermos. Además, ROCK está implicado en diversas enfermedades y trastornos, incluidas enfermedades oftálmicas, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del SNC, enfermedades proliferativas, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de la sangre, enfermedades óseas, diabetes, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplante, enfermedad hepática, lupus eritematoso sistémico, espasmo, hipertensión, uropatía obstructiva vesical crónica, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedad pancreática y SIDA.

La ROCK parece ser un objetivo relativamente seguro, ejemplificado por modelos con inactivación génica y por una gran cantidad de estudios académicos. Estos datos en ratones KO, en combinación con estudios de vigilancia posterior a la comercialización con Fasudil, un inhibidor de ROCK moderadamente potente que se usa para el tratamiento de vasoespasmos por hemorragia subaracnoidea, indican que ROCK es un blanco terapéutico genuino y significativo.

Los inhibidores de ROCK serían útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos implicados en la ruta de ROCK. En consecuencia, hay una gran necesidad de desarrollar inhibidores de ROCK que sean útiles en el tratamiento de diversas enfermedades o condiciones asociadas con la activación de ROCK, particularmente dados los tratamientos inadecuados disponibles actualmente para la mayoría de estos trastornos. Algunos ejemplos no limitantes son glaucoma, asma y COPD.

El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa que es la segunda causa más importante de ceguera irreversible. La enfermedad se caracteriza por un aumento en la presión intraocular (IOP) y por apoptosis progresiva de las células ganglionares de la retina, lo que ocasiona una pérdida del campo visual irreversible. El tratamiento actual de esta enfermedad está dirigido a la reducción de la IOP, que es el factor principal -pero no el único- del glaucoma. Hay una necesidad de un tratamiento mejorado, puesto que la terapia actual solamente controla y no cura la enfermedad y además produce irritación, efectos secundarios locales y sistémicos. Además, serían sumamente preferidos efectos positivos adicionales, tales como los componentes antiinflamatorios y regeneradores de los nervios de los inhibidores de ROCK. Los inhibidores de ROCK de referencia, tales como Y-27632, producen cambios en la forma de las células y disminuyen las fibras con tensión, las adhesiones focales y la fosforilación de MLC en las células tópicas humanas cultivadas; relajan la red trabecular humana *in vitro*, relajan las células endoteliales del canal de Schlemm *in vitro* y cuando se aplican tópicamente a los animales producen un aumento significativo en el flujo saliente trabecular, lo que provoca una fuerte disminución de la presión intraocular.

El asma alérgico es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que es el resultado de respuestas inmunitarias inadaptadas a las proteínas ambientales ubicuas en personas susceptibles genéticamente. A pesar de que existen tratamientos razonablemente eficaces, la prevalencia del asma alérgico aumenta, puesto que estos tratamientos no la curan; todavía hay exacerbaciones y una cantidad cada vez mayor de no respondedores. Se requieren nuevos tratamientos efectivos y económicos que enfrenten todos los componentes de la enfermedad.

La degeneración macular asociada a la edad (AMD) es la causa principal de pérdida visual en la población de adultos mayores. La AMD húmeda o neovascular lleva a una pérdida visual rápida, catastrófica, debido a la neovascularización coroidea (CNV), edema macular y muerte de las células fotorreceptoras. En la actualidad, el tratamiento contra el factor de crecimiento endotelial vascular

(VEGF) constituye el tratamiento de primera línea para la CNV activa en la AMD húmeda. La VEGF promueve la angiogénesis y la permeabilidad vascular y juega un papel importante en la formación de CNV. Se han desarrollado diferentes fármacos dirigidos a bloquear el VEGF o sus receptores. Además de la neovascularización, la patogénesis de la AMD también incluye inflamación y formación de cicatrices. Un estudio preclínico reciente mostró que el tratamiento contra el VEGF está restringido a la reducción de la angiogénesis e incluso puede dar lugar a inflamación y formación de cicatrices. Otra gran preocupación es que el anti-VEGF puede dar lugar a efectos secundarios sistémicos mayores debido a la regresión de los vasos sanguíneos y la neurodegeneración, así como también a efectos secundarios locales. Por ello, hay una necesidad de modalidades de tratamiento alternativas. Estudios previos ya demostraron que la inhibición farmacológica de ROCK1 y ROCK2 por Y-27632 interrumpe fuertemente la angiogénesis, y que la inhibición de ROCK reduce la inflamación y las cicatrices. Por lo tanto, los inhibidores de ROCK pueden ser una alternativa atractiva y mejorada a las terapias anti-VEGF para el tratamiento de la AMD húmeda.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) representa un grupo de enfermedades caracterizadas por limitación irreversible del flujo de aire, asociado con la respuesta inflamatoria anormal, broncoconstricción y remodelación y destrucción del tejido pulmonar. Es una de las causas principales de muerte en todo el mundo, con una prevalencia cada vez mayor. Hay una necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos, puesto que el régimen actual es inadecuado. El tratamiento actual se basa esencialmente en broncodilatadores, puesto que los glucocorticoides tienen efecto limitado o no tienen ningún efecto. Los inhibidores de ROCK podrían proporcionar nuevas estrategias de tratamiento para la COPD. Los inhibidores de ROCK de referencia, tales como Y-27632, relajan las preparaciones bronquiales humanas aisladas, inhiben los aumentos en la resistencia de las vías respiratorias en animales anestesiados, potencian los efectos relajantes de los agonistas β *in vitro* e *in vivo* y proporcionan broncodilatación rápida con la inhalación. Además, los inhibidores de ROCK bloquean las contracciones de los músculos lisos de la tráquea inducidas por H_2O_2 , el marcador clínico del estrés oxidativo. Relacionados con la inflamación de las vías respiratorias, los inhibidores de ROCK contrarrestan el aumento de la permeabilidad transendotelial mediada por agentes inflamatorios, mantienen la integridad de la barrera endotelial, inhiben el influjo de los eosinófilos después de una exposición a ovalbúmina *in vivo*, protegen contra la formación de edema pulmonar y la migración de neutrófilos, suprimen la HR de las vías respiratorias a la metacolina y la serotonina en ratones alérgicos y bloquean la liberación de FNT inducida por LPS. Con respecto a la fibrosis y la remodelación de las vías respiratorias, los inhibidores de ROCK bloquean la migración inducida de las células de músculos lisos de las vías respiratorias. *Se obtuvieron evidencias in vitro* sobre el papel de la ROCK en la remodelación de las vías respiratorias en línea de células de carcinoma pulmonar humano, células de músculo liso traqueal bovino y de músculo liso de las vías respiratorias humanas. La prueba *in vivo* del papel de la ROCK en la fibrosis en general se obtuvo con ratones que presentaron fibrosis miocárdica atenuada en respuesta a la eliminación parcial de ROCK. La atenuación de la fibrosis miocárdica por Y-27632 en respuesta a un infarto de miocardio y mediante fasudil en el caso de insuficiencia cardiaca congestiva en un modelo con rata hipertensa crónica arroja indicaciones adicionales de la importancia de la ROCK en la remodelación. Por último, los inhibidores de ROCK aumentan la pérdida de células apoptóticas de las células de los músculos lisos.

Se conocen diferentes clases de inhibidores de ROCK. El centro de atención actual está en las aplicaciones en oncología y cardiovasculares. Hasta ahora, el sobresaliente potencial terapéutico de los inhibidores de ROCK solamente se ha explorado en un grado limitado. La razón es el hecho de que la ROCK es un regulador bioquímico potente y ampliamente extendido, que la inhibición sistémica de ROCK produce fuertes efectos biológicos que se consideran como efectos secundarios para el tratamiento de la mayoría de las enfermedades. De hecho, el uso medido de los inhibidores de ROCK para indicaciones no cardiológicas se dificulta por el papel fundamental de la ROCK en la regulación de la fase tónica de la contracción de las células del músculo liso. Los inhibidores de ROCK disponibles sistémicamente inducen una disminución considerable de la presión arterial. Por lo tanto los inhibidores de ROCK con diferentes propiedades son muy necesarios.

Para el tratamiento de trastornos dirigido al objetivo mediante la regulación de la función de los músculos lisos y/o de procesos inflamatorios y/o de la remodelación, es muy deseable enviar un inhibidor de ROCK al órgano objetivo y evitar que cantidades significativas de estos fármacos entren en otros órganos. Por lo tanto es deseable la aplicación local o tópica. Típicamente se ha aplicado la administración tópica de fármacos en el tratamiento de las vías respiratorias, del ojo, de la disfunción sexual y de trastornos cutáneos. Además, la inyección/infiltración local en los tejidos enfermos extiende aún más el uso médico potencial de los inhibidores de ROCK aplicados localmente. Dado que se cumplen ciertos criterios, estas aplicaciones locales permiten alcanzar una alta concentración del fármaco en el tejido objetivo. Además, la incorporación de inhibidores de ROCK en implantes y endoprótesis vasculares puede ampliar la aplicación médica hacia el tratamiento local de enfermedades CV y aterosclerosis, enfermedades coronarias e insuficiencia cardíaca.

A pesar del hecho de que se prefiere la aplicación local directa en la práctica médica, todavía hay inquietudes con respecto a los niveles de fármaco que se alcanzan en la circulación sistémica. Por ejemplo el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias mediante suministro local por ejemplo por inhalación, plantea el riesgo de exposición sistémica debido a que entran grandes cantidades en el aparato GI y/o a la absorción sistémica a través de los pulmones. En el tratamiento de enfermedades oftálmicas mediante suministro local, también entran cantidades significativas en el aparato GI y/o en la circulación sistémica debido a la baja permeabilidad de la córnea, la baja capacidad para el fluido, el drenaje eficiente y la presencia de vasos sanguíneos en los párpados. También en aplicaciones dérmicas, inyecciones locales y dispositivos médicos implantables, hay un gran riesgo de fuga hacia la circulación sistémica. Por lo tanto, además de la aplicación local, los compuestos preferiblemente deben tener propiedades adicionales para evitar una exposición sistémica significativa.

Los fármacos blandos, también conocidos como antifármacos, son compuestos activos biológicamente, que están diseñados de tal forma que se inactivan rápidamente una vez que ingresan en la circulación sistémica. Esta inactivación implica la conversión controlada de dicho fármaco blando hacia un metabolito predecible que presenta actividad funcional considerablemente reducida, o preferiblemente, actividad funcional insignificante. Se puede lograr la inactivación en el hígado o en el flujo sanguíneo. Estos compuestos, una vez que se aplican localmente al tejido/órgano objetivo ejercen su efecto deseado de forma local. Cuando se escapan del tejido objetivo en la circulación sistémica son inactivados rápidamente. Así, los fármacos blandos de elección son suficientemente estables en el tejido/órgano objetivo para ejercer el efecto biológico deseado, pero se descomponen rápidamente en la sangre en compuestos inactivos biológicamente. Por lo tanto, el fármaco blando permite reducir la exposición sistémica a un compuesto farmacéutico activo funcionalmente. No se deben confundir los fármacos blandos con los profármacos, los cuales sufren una conversión controlada hacia un metabolito activo funcionalmente y cuyo propósito usualmente es proporcionar una mayor exposición a un compuesto activo funcionalmente.

En vista del gran potencial de generación de efectos secundarios indeseables de los inhibidores de ROCK, se apreciará que los enfoques de fármaco blando representan una forma atractiva para generar inhibidores de ROCK con propiedades mejoradas; en particular inhibidores de ROCK asociados con una exposición sistémica reducida y por lo tanto con menor potencial de efectos secundarios indeseables.

Aunque los fármacos blandos representan un enfoque atractivo para la inhibición de ROCK y el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas con ROCK, el diseño y la optimización de dichos compuestos no son triviales. Los fármacos blandos exitosos tienen que conservar una fuerte potencia sobre el objetivo y eficacia funcional. Deben mostrar una buena estabilidad en el sitio de acción al cual están destinados (por ejemplo, el ojo o el pulmón), de tal forma que se pueda alcanzar una concentración del fármaco relevante desde el punto de vista farmacológico y ésta se pueda mantener durante un periodo prolongado (típicamente durante varias horas) en este sitio de acción al cual está dirigido. Además, deben descomponerse rápidamente una vez que entran a la circulación sistémica, de tal forma que se evite la exposición sistémica y los efectos secundarios no deseados asociados con la exposición sistémica. Por último, la(s) molécula(s) resultantes de la descomposición del fármaco blando

deben presentar actividad funcional muy reducida, preferiblemente insignificante. Como resultado, el diseño y la optimización de moléculas que combinen satisfactoriamente todos estos aspectos representan un problema técnico significativo.

5 En conclusión, hay una necesidad continua de diseñar y desarrollar inhibidores de ROCK blandos para el tratamiento de una amplia gama de estados de enfermedad.

Los compuestos que se describen aquí son inhibidores de ROCK blandos y resuelven el problema técnico de combinar satisfactoriamente la potencia sobre el objetivo y la eficacia funcional, buena estabilidad en los órganos objetivo (tales como, pero sin limitarse a ellos, ojo o pulmón) y conversión rápida en la sangre en una especie predecible, inactiva funcionalmente. Los compuestos y composiciones de ella aceptables farmacéuticamente son útiles para el tratamiento o disminución de la intensidad de una variedad de trastornos o condiciones asociados con la activación de ROCK. Más específicamente, los compuestos de la invención se usan preferiblemente en la prevención y/o tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno en el cual está involucrada la ROCK, tal como las enfermedades asociadas a la función celular de los músculos lisos, inflamación, fibrosis, excesiva proliferación celular, excesiva angiogénesis, hiperreactividad, disfunción de la barrera, neurodegeneración y remodelación. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos tales como:

20 - Enfermedades o trastornos oftálmicos: incluidas, pero sin limitarse a ellas, retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades degenerativas de la retina, tales como degeneración macular, vitreoretinopatía proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, retinitis pigmentosa y enfermedades oftálmicas inflamatorias, fracaso de cirugía filtrante de glaucoma, ojo seco, conjuntivitis alérgica, opacificación de la cápsula posterior, anomalías de curación de heridas en la córnea y dolor ocular.

25 - Enfermedades de las vías respiratorias: incluidas, pero sin limitarse a ellas, fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis y rinitis y síndrome de dificultad respiratoria.

- Enfermedades de oído, nariz y garganta: incluidas, pero sin limitarse a ellas, problemas de los senos, problemas de audición, dolor de muelas, amigdalitis, úlcera y rinitis.

30 - Enfermedades cutáneas: incluidas, pero sin limitarse a ellas, hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis, disqueratosis, espongiosis y ulceración.

- Enfermedades intestinales, incluidas, pero sin limitarse a ellas, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), colitis, gastroenteritis, íleo, ileítis, apendicitis y enfermedad de Crohn.

35 - Enfermedades cardiovasculares y vasculares: incluidas, pero sin limitarse a ellas, hipertensión pulmonar y vasoconstricción pulmonar.

- Enfermedades inflamatorias: incluidas, pero sin limitarse a ellas, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

40 - Trastornos neurológicos: incluido, pero sin limitarse a él, dolor neuropático. Los compuestos de la presente, por lo tanto, son apropiados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos.

- Enfermedades proliferativas: tales como, pero sin limitarse a ellas, cáncer de mama, de colon, intestinal, cutáneo, de cabeza y cuello, de los nervios, uterino, de riñón, de pulmón, de ovario, de páncreas, de próstata o tiroideo; enfermedad de Castleman, sarcoma, malignoma y melanoma.

45 - Enfermedades renales: incluidas, pero sin limitarse a ellas, fibrosis renal o disfunción renal.

50 - Disfunción sexual: incluye disfunción sexual masculina y femenina producida por una respuesta vasoactiva deficiente. Los inhibidores de ROCK de la presente invención también se pueden usar para tratar disfunción sexual ocasionada por una variedad de causas. Por ejemplo, en una modalidad, los inhibidores de ROCK blandos se pueden usar para tratar la disfunción sexual asociada con hipogonadismo y más particularmente, en donde el hipogonadismo está asociado con niveles reducidos de hormonas andrógenas. En otra modalidad, los inhibidores de ROCK blandos se pueden usar para tratar la disfunción sexual asociada con una variedad de causas, incluidas, pero sin limitarse a

ellas, enfermedad de la vejiga, hipertensión, diabetes o cirugía pélvica. Además, los inhibidores de ROCK blandos se pueden usar para tratar la disfunción sexual asociada con tratamientos que usan ciertos fármacos, tales como los fármacos que se usan para tratar la hipertensión, la depresión o la ansiedad.

- 5 - Enfermedades óseas: incluidas, pero sin limitarse a ellas, osteoporosis y osteoartritis.
 - Además, los compuestos de la invención se pueden usar en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos tales como hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplante, espasmo, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga y alergia.

10 **Sumario de la invención**

Sorprendentemente hemos encontrado que los compuestos que se describen aquí actúan como inhibidores de ROCK, en particular como inhibidores de ROCK blandos. En comparación con los inhibidores de ROCK conocidos en la técnica anterior, tales como por ejemplo los que se describen en
 15 WO2012/015760, WO2008/077057, WO2010/065782, WO2009/158587, US2009/0325959, US2009/325960, Iwakubo *et al.* (*Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 350-364 & *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 1022-1033) y en WO2001/56988, los compuestos de la presente invención difieren en que se convierten muy rápidamente en compuestos predecibles, inactivos funcionalmente, cuando entran en la circulación sistémica, manteniendo todavía una buena estabilidad en los órganos objetivo. La
 20 inactivación del compuesto puede ocurrir en el hígado, pero preferiblemente se logra directamente en el flujo sanguíneo, a través de las enzimas de la sangre, por ejemplo, hidrolasas de éster carboxílico (EC 3.1.1), tales como colinestarasas, paraoxanasa 1 (PON1) o proteínas pasmáticas que presentan actividad pseudoesterasa tales como la albúmina en suero humana. Los compuestos de la presente invención resuelven por lo tanto el problema técnico de combinar satisfactoriamente la potencia sobre el
 25 objetivo (actividad inhibidora contra ROCK) y la eficacia funcional, la buena estabilidad en los órganos objetivo y la rápida conversión en la sangre en una especie predecible, inactiva funcionalmente. Como resultado, los compuestos de la invención pueden lograr un efecto farmacológico deseado a través de la inhibición de ROCK en el lugar de acción deseado (por ejemplo, el ojo o el pulmón), y al mismo tiempo evitan la inhibición sistémica de ROCK que podría crear potencial de efectos secundarios.

30 Las hidrolasas de éster carboxílico (EC 3.1.1) representan un grupo grande de enzimas involucradas en la descomposición de ésteres carboxílicos en alcoholes y ácidos carboxílicos. Como tales, las enzimas que presentan esta actividad catalítica son de interés potencial para el diseño de inhibidores de cinasa blandos. La EC 3.1.1 incluye las siguientes subclases: EC 3.1.1.1
 35 carboxilesterasa, EC 3.1.1.2 arilestarasa, 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 acetilcolinestarasas, EC 3.1.1.8 colinesterasa, EC 3.1.1.10 tropinesterasa, EC 3.1.1.11 pectinesterasa, EC 3.1.1.13 esterol 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 tanasa, EC 3.1.1.21 retinil-palmitato esterasa, EC 3.1.1.22 hidroxibutirato-
 40 dímico 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 A(1), EC 3.1.1.33: 6-acetilglucosa deacetilasa, EC 3.1.1.34: lipoproteína lipasa, EC 3.1.1.35: dihidrocoumarina hidrolasa, EC 3.1.1.36: limonin-D-anillo-lactonasa, EC 3.1.1.37: esteroide lactonasa, EC 3.1.1.38: triacetato-lactonasa, EC
 45 3.1.1.39: actinomicina lactonasa, EC 3.1.1.40: Orsellinato-depsida hidrolasa, EC 3.1.1.41: Cefalosporina-C deacetilasa, EC 3.1.1.42: Clorogenato hidrolasa, EC 3.1.1.43: Alfa-aminoácido esterasa, EC 3.1.1.44: 4-metiloxoacetato esterasa, EC 3.1.1.45: Carboximetilenobutenolidasa, EC 3.1.1.46: Deoxilimonato A-anillo-lactonasa. EC 3.1.1.47: 1-alkuil-2-acetilglicerofosfocolina esterasa, EC 3.1.1.48: fusarinina-C ornitinaesterasa, EC 3.1.1.49: sinapina esterasa, EC 3.1.1.50: éster de cera
 50 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

desacetilasa, EC 3.1.1.56: metilumbeliferil-acetato desacetilasa, EC 3.1.1.57: 2-pirona-4,6-dicarboxilato lactonasa, EC 3.1.1.58: N-acetilgalactosaminoglicano deacetilasa, EC 3.1.1.59: esterasa de la hormona juvenil, EC 3.1.1.60: bis(2-etilhexil)ftalato esterasa, EC 3.1.1.61: proteína-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: acil graso-etil-ester 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: acetilxilam esterasa, EC 3.1.1.73: feruloil esterasa, EC 3.1.1.74: cutinasa, EC 3.1.1.75: poli(3-hidroxitirato) despolimerasa, EC 3.1.1.76: poli(3-hidroxiocetanoato) despolimerasa, EC 3.1.1.77: aciloxiacil hidrolasa, EC 3.1.1.78: polineuridina-aldehído esterasa, EC 3.1.1.79: lipasa sensible a las hormonas, EC 3.1.1.80: acetilajmalina esterasa, EC 3.1.1.81: N-acil-homoserina lactonasa, EC 3.1.1.82: feoforbidasas, EC 3.1.1.83: monoterpeneo épsilon-lactona hidrolasa, EC 3.1.1.84: cocaína esterasa, EC 3.1.1.85: hidrolasas de manosilglicerato.

Las colinesterasas son enzimas que se conocen principalmente por su papel en la descomposición del neurotransmisor acetilcolina. La acetilcolinesterasa (EC 3.1.1.7) también se conoce como colinesterasa I, colinesterasa verdadera, colinesterasa RBC, colinesterasa de eritrocitos o acetilhidrolasa de acetilcolina. Como lo sugieren algunos de sus nombres alternativos, la acetilcolinesterasa no solo 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. La acetilcolinesterasa habitualmente muestra una preferencia por sustratos con cadenas de ácido cortas, como el grupo acetilo de la acetilcolina. La butirilcolinesterasa (EC 3.1.1.8) también se conoce como benzoilcolinesterasa, esterasa II de colina, colinesterasa no específica, pseudocolinesterasa, colinesterasa plasmática o acilhidrolasa de acilcolina. Aunque se encuentra primordialmente en el hígado, la butirilcolinesterasa también está presente en el plasma. Como lo indican algunos de sus nombres alternativos, es menos específica que la acetilcolinesterasa y típicamente llevará a cabo la hidrólisis de sustratos con cadenas de ácido 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.

Las carboxilesterasas (CES) representan una familia multigen y presentan perfiles de expresión ubicuos, con altos niveles en el hígado, el intestino y los pulmones. La mayoría de las carboxilesterasas se pueden clasificar en las familias carboxilesterasa 1 (CES 1) o carboxilesterasa 2 (CES 2). De modo interesante, estas diferentes familias de CES presentan diferencias en la distribución en el tejido y en la especificidad del sustrato. La CES1 humana está ampliamente distribuida en muchos tejidos, pero se encuentra en bajos niveles en el intestino. La CES1 hidroliza preferentemente los ésteres con grupos alcohol relativamente pequeños y grupos ácido más grandes. Como ejemplo típico, la hCES1 cataliza preferentemente la hidrólisis del éster metílico de cocaína. La CES2 se encuentra predominantemente en el intestino, el hígado y el riñón. La CES2 hidroliza preferentemente los ésteres con grupos alcohol más pequeños y grupos ácido más grandes. Como ejemplo típico, la CES2 humana cataliza preferentemente la hidrólisis del éster benzoílico de cocaína. Otra observación interesante acerca de las enzimas CES es la falta de actividad de la carboxilesterasa en el plasma humano. En general, las carboxilesterasas pueden jugar un papel principal en la bioconversión de los fármacos que contienen ésteres y de los xenobióticos.

La albúmina en suero humana (HSA) es un componente principal del plasma sanguíneo y constituye aproximadamente el 60 % de todas las proteínas plasmáticas. Se ha encontrado que la HSA cataliza la hidrólisis de diversos compuestos, tales como aspirina, cinamoilimidazol, acetato de p-nitrofinilo, insecticidas organofosforados, ésteres de ácidos grasos o ésteres nicotínicos. La HSA presenta múltiples sitios catalíticos no específicos además de su sitio reactivo principal. La eficiencia catalítica de estos sitios, sin embargo, es baja, y la HSA con frecuencia se ha descrito no como una esterasa verdadera, sino como una pseudoesterasa. A pesar de su baja eficiencia catalítica, la HSA todavía puede jugar un papel significativo en el metabolismo de compuestos similares a fármacos,

debido a su alta concentración en plasma.

Los expertos en la técnica entenderán que un problema técnico principal en el diseño de fármacos blandos, es combinar satisfactoriamente una fuerte potencia sobre el objetivo y la actividad funcional, la buena estabilidad en el órgano objetivo y la rápida descomposición en la circulación sistémica en una especie inactiva funcionalmente. Con el fin de producir el (los) efecto(s) deseado(s) en el órgano objetivo, los inhibidores de ROCK blandos deben lograr una concentración relevante farmacológicamente en dicho órgano objetivo y deben mantener su concentración durante un periodo prolongado, típicamente varias horas. Con el fin de evitar la inhibición sistémica de ROCK, la cual podría llevar potencialmente a efectos no deseados, los inhibidores de ROCK se deben descomponer rápidamente una vez que entran en la circulación sistémica, antes de que puedan acumular una concentración relevante farmacológicamente en el flujo sanguíneo o en los órganos que no son el objetivo.

Los expertos en la técnica también entenderán que la inhibición de ROCK es el resultado del reconocimiento (interacciones complementarias) entre la ROCK y el inhibidor de ROCK blando, mientras que la inactivación del inhibidor de ROCK blando en el hígado o en el flujo sanguíneo es el resultado de que dicho inhibidor de ROCK blando es reconocido como un sustrato por una o más enzimas hepáticas o hemáticas, por ejemplo, hidrolasas de éster carboxílico (EC 3.1.1). Puesto que estos dos procesos de reconocimiento implican macromoléculas independientes (ROCK y la(s) hidrolasa(s)) y por lo tanto sitios de unión al ligando independientes, las características estructurales que rigen dichos procesos de reconocimiento también son independientes entre sí y no necesariamente son compatibles. En consecuencia, se entenderá que la actividad inhibidora de un compuesto químico contra ROCK de ninguna forma es predictiva de su (in)estabilidad en la circulación sistémica.

Como se describió aquí anteriormente, un inhibidor de ROCK satisfactorio debe mostrar poca estabilidad en la circulación sistémica, pero también buena estabilidad en el órgano objetivo. Los expertos en la técnica entenderán que dicha diferencia de estabilidad entre diferentes órganos y fluidos puede ser el resultado de diferentes enzimas (en particular esterasas) que están presentes en los tejidos o fluidos, de diferentes niveles de expresión ("concentraciones") de la misma enzima o de ambas. También se entenderá que cada enzima adicional, incluidas las esterasas, presente en el órgano o fluido representa un nuevo sitio de unión al ligando con su propio conjunto de reglas que rigen el reconocimiento como sustrato. Estas reglas no necesariamente son compatibles entre sí y habitualmente el resultado es que muchas más enzimas presentan algún grado de especificidad para el sustrato. Con el fin de lograr estabilidad aceptable en el órgano objetivo, un inhibidor de ROCK satisfactorio debe evitar, por lo menos hasta cierto punto, ser reconocido como sustrato por las enzimas descomponedoras, incluidas las hidrolasas de éster carboxílico, que están presentes en cantidades significativas en el órgano objetivo. Otra vez, se entenderá que la actividad inhibidora de un compuesto químico contra ROCK de ninguna forma es predictiva de su (in)estabilidad en el órgano objetivo. Adicionalmente, se entenderá que puesto que los mecanismos de degradación potencial en el hígado, en el flujo sanguíneo y en el órgano objetivo pueden implicar diferentes enzimas, la (in)estabilidad en el hígado o en el flujo sanguíneo de ninguna forma es predictiva de (in)estabilidad en el órgano objetivo.

En vista de lo anterior, se entenderá que el diseño de un inhibidor de ROCK blando que presente el perfil de actividad y de estabilidad apropiado representa un problema técnico significativo que debe resolverse. En particular, se entenderá que la actividad inhibidora contra ROCK y la estabilidad en el hígado, en el flujo sanguíneo o en el órgano objetivo se rigen por conjuntos independientes de reglas estructurales, que hacen que el diseño de un inhibidor de ROCK blando satisfactorio no sea obvio.

Los expertos en la técnica también entenderán que los fármacos blandos y los profármacos representan enfoques opuestos en su concepto y propósito, incluso a pesar de que ambos enfoques involucran el metabolismo controlado y predecible de un compuesto administrado. Sin duda, un fármaco blando es un compuesto químico con fuerte actividad funcional, que sufre un metabolismo controlado hacia una especie inactiva funcionalmente y por lo tanto no tóxica. El propósito de un fármaco blando es disminuir la exposición sistémica a un compuesto activo funcionalmente y dirigir el metabolismo y la

eliminación de este compuesto farmacéutico hacia una ruta predecible, que lleve a un metabolito funcionalmente inactivo, no tóxico. Por el contrario, un profármaco es un compuesto químico que no necesariamente posee actividad funcional, pero que sufre un metabolismo controlado hacia un compuesto activo funcionalmente. El propósito de un profármaco es aumentar la exposición a un compuesto activo funcionalmente, por ejemplo debido a que el profármaco presenta mayor permeabilidad celular, mayor biodisponibilidad, o permite la liberación prolongada de un compuesto activo funcionalmente que de otra forma sería eliminado rápidamente del flujo sanguíneo.

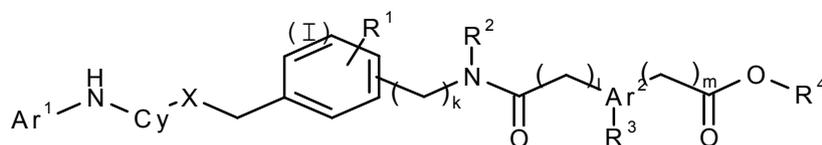
5

A menos que el contexto indique otra cosa, los asteriscos se usan aquí para indicar el punto en el cual un radical monovalente o bivalente ilustrado se conecta a la estructura a la cual pertenece y de la cual forma parte.

10

Vista desde un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato o solvato del mismo,

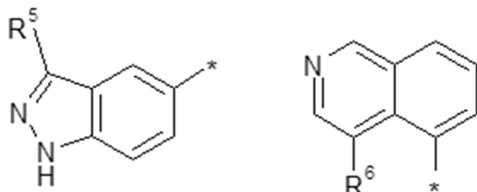
15



en donde:

20

Ar¹ se selecciona del grupo que comprende



25

Ar² representa un arilo o heteroarilo;

Cy es un cicloalquilo C₃₋₁₅ en el que opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno;

30

X es un enlace directo, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

R¹ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

R² se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

35

R⁴ es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que comprende alquilo C₁₋₂₀, alqueno C₁₋₂₀, alquino C₁₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y NH₂;

R⁶ is selected from hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₆;

k es un entero de 0 a 3;

l es un entero de 0 a 3;

40

m es un entero de 0 a 3.

Como se puede ver a partir de lo anterior, todos los compuestos de la Fórmula I contienen por lo menos un éster. La hidrólisis de este éster a través de hidrolasas de éster carboxílico produce compuestos con potencia sobre el objetivo y/o actividad funcional reducidas. Los compuestos de la

Fórmula I por lo tanto, cumplen con los requisitos como inhibidores de ROCK blandos.

Vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una composición que contiene dicho compuesto, para inhibir la actividad de por lo menos una cinasa, in vitro o in vivo.

5 Vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una composición que contiene dicho compuesto, para inhibir la actividad de por lo menos una cinasa ROCK, por ejemplo las isoformas ROCK II y/o ROCK I, in vitro o in vivo.

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

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

15 Vista desde un aspecto todavía adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de por lo menos una enfermedad y/o trastorno seleccionado del grupo que comprende enfermedades oftálmicas, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de oídos, nariz y garganta, enfermedades intestinales, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del SNC, enfermedades proliferativas, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades óseas, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplante, espasmo, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga y alergia.

Descripción de las Figuras de la Invención

Con referencia específica ahora a las figuras, se hace hincapié en que los detalles mostrados son a manera de ejemplo y para los fines de discusión ilustrativa de las diferentes modalidades de la presente invención solamente. Ellos se presentan para proporcionar la descripción que se cree que es más útil y sencilla de los principios y aspectos conceptuales de la invención. A este respecto no se hace ningún intento de mostrar las particularidades estructurales de la invención con mayor detalle que el necesario para una comprensión fundamental de la invención. La descripción tomada con los dibujos hace evidente para los expertos en la técnica cómo se pueden incorporar en la práctica las diversas formas de la invención.

Figura 1: Curvas de concentración-respuesta para el compuesto 32 (rombos) y su metabolito Met1 (círculos huecos) en el ensayo de fosforilación de MLC, que ilustran la diferencia de la actividad funcional entre el compuesto originario y el metabolito. La fosforilación de MLC relativa se mide con respecto a las células no tratadas (control positivo, 1.0) y a las células tratadas con Y-27632 100 μ M (control negativo, 0.0). Cada punto de datos es el promedio de tres mediciones. Se proporcionan los IC 95 % como líneas punteadas en ambas curvas.

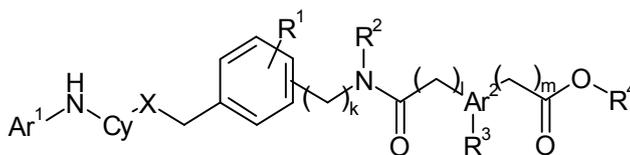
Descripción Detallada de la Invención

Ahora se describirá con mayor detalle la presente invención. En los siguientes pasajes, se definen con mayor detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos, a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica que se indique como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

A menos que el contexto indique otra cosa, los asteriscos se usan aquí para indicar el punto en el cual un radical monovalente o bivalente ilustrado se conecta a la estructura a la cual pertenece y de la cual forma parte.

Los centros asimétricos indefinidos (racémicos) que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención se indican de forma indistinta dibujando enlaces ondulados o un enlace recto con el fin de visualizar el carácter estérico indefinido del enlace.

Como ya se mencionó en la presente memoria, en un primer aspecto la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I:



En donde Ar¹, Ar², X, Cy, X, R¹, R², R³, R⁴, k, l, m son como se definió aquí anteriormente, incluidas las formas estereoisoméricas, solvatos y sales de adición de ellos aceptables farmacéuticamente.

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

El término "alquilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un hidrocarburo saturado de la Fórmula C_xH_{2x+1} en el que x es un número mayor o igual que 1. Generalmente, 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 en la presente memoria. Cuando se usa aquí un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere a la cantidad de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Así, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ significa un alquilo de

uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); 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 C₁-C₆ 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, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, ciclopentilo, 2-, 3-, o 4-metilciclopentilo, ciclopentilmetileno y ciclohexilo.

El término "alquilo sustituido opcionalmente" se refiere a un grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes 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, en particular un sustituyente) en cualquier punto de enlace disponible. Los ejemplos no limitantes de dichos sustituyentes incluyen halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, nitro, amino, amido, oxima, imino, azido, hidrazino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, acilo, alquilamino, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, tiol, alquiltio, ácido ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo, carbamato, tioamido, urea, sulfonamido y similares. Preferiblemente, dichos sustituyentes se seleccionan de halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo (en particular fenilo) cicloalquilo, heterociclilo (en particular pirrolidina, oxolano, tiolano o Het¹ como se describe aquí más adelante; más en particular pirrolidina u oxolano) y alcoxi. Más preferiblemente, dichos sustituyentes se seleccionan de halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo (en particular fenilo) cicloalquilo, heterociclilo (en particular pirrolidina, oxolano, tiolano o Het¹ como se describe aquí más adelante; más en particular pirrolidina u oxolano) y alcoxi.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alqueno", a menos que se indique otra cosa, se refiere a radicales hidrocarburo de cadena recta, cíclicos o de cadena ramificada que contienen por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen etanol, 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 opcionalmente se refiere a un alqueno que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) seleccionados de los que se definen en lo anterior para alquilo sustituido.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquino" se refiere a radicales hidrocarburo de cadena recta o de cadena ramificada que contienen por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alquino incluyen etenilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexenilo y similares. Un alquino sustituido opcionalmente se refiere a un alquino que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) seleccionados de los que se definen en lo anterior para alquilo sustituido.

El término "cicloalquilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado o insaturado que tiene una estructura cíclica de 1, 2 o 3. El cicloalquilo incluye todos los grupos hidrocarburo saturados o saturados parcialmente (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, incluidos grupos alquilo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y generalmente, de acuerdo con esta invención comprenden de 3 a 15 átomos. Los anillos adicionales de los cicloalquilos con múltiples anillos pueden estar fusionados, puenteados y/o unidos a través de uno o más átomos espiro. Los grupos cicloalquilo también se pueden considerar como un subconjunto de anillos homocíclicos que se describen en la presente memoria posteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, adamantinilo, biciclo(2.2.1)heptanilo y ciclodecilo, siendo particularmente preferidos ciclopropilo, ciclopentilo, 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 de 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes), seleccionados de los que se definen en lo anterior para alquilo sustituido. Cuando el sufijo "eno" se usa en conjunto con un grupo cíclico, en lo sucesivo también denominado "cicloalquileno" significa que el grupo cíclico que se define aquí tiene dos enlaces simples como puntos de unión a otros grupos. Los grupos cicloalquileno de esta invención preferiblemente comprenden el mismo número de

átomos de carbono que sus contrapartes radicales cicloalquilo.

Cuando los grupos alquilo definidos son divalentes, es decir, con dos enlaces simples para unión a otros dos grupos, se denominan grupos "alquileno". Los ejemplos no limitantes de grupos alquileno incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentametileno y hexametileno. De manera similar, cuando los grupos alqueno que se definen en lo anterior y los grupos alquinilo que se definen en lo anterior, respectivamente, son radicales divalentes que tienen enlaces simples para su unión a otros dos grupos, se denominan "alquenoileno" y "alquinileno" respectivamente.

Generalmente, los grupos alquileno de esta invención preferiblemente comprenden el mismo número de átomos de carbono que sus contrapartes alquilo. Cuando está presente un birradical alquileno o cicloalquileno, la conectividad con la estructura molecular de la cual forma parte puede ser a través de un átomo de carbono común o de un átomo de carbono diferente, preferiblemente un átomo de carbono común. Para ilustrar esto aplicando la nomenclatura con asteriscos de esta invención, un grupo alquileno C₃ puede ser por ejemplo *-CH₂CH₂CH₂*, *-CH(-CH₂CH₃)*, o *-CH₂CH(-CH₃)*. De manera similar un grupo cicloalquileno C₃ puede ser:



En donde está presente un grupo cicloalquileno, este es preferiblemente un grupo cicloalquileno C₃-C₆ más preferiblemente un cicloalquileno C₃ (es decir un grupo ciclopropileno), en donde su conectividad con la estructura del cual forma parte es a través de un átomo de carbono común. Los birradicales cicloalquileno y alquileno en los compuestos de la invención pueden estar sustituidos, pero preferiblemente no lo están.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "heterociclilo" o "heterociclo" por sí solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos cíclicos no aromáticos completamente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas monocíclicos de 3 a 13 miembros, bicíclicos de 7 a 17 miembros o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátmo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y de azufre opcionalmente pueden estar oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátmo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillos, en donde la valencia lo permita. Los anillos de los heterociclos con múltiples anillos pueden estar fusionados, puenteados y/o unidos a través de uno o más átomos espiro. Un heterociclilo sustituido opcionalmente se refiere a un cicloalquilo 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 que se definen para el arilo sustituido.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo, acetidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiezolidinilo, isotiazolidinilo, piperidilo, succinimidilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinona, 4H-quinolizinilo, 4aH-carbazolilo, 2-oxopiperacínilo, piperacínilo, homopiperacínilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, piranilo, dihidro-2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, ftalacínilo, oxetanilo, tietanilo, 3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2,2,4-piperidonilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoacepinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfóxido, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditianilo, 1,3,5-trioxanilo,

6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-oxocinilo, 1H-pirrolidinilo, tetrahydro-1,1-dioxotienilo, N-formilpiperacinilo y morfolinilo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un solo anillo (es decir, fenilo) o varios anillos aromáticos fusionados juntos (por ejemplo, naftaleno o antraceno) o enlazados covalentemente, que típicamente contienen de 6 a 10 átomos; en 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) fusionados con él. Arilo también incluye los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carboxílicos enumerados aquí. Los ejemplos no limitantes de arilo comprende 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-acenaftilenilo, 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]ciclo-heptenilo, y 1-, 2-, 3-, 4-, o 5-pirenilo.

El anillo arilo puede estar sustituido opcionalmente por 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. Los ejemplos no limitantes de dichos sustituyentes se seleccionan de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, hidracina, aminocarbonilo, azido, ciano, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alquino, cialoalquilalquilo, alquilamino, alcoxi, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, erilo, heteroarilo, aralquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonamida, heterociclilo, alquilcarbonilaminoalquilo, ariloxi, alquilcarbonilo, acilo, arilcarbonilo, alquilsulfóxido, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, alquiltio, carboxilo y similares, en donde R^a es alquilo o cicloalquilo. Preferiblemente, dichos susituyentes se seleccionan de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, alquilo (en particular alquilo D_{1-6} , más en particular metilo), alquilamino, alcoxi y haloalquilo.

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

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilo" por sí solo o como parte de otro grupo se refiere, pero no se limita a ellos, a anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o a sistemas de anillos que contienen de 1 a 3 anillos que están fusionados juntos o que están enlazados covalentemente, que contienen típicamente de 5 a 8 átomos de carbono; por lo menos uno de los cuales es aromático y en el cual uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos se puede reemplazar por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. Estos anillos pueden estar fusionados a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes de estos heteroarilos incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piradazinilo, 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, tetrazol[1,5-a]piridina, indolilo, indolizino, isoindolilo, benzofuranilo, benzopiranilo, 1(4H)-benzopiranilo, 1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 2,1-benzisoxazolilo, 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, purinilo, imidazo[1,2-a]piridina, 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-il, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 7-azaindolilo, 6-azaindolilo, 5-azaindolilo, 4-azaindolilo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "pirrolilo" (también llamado azolilo) incluye pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "furanilo" (también llamado "furilo") incluye furan-2-ilo y furan-3-ilo (también denominado furan-2-ilo y furan-3-ilo). Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tiofenilo" (también

denominado "tienilo") incluye tioen-2-ilo y tioen-3-ilo (también llamado tien-2-ilo y tien-3-ilo). Como se usa en la presente memoria descriptiva, "pirazolilo" (también denominado 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo) incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "imidazolilo" incluye imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "oxazolilo" (también denominado 1,3-oxazolilo) incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "isoxazolilo" (también denominado 1,2-oxazolilo) incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tiazolilo" (también denominado 1,3-tiazolilo) incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo (también denominado 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo).

10 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "isotiazolilo" (también denominado 1,2-tiazolilo) incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "triazolilo" 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.

15 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "oxadiazolilo" incluye 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tiadiazolilo" incluye 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,3-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.

20 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tetrazolilo" incluye 1H-tetrazol-1-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo y 2H-tetrazol-5-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "oxatriazolilo" incluye 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tiatriazolilo" incluye 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "piridinilo" (también llamado "piridilo") incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo (también denominados 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo).

25 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "pirimidilo" incluye pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo y pirimid-6-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "pirazinilo" incluye pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "piridazinilo" incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "oxazinilo" (también denominado "1,4-oxazinilo") incluye 1,4-oxazin-4-ilo y 1,4-oxazin-5-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "dioxinilo" (también denominado "1,4-dioxinilo") incluye 1,4-dioxin-2-ilo y 1,4-dioxin-3-ilo.

30 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tiazinilo" (también denominado "1,4-tiazinilo") 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "triazinilo" 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.

35 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo" 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 y imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tieno[3,2-b]furanilo" 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.

40 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tieno[3,2-b]tiofenilo" 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo" 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tieno[2,3-d]imidazolilo" incluye tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo y tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo.

45 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tetrazol[1,5-a]piridina" incluye tetrazol[1,5-a]piridina-5-ilo, tetrazol[1,5-a]piridina-6-ilo, tetrazol[1,5-a]piridina-7-ilo, y tetrazol[1,5-a]piridina-8-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "indolilo" incluye indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "indolizinilo" incluye indolizin-1-ilo, indolizin-2-ilo, indolizin-3-ilo, indolizin-5-ilo, indolizin-6-ilo, indolizin-7-ilo, e indolizin-8-ilo.

50 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "isoindolilo" incluye isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-4-ilo, isoindol-5-ilo, isoindol-6-ilo y isoindol-7-ilo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “benzofuranilo” (también denominado benzo[b]furanilo) incluye benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo y benzofuran-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “isobenzofuranilo” (también denominado benzo[c]furanilo) incluye isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo y isobenzofuran-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “benzotiofenilo” (también denominado benzo[b]tiefenilo) incluye 2-benzo[b]tiefenilo, 3-benzo[b]tiefenilo, 4-benzo[b]tiefenilo, 5-benzo[b]tiefenilo, 6-benzo[b]tiefenilo y 7-benzo[b]tiefenilo (también denominado benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo y benzotien-7-ilo). Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “isobenzotiofenilo” (también denominado benzo[c]tiefenilo) incluye isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo y isobenzotien-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “indazolilo” (también denominado 1H-indazolilo o 2-azaindolilo) 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “bencimidazol” incluye bencimidazol, bencimidazol, bencimidazol, bencimidazol y bencimidazol. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “1,3-benzoxazolilo” 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “1,2-benzisoxazolilo” incluye 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-4-ilo, 1,2-benzisoxazol-5-ilo, 1,2-benzisoxazol-6-ilo y 1,2-benzisoxazol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “2,1-benzisoxazolilo” incluye 2,1-benzisoxazol-3-ilo, 2,1-benzisoxazol-4-ilo, 2,1-benzisoxazol-5-ilo, 2,1-benzisoxazol-6-ilo y 2,1-benzisoxazol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “1,3-benzotiazolilo” 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “1,2-benzisotiazolilo” incluye 1,2-benzisotiazol-3-ilo, 1,2-benzisotiazol-4-ilo, 1,2-benzisotiazol-5-ilo, 1,2-benzisotiazol-6-ilo y 1,2-benzisotiazol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “2,1-benzisotiazolilo” incluye 2,1-benzisotiazol-3-ilo, 2,1-benzisotiazol-4-ilo, 2,1-benzisotiazol-5-ilo, 2,1-benzisotiazol-6-ilo y 2,1-benzisotiazol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “benzotriazolilo” incluye benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo y benzotriazol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “1,2,3-benzoxadiazolilo” 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “2,1,3-benzoxadiazolilo” 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “1,2,3-benzotriadiazolilo” incluye 1,2,3-benzotriadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotriadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotriadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzotriadiazol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “2,1,3-benzotriadiazolilo” incluye 2,1,3-benzotriadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotriadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotriadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzotriadiazol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “tienopiridinilo” incluye tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “pureza” incluye purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo y purin-8-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “imidazo[1,2-a]piridinilo” 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “1,3-benzodioxolilo” incluye 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, y 1,3-benzodioxol-7-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “quinolinilo” incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “isoquinolinilo” incluye isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo y isoquinolin-8-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “cinolinilo” incluye cinolin-3-ilo, cinolin-4-ilo, cinolin-5-ilo, cinolin-6-ilo, cinolin-7-ilo y cinolin-8-ilo. Como se usa en la presente

memoria descriptiva, el término "quinazolinilo" incluye quinazolin-2-ilo, quiazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "quinoxalinilo" incluye quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, y quinoxalin-6-ilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "7-azaindolilo" se refiere a 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-y 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "5-azaindolilo" se refiere a 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-y 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "5-azaindolilo" se refiere a 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-y 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. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "4-azaindolilo" 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, 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 -4-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-tiopianilo, 2-, 3- o 4-4H-tiopianilo, 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-2- 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, -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-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 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-fenoxathiinilo, 2-, 3-pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínilo, 2-, 3-, 4- o 5-isoindolilo, 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, 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, tetrazol[1,5-a]piridina-5-ilo, tetrazol[1,5-a]piridina-6-ilo, tetrazol[1,5-a]piridina-7-ilo, o tetrazol[1,5-a]piridina-8-ilo, 2-, 6-, 7- u 8-purinilo, 4-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 4-naftiridinilo, 2-, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 1-, 2-, 3- o 4-quinolizínilo, 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-cinolinilo. 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 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 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3- o 4-acridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidinilo, 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 de ellos sustituidos adicionalmente.

Un "heteroarilo sustituido opcionalmente" se refiere a un heteroarilo 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 que se definen para el arilo sustituido.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "oxo" se refiere al grupo =O.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un radical que tiene la Fórmula -OR^b, en donde R^b es alquilo. Preferiblemente, alcoxi es C₁-C₁₀ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi, o C₁-C₄ alcoxi. Los ejemplos no limitantes de alcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. Cuando el átomo de oxígeno es un grupo alcoxi está sustituido con azufre, el radical resultante se denomina tioalcoxi. Un "haloalcoxi" es un grupo alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo está sustituido con halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalcoxi adecuados incluyen fluorometoxi, difluorometoxi,

trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi; triclorometoxi, 2-bromoetoxi, pentafluoroetilo, 3,3,3-tricloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, "ariloxi" indica un grupo -O-arilo, en donde arilo es como se definió anteriormente.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "arilcarbonilo" o "aróilo" indica un grupo -C(O)-arilo, en el que arilo es como se definió anteriormente.

10 El término "cicloalquilalquilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo que tiene uno de los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente unido a una de las cadenas alquilo mencionadas anteriormente. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, 3-ciclopentilbutilo, ciclohexilbutilo y similares.

15 El término "heterocicil-alquilo" por sí solo o como parte de otros sustituyentes se refiere a un grupo que tiene uno de los grupos heterocicilo mencionados anteriormente unido a uno de los grupos alquilo mencionados anteriormente, es decir, a un grupo $-R^d-R^c$ en el que R^d es alquileo o alquileo sustituido por un grupo alquilo y R^c es un grupo heterocicilo.

El término "carbón" o "carboxilo" o "hidroxicarbonilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere al grupo $-CO_2H$. Así, un carboxialquilo es un grupo alquilo como se definió anteriormente, que tiene por lo menos un sustituyente que es $-CO_2H$.

20 El término "alcoxycarbonilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo carboxi enlazado a un radical alquilo $-C(=O)OR^e$, en el que R^e es como se definió anteriormente para alquilo.

El término "alquilcarboniloxi" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un $-O-C(=O)R^e$ caracterizado además porque R^e es como se definió anteriormente para alquilo.

25 El término "alquilcarbonilamino" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo de la Fórmula $-NH(C=O)R$ o $-NR'(C=O)R$, en el que R y R' son cada uno independientemente alquilo o alquilo sustituido.

El término "tiocarbonilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere al grupo $-C(=S)-$.

30 El término "alcoxi" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo constituido por un átomo de oxígeno unido a un grupo alquilo recto o ramificado sustituido opcionalmente, un grupo cicloalquilo, aralquilo o cicloalquilalquilo. Los ejemplos no limitantes de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, hexanoxi y similares.

35 El término "halo" o "halógeno" como grupo o como parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo o yodo.

40 El término "haloalquilo" solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado definido anteriormente, en el que uno o más hidrógenos están reemplazados con un halógeno como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de dichos radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares.

El término "haloarilo" solo o en combinación, se refiere a un radical arilo que tiene el significado definido anteriormente, en el que uno o más hidrógenos están reemplazados con un halógeno como se definió anteriormente.

45 El término "haloalcoxi" solo o en combinación se refiere a un grupo de la Fórmula $-O$ -alquilo, en donde el grupo alquilo está sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Por ejemplo, un "haloalcoxi" incluye $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O-CF_2-CF_3$, $-O-CH_2-CF_3$, $-O-CH_2-CHF_2$, y $-O-CH_2-CH_2F$.

50 Cada vez que se use el término "sustituido" en la presente invención, indica que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión usando "sustituido" está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre y cuando la valencia normal del átomo indicado no se exceda, y que la sustitución produzca un compuesto estable químicamente, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil de una mezcla

de reacción y formulación en un agente terapéutico.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos tales como "alquilo, arilo, o cicloalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con" o "alquilo, arilo, o cicloalquilo, sustituido opcionalmente con" se refiere a alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y cicloalquilo sustituido opcionalmente.

Como se describe en la presente memoria, algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos que sirven como un centro quiral, que pueden llevar a diferentes formas ópticas (por ejemplo, enantiómeros o diaestereoisómeros). La invención comprende todas esas formas ópticas en todas las configuraciones posibles, así como también mezclas de las mismas.

Más generalmente, a partir de lo anterior quedará claro para el experto en la técnica que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de diferentes isómeros y tautómeros, incluidos, pero sin limitarse a ellos, isómeros geométricos, isómeros conformacionales, isómeros E/Z, isómeros estereoquímicos (es decir, enantiómeros y diaestereoisómeros) 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 estos posibles isómeros, tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

Cada vez que se usa en la presente invención el término "compuestos de la invención" o un término similar, incluye los compuestos de la Fórmula general I y cualquier subgrupo de ellos. Este término también se refiere a los compuestos ilustrados en las tablas que se presentan más adelante, sus derivados, *N*-óxidos, sales, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, formas tautoméricas, isómeros ópticos, análogos y metabolitos, así como también sus análogos de nitrógeno cuaternizado. Las formas *N*-óxido de dichos compuestos comprenden compuestos en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados en el denominado *N*-óxido.

Como se usa en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. A manera de ejemplo, "un compuesto" se refiere a un compuesto o a más de un compuesto.

Los términos descritos arriba y otros utilizados en la especificación son bien comprendidos por los expertos en la técnica.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "ROCK" se refiere a cualquiera de las isoformas ROCK-I o ROCK-II o a ambas. Los términos "ROCK-I", "ROCK 1" o cualquiera de sus sinónimos aceptados en la técnica comprenden los mutantes y construcciones de ROCK-I conocidos de origen natural o diseñados biológicamente. Los términos "ROCK-2", "ROCK 2" o cualquiera de sus sinónimos aceptados en la técnica comprenden los mutantes y construcciones de ROCK-II conocidos de origen natural o diseñados biológicamente.

Cada vez que se usa en el presente documento, los términos "inhibidor(es) blando(s)", "inhibidores blandos de cinasa", "inhibidores ROCK blandos" o términos similares se refieren a compuestos que poseen propiedades inhibitorias contra ROCK, que son estables en un órgano objetivo, pero que rápidamente se convierten en una especie inactiva funcionalmente, predecible, una vez que entra en la circulación sistémica. Este proceso de inactivación puede ocurrir en el hígado, pero preferentemente se logra en la sangre.

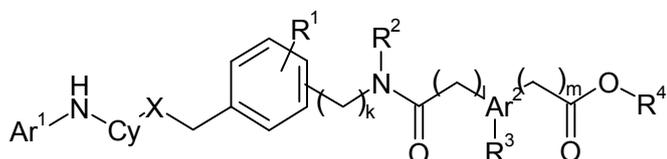
Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "órgano objetivo" se refiere a un órgano (por ejemplo, un ojo), una parte de un órgano (por ejemplo, córnea, retina) o un tejido celular en donde se espera que la inhibición de ROCK tenga efectos beneficiosos.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "especie activa funcionalmente" del "compuesto activo funcionalmente" se refiere a un compuesto que presenta actividad significativa in vivo y/o actividad significativa en ensayos celulares que son reconocidos en la técnica como lecturas de la actividad celular de ROCK relevantes fisiológicamente. Un ejemplo de estos ensayos celulares es un ensayo de fosforilación de la cadena ligera de miosina descrito por Schröter *et al* en *Biochemical and Biophysical Research Communications* 374 (2008) 356–360, que se han usado para evaluar la actividad celular de los compuestos de la presente invención (ver Ejemplos, sección C.1.2). Como se usa en la

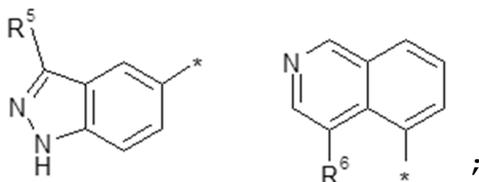
presente memoria descriptiva, los términos "especie inactiva funcionalmente" o "compuesto inactivo funcionalmente" se refieren a un compuesto que presenta actividad considerablemente reducida, preferiblemente insignificante en las mismas lecturas *in vivo* o celulares de la actividad de ROCK.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "estearasa" o "estearasas" comprenden todas las enzimas que presentan actividad de hidrolasa de éster carboxílico (EC 3.1.1). Esta definición incluye enzimas que presentan actividad hidrolítica adicional en sustratos que no son ésteres carboxílicos. Por ejemplo, la paraoxonasa 1 (PON1) presenta actividad de arildialquilfosfatasa (EC 3.1.8.1, también conocida como actividad de paraoxanasa, de allí su nombre) y actividad de diisopropil-fluorofosfatasa (EC 3.1.8.2), pero también actividad arilesterasa (EC 3.1.1.2) y actividad lactonasa. Por lo tanto, la PON1 se considera como una estearasa. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "pseudoesterasa" se refiere a una proteína que presenta algún grado de actividad hidrolasa de éster carboxílico, pero baja eficiencia catalítica contra los ésteres carboxílicos. Algunas proteínas conocidas como pseudoesterasas, tales como albúmina en suero, en realidad carecen de un sitio catalítico verdadero.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I:



En donde
Ar¹ se selecciona del grupo que comprende



Ar² representa un arilo o heteroarilo;

Cy es un cicloalquilo C₃₋₁₅ en el que opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno;

X es un enlace directo, -NH- o -N alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

R² se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que comprende alquilo C₁₋₂₀, alqueno C₁₋₂₀, alquino C₁₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y NH₂;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆; en particular seleccionado de hidrógeno, halo o metilo;

k es un entero de 0 a 3;

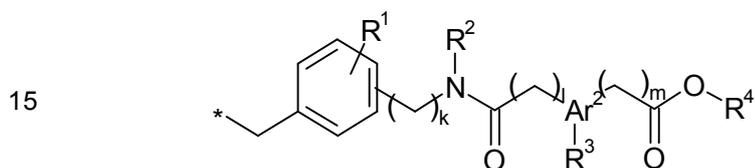
l es un entero de 0 a 3;

m es un entero de 0 a 3;

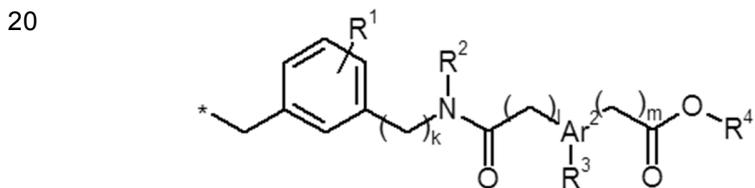
con la condición de que cuando Cy contiene un átomo de nitrógeno X es un enlace directo; y cuando Cy no contiene un átomo de nitrógeno, entonces X es -N(alquilo C₁₋₆)- o -NH-.

En una modalidad particular adicional, Cy es un cicloalquilo C₃₋₁₀ en el que opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno; En otra modalidad particular, Cy es cicloalquilo C₃₋₁₀ en el que un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno.

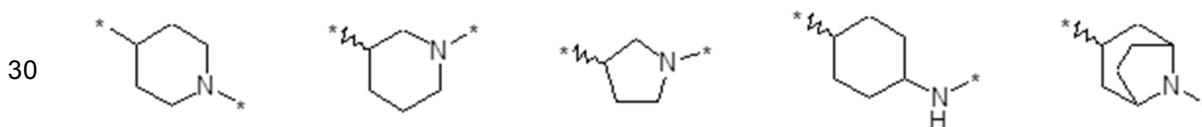
En otra modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I como se describen aquí, con la condición de que cuando X es un enlace directo y Cy es un grupo heterocíclico que contiene N, entonces Cy está conectado a través de un átomo de nitrógeno en su(s) anillo(s) a



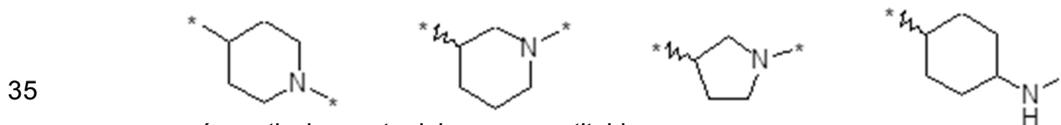
En particular, Cy está conectado a través de un átomo de nitrógeno en su(s) anillo(s) a



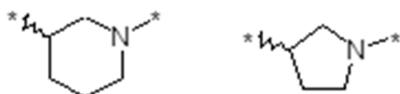
En otra modalidad más, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que -Cy-X se selecciona del grupo constituido por:



en particular del grupo constituido por:



más particularmente del grupo constituido por:



En una modalidad adicional, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que

Ar^2 es arilo; en particular fenilo.

5 En otra modalidad más, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, metilo, y metoxilo; en particular hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, y metoxilo.

En una modalidad más, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ; en particular hidrógeno, fluoro, cloro y metilo.

10 En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que R^2 es hidrógeno.

En otra modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} ; en particular hidrógeno o alcoxi C_{1-2} .

15 En una modalidad adicional, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que R^3 es hidrógeno o halógeno; en particular hidrógeno, cloro o fluoro; más particularmente hidrógeno.

En todavía otra modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que R^4 es un grupo sustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-15} y heterociclilo; en particular del grupo constituido por alquilo C_{1-20} ; cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo; más particularmente R^4 es alquilo C_{1-20} sustituido opcionalmente.

20 En otra modalidad particular, R^4 es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-15} , arilo, heteroarilo y heterociclilo; en particular R^4 es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-15} , arilo y heterociclilo.

25 En una modalidad adicional, los sustituyentes opcionales dentro de la definición de R^4 se seleccionan de halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilamino, dialquilamino, y alcoxi; en particular alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , C_{1-6} alqueno, C_{1-6} alquino, dialquilamino y heterociclilo; más particularmente metilo, metoxilo, etinilo, dimetilamino y oxolanilo.

30 En otra modalidad adicional, los sustituyentes opcionales dentro de la definición de R^4 se seleccionan de alcoxi C_{1-6} y heterociclilo; en particular metilo y oxolanilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, y NH_2 ; en particular R^5 es hidrógeno.

35 En otra modalidad más, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que R^6 es hidrógeno, fluoro o metilo; en particular hidrógeno.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que k es 0 o 1; en particular 0.

En otra modalidad adicional, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que l es 0 o 1; en particular 0.

40 En todavía otra modalidad adicional, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en los que m es 0 o 1.

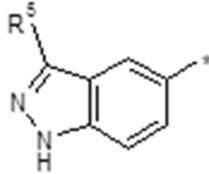
También es un objeto de la presente invención proporcionar los compuestos de la Fórmula I que se describen en la presente memoria, en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

45

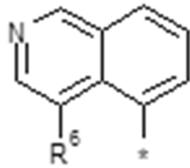
50

5

- Ar¹ es ;



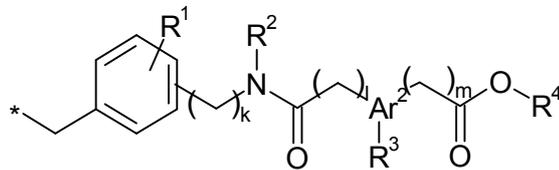
10



15

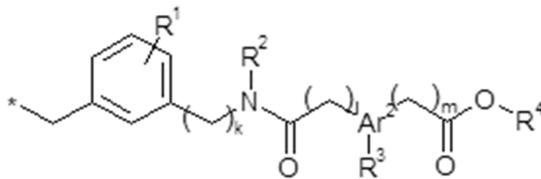
- Ar¹ es ;
- Ar² es arilo, en particular fenilo.
- Cy es un cicloalquilo C₃₋₁₅ en el que opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno;
- Cy es un cicloalquilo C₃₋₁₅ en el que un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno;
- cuando X es un enlace directo, Cy se conecta mediante un átomo de nitrógeno en su(s) anillo(s) a

20



En particular, Cy está conectado a través de un átomo de nitrógeno en su(s) anillo(s) a

25

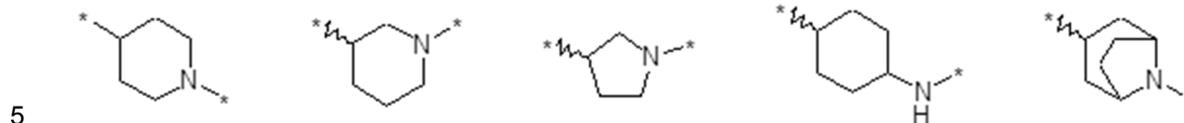


30

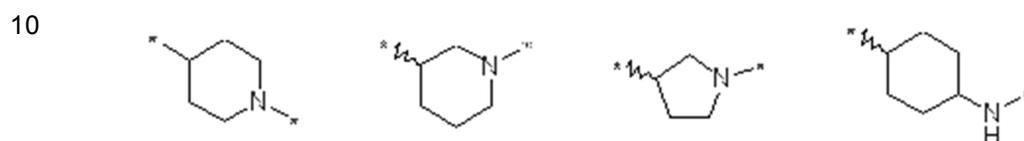
- cuando Cy contiene un átomo de nitrógeno, entonces X es un enlace directo; y cuando Cy no contiene un átomo de nitrógeno, entonces X es -N(alquilo C₁₋₆)- o -NH-;

35

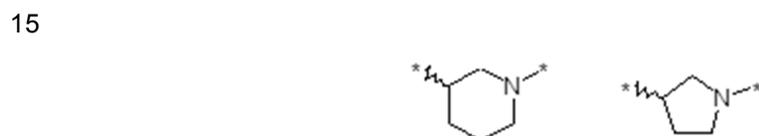
- -Cy-X- se selecciona del grupo constituido por



en particular del grupo constituido por:



más particularmente del grupo constituido por:



- 20
- R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, metilo, y metoxilo; en particular hidrógeno, fluoro, cloro, metilo y metoxilo.
 - R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆; en particular hidrógeno, fluoro, cloro y metilo.
- 25
- R² es hidrógeno;
 - R³ es hidrógeno o alcoxilo C₁₋₆; en particular hidrógeno o alcoxi C₁₋₂; más particularmente hidrógeno o etoxilo.
 - R³ es hidrógeno o halógeno; en particular hidrógeno, cloro o fluoro; más particularmente hidrógeno.
- 30
- R⁴ es un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₂₀; cicloalquilo C₃₋₁₅ y heterociclilo; en particular R⁴ es alquilo C₁₋₂₀ sustituido opcionalmente.
 - R⁴ es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en particular R⁴ es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo y heterociclilo.
- 35
- los sustituyentes opcionales dentro de la definición de R⁴ se seleccionan de alcoxi C₁₋₆ y heterociclilo; en particular metilo y oxolanilo.
 - los sustituyentes opcionales dentro de la definición de R⁴ se seleccionan de halo, hidroxi, nitro, amino, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilamino, dialquilamino, y alcoxi; en particular alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, C₁₋₆alqueno, C₁₋₆alquino, dialquilamino y heterociclilo; más particularmente metilo, metoxilo, etnilo, dimetilamino y oxolanilo.
- 40
- R⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, y NH₂; en particular R⁵ es hidrógeno.
 - R⁶ es hidrógeno, fluoro, o metilo; en particular hidrógeno;
 - K es 0 o 1; en particular 0;

- l es 0 o 1; en particular 0;
- m es 0 o 1.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción proporcionados en los ejemplos siguientes, pero los expertos en la técnica se darán cuenta de que éstos son solamente ilustrativos de la invención y se pueden preparar por cualquiera de los varios procesos de síntesis estándar que los expertos en la técnica de química orgánica usan comúnmente.

En una modalidad preferida, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de cinasa, más particularmente para la inhibición de por lo menos una cinasa ROCK, seleccionada de ROCK I y ROCK II, en particular inhibidores de ROCK blandos.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto como se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto, como medicamento para uso veterinario o humano, en particular para la prevención y/o tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno en el cual está involucrada la ROCK, tal como las enfermedades asociadas a la función celular de los músculos lisos, inflamación, fibrosis, excesiva proliferación celular, excesiva angiogénesis, hiperreactividad, disfunción de la barrera, neurodegeneración y remodelación.

En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define aquí en lo anterior, o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que comprende enfermedades oftálmicas, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de oídos, nariz y garganta, enfermedades intestinales, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del SNC, enfermedades proliferativas, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades óseas, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplante, espasmo, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga y alergia.

En una modalidad preferida, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define en la presente memoria descriptiva o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades degenerativas de la retina, tales como degeneración macular asociada a la edad, retinitis pigmentosa y enfermedades oftálmicas inflamatorias, y/o para la prevención, el tratamiento y/o el alivio de complicaciones y/o síntomas asociados con ellas.

En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, incluidas, pero sin limitarse a ellas, fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis y rinitis y síndrome de dificultad respiratoria; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con ellas.

En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades vasculares y cardiovasculares, incluidas, pero sin limitarse a ellas, hipertensión pulmonar y vasoconstricción pulmonar, y para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con ellas y/o para aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con ellas.

En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades de oído, nariz y garganta, incluidas, pero sin limitarse a ellas, problemas de los senos, problemas de audición, dolor de muelas, amigdalitis, úlcera y rinitis.

En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades cutáneas, incluidas, pero sin limitarse a ellas, hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis, disqueratosis, espongiosis y ulceración.

En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención

y/o tratamiento de enfermedades intestinales, incluidas, pero sin limitarse a ellas, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), colitis, gastroenteritis, íleo, ileítis, apendicitis y enfermedad de Crohn.

5 En otra modalidad más, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluidas, pero sin limitarse a ellas, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica. enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con ellas.

10 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto como el que se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención, tratamiento y/o manejo de trastornos neurológicos y del SNC, incluido, pero sin limitarse a él, dolor neuropático. Los compuestos de la presente por lo tanto son adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con ellos.

15 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como, pero sin limitarse a ellas, cáncer de mama, colon, intestino, piel, cabeza y cuello, nervios, útero, riñón, pulmón, ovario, páncreas, próstata o 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 asociadas con ellas.

20 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades renales, incluidas, pero sin limitarse a ellas, fibrosis renal o disfunción renal y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con ellas.

25 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de disfunción sexual, incluidas, pero sin limitarse a ellas, hipogonadismo, enfermedad de la vejiga, hipertensión, diabetes o cirugía pélvica y/o para tratar disfunción sexual asociada con el tratamiento con ciertos fármacos, tales como los fármacos que se usan para tratar la hipertensión, la depresión o la ansiedad.

30 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades óseas, incluidas, pero sin limitarse a ellas, osteoporosis y osteoartritis y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con ellas.

35 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos tales como hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplante, espasmo, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga y alergia, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con ellas.

40 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define aquí en lo anterior o el uso de una composición que contiene dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de glaucoma, degeneración macular (incluida la degeneración macular asociada a la edad), asma, disfunción sexual o COPD.

45 Método de tratamiento

La presente invención revela además un método para la prevención y/o tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno en el cual está involucrada ROCK, dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto o composición de la invención.

50 En una modalidad adicional, la presente invención revela además un método para la

prevención y/o tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que comprende enfermedades oftálmicas, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de oídos, nariz y garganta, enfermedades intestinales, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del SNC, enfermedades proliferativas, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades óseas, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplante, espasmo, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga y alergia; dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto o una composición de la invención.

En la invención, se da preferencia particular a los compuestos de la Fórmula I o a cualquier subgrupo de ella que en el ensayo de inhibición para ROCK que se describe más adelante inhibe ROCK con un valor de IC_{50} menor que 10 μM , preferiblemente menor que 1 μM , más preferiblemente menor que 0.1 μM .

Dicha inhibición se puede efectuar *in vitro* y/o *in vivo*, y cuando se efectúa *in vivo*, preferiblemente se efectúa de una forma selectiva, como se define en lo anterior.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "condición mediada por ROCK" o "enfermedad", se refiere a cualquier enfermedad u otra condición perjudicial en la cual se sabe que ROCK juega un papel. El término "condición mediada por ROCK" o "enfermedad" también se refiere a las enfermedades o condiciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de ROCK. En consecuencia, otra modalidad de la presente invención se refiere al tratamiento o disminución de la intensidad de una o más enfermedades en las cuales se sabe que ROCK juega un papel.

Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden usar como un ácido o base libre, y/o en la forma de una sal de adición de ácido o de adición de base aceptable farmacéuticamente (por ejemplo obtenida con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos no tóxicos) en forma de hidrato, solvato y/o complejo, y/o en la forma de un profármaco o un prefármaco, tal como un éster. Como se usa en la presente memoria descriptiva, y a menos que se indique otra cosa, el término "solvato" incluye cualquier combinación que se pueda formar mediante un compuesto de esta invención con un solvente inorgánico (por ejemplo, hidratos) o con un solvente orgánico adecuados, tales como, pero sin limitarse a ellos, alcoholes, cetonas, ésters y similares. Esas sales, hidratos, solvatos, etc. y su preparación son claras para el experto en la técnica.

Las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de acuerdo con la invención, es decir, 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 orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de estas sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Generalmente, para uso farmacéutico, los compuestos de las invenciones se pueden formular como una preparación farmacéutica o composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un portador, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente, y/o un adyuvante, y opcionalmente uno o más de otros compuestos activos farmacéuticamente.

Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como inyección intramuscular o subcutánea, para inyección intravítrea, para administración tópica (inclusive ocular), para administración por inhalación, mediante un parche cutáneo, mediante un implante, mediante un supositorio, etc...). Dichas formas de administración adecuadas -que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración- así como también los métodos y portadores, diluyentes y excipientes para uso en su preparación, serán claras para el experto en la técnica.

Las preparaciones se pueden realizar de forma conocida per se, lo que habitualmente implica mezclar por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención con uno o más portadores aceptables

farmacéuticamente, y si se desea, en combinación con otros compuestos activos farmacéuticos, cuando sea necesario bajo condiciones asépticas. Se hace referencia a los manuales estándar, por ejemplo la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

5 Los compuestos se pueden administrar mediante una variedad de rutas, incluidas las rutas oral, rectal, ocular, transdérmica o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica utilizada y de la condición que se va a tratar o a prevenir (por ejemplo, gotas oftálmicas para el tratamiento de enfermedades oftálmicas o inhalador de polvo seco para el tratamiento de enfermedades pulmonares). El por lo menos un compuesto de la invención generalmente se administrará en una "cantidad efectiva", lo que significa cualquier cantidad de un compuesto de la Fórmula I o cualquier subgrupo de ella que, con una administración apropiada, es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al cual se le administra. La(s) cantidad(es) que se va(n) a administrar, la vía de administración y la pauta posológica pueden ser determinadas por el médico tratante, dependiendo de factores tales como la edad, el sexo y la condición general del paciente y la naturaleza y la gravedad de la enfermedad/síntomas que se van a tratar.

15 De acuerdo con el método de la presente invención, dicha composición farmacéutica se puede administrar por separado en diferentes momentos en el transcurso del tratamiento o concurrentemente en formas de combinación divididas o solo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

20 En modalidades preferidas, los compuestos y composiciones de la invención se usan localmente, por ejemplo de forma tópica o en aplicaciones absorbidas y no adsorbidas.

25 Las composiciones tienen valor en el campo veterinario, el cual para los propósitos aquí indicados no solo incluye la prevención y/o tratamiento de enfermedades en animales, sino también - para animales importantes económicamente, tales como ganado, cerdos, ovejas, pollo, pescado, etc.- para mejorar el crecimiento y/o la cantidad y/o la calidad de la carne u otros productos obtenidos del animal. Así, en un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición para uso veterinario que contiene por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un portador aceptable (es decir, un portador adecuado para uso veterinario). La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la preparación de dicha composición. Así, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el cual está involucrada la ROCK.

30 La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos, los cuales no limitan el alcance de la invención en ninguna forma.

35 Ejemplos

A. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos

A.1. Pureza del compuesto

A menos que se indique otra cosa, la pureza de los compuestos se confirmó de la siguiente forma:

- 40
- Cromatografía de líquidos/espectrómetro de masas (LC/MS, HPLC/MS o UPLC/MS), columna C18.
 - ¹H NM
 - R

A.2. Estereoquímica:

45 Los expertos en la técnica saben que se pueden obtener enantiómeros (o diaestereoisómeros) específicos mediante distintos métodos, tales como, pero sin limitarse a ellos, resolución quiral (por ejemplo, se pueden usar sales formadas con ácidos o bases activos ópticamente para formar sales diaestereoisoméricas que pueden facilitar la separación de isómeros de los compuestos de la Fórmula I o cualquier subgrupo de ellos activos ópticamente), síntesis asimétrica o cromatografía quiral preparativa (usando diferente columna, tal como Chiralcel OD-H (tris-3,5-dimetilfenilcarbamato, 46 x 250 o 100 x 250 mm, 5 µm), OJ quiral (tris-metilbenzoato, 46 x 250 o 100 x 250 mm, 5 µm), AD quiral (tris-3,5-

dimetilfenilcarbamato, 46 x 250 mm, 10 μ m) y AS quiral (tris-(S)-1-feniletilcarbamato, 46 x 250 mm, 10 μ m) de Chiral Technologies Europe (Illkirch, Francia)). Siempre que sea conveniente, se pueden obtener estereoisómeros a partir de materiales comerciales con configuración conocida (tales compuestos incluyen aminoácidos, por ejemplo).

5 En caso necesario se usó el sistema Cahn-Ingold-Prelog para atribuir la configuración absoluta del centro quiral, en la cual los cuatro grupos en un carbono asimétrico se clasifican en un conjunto de reglas de secuencias. Se hace referencia a Cahn; Ingold; Prelog *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385-415.

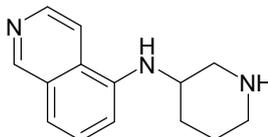
10 B. Síntesis de compuestos

B.1. Productos intermedios

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica, y como se describe en los procedimientos de síntesis y experimentales que se presentan más adelante.

15

Producto intermedio 1: Isoquinolin-5-il-piperidin-3-il-amina, sal de ácido clorhídrico



20

A una solución de isoquinolina (120 g, 0.929 mol) en H_2SO_4 (1 L) se le añadió KNO_3 (112.6 g, 1.115 mol) a $-15^\circ C$ (gota a gota). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =2: 1) mostró conversión completa. Se añadió la mezcla a agua (3 L) a $0^\circ C$. Se ajustó la mezcla a un pH 8 mediante la adición de NH_4OH y se filtró. Se lavó la torta del filtro con éter terc-butílico de metilo (1 L x 2) y se concentró al vacío para dar 5-nitro-isoquinoline (160 g, 94 %) como un sólido amarillo.

25

A una solución de 5-nitro-isoquinolina (150 g, 0.861 mol) en $EtOH/H_2O=4:1$ (5 L) se le añadió NH_4Cl (92.2 g, 1.723 mol) y Fe (193 g, 3.445 mol) a temperatura ambiente. Luego se calentó la mezcla a $80^\circ C$ y se agitó durante 10 horas. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1: 1) mostró conversión completa. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se lavó la torta del filtro con $EtOH$ (2 L x 2) y se concentró el filtrado al vacío. Se extrajo el residuo con $EtOAc$ (500 mL x 10) y las capas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y luego se concentraron al vacío para dar 5-amino-isoquinolina (67 g, 54 %) como un sólido amarillo.

30

A una solución de 5-amino-isoquinolina (47 g, 0.320 mol) en CH_3COOH (1800 mL) se le añadió éster terc-butílico de ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico (69.6 g, 0.376 mol) y Na_2SO_4 (267 g, 1.88 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0.5 hora. Luego se añadió a la mezcla $NaBH(OAc)_3$ (84.6 g, 0.376 mol) por porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se ajustó el pH de la mezcla a 8 mediante la adición de K_2CO_3 y se extrajo con $EtOAc$ (2 L x 3). Se secaron las capas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y luego se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo =5: 1) para dar éster terc-butílico de ácido 3-(isoquinolin-5-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (55 g, 53%) como un aceite amarillo.

35

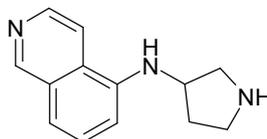
40

A una solución de éster terc-butílico de ácido 3-(isoquinolin-5-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (80 g, 0.244 mol) en $EtOAc$ (1000 mL) se le añadió $HCl-EtOAc$ (1000 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La TLC (DCM: $MeOH=10:1$) mostró conversión completa. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (66 g, 100 %) como un sólido amarillo.

45

Producto intermedio 2: N-(pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

5

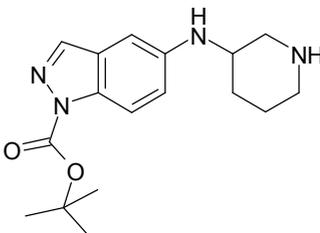


10 A una solución homogénea de isoquinolin-5-amina (15 g, 104 mmol) y 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (23.12 g, 125 mmol, 1.2 eq) en AcOH (300 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de NaBH(OAc)₃ (44.1 g, 208 mmol, 2 eq) en AcOH (200 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. Luego se ajustó el pH del residuo a 10 mediante la adición de solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (x3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y luego se concentraron al vacío para obtener el compuesto esperado, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 A una solución del compuesto previo (104 mmol) en éter dietílico (1 L) se le burbujeó HCl gaseoso durante 1 hora. Se agitó la suspensión durante 5 h y se evaporó el solvente. Luego se disolvió el residuo en agua y se ajustó el pH a un pH >12 mediante la adición de NaOH 5 M. Se extrajo la capa acuosa con DCM (x3) y las capas orgánicas combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto intermedio 2 (20.5 g, 92 %) como un polvo color café.

Producto intermedio 3: Éster terc-butílico de ácido 5-(piperidin-3-ilamino)-indazol-1-carboxílico

25



30

35 A una solución de 5-nitro-indazol (200 g, 1.2 mol, 1.0 eq) en THF (2 L) se le añadió DMAP (22 g, 0.18 mol, 0.15 eq) y TEA (248 g, 2.4 mol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla de la reacción a 30°C durante 20 min, luego se le añadió Boc₂O (320 g, 1.5 mol, 1.2 eq) en una porción. Se agitó la mezcla de la reacción a 30°C durante 16 horas, se concentró y se disolvió el residuo en DCM (2 L). Se lavó la solución de DCM con HCl ac. (0.5M) (1 L x 3) y H₂O (1 L x 3), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad para dar el 5-nitro-indazol protegido con Boc (310 g, 96 %).

40 A una solución de éster terc-butílico de ácido 5-nitro-indazol-1-carboxílico (300 g, 1.1 mol, 1.0 eq) en THF (3 L) se le añadió DP/C (30 g). Se agitó la mezcla de la reacción a 40°C durante 16 horas bajo presión de H₂ (50 psi). La TLC (PE: EtOAc =4:1) mostró conversión completa. Después de la absorción de H₂, se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado para obtener el éster terc-butílico de ácido 5-amino-indazol-1-carboxílico (252 g, 95 %), que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación.

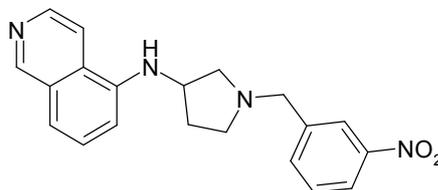
Se agitó una mezcla de clorhidrato de 1-bencil-piperidin-3-ona (116 g, 0.52 mol, 1.2 eq) y TEA (43.5 g, 0.43 mol, 1.0 eq) en DCE (800 mL) a 30°C durante 1 hora. Luego se añadió el éster terc-butílico

de ácido 5-amino-indazol-1-carboxílico (100 g, 0.43 mol, 1.0 eq) y CH_3COOH (25.8 g, 0.43 mol, 1.0 eq) y se agitó la mezcla de la reacción durante 30 min. Luego se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (273 g, 1.29 mol, 3.0 eq) en una porción y se agitó la mezcla a 30°C durante 16 horas. La LC-MS mostró conversión completa. Se diluyó la mezcla de la reacción en DCM (1 L) y se lavó la capa orgánica con NaHCO_3 saturado (800 mL x 3) y H_2O (500 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía de columna en gel de sílice usando (DCM: MeOH = 60:1) para dar el éster terc-butílico de ácido 5-(1-bencil-piperidin-3-ilamino)-indazol-1-carboxílico (131 g, 75 %).

A una solución del compuesto anterior (120 g, 0.3 mol, 1.0 eq) en CH_3OH (1.5 L) se le añadió DP/C (12 g) y se agitó la mezcla de la reacción a 40°C bajo presión de H_2 (50 psi) durante 16 horas. La TLC (DCM: MeOH = 10:1) mostró conversión completa. Después de la absorción de H_2 , se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado para obtener el producto intermedio 3 (90 g, 95 %), que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación.

Producto intermedio 4: *N*-(1-(3-nitrobenzil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

15

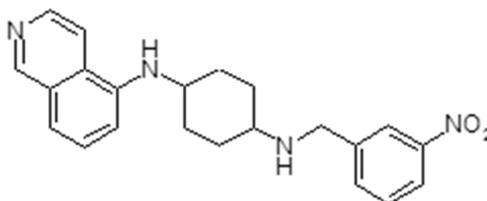


Se agitó una mezcla del producto intermedio 2 (8.3 g, 39 mmol) y 3-nitrobenzaldehído (5.9 g, 39 mmol) en MeOH (100 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (16.3 g, 78 mmol) por porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminó el MeOH por evaporación al vacío, se disolvió el residuo en agua y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO_3 sat., se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna para dar el producto intermedio 4 (7 g, 51 %).

25

Producto intermedio 5: 1-N-(isoquinolin-5-il)-4-N-(3-nitrobencil)ciclohexano,4-diamina

5



10 A una solución de N-(4-aminociclohexil)carbamato (25 g, 117 mmol, 1.0 eq) y 3-nitrobenzaldehído (18 g, 117 mmol, 1.0 eq) en MeOH (500 mL) se le añadió NaBH(OAc)₃ (50 g, 234 mmol, 2.0 eq) por porciones. Luego se agitó la mezcla resultante durante la noche a 30 °C. La LC-MS indicó conversión completa. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (DCM: MeOH =15:1) para dar N-(4-[(3-nitrobencil)amino]ciclohexano)carbamato de terc-butilo (33 g, 83 %) como un sólido amarillo.

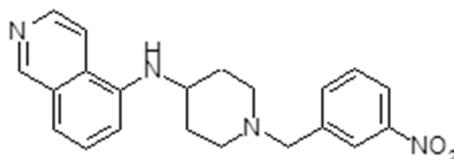
15 El N-(4-[(3-nitrobencil)amino]ciclohexil)carbamato de terc-butilo (30.0 g, 86.1 mmol, 1.0 eq) se disolvió en 300 mL de TFA: DCM (1: 10) y se agitó la solución resultante a 30 °C durante la noche. Luego se concentró al vacío la mezcla de la reacción para dar 1-N-(3-nitrobencil)ciclohexano-1,4-diamina cruda (32 g, sal TFA) como un sólido blanco.

20 A una solución de 1-N-(3-nitrobencil)ciclohexano,4-diamina, sal TFA (32 g, 69.6 mmol, 1.2 eq) en tolueno (500 mL) se le añadió 5-bromoisoquinolina (12 g, 58.0 mmol, 1.0 eq), BINAP (3.6 g, 5.8 mmol, 0.1 eq), NaOtBu (33 g, 347.8 mmol, 6.0 eq) y DP₂(dba)₃ (5.3 g, 5.8 mmol, 0.1 eq). Se sometió la mezcla de la reacción a 3 ciclos con N₂ al vacío y luego se agitó a 80 °C durante la noche. La LC-MS indicó conversión completa. Se eliminó el tolueno bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (DCM: MeOH = 15:1) para dar el producto intermedio 5 (15 g, 71 %)

25 como un sólido amarillo.

Producto intermedio 6: N-{1-(3-nitrobencil)piperidin-4-il}isoquinolin-5-amina.

30



35 A una mezcla de N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (25 g, 125 mmol, 1.0 eq) y 3-nitrobenzaldehído (19 g, 125 mmol, 1.0 eq) en MeOH (500 mL) se le añadió NaBH(OAc)₃ (53 g, 250 mmol, 2.0 eq) y ácido acético (1 mL). Luego se agitó la mezcla resultante durante la noche a 30 °C. La LC-MS indicó conversión completa. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (DCM: MeOH =15:1) para dar N-{1-(3-nitrobencil)piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (32 g, 76 %) como un sólido blanco.

40

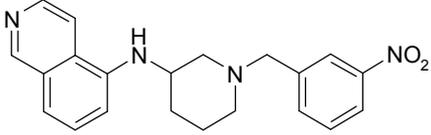
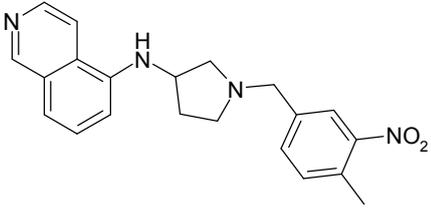
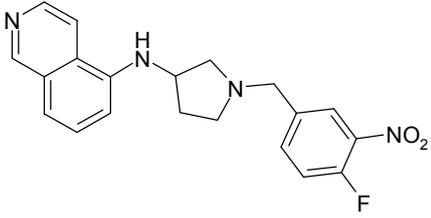
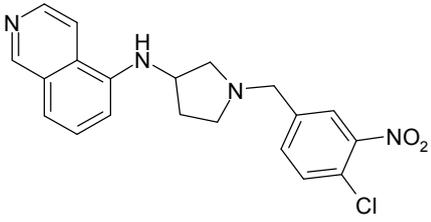
Se disolvió N-{1-(3-nitrobencil)piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (30.0 g, 89.5 mmol, 1.0 eq)

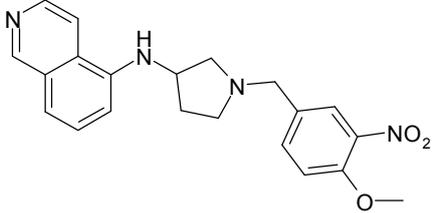
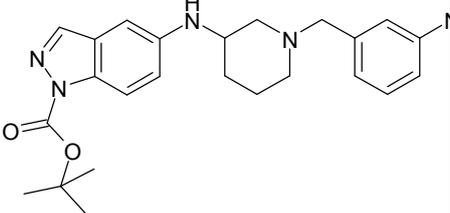
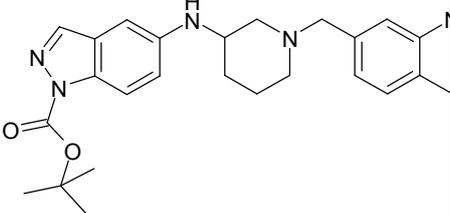
) en 300 mL de TFA: DCM (1: 10) y se agitó la solución resultante a 30 °C durante la noche. Luego se concentró al vacío la mezcla de la reacción para dar 1-(3-nitrobencil)piperidin-4-amina cruda (33 g, sal TFA) como un sólido blanco.

5 A una solución de 1-(3-nitrobencil)piperidin-4-amina (32 g, 69.6 mmol, 1.2 eq) en tolueno (500 mL) se le añadió 5-bromoisoquinolina (12 g, 58.0 mmol, 1.0 eq), BINAP (3.6 g, 5.8 mmol, 0.1 eq), NaOtBu (33 g, 347.8 mmol, 6.0 eq) y DP₂(dba)₃ (5.3 g, 5.8 mmol, 0.1 eq). Se sometió la mezcla de la reacción a 3 ciclos con N₂ al vacío y luego se agitó a 80 °C durante la noche. La LC-MS indicó conversión completa. Se eliminó el tolueno bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (DCM: MeOH = 15:1) para dar el producto intermedio 6 (15 g, 71 %) como un
10 sólido amarillo.

Productos intermedios 7-13:

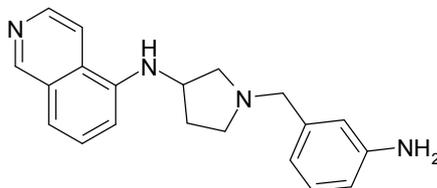
Se usó el protocolo experimental utilizado para la síntesis del producto intermedio 4 con cambios mínimos para la síntesis de los productos intermedios 7-13; los cuales se pueden obtener
15 haciendo reaccionar los productos intermedios 1-3 con los reactivos apropiados disponibles comercialmente.

Producto intermedio	Nombre IUPAC
 <p data-bbox="359 660 726 694"><i>Producto intermedio 7</i></p>	<p data-bbox="869 465 1364 571"><i>N-(1-(3-nitrobenzil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina</i></p>
 <p data-bbox="359 985 726 1019"><i>Producto intermedio 8</i></p>	<p data-bbox="925 725 1300 896"><i>N-(1-(3-nitro-4-metilbencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina</i></p>
 <p data-bbox="359 1321 726 1355"><i>Producto intermedio 9</i></p>	<p data-bbox="917 1057 1308 1227"><i>N-(1-(3-nitro-4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina</i></p>
 <p data-bbox="359 1653 726 1686"><i>Producto intermedio 10</i></p>	<p data-bbox="925 1388 1300 1559"><i>N-(1-(3-nitro-4-clorobencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina</i></p>

5	 <p><i>Producto intermedio 11</i></p>	<p><i>N-(1-(3-nitro-4-metoxibencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina</i></p>
10	 <p><i>Producto intermedio 12</i></p>	<p><i>Éster terc-butílico de ácido 5-(N-(3-nitrobencil)piperidin-3-ilamino)-indazol-1-carboxílico</i></p>
15	 <p><i>Producto intermedio 13</i></p>	<p><i>Éster terc-butílico de ácido 5-(N-(3-nitro-4-metilbencil)piperidin-3-ilamino)-indazol-1-carboxílico</i></p>

Producto intermedio 14: N-(1-(3-aminobencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

25



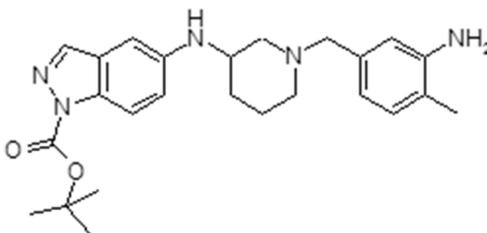
30

A una mezcla del producto intermedio 4 (5.2 g, 15 mmol) y Fe (4.2 g, 75 mmol) en EtOH (100 mL) se le añadió NH₄Cl sat. (90 mL). Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche, se filtró y se

concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna para dar el producto intermedio 14 (4 g, 88 %).

5 *Producto intermedio 15: Éster terc-butílico de ácido 5-(N-(3-amino-4-metilbencil)piperidin-3-ilamino)-indazol-1-carboxílico*

10



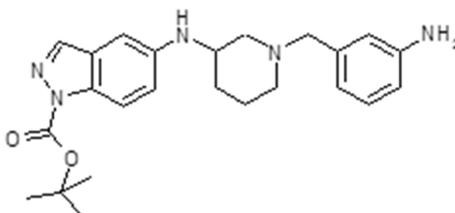
15

A una solución del producto intermedio 13 (1.68 g, 3.61 mmol, 1.0 eq) en MeOH (50 mL) se le añadió DP/C (0.192 g, 0.180 mmol, 0.05 eq) y formato de amonio (3.41 g, 54.1 mmol, 15.0 eq) por porciones. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 30 minutos, luego se filtró sobre Celite, se lavó con MeOH y se concentró. Se disolvió el residuo verde obtenido en EtOAc y se lavó la solución resultante con NaHCO₃ sat., NH₄Cl sat. (5x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío para dar el producto intermedio 15 (1.17 g, 69 %) como un polvo de cristal verde, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

20

Producto intermedio 16: Éster terc-butílico de ácido 5-(N-(3-aminobencil)piperidin-3-ilamino)-indazol-1-carboxílico

25



30

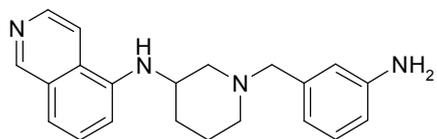
Se obtuvo el producto intermedio 16 a partir del producto intermedio 12 siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 15.

Productos intermedios 17-23:

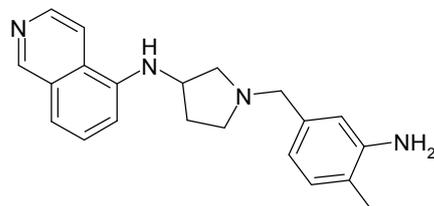
35

Se usó el protocolo experimental utilizado para la síntesis del producto intermedio 14 con cambios mínimos para la reducción del grupo nitro presente en los productos intermedios 5-13, proporcionando de esta forma los productos intermedios 17-23.

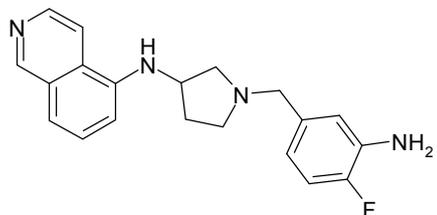
40



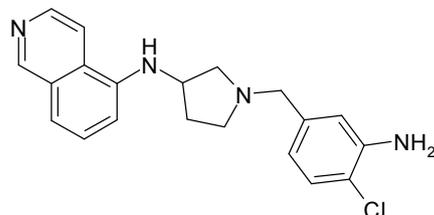
Producto intermedio 17: N-(1-(3-aminobencil)piperidin-3-il)isoquinolin-5-amina



Producto intermedio 18: N-(1-(3-amino-4-metilbencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

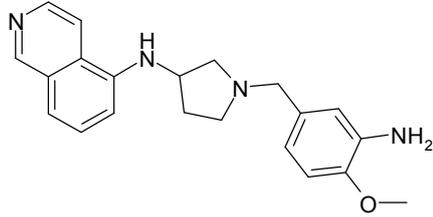


Producto intermedio 19: N-(1-(3-amino-4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina



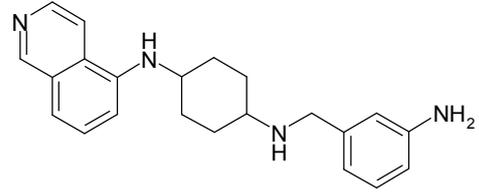
Producto intermedio 20: N-(1-(3-amino-4-clorobencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

5



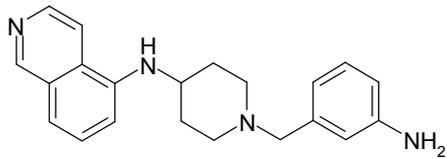
Producto intermedio 21: N-(1-(3-amino-4-metoxibencil)pirrolidin-3-il)isoquinolin-5-amina

10



Producto intermedio 22: 1-N-(isoquinolin-5-il)-4-N-(3-aminobencil)ciclohexano-1,4-diamina

15



Producto intermedio 23: N-{1-(3-aminobencil)piperidin-4-il}isoquinolin-5-amina.

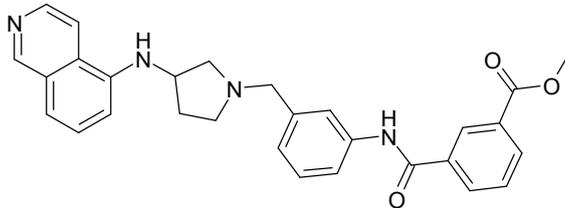
20

B.2. Compuestos de la invención:

B.2.1. Ésteres metílicos:

Compuesto 1: Metil 3-((3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)carbamoil) benzoato

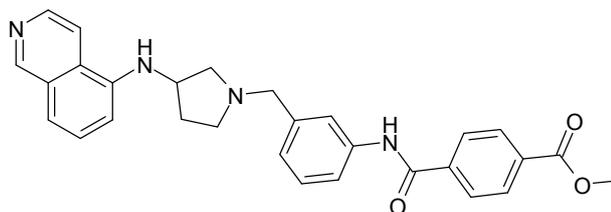
25



30

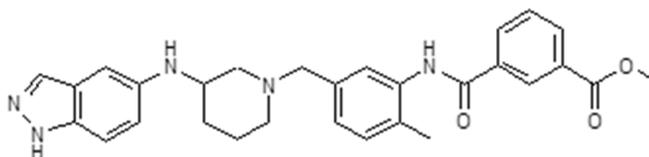
A una suspensión del producto intermedio 14 (1 g, 3.14 mmol) y ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (0.594 g, 3.30 mmol, 1.05 eq) en DCM (15 mL) se le añadió a 0 °C el 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (5.61 ml, 9.42 mmol, 3 eq) y la N,N-dimetilpiridin-4-amina (1.535 g, 12.56 mmol, 4 eq). Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea de fase inversa eluyendo con agua/ACN 100/0 a 0/100 para dar el compuesto del título (1 g, 66 %) como un polvo blanco.

Compuesto 2: Metil 4-((3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)carbamoil) benzoato.



A una suspensión del producto intermedio 14 (1.5 g, 4.71 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (0.891 g, 4.95 mmol, 1.05 eq) en DCM (22 mL) se le añadió a 0 °C el 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (50 % en EtOAc, 8.41 ml, 14.13 mmol, 3 eq) y la N,N-dimetilpiridin-4-amina (2.302 g, 18.84 mmol, 4 eq). Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea de fase inversa eluyendo con agua/ACN 100/0 a 0/100 para dar el compuesto del título (1.54 g, 68 %) como un polvo blanco.

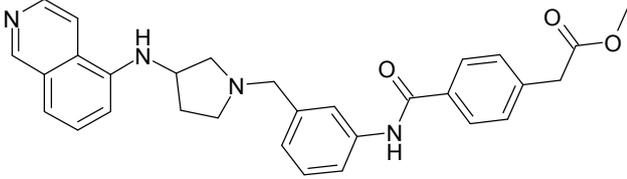
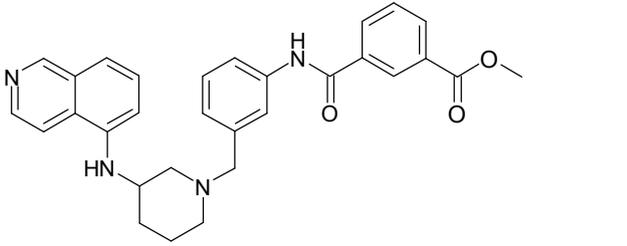
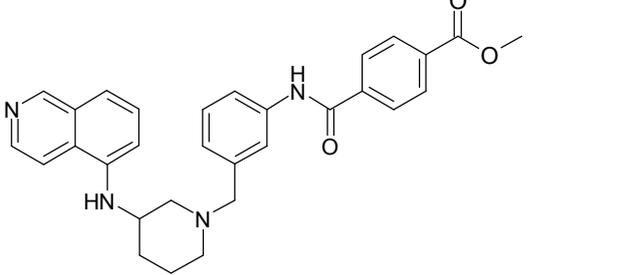
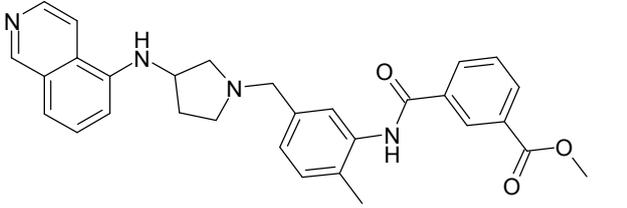
Compuesto 3: Diclorhidrato de 3-((5-((3-((1H-indazol-5-il)amino)piperidin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoil)benzoato de metilo

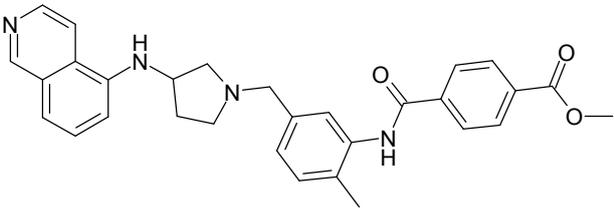
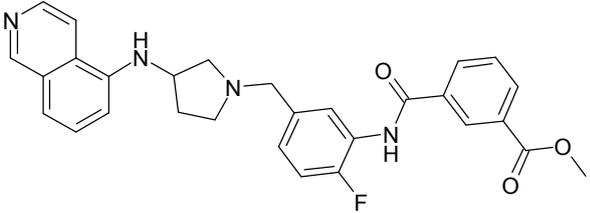
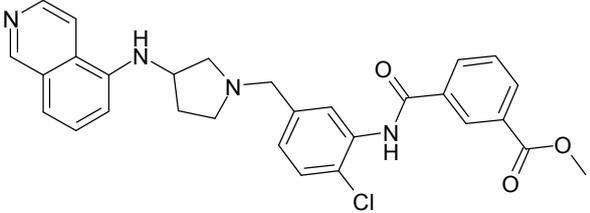
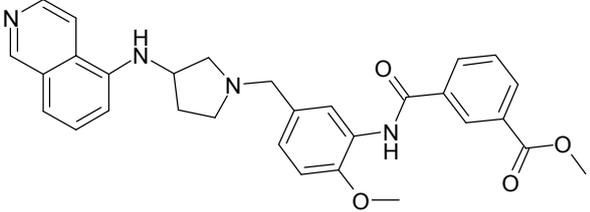
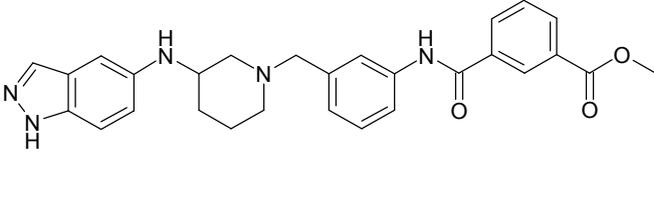
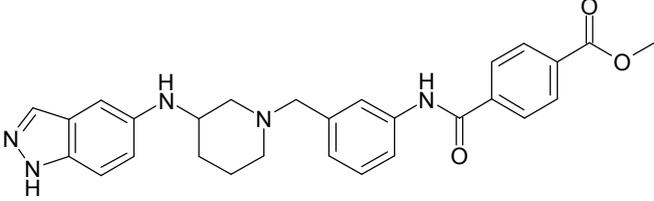


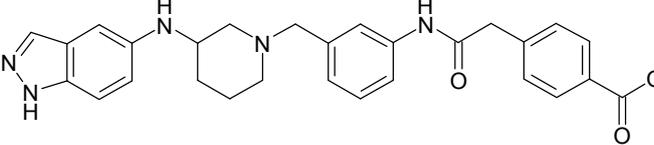
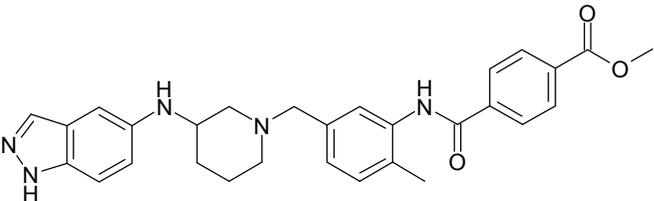
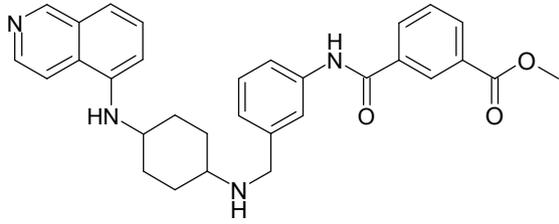
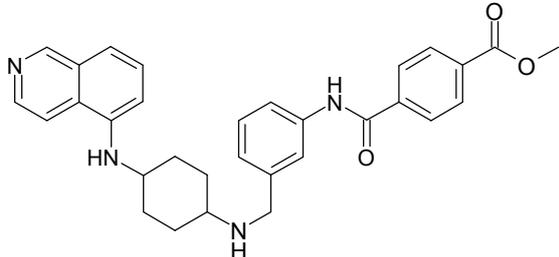
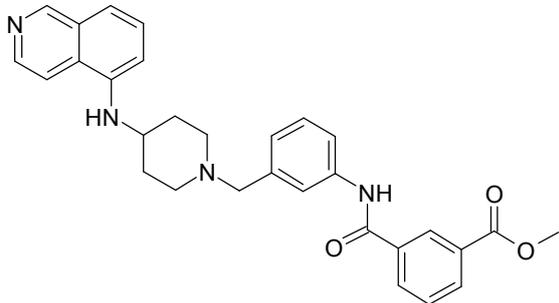
A una solución del producto intermedio 15 (100 mg, 0.230 mmol, 1.0 eq) y ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (41 mg, 0.230 mmol, 1.0 eq) en DCM (1.5 mL) se le añadió a 0 °C 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (0.410 mL, 0.689 mmol, 3.0 eq). Después de 5 minutos de agitación a 0 °C, se le añadió DMAP (112 mg, 0.918 mmol, 4.0 eq) y se agitó la solución a 0 °C durante 1 hora, luego se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la solución con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., NH₄Cl sat. (x 2) y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con (DCM: MeOH = 98:2) para dar el compuesto Boc 3.

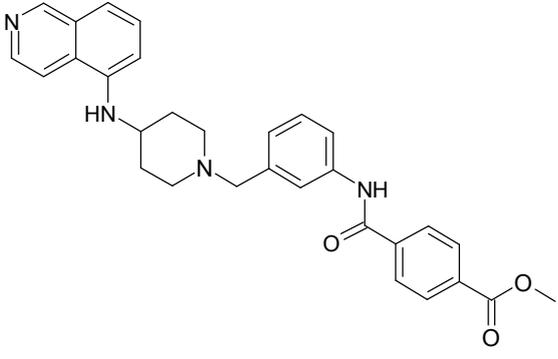
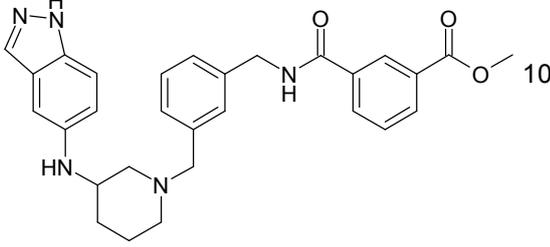
A una solución del compuesto Boc 3 en DCM (5 mL) se le burbujeó HCl gaseoso durante 5 min. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea de fase inversa eluyendo con ACN/H₂O (0.1 % TFA), 0/100 a 30/70 para dar el compuesto 3 (76 mg, 58 %) como un polvo beige.

Los siguientes compuestos de la invención se pueden sintetizar haciendo reaccionar los productos intermedios apropiados con reactivos disponibles comercialmente, siguiendo procedimientos análogos a los utilizados para obtener los compuestos 1-3.

Compuesto	Estructura
4	
5	
6	
7	

8	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(C)cc2CN3CCCC3Nc4ccc5cnc45</chem>
9	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2cc(F)ccc2CN3CCCC3Nc4ccc5cnc45</chem>
10	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2cc(Cl)ccc2CN3CCCC3Nc4ccc5cnc45</chem>
11	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(OC)cc2CN3CCCC3Nc4ccc5cnc45</chem>
12	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(C)cc2Nc3ccc4cnc34N5CCCCC5</chem>
13	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(C)cc2Nc3ccc4c[nH]34N5CCCCC5</chem>

<p>14</p>	
<p>15</p>	
<p>16</p>	
<p>17</p>	
<p>18</p>	

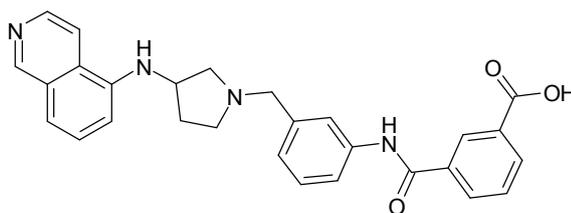
19	
20	

15

*B.2.2. Ésteres adicionales:**B.2.2.1: Productos intermedios de ácido carboxílico:*

Producto intermedio 24: Ácido 3-((3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)carbamoil) benzoico

20

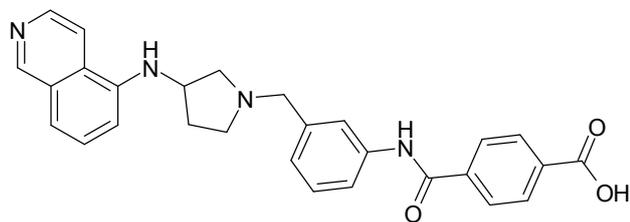


25

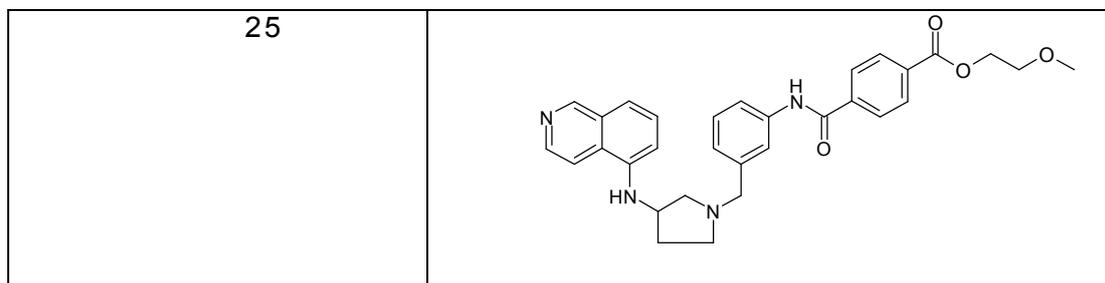
A una solución del Compuesto 1 (1 g, 2.081 mmol) en THF (12 mL) se le añadió una solución de LiOH (0.150 g, 6.24 mmol, 3 eq) en agua (6.00 mL). Luego se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminó el THF mediante destilación al vacío. Se acidificó la capa acuosa resultante mediante adición de NH₄Cl sat. y se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua para dar el producto intermedio 24 (835 mg, 86 %) como un polvo amarillo.

30

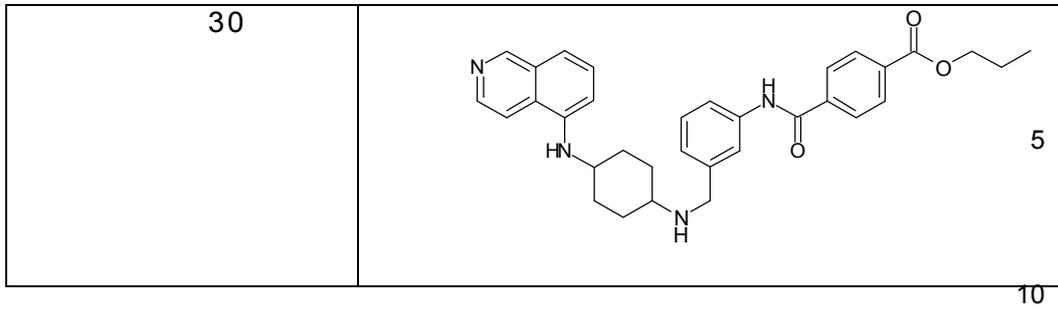
Producto intermedio 25: Ácido 4-((3-((3-(isoquinolin-5-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)carbamoil) benzoico

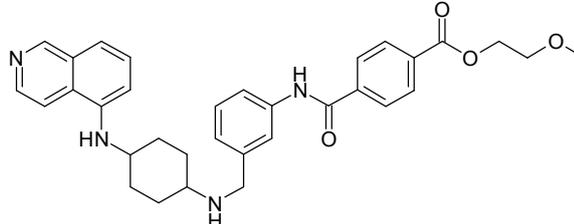
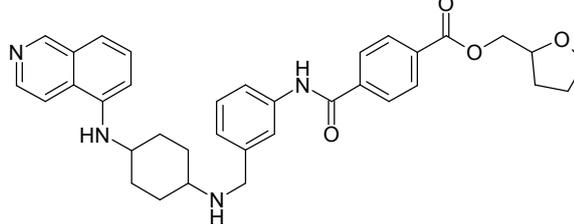
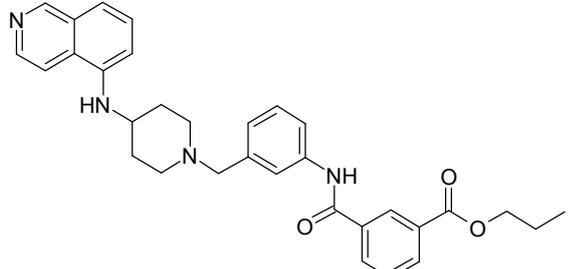


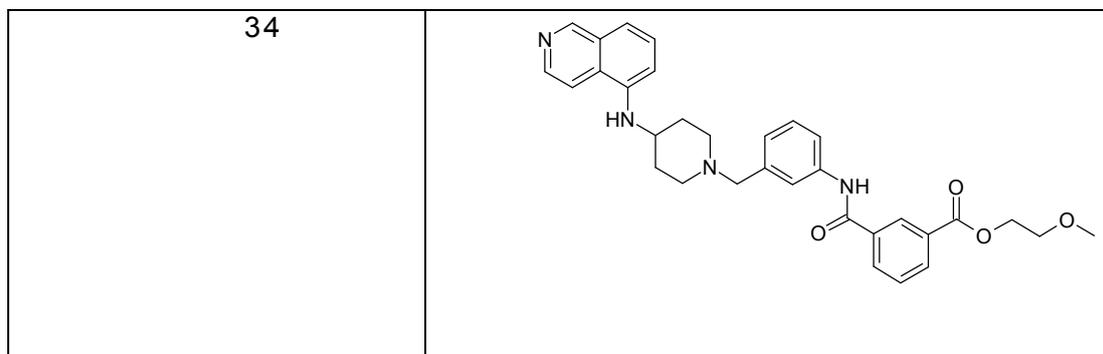
Compuesto	Estructura
21	
22	
23	
24	



Compuesto	Estructura
26	
27	
28	
29	



Compuesto	Estructura
31	
32	
33	



5 A una solución del Compuesto 2 (1.54 g, 3.20 mmol) en THF (18 mL) se le añadió una solución de LiOH (0.230 g, 9.61 mmol, 3 eq) en agua (9.00 mL). Luego se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminó el THF mediante destilación al vacío. Se acidificó la capa acuosa resultante mediante adición de NH₄Cl sat. y se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua para dar el producto intermedio 25 (1.1 g, 74 %) como un polvo amarillo.

10 Se pueden sintetizar productos intermedios carboxílicos adicionales por medio de saponificación del éster metílico presente en los compuestos 1-20 siguiendo procedimientos similares. Para los derivados de indazol, es aconsejable realizar la reacción de saponificación antes de la desprotección del indazol. Como alternativa, la estructura indazol presente en los compuestos de la invención como por ejemplo los compuestos 3, 12, 13, 14, 15 o 20 se puede proteger de nuevo antes de la saponificación; los procedimientos correspondientes son obvios para los expertos en la técnica.

15 *B.2.2.2. Procedimientos generales para la formación de éster:*

Protocolo A (derivados de isoquinolina): A una suspensión del producto intermedio de ácido carboxílico (100 mg, 1.0 eq) y R-OH (10 eq) en DCM (1 mL) se le añadió a 0 °C el 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (50 % en EtOAc, 3 eq) y la N,N-dimetilpiridin-4-amina (4 eq). Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea de fase inversa eluyendo con agua/ACN 100/0 a 0/100 para dar el compuesto esperado.

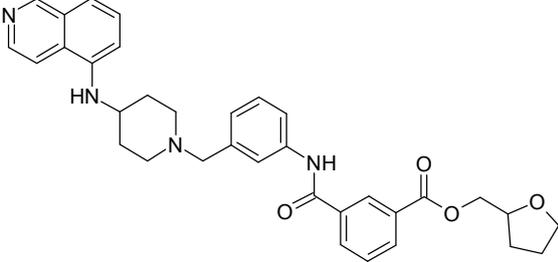
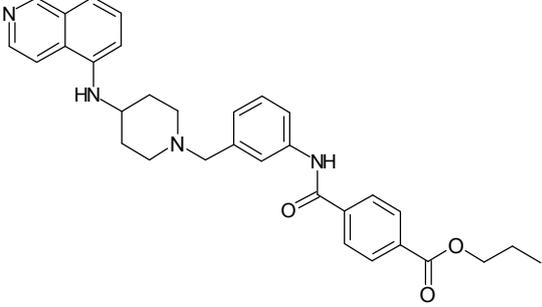
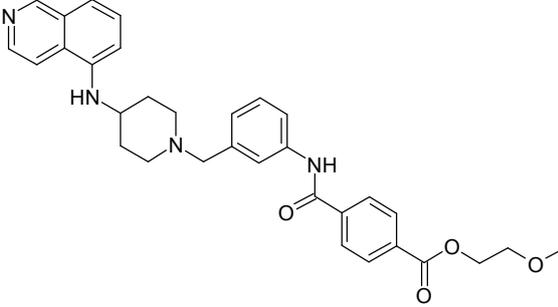
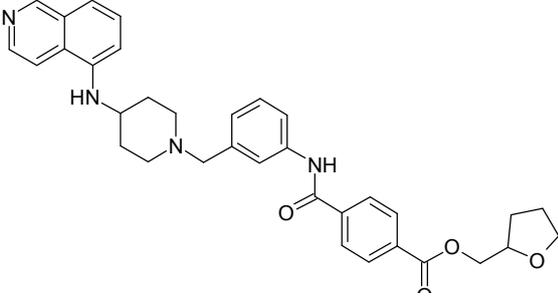
20 Protocolo B (derivados de indazol): A una suspensión del producto intermedio de ácido carboxílico (100 mg, 1.0 eq) y R-OH (10 eq) en DCM (1 mL) se le añadió a 0 °C el 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (50 % en EtOAc, 3 eq) y la N,N-dimetilpiridin-4-amina (4 eq). Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado

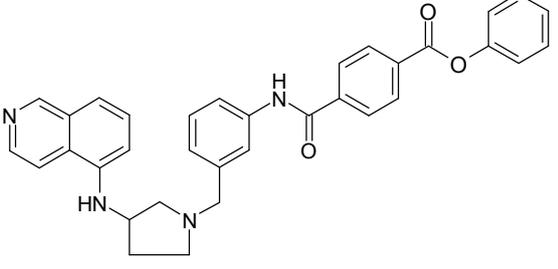
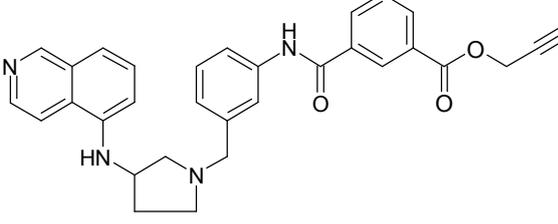
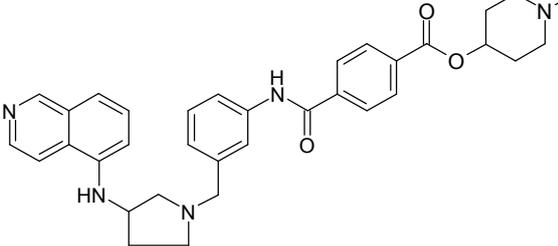
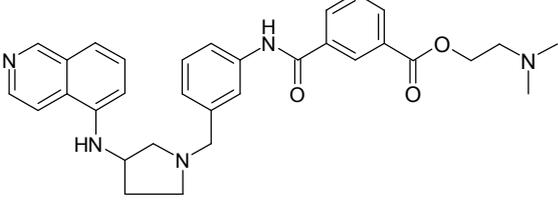
25 y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en 4 mL de una solución de TFA en DCM (1:4) y se agitó la mezcla de la reacción a 30 °C durante 4 h. Luego se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea de fase inversa eluyendo con agua/ACN 100/0 a 0/100 para dar el compuesto esperado.

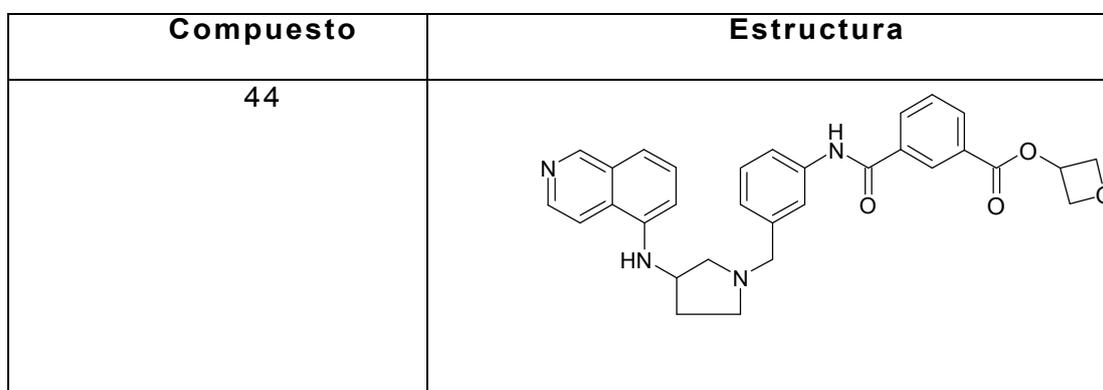
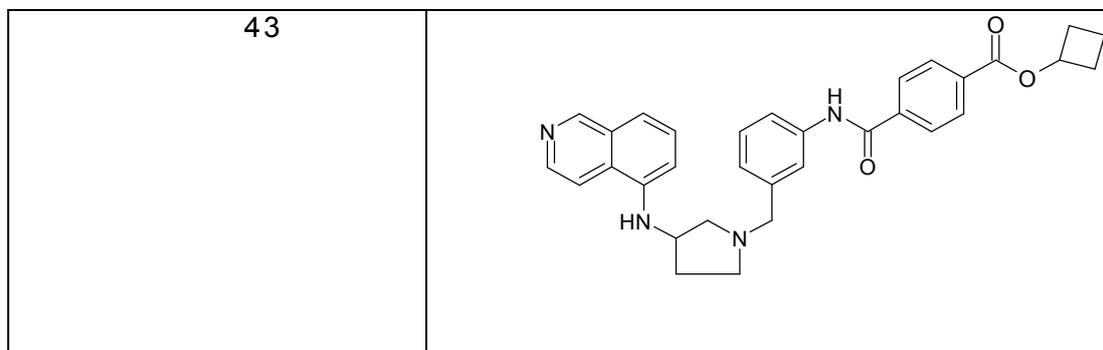
30 *B.2.2.3. Compuestos adicionales de la invención*

Los siguientes compuestos de la invención se sintetizaron siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente (B.2.2.1 y B.2.2.2).

35

Compuesto	Estructura
35	 <chem>C1=CC=C(C=C1)NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)OCC3OCCO3</chem>
36	 <chem>CCCC(=O)OC1=CC=C(C=C1)NC(=O)C2=CC=C(C=C2)CN3CCCCC3N4C=CN=C5C=CC=C45</chem>
37	 <chem>COCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)NC(=O)C2=CC=C(C=C2)CN3CCCCC3N4C=CN=C5C=CC=C45</chem>
38	 <chem>C1=CC=C(C=C1)NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)OCC3OCCO3</chem>

Compuesto	Estructura
39	 <chem>C1CCN(C1)c2c[nH]c3ccccc23NC(=O)c4ccc(cc4)OC(=O)c5ccccc5</chem>
40	 <chem>C1CCN(C1)c2c[nH]c3ccccc23NC(=O)c4ccc(cc4)OC(=O)CC#C</chem>
41	 <chem>C1CCN(C1)c2c[nH]c3ccccc23NC(=O)c4ccc(cc4)OC(=O)N1CCNCC1</chem>
42	 <chem>CN(C)CCOC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(cc2)CN3CCN(C3)c4c[nH]c5ccccc45</chem>



C. Ensayos in vitro e in vivo

C.1. Detección de actividad inhibidora de ROCK

5

C.1.1. Inhibición de cinasa (ROCK I y ROCK II)

Se midió la actividad contra ROCK sobre el objetivo en un ensayo bioquímico, usando los siguientes reactivos: Reactivo de reacción básica; Hepes 20 mM (pH 7.5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0.02 %, 0.02 mg/mL DE BSA, Na₃VO₄ 0.1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1 %. A cada reacción de cinasa se le añadieron los cofactores requeridos individualmente. El procedimiento de la reacción implicó primero la preparación de un sustrato de péptido en un tampón de reacción recién preparado. Luego se añadieron los cofactores requeridos a la solución del sustrato. Después de agregó ROCK (concentración final 1 nM) a la solución del sustrato. Después de mezclar suavemente, las soluciones de los compuestos experimentales en DMSO se añadieron a la enzima. Luego se añadió la mezcla del sustrato ³³P-ATP (actividad específica 0.01 μCi/μL final) a la mezcla de la reacción para iniciar la reacción. Se incubó la reacción de la cinasa durante 120 min a temperatura ambiente. Luego se salpicaron las reacciones sobre papel para intercambio iónico P81 (Whatman n° 3698-915). Se lavaron bien los filtros en ácido fosfórico al 0.1 %. Luego se realizó un conteo radiométrico y posteriormente se determinaron los valores de IC₅₀.

20

Los valores de IC₅₀ obtenidos (de acuerdo con el protocolo explicado anteriormente) se representan como sigue: “+++” significa IC₅₀ inferior a 0.1 μM, “++” significa IC₅₀ entre 0.1 μM y 1 μM; “+” significa IC₅₀ entre 1 y 10 μM y “ND” significa “no determinado aún”.

25

	N.º de compuesto	IC ₅₀ ROCK2		N.º de compuesto	IC ₅₀ ROCK2		N.º de compuesto	IC ₅₀ ROCK2
5	1	+++		23	+++		31	+++
	2	+++		24	+++		32	+++
	16	+++		25	+++		33	+++
	17	+++		26	+++		34	+++
10	18	+++		27	+++		35	+++
	19	+++		28	+++		36	+++
	21	+++		29	+++		37	+++
	22	+++		30	+++		38	+++
15								

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

Se usa la línea de células de músculos lisos de rata A7r5. La expresión endógena de ROCK produce una fosforilación constitutiva de la cadena ligera de miosina reguladora en T18/S19. Las células A7r5 se colocaron en placas en DMEM complementado con FCS al 10 % en placas para cultivo de células de múltiples paredes. Después de privar de suero a las células hasta la inanición, se incubaron con compuestos en medio sin suero.

La cuantificación de la fosforilación de MLC-T18/S19 se evalúa en placas de 96 pocillos mediante ELISA usando un anticuerpo específico para fosfo-MLC-T18/S19 y un anticuerpo de detección secundario. La fosforilación de MLC relativa se mide en relación a las células no tratadas (control positivo, 1.0) y tratadas con Y-27632 100 µM (control negativo, 0.0). Se determinaron los valores de EC₅₀ mediante el software GraphPad Prism 5.01 con un ajuste de la curva de regresión no lineal con pendiente de Hill variable.

Los valores de EC₅₀ obtenidos (de acuerdo con los protocolos explicados anteriormente) se representan como sigue: “+++” significa EC₅₀ menor que 0.3 µM, “++” significa EC₅₀ entre 0.3 µM y 1 µM; “+” significa EC₅₀ entre 1 y 10 µM y “-” significa EC₅₀ > 10 µM.

5

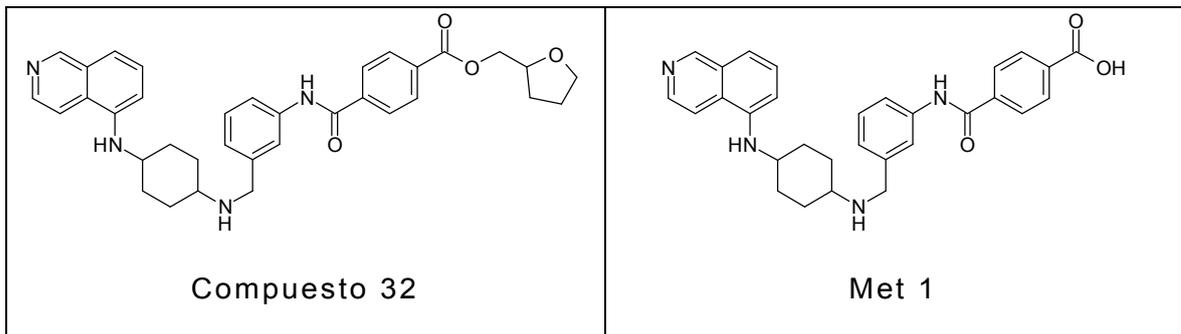
10

15

N.º de compuesto	EC ₅₀
1	+++
2	+++
16	+++
21	+++
22	+++
24	+++
32	++
34	++
Y-27632	++
Fasudil	+

20

Además de estos datos, la Figura 1 proporciona las curvas de concentración-respuesta para el compuesto 32 y Met1, el metabolito previsto del compuesto 14 resultante de la hidrólisis del éster por las hidrolasas del éster carboxílico. Como se demostrará en el punto C2, dichas hidrólisis ocurren fácilmente en el plasma. La Figura 1 ejemplifica adicionalmente la diferencia de actividad (>20 veces de diferencia en los valores de EC₅₀) entre el compuesto 32, que representa un compuesto activo funcionalmente y su metabolito Met1 y de esa forma demuestra además la naturaleza blanda del compuesto 32.



C.2. Caracterización farmacológica*C.2.1. Ensayo de estabilidad en plasma humano (animal)/sangre entera*

5 Los compuestos se incuban en una concentración de 1 μ M en plasma humano o animal (de rata, ratón o conejo) o en sangre entera. Se toman muestras en puntos de tiempo establecidos y el resto del compuesto se determina mediante LC-MS/MS después de la precipitación de proteínas. La semivida se expresa en minutos.

10	N.º de compuesto	t$\frac{1}{2}$ plasma humano	t$\frac{1}{2}$ sangre entera humana
	3	33	NT
	7	31	NT
	16	<20	NT
15	21	<20	<20
	22	<20	<20
	23	<20	<20
	27	<20	NT
20	28	<20	NT
	29	<20	NT
	32	20	NT
	33	<20	NT
25	34	<20	NT
	35	<20	NT

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

30

Los compuestos se incuban en una concentración de 1 μ M en humor acuoso (AH) de conejo. Se toman muestras en puntos de tiempo establecidos y el resto del compuesto se determina mediante LC-MS/MS después de la precipitación de proteínas. La semivida se expresa en minutos.

	N.º de compuesto	t ^{1/2} AH
	1	>120
5	3	>120
	7	>120
	15	>120
	21	120
10	22	>120
	23	77
	27	>120
	28	>120
15	29	>120
	33	>120
	34	>120
	35	>120
20		

C3. Comparación con los compuestos relacionados estructuralmente.

En comparación con los inhibidores de ROCK conocidos en la técnica anterior, tales como por ejemplo los que se describen en WO2008/077057, WO2010/065782, WO2009/158587, US2009/0325960, US2009/0325959, Iwakubo *et al.* (*Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 350-364 y *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 1022-1033) y en WO2001/56988, los compuestos de la presente invención difieren en que se convierten muy rápidamente en compuestos predecibles, inactivos funcionalmente, cuando entran en la circulación sistémica, manteniendo todavía una buena estabilidad en los órganos objetivo. Aunque los documentos mencionados anteriormente describen inhibidores de ROCK que son similares estructuralmente a los compuestos de la presente invención, ninguno de estos documentos discute el diseño, el descubrimiento o las ventajas potenciales de los inhibidores de ROCK blandos. En particular, no se proporciona ninguna información con respecto a la estabilidad de los inhibidores de ROCK que se discuten, en el plasma, en la sangre entera o en órganos objetivo potenciales.

El documento WO2012/015760 describe derivados de isoquinolina e indazol que contienen éster, que son formas de profármaco de inhibidores de Rho-cinasa, evidenciadas en el resumen del

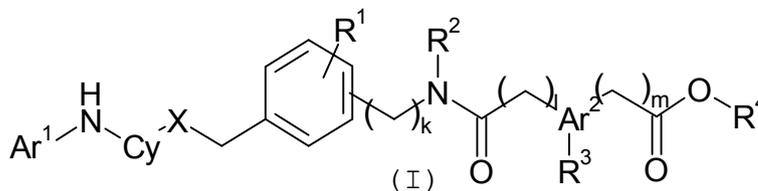
documento, y declara explícitamente que *“Estos profármacos en general son los derivados éster o amida de los compuestos originarios. Estos profármacos con frecuencia son inhibidores débiles de ROCK, pero sus compuestos originarios tienen buenas actividades. Al ser instilados en los ojos, el grupo éster o el grupo amida de estos profármacos se hidroliza rápidamente en alcohol, amina o ácido, y los profármacos se convierten en los compuestos base activos. Los profármacos de los inhibidores de ROCK proporcionan varias ventajas, tales como la entrega de mayores concentraciones de las especies activas en el sitio objetivo”*. El perfil farmacológico de los compuestos descritos en WO2012/015760 (Profármaco: compuesto activo débilmente con poca estabilidad en el órgano objetivo; que produce un compuesto activo funcionalmente al ocurrir la hidrólisis) es por definición sorprendentemente opuesto al perfil farmacológico que presentan los compuestos de la invención (Fármaco blando: compuesto sumamente activo con buena estabilidad en el órgano objetivo pero con poca estabilidad en la circulación sistémica, que produce un compuesto inactivo funcionalmente al ocurrir la hidrólisis).

Adicionalmente, se notará que los derivados de indazol o de isoquinolina citados en WO2008/077057, WO2010/065782, WO2009/158587, US2009/0325960, o US2009/0325959 y que muestran buena potencia de inhibición contra ROCK 1 y/o ROCK 2 (concretamente 1.060, 1.147, 1.187, 1.200, 1.224, 1.225, 2.071) se describen posteriormente en WO2012/015760 y por lo tanto se espera que muestren un perfil de profármaco en lugar de un perfil de fármaco blando.

REIVINDICACIONES

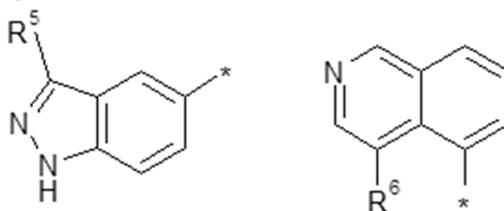
1. Un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato o solvato de él,

5



10

caracterizado porque
Ar¹ se selecciona del grupo que comprende



15

Ar² representa un arilo o heteroarilo;

Cy es un cicloalquilo C₃₋₁₅ en el que opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno;

X es un enlace directo, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

20

R¹ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

R² se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que comprende alquilo C₁₋₂₀, alqueno C₁₋₂₀, alquino C₁₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

25

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y NH₂;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆;

k es un entero de 0 a 3;

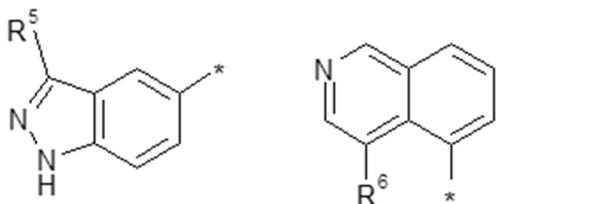
l es un entero de 0 a 3;

m es un entero de 0 a 3.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado además porque

Ar¹ se selecciona del grupo que comprende



35

Ar² representa un arilo o heteroarilo;

Cy es un cicloalquilo C₃₋₁₅ en el que opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno;

X es un enlace directo, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-;

40

R¹ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

R² se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que comprende alquilo C₁₋₂₀,

alqueno C₁₋₂₀, alquino C₁₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y NH₂;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆;

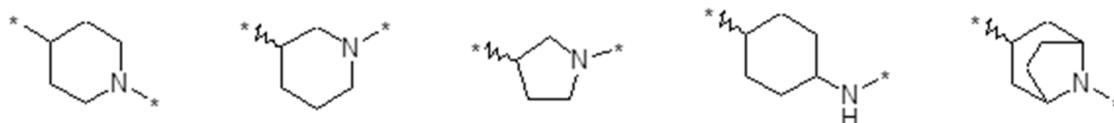
k es un entero de 0 a 3;

5 l es un entero de 0 a 3;

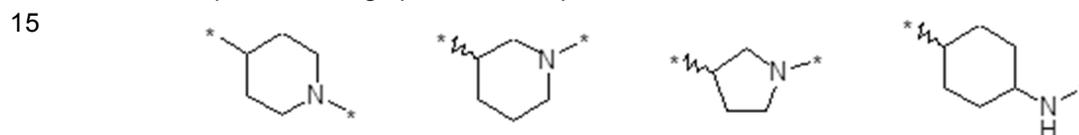
m es un entero de 0 a 3;

con la condición de que cuando Cy contiene un átomo de nitrógeno X es un enlace directo; y cuando Cy no contiene un átomo de nitrógeno, entonces X es -N(alquilo C₁₋₆)- o -NH-.

10 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado además porque -Cy-X- se selecciona del grupo constituido por:



en particular del grupo constituido por:



más particularmente del grupo constituido por:



4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado además porque Ar² es arilo, en particular fenilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, metilo, y metoxilo; en particular hidrógeno, fluoro, cloro, metilo y metoxilo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado además porque R² es hidrógeno; y R³ es hidrógeno o alcoxilo C₁₋₆; en particular hidrógeno o etoxilo; más particularmente hidrógeno.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado además porque R⁴ es un grupo sustituido opcionalmente, seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₂₀; cicloalquilo C₃₋₁₅ y heterociclilo; en particular R⁴ es alquilo C₁₋₂₀ sustituido opcionalmente.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado además porque los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, y alcoxi; en particular alcoxi C₁₋₆ y heterociclilo; más particularmente metilo y oxolanilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado además porque R⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, y NH₂; en particular R⁵ es hidrógeno; y R⁶ es hidrógeno, fluoro, o metilo; en particular hidrógeno.

10. Un compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, para su utilización en un medicamento para uso humano o veterinario.

11. Una composición tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, para su utilización en un medicamento para uso humano o veterinario.

12. Un compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, o una composición tal y como se define en la reivindicación 11, para uso en la prevención y/o tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno en el cual está involucrada ROCK, tal como las enfermedades asociadas a la función celular de los músculos lisos, inflamación, fibrosis, excesiva proliferación celular, excesiva angiogénesis, hiperreactividad, disfunción de la barrera, neurodegeneración y remodelación.

13. Un compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10 o una composición tal y como se define en la reivindicación 11, para uso en la prevención y/o tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que comprende enfermedades oftálmicas, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de oídos, nariz y garganta, enfermedades intestinales, trastornos neurológicos, enfermedades proliferativas, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades óseas, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplante, espasmo, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga y alergia.

14. Un compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10 o una composición tal y como se define en la reivindicación 11, para uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades oftálmicas seleccionadas del grupo constituido por retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma, enfermedades oftálmicas inflamatorias y enfermedades degenerativas de la retina, tales como degeneración macular y retinitis pigmentosa, preferiblemente glaucoma.

20

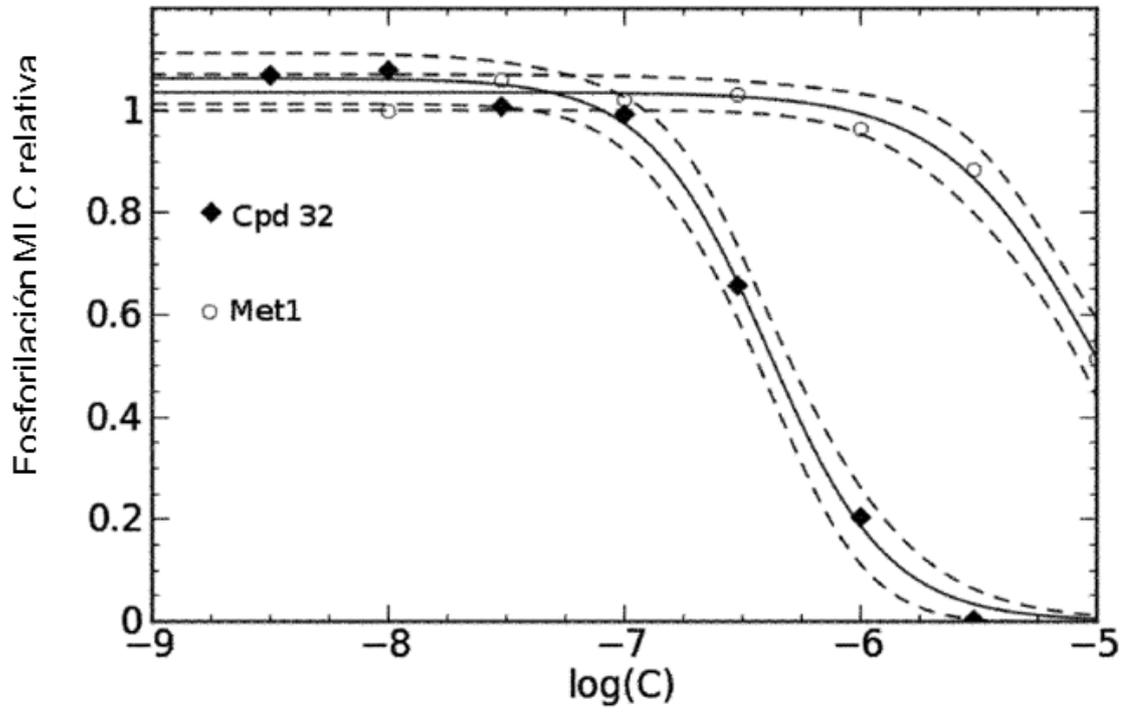


FIGURA 1