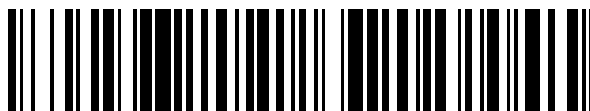


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 762**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2014 PCT/EP2014/051546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14118133**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2014 E 14704532 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2951172**

54 Título: **Derivados de piridina como inhibidores de ROCK suaves**

30 Prioridad:

29.01.2013 EP 13153094
27.02.2013 GB 201303494

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.08.2017

73 Titular/es:

REDX PHARMA PLC (100.0%)
Block 33F Mereside Alderley Park
Alderley Edge, Cheshire SK10 4TG, GB

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 629 762 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

Derivados de piridina como inhibidores de ROCK suaves

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 La proteína serina / treonina quinasa ROCK consiste en dos isoformas ROCK I y ROCK II humanas. La ROCK I está codificada en el cromosoma 18 mientras que ROCK II, también llamada Rho-quinasa, está localizada en el cromosoma 12. Ambas tienen un peso molecular cercano a 160 kDa. Comparten una homología total del 65%, aunque son 95% homólogas en sus dominios quinasa. A pesar de su similitud de secuencia, difieren por sus distribuciones en el tejido. Los niveles más altos de expresión para ROCK I se observan en tejidos de corazón, pulmón y esqueleto, mientras que ROCK II se expresa principalmente en el cerebro. Datos recientes indican que estas dos isoformas son parcialmente redundantes en su función, estando ROCK I más implicado en eventos inmunológicos, y ROCK II en la función del músculo liso. El término ROCK se refiere a ROCK I (ROK- β , p160ROCK, o Rho-quinasa β) y ROCK II (ROCK- α o Rho-quinasa α).

20 Se ha demostrado que la actividad de ROCK está potenciada por la RhoA GTPasa que es un miembro de las proteínas de unión a Rho GTP (homólogo de Ras). El estado activo de RhoA unido a GTP interactúa con el dominio de unión a Rho (RBD) de ROCK que está situado en un bucle de terminal carboxilo autoinhibidor. Tras la unión, las interacciones entre el dominio regulador negativo de ROCK y el dominio quinasa se interrumpen. El proceso le permite a la quinasa adquirir una conformación abierta en la que es completamente activa. La conformación abierta también es inducida por la unión de activadores de lípidos tales como ácido araquidónico al dominio PH en el dominio quinasa del terminal carboxilo. Se ha descrito otro mecanismo de activación durante la apoptosis e implica la escisión del terminal carboxilo por la caspasa 3 y 2 (o granzima B) para ROCK I y II, respectivamente.

30 ROCK juega un papel importante en diversas funciones celulares tales como la contracción del músculo liso, la organización del citoesqueleto de actina, la activación plaquetaria, la subregulación de la adhesión, migración, proliferación y supervivencia celular de la miosina fosfatasa, las respuestas inducidas por trombina de las células del músculo liso aórtico, la hipertrofia de cardiomiocitos, la contracción del músculo liso bronquial, la contracción del músculo liso y reorganización citoesquelética de células no musculares, activación de canales aniónicos regulados por volumen, retracción neurítica, cicatrización de heridas, transformación celular y expresión génica. ROCK también actúa en varias vías de señalización que están involucradas en autoinmunidad e inflamación. ROCK ha demostrado desempeñar un papel en la activación de NF- κ B, una molécula crítica que conduce a la producción de TNF y otras citoquinas inflamatorias. Se ha informado de que los inhibidores de ROCK actúan contra la producción de TNF- α e IL-6 en macrófagos THP-1 estimulados con lipopolisacárido (LPS). Por lo tanto, los inhibidores de ROCK proporcionan una terapia útil para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias, así como el estrés oxidativo.

40 En conclusión, ROCK es un importante punto de control en la función de las células del músculo liso y un componente clave de señalización involucrado en procesos inflamatorios en diversas células inflamatorias, así como fibrosis y remodelación en muchos órganos enfermos. Hay indicios claros de que ROCK está involucrada en la patogénesis de muchas enfermedades, incluyendo asma, EPOC y glaucoma. Además, ROCK ha estado implicada en diversas enfermedades y trastornos incluyendo enfermedades oculares; 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 trasplantes, enfermedad hepática, lupus eritematoso sistémico, espasmo, hipertensión, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedad pancreática y SIDA.

50 ROCK parece ser un objetivo seguro, como lo demuestran los modelos modificados genéticamente y un gran número de estudios académicos. Estos datos de ratones modificados genéticamente, en combinación con estudios de vigilancia postventa con Fasudil, un inhibidor de ROCK moderadamente potente usado para el tratamiento del vasoespasmio después de la hemorragia subaracnoidea, indican que ROCK es un objetivo farmacéutico genuino y significativo.

55 Los inhibidores de ROCK serían útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos implicados en la vía de ROCK. En consecuencia, existe 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 actualmente disponibles para la mayoría de estos trastornos. Algunos ejemplos no limitativos son enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, asma, EPOC, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática.

El asma alérgica es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que resulta de respuestas inmunes desadaptativas a proteínas ambientales ubicuas en personas genéticamente susceptibles. A pesar de las terapias razonablemente exitosas, la prevalencia aumenta ya que estas terapias no curan; todavía existen exacerbaciones y un número creciente de personas que no responden al tratamiento. Se requieren tratamientos nuevos, eficaces y que eviten los esteroides que aborden todos los componentes de la enfermedad.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa un grupo de enfermedades caracterizadas por una limitación irreversible del flujo de aire, asociada con respuesta inflamatoria anormal, broncoconstricción y remodelación y destrucción del tejido pulmonar. Es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, con una prevalencia cada vez mayor. Existe una necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos, ya que el régimen actual es inadecuado. Hasta hace poco, sólo se utilizaban broncodilatadores, ya que los glucocorticoides tenían un efecto limitado o nulo. Roflumilast (Daxas, Dallresp) fue aprobado en 2010 para el tratamiento de la EPOC, pero está asociado con varios efectos secundarios limitantes de la dosis. Los inhibidores de ROCK de referencia, tales como Y-27632, relajan las preparaciones bronquiales aisladas humanas, 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 producen una rápida broncodilatación tras la inhalación. Además, los inhibidores de ROCK bloquean las contracciones del músculo liso traqueal inducidas por H_2O_2 , el marcador clínico para el 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 la afluencia de eosinófilos tras la exposición a ovoalbúmina *in vivo*, protegen contra la formación de edema pulmonar y migración neutrofílica, suprimen el HR de las vías respiratorias por metacolina y serotonina en ratones alérgicos y bloquean la liberación de TNF 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 del músculo liso de las vías respiratorias. Se obtuvieron evidencias *in vitro* para el papel de ROCK en la remodelación de las vías respiratorias en la línea celular de carcinoma de pulmón humano, células de músculo liso traqueal bovino y músculo liso de las vías respiratorias humanas. La prueba *in vivo* para un papel de ROCK en la fibrosis en general se generó con ratones que exhibieron fibrosis miocárdica atenuada en respuesta a la supresión parcial de ROCK. La atenuación de la fibrosis miocárdica por Y-27632 en respuesta al infarto de miocardio y por Fasudil en caso de insuficiencia cardíaca congestiva en un modelo de rata hipertensiva crónica aporta indicaciones adicionales de la importancia de ROCK en la remodelación. Finalmente, los inhibidores de ROCK aumentan la pérdida de células apoptóticas de las células del músculo liso.

Se conocen varias clases diferentes de inhibidores de ROCK. El foco actual es la oncología y las aplicaciones cardiovasculares. Hasta ahora, el potencial terapéutico excepcional de los inhibidores de ROCK sólo se ha explorado en una medida limitada. La razón es el hecho de que ROCK es un regulador bioquímico tan potente y generalizado, que la inhibición sistémica de ROCK conduce a fuertes efectos biológicos que se consideran efectos secundarios para el tratamiento de la mayoría de las enfermedades. De hecho, el uso médico de los inhibidores de ROCK para tratar enfermedades con un componente inflamatorio fuerte se ve obstaculizado por el papel central de ROCK en la regulación de la fase tónica de la contracción de las células del músculo liso. Los inhibidores de ROCK sistémicamente disponibles inducen una disminución marcada de la presión sanguínea. Por lo tanto, los inhibidores de ROCK con diferentes propiedades son altamente requeridos.

Para el tratamiento específico de los trastornos por regulación de la función del músculo liso y/o procesos inflamatorios y/o de remodelación, se desea mucho poder suministrar un inhibidor de ROCK al órgano objetivo y evitar que cantidades significativas de estos fármacos ingresen en otros órganos. Por lo tanto, se desea una aplicación local o tópica. Típicamente, se ha aplicado la administración tópica de fármacos para el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias, los ojos, disfunción sexual y de la piel. Además, la inyección/infiltración local en tejidos enfermos amplía 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 de fármaco en el tejido objetivo. Además, la incorporación de inhibidores de ROCK en implantes y cánulas intraluminales puede ampliar aún más la aplicación médica hacia el tratamiento local de enfermedades CV tales como aterosclerosis, enfermedades coronarias e insuficiencia cardíaca.

A pesar de que se prefiere la aplicación local directa en la práctica médica, existen preocupaciones con respecto a los niveles de fármaco alcanzados en la circulación sistémica. Por ejemplo, el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias mediante la administración local, por ejemplo, por inhalación, presenta el riesgo de exposición sistémica debido a grandes cantidades que entran en el tracto GI y/o la absorción sistémica a través de los pulmones. También para aplicaciones dérmicas, inyecciones locales y dispositivos médicos implantables, existe un grave riesgo de fuga en la circulación sistémica. Por lo tanto, además de la aplicación local física, los compuestos deberían tener preferiblemente propiedades químicas o biológicas adicionales que minimicen la exposición sistémica.

Los fármacos suaves son compuestos farmacológicamente activos que se inactivan una vez que entran en la circulación sistémica. Esta inactivación se puede conseguir en el hígado, pero la inactivación preferida debe producirse en la sangre. Estos compuestos, una vez aplicados localmente al tejido/órgano objetivo, ejercen su efecto deseado localmente. Cuando salen de este tejido hacia la circulación sistémica, se inactivan muy rápidamente. Por lo tanto, los fármacos suaves de elección son suficientemente estables en el tejido/órgano objetivo para ejercer el efecto biológico

deseado, pero se degradan rápidamente en la sangre hasta compuestos farmacológicamente inactivos.

En conclusión, existe una necesidad continua de diseñar y desarrollar inhibidores de ROCK suaves para el tratamiento de una amplia gama de estados de enfermedad. Los compuestos descritos aquí y sus composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o disminuir la severidad de una variedad de trastornos o condiciones asociadas con la activación de ROCK. Más específicamente, los compuestos de la invención se utilizan preferiblemente en la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno, en el que ROCK está implicada, tales como enfermedades relacionadas con la función de las células musculares lisas, inflamación, fibrosis, proliferación celular excesiva, angiogénesis excesiva, hiperreactividad, disfunción de barrera, neurodegeneración y remodelación. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden utilizarse en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos tales como:

- Enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo, pero no limitado a fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis y rinitis y síndrome de dificultad respiratoria,

- Enfermedades de garganta, nariz y oído: incluyendo, pero no limitado a problemas de sinusitis, problemas auditivos, dolor de muelas, amigdalitis, úlcera y rinitis,

- Enfermedades de la piel: incluyendo, pero no limitado a hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis, disqueratosis, espongiosis y ulceración.

- Enfermedades intestinales: incluyendo, pero no limitado a enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), colitis, gastroenteritis, íleo, ileítis, apendicitis y enfermedad de Crohn.

- Enfermedades cardiovasculares y vasculares: incluyendo, pero no limitado a, hipertensión pulmonar y vasoconstricción pulmonar.

- Enfermedades inflamatorias: incluyendo, pero no limitándose a dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

- Trastornos neurológicos: incluyendo, pero no limitado a dolor neuropático. Los presentes compuestos son por lo tanto adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos.

- Enfermedades proliferativas: tales como, pero sin limitarse a, cáncer de mama, colon, intestino, piel, cabeza y cuello, nervios, pulmón, páncreas o glándula tiroideas; enfermedad de Castleman; malignoma; y melanoma.

- Enfermedades óseas: incluyendo, pero no limitado a osteoporosis y osteoartritis

- Además, los compuestos de la invención pueden usarse 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.

Sumario de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos descritos en la presente memoria actúan como inhibidores de ROCK, en particular como inhibidores de ROCK blandos. Como puede verse en los ejemplos, los compuestos de la presente invención se convierten muy rápidamente en compuestos farmacológicamente inactivos, por ejemplo, por hidrolasas de éster carboxílico (EC 3.1.1) tales como Paraoxonasa 1 (PON1) o por proteínas plasmáticas que muestran actividad pseudoesterasa tal como albúmina de suero humano. Las hidrolasas de éster carboxílico (EC 3.1.1) representan un gran grupo de enzimas implicadas en la degradación de ésteres carboxílicos en alcoholes y ácidos carboxílicos. Como tal, las enzimas que muestran esta actividad catalítica son de interés potencial para el diseño de inhibidores de quinasa blanda. EC 3.1.1 incluye las siguientes subclases:

EC 3.1.1.1 carboxilesterasa; EC 3.1.1.2 arilesterasa; EC 3.1.1.3 triacilglicerol lipasa; EC 3.1.1.4 fosfolipasa A2; EC 3.1.1.5 lisofosfolipasa; EC 3.1.1.6 acetilesterasa; EC 3.1.1.7 acetilcolinesterasa; EC 3.1.1.8 colinesterasa; EC 3.1.1.10 tropinesterasa; EC 3.1.1.11 pectinesterasa; EC 3.1.1.13 esteroles 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-dímero hidrolasa; EC 3.1.1.23 acilglicerol lipasa; EC 3.1.1.24 3-oxoadipato enol-lactonasa; EC 3.1.1.25 1, 4-lactonasa; EC 3.1.1.26 galactolipasa; EC 3.1.1.27 4-piridoxolactonasa; EC 3.1.1.28 acilcarnitina hidrolasa; EC 3.1.1.29 aminoacil-ARNt hidrolasa; EC 3.1.1.30 D-arabinonolactonasa; EC 3.1.1.31 6-fosfoglucuronolactonasa; EC 3.1.1.32 fosfolipasa A1; EC 3.1.1.33 6-acetilglucosa deacetilasa; EC 3.1.1.34 lipoproteína lipasa; EC 3.1.1.35 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 3.1.1.39 actinomicina lactonasa; EC 3.1.1.40 orselinato-depsida hidrolasa; EC 3.1.1.41 cefalosporina C desacetilasa; EC 3.1.1.42 clorogenato hidrolasa; EC 3.1.1.43 esterasa de aminoácido α ; EC 3.1.1.44 4-metiloxaloacetato esterasa; EC 3.1.1.45 carboximetilenobutenolidasa; EC 3.1.1.46 desoxilimonato A-anillo-lactonasa; EC 3.1.1.47 1-alkil-2-acetilglicerofosfocolina esterasa; EC 3.1.1.48 fusarinina C ornitinaesterasa; EC

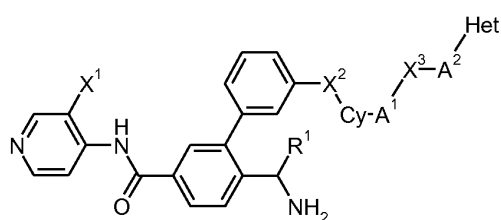
3.1.1.49 sinapina esterasa; EC 3.1.1.50 éster hidrolasa de cera; EC 3.1.1.51 forbol-diéster hidrolasa; EC 3.1.1.52 fosfatidilinositol desacilasa; EC 3.1.1.53 sialato O-acetilesterasa; EC 3.1.1.54 acetoxibutirilbitiofeno desacetilasa; EC 3.1.1.55 acetilsalicilato desacetilasa; EC 3.1.1.56 metilumbeliferil-acetato desacetilasa; EC 3.1.1.57 2-pirona-4,6-dicarboxilato lactonasa; EC 3.1.1.58 N-acetilgalactosaminoglicano desacetilasa; EC 3.1.1.59 hormona juvenil esterasa; 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 desacetilasa; EC 3.1.1.67 grasa-acil-etil-éster-sintasa; EC 3.1.1.68 xilono-1,4-lactonasa; EC 3.1.1.70 cetraxato bencilsterasa; EC 3.1.1.71 acetilalquiglicerol acetilhidrolasa; EC 3.1.1.72 acetilxilan esterasa; EC 3.1.1.73 feruloil esterasa; EC 3.1.1.74 cutinasa; EC 3.1.1.75 poli(3-hidroxi butirato) despolimerasa; EC 3.1.1.76 poli(3-hidroxi octanoato) despolimerasa; EC 3.1.1.77 aciloxi-acil hidrolasa; EC 3.1.1.78 polineuridina-aldehído esterasa; EC 3.1.1.79 lipasa sensible a hormonas; EC 3.1.1.80 acetilajmalina esterasa; EC 3.1.1.81 N-acil-homoserina lactonasa para detener el reagrupamiento; EC 3.1.1.82 feoforbidasas; EC 3.1.1.83 ϵ -lactona hidrolasa monoterpénica; EC 3.1.1.84 cocaína esterasa; EC 3.1.1.85 manosilglicerato hidrolasa;

Un ejemplo de éster carboxílico hidrolasa de especial relevancia con respecto a los compuestos de la presente invención es PON1. PON1 es una esterasa clase A en suero que depende de Ca^{2+} , que se sintetiza en el hígado y se secreta en la sangre, donde se asocia exclusivamente con lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, es capaz de escindir un único subconjunto de sustrato que incluye organofosfatos, ésteres de arilo, lactonas y carbonatos cíclicos. Por lo tanto, el sustituyente Y de los compuestos de la presente invención, representado generalmente por la fórmula I que sigue a continuación, se selecciona para comprender un sustituyente seleccionado de un grupo de lactonas.

Los compuestos de la presente invención difieren de los descritos en la solicitud WO2011107608 del mismo solicitante al menos en presencia del grupo Cy. Además, los compuestos de la invención exhiben una combinación inesperada y más favorable de fuerte potencia sobre el objetivo y degradación rápida en plasma humano en comparación con aquellos compuestos.

A menos que el contexto indique otra cosa, en el presente documento se utilizan asteriscos para indicar el punto en el que un radical mono o bivalente representado está conectado a la estructura a la que se refiere y de la que forma parte el radical.

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



I

En donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-20} ;

X^1 es hidrógeno o halo;

X^2 es $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$;

Cy es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo y heteroarilo;

X^3 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, y $-\text{NR}^2-$;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Het¹ es 2-oxotetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} ; y

A^1 y A^2 son cada uno independientemente un enlace directo o un alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Visto desde otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una composición que comprende dicho compuesto, para inhibir la actividad de al menos una quinasa, in vitro o in vivo.

Visto desde otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una composición que comprende dicho compuesto, para inhibir la actividad de al menos una ROCK quinasa, por ejemplo, las isoformas ROCKII y/o ROCKI.

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

Visto desde otro aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en medicina humana o veterinaria.

5 Visto desde un aspecto aún 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 al menos una enfermedad y/o trastorno seleccionado del grupo que comprende enfermedades de las vías respiratorias; enfermedades de garganta, nariz y oído; enfermedades intestinales; enfermedades cardiovasculares y vasculares; enfermedades inflamatorias; enfermedades de la piel, trastornos neurológicos; enfermedades proliferativas; enfermedades óseas; rechazo de trasplante, espasmo, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga, alergia.

Breve descripción de los dibujos

15 Con referencia específica ahora a las figuras, se hace hincapié en que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de discusión ilustrativa de las diferentes realizaciones de la presente invención solamente. Se presentan para proporcionar lo que se cree es la descripción más útil y fácil de los principios y aspectos conceptuales de la invención. A este respecto no se intenta mostrar detalles estructurales de la invención con más detalle de lo que es necesario para una comprensión fundamental de la invención. La descripción tomada de los dibujos hace evidente a los expertos en la técnica cómo pueden realizarse en la práctica las diversas formas de la invención.

20 Fig. 1: Actividad antiinflamatoria de Cpd4 en un modelo de exposición aguda del pulmón a LPS (ratón). Los datos se proporcionan como recuento de células de fluido lavado broncoalveolar (BALF) ($10^3/\mu\text{l}$) \pm EEM. WBC: Glóbulo blanco. NEUT: Neutrófilo. Dex: Control de dexametasona.

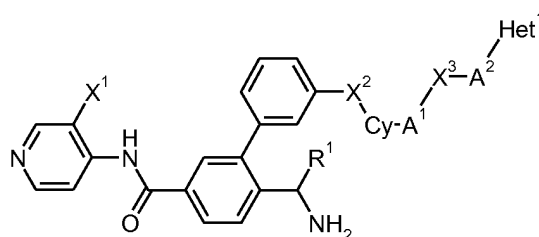
Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se describirá ahora con más detalle. En los pasajes siguientes, se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto así definido puede ser combinado con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

A menos que el contexto indique otra cosa, en el presente documento se utilizan asteriscos para indicar el punto en el que un radical mono o bivalente representado está conectado a la estructura a la que se refiere y del que forma parte el radical.

30 Los centros asimétricos indefinidos (racémicos) que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención se indican indistintamente dibujando enlaces ondulados o un enlace recto con el fin de visualizar el carácter estérico no definido del enlace.

Como ya se ha mencionado anteriormente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



I

35 en donde X¹, X², X³, Cy, R¹, Het¹, A¹ y A² son como se han definido anteriormente, incluyendo las formas estereoisoméricas, solvatos y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

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

40 El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un hidrocarburo totalmente saturado de Fórmula C_xH_{2x+1} en la 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 aquí. Cuando se utiliza un subíndice en la presente memoria después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. Así, por ejemplo, alquilo C_{1-4} significa un alquilo de uno a cuatro átomos de carbono. 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. Alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquílicos lineales, ramificados o cíclicos con entre 1 y 6 átomos de carbono, e incluye por lo tanto 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.

5 El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes o 1 a 2 sustituyentes) en cualquier punto disponible de unión. Ejemplos no limitativos de tales sustituyentes incluyen halo, hidroxilo, carbonilo, nitro, amino, oxima, imino, azido, hidrazino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, acilo, alquilamino, alcoxi, tiol, alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo, carbamato, tioamido, urea, sulfonamido y similares.

10 El término "alqueno", tal como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, significa radicales hidrocarbonados de cadena lineal, cíclicos o de cadena ramificada que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo, E y Z-propenilo, isopropenilo, E y Z-butenilo, E y Z-isobutenilo, E y Z-pentenilo, E y Z-hexenilo, E,E, E,Z, Z,E, Z,Z-hexadienilo y similares. Un alqueno opcionalmente sustituido se refiere a un alqueno que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2, 3 o 4), seleccionados entre los definidos anteriormente para alquilo sustituido.

15 El término "alquino", tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, significa radicales hidrocarbonados de cadena lineal o de cadena ramificada que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de radicales alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Un alquino opcionalmente sustituido se refiere a un alquino que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, seleccionados entre los definidos anteriormente para alquilo sustituido.

20 El término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado o insaturado que tiene 1, 2 o 3 estructuras cíclicas. Cicloalquilo incluye todos los grupos hidrocarbonados saturados o parcialmente saturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo 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 de carbono. Los anillos adicionales de cicloalquilo de 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 discutidos a continuación. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, adamantanilo, biciclo(2.2.1)heptanilo y ciclodecilo siendo particularmente preferidos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantanilo y biciclo(2.2.1)heptanilo. Un "cicloalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes), seleccionados entre los definidos anteriormente para alquilo sustituido. Cuando se usa el sufijo "eno" junto con un grupo cíclico, en lo sucesivo denominado también "cicloalqueno", se quiere significar el grupo cíclico como se define aquí que tiene dos enlaces simples como puntos de unión a otros grupos. Los grupos cicloalqueno de esta invención preferiblemente comprenden el mismo número de átomos de carbono que sus contrapartes de radical cicloalquilo.

25 Cuando los grupos alquilo como los definidos son divalentes, es decir, con dos enlaces simples para la unión a otros dos grupos, se denominan grupos "alquileo". Ejemplos no limitantes de grupos alquileo incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etil-etileno, 1,2-dimetil-etileno, pentametileno y hexametileno. De forma similar, cuando los grupos alqueno definidos anteriormente y los grupos alquino como se han definido anteriormente, respectivamente, son radicales divalentes que tienen enlaces sencillos para la unión a otros dos grupos, se denominan respectivamente "alqueno" y "alquino".

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



35 Cuando está presente un grupo cicloalquileo, éste es preferiblemente un grupo cicloalquileo C₃-C₆, más preferiblemente un grupo cicloalquileo C₃ (es decir, grupo ciclopropileno) en el que su conectividad con la estructura de la que forma parte es a través de un átomo de carbono común. Los birradicales cicloalquileo y alquileo en compuestos de la invención pueden ser, pero preferiblemente no son, sustituidos.

40 Los términos "heterociclilo" o "heterociclo" tal como se usan aquí por sí mismo o como parte de otro grupo se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, 3 a 13 miembros

monocíclicos, 7 a 17 miembros bicíclicos, o 10 a 20 miembros de sistemas de anillo tricíclicos, o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo, donde la valencia lo permita. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos pueden fusionarse, unirse mediante puentes y/o unirse a través de uno o más átomos espiro. Un heterocíclico opcionalmente sustituido se refiere a un heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 4 sustituyentes, o por ejemplo 1, 2, 3 o 4), seleccionados entre los definidos para arilo sustituido.

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

El término "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un solo anillo (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados (por ejemplo, naftaleno o antraceno) o enlazados en forma covalente, conteniendo típicamente de 6 a 10 átomos; en donde al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales (ya sea cicloalquilo, heterocicliilo, o heteroarilo) fusionados a los mismos. También se pretende que arilo incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados en el presente documento. Ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5 o 6-tetralinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-azulenilo, 1 o 2-naftilo, 1, 2 o 3-indenilo, 1, 2 o 9-antrilo, 1, 2, 3, 4, o 5-acenaftenilo, 3, 4 o 5-acenaftenilo, 1, 2, 3, 4, o 10-fenantrilo, 1 o 2-pentalenilo, 1, 2, 3, o 4-fluorenilo, 4 o 5-indanilo, 5, 6, 7 u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, dibenzo[a,d]cicloheptenilo y 1, 2, 3, 4, o 5-pirenilo.

El anillo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Un "arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4) en cualquier punto de unión disponible. Ejemplos no limitantes de tales sustituyentes se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, hidracina, aminocarbonilo, azido, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, alquilamino, alcoxi, $-SO_2$, $-NH_2$, arilo, heteroarilo, aralquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonamida, heterocicliilo, alquilcarbonilaminoalquilo, ariloxi, alquilcarbonilo, acilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, alquil sulfóxido, $-SO_2R^a$, alquiltio, carboxilo y similares, en donde R^a es alquilo o cicloalquilo.

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

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere pero no se limita a 5 a 12 anillos aromáticos o sistemas de anillos aromáticos de carbono que contienen 1 a 3 anillos que están fusionados o enlazados covalentemente, que contienen típicamente 5 a 8 átomos; al menos uno de los cuales es aromático en el que uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos pueden ser sustituidos por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. Tales anillos pueden estar fusionados a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicliilo. Ejemplos no limitantes de dicho heteroarilo incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, 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]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 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.

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

El término "oxo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al grupo =O.

- 5 El término "alcoxi" o "alquiloxi", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un radical que tiene la Fórmula -OR^b en la que R^b es alquilo. Preferiblemente, alcoxi es alcoxi C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₄. Ejemplos no limitantes de alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. Cuando el átomo de oxígeno en un grupo alcoxi está sustituido con azufre, el radical resultante se denomina tioalcoxi. "Haloalcoxi" es un grupo alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo están sustituidos con halógeno. 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.
- 10 El término "ariloxi" tal como se utiliza en la presente memoria indica un grupo -O-arilo, en el que arilo es como se ha definido anteriormente.
- El término "arilcarbonilo" o "aroiilo" tal como se utiliza en la presente memoria indica un grupo -C(O)-arilo, en el que arilo es como se definió anteriormente.
- 15 El término "cicloalquilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo que tiene uno de los grupos cicloalquilo anteriormente mencionados unidos a una de las cadenas alquílicas mencionadas anteriormente. Ejemplos de tales radicales cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, 3-ciclopentilbutilo, ciclohexilbutilo y similares.
- 20 El término "heterocicli-alquilo" por sí mismo o como parte de otros sustituyentes se refiere a un grupo que tiene uno del grupo heterocicliilo anteriormente mencionado unido a uno del grupo alquilo mencionado anteriormente, es decir, a un grupo -R^d-R^c donde R^d es alquileno o alquileno sustituido por un grupo alquilo y R^c es un grupo heterocicliilo.
- El término "carboxi" o "carboxilo" o "hidroxicarbonilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere al grupo -CO₂H. Por lo tanto, un carboxialquilo es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene al menos un sustituyente que es -CO₂H.
- 25 El término "alcoxicarbonilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo carboxi unido a un radical alquilo, es decir, para formar -C(=O)OR^e, donde R^e es como se definió anteriormente para alquilo.
- El término "alquilcarboniloxi" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo -O-C(=O)R^e en donde R^e es como se definió anteriormente para alquilo.
- El término "alquilcarbonilamino" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo de Fórmula -NH(C=O)R o -NR'(C=O)R, en donde R y R' son cada uno independientemente alquilo o alquilo sustituido.
- 30 El término "tiocarbonilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere al grupo -C(=S)-.
- El término "alcoxi" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo que consiste en un átomo de oxígeno unido a un grupo alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, grupo cicloalquilo, aralquilo o cicloalquilalquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, hexanoxi y similares.
- 35 El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo.
- 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 ha definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares.
- 40 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 sustituidos con un halógeno como se ha definido anteriormente.
- El término "haloalcoxi" solo o en combinación se refiere a un grupo de Fórmula -O-alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -O-CF₂-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-CH₂-CHF₂ y -O-CH₂-CH₂F.
- 45 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, se pretende indicar que uno o más hidrógenos del átomo indicado en la expresión usando "sustituido" se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo indicado sea no se exceda, y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico.
- 50 Cuando los grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, tales grupos pueden estar sustituidos una vez o más, y preferiblemente una, dos o tres veces. Los sustituyentes pueden seleccionarse entre, por ejemplo, el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano haloalcoxi y haloalquilo.

Como se usa aquí, los términos tales como "alquilo, arilo o cicloalquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con" o "alquilo, arilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con" se refieren a alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido.

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

10 De manera más general, a partir de lo anterior, será evidente para el experto que los compuestos de la invención pueden existir en forma de diferentes isómeros y/o tautómeros, incluyendo, pero sin limitarse a isómeros geométricos, isómeros conformacionales, isómeros E/Z, isómeros estereoquímicos (es decir enantiómeros y diastereoisómeros) e isómeros que corresponden a la presencia de los mismos sustituyentes en diferentes posiciones de los anillos presentes en los compuestos de la invención. Todos los posibles isómeros, tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención. Siempre que se usa en la presente invención, el término "compuestos de la invención" o un término similar, se entiende que incluye los compuestos de Fórmula general I y cualquier subgrupo de los mismos. Este término también se refiere a los compuestos representados como ejemplos, a sus derivados, N-óxidos, sales, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, formas tautómeras, isómeros ópticos, así como sus análogos de nitrógeno cuaternizados.

Las formas de N-óxido de dichos compuestos se entienden que comprenden compuestos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al llamado N-óxido.

20 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos descritos anteriormente y otros utilizados en la memoria descriptiva son bien comprendidos por los expertos en la técnica.

25 En una segunda realización, la presente invención proporciona aquellos compuestos de fórmula I en los que:

R¹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en particular R¹ es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I como se describe en la presente memoria, en donde X¹ es halo; en particular flúor.

30 En otra realización más, la presente invención proporciona aquellos compuestos de fórmula I, en los que X² es -C(=O)-NH-

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, en los que Cy es un arilo opcionalmente sustituido.

35 En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento, en donde los sustituyentes opcionales en la definición de Cy son uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, alquilamino C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, di(alquil C₁₋₈)amino, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, tiol, alquiltio C₁₋₈, ácido carboxílico, acilamino, alquil C₁₋₈ éster, carbamato, tioamido, urea y sulfonamida.

40 En otra realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I como se describen en el presente documento, en los que los sustituyentes opcionales en la definición de Cy son uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo, en particular alquilo C₁₋₆ o halo; más en particular halo.

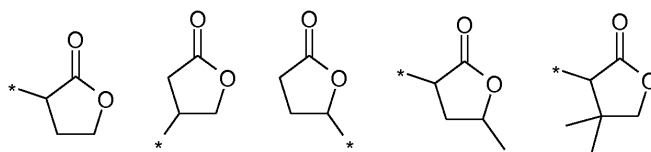
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento, en los que Cy está opcionalmente sustituido con un sustituyente como se describe aquí.

45 En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I como se describe en la presente memoria, en donde Cy es un anillo de seis miembros.

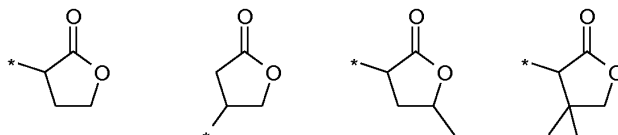
En una realización adicional, -A¹-X³-A²-Het¹ está sustituido en Cy en la posición meta o para de X²; en particular en la posición para.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, en la que R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; en particular hidrógeno o metilo.

50 En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, en la que Het¹ se selecciona de



En otra realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, en la que Het¹ se selecciona de



- 5 En una realización particular, A¹ y A² son independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆, en el que dicho alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, halo, hidroxilo, oxo, amino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilamino, alcoxi, alquiltio, acilamino, carbamato, urea y sulfonamido; en particular a partir del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, alquilamino C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, di(alquil C₁₋₈)amino, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, halo-alquil C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, acilamino, carbamato, urea, y sulfonamida.

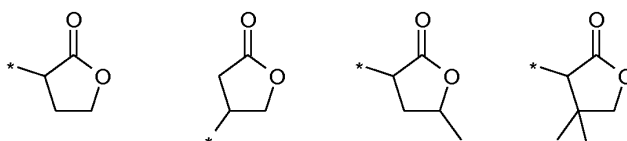
- 10 En una realización más particular, A¹ y A² son independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆, en el que dicho alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente; más particularmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, halo, hidroxilo, oxo, amino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilamino, alcoxi, alquiltio, acilamino, carbamato, urea y sulfonamido; en particular del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, alquilamino C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, di(alquil C₁₋₈)amino, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, acilamino, carbamato, urea y sulfonamida.

- 15 En otra realización, A¹ y A² son cada uno independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆, en el que dicho alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

- 20 En una realización adicional, A¹ y A² son cada uno independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, en particular un enlace directo o un alquileo C₁₋₂ opcionalmente sustituido. En una realización, A¹ y A² son cada uno independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₄ no sustituido.

En una realización adicional, A¹ es un enlace directo. En otra realización adicional, A² es un enlace directo. En otra realización, A¹ y A² son un enlace directo.

- 25 En otra realización particular, A¹ es -(CH₂)_m, donde m es un número entero de 0 a 4.



En aún otra realización particular, A² es -(CH₂)_n, en la que n es un número entero de 0 a 4.

En aún otra realización particular, n y m son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

- 30 Es también un objeto de la presente invención proporcionar los compuestos de fórmula I en los que aplican una o más de las siguientes restricciones:

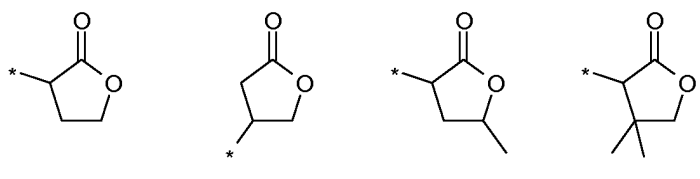
- R¹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en particular hidrógeno;
 - X¹ es halo; en particular flúor;
 - X² es -C(=O)-NH-;
 - X² es -NH-C(=O)-;
- 35
- Cy es un arilo opcionalmente sustituido;
 - los sustituyentes opcionales en la definición de Cy son uno o más sustituyentes seleccionados de arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₁₀; en el que dicho arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, alquilamino C₁₋₈, alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₈)amino, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi

C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, tior, alquiltio C₁₋₈, ácido carboxílico, acilamino, alquil C₁₋₈ éster, carbamato, tioamido, urea y sulfonamida;

- los sustituyentes opcionales en la definición de Cy son uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo; en particular halo;

5

- Cy está opcionalmente sustituido con un sustituyente;
- Cy es un anillo de seis miembros;
- A¹-X³A²-Het¹ está sustituido en Cy en la posición meta o para de X²; en particular en la posición para
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; en particular hidrógeno o metilo;
- Het¹ se selecciona del grupo que comprende



10

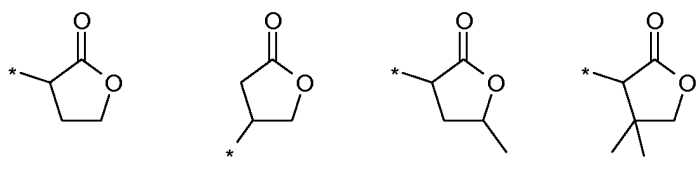
- A¹ y A² son independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆, en el que dicho alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, halo, hidroxilo, oxo, amino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilamino, alcoxi, alquiltio, acilamino, carbamato, urea y sulfonamida;

15

- A¹ y A² son independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆, en el que dicho alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, alquilamino C₁₋₈, alquil C₁₋₈, di(alquil C₁₋₈) amino, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, acilamino, carbamato, urea y sulfonamida;

20

- A¹ y A² son cada uno independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆, en el que dicho alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆;
- A¹ es -(CH₂)_m, donde m es un número entero de 0 a 4;
- A² es -(CH₂)_n, donde n es un número entero de 0 a 4



y

25

- n y m son cada uno independientemente 0, 1 o 2; en particular 0 o 1.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción proporcionados aquí en los ejemplos más adelante, pero los expertos en la técnica apreciarán que éstos son sólo ilustrativos para la invención y que los compuestos de esta invención pueden ser preparados por cualquiera de varios procedimientos de síntesis estándar comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

30

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de quinasa, más en particular para la inhibición de al menos una ROCK quinasa, seleccionada entre ROCKI y ROCKII, en particular inhibidores de ROCK blandos.

35

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en este documento o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, como un medicamento humano o veterinario, en particular para la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno, en el cual ROCK está involucrada, tal como enfermedades relacionadas con la función de las células de músculo liso, inflamación, fibrosis, proliferación celular excesiva, angiogénesis excesiva, hiperreactividad, disfunción de barrera, neurodegeneración, función, inflamación, fibrosis, proliferación celular excesiva, angiogénesis excesiva, hiperreactividad, disfunción de barrera, neurodegeneración y remodelación

- 5 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como se definió anteriormente en este documento, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que comprende enfermedades de las vías respiratorias; enfermedades de garganta, nariz y oído; enfermedades intestinales; enfermedades cardiovasculares y vasculares; enfermedades inflamatorias; enfermedades de la piel; trastornos neurológicos y del SNC; enfermedades proliferativas; enfermedades óseas; rechazo de trasplante, espasmo, enfermedad obstructiva crónica de la vejiga, alergia.
- 10 En una realización preferida, la invención proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en este documento o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias; incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis y rinitis y síndrome de dificultad respiratoria, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con los mismos.
- 15 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como se definió anteriormente en la presente memoria o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares y vasculares: incluyendo, pero sin limitarse a, hipertensión pulmonar y vasoconstricción pulmonar, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas.
- 20 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en la presente memoria o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades de garganta, nariz y oído: incluyendo, pero sin limitarse a, problemas sinusales, problemas de audición, dolor de muelas, amigdalitis, úlcera y rinitis.
- 25 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como se definió anteriormente en la presente memoria o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades de la piel: incluyendo, pero sin limitarse a, hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis, disqueratosis, espongiosis y ulceración.
- 30 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en este documento o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades intestinales: incluyendo, pero no limitado a, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), colitis, gastroenteritis, ileo, ileitis, apendicitis y enfermedad de Crohn.
- 35 En otra realización más, la invención proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en este documento o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias: incluyendo, pero sin limitarse a, 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 las mismas.
- 40 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto como se definió anteriormente en la presente memoria o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención, tratamiento y/o alivio de trastornos neurológicos: incluyendo, pero sin limitarse a, dolor neuropático. Los presentes compuestos son por lo tanto 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 el mismo.
- 45 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en la presente memoria o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades proliferativas tales como, pero sin limitarse a, cáncer de mama, colon, intestino, piel, cabeza y cuello, nervios, pulmón, hígado, páncreas o glándula tiroides; malignoma de la enfermedad de Castleman; y melanoma; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con las mismas.
- 50 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto como se definió anteriormente en la presente memoria o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de enfermedades óseas: incluyendo, pero sin limitarse a, osteoporosis y osteoartritis; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con las mismas.
- 55 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto como se definió anteriormente en la presente memoria o el uso de una composición que comprende 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, alergia y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con las mismas.
- 55 En una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en este documento o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de asma o EPOC.

Método de tratamiento

- 5 La presente invención proporciona además un método para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que comprende enfermedades de las vías respiratorias; enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias; enfermedades de la piel, trastornos neurológicos; enfermedades proliferativas; enfermedades óseas; rechazo de trasplante; espasmo; enfermedad obstructiva crónica de la vejiga y alergia; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 10 En una realización preferida, la invención proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis y síndrome de dificultad respiratoria; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 15 En otra realización, la invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares y vasculares: incluyendo, pero sin limitarse a, hipertensión pulmonar y vasoconstricción pulmonar; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 20 En otra realización, la invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias: incluyendo, pero sin limitarse a, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 25 En otra realización, la invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos: incluyendo, pero no limitado a, dolor neuropático. Los presentes compuestos son por tanto adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 30 En otra realización, la invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como, pero sin limitarse a, cáncer de mama, colon, intestino, piel, cabeza y cuello, nervio, pulmón, hígado, páncreas o glándula tiroides; enfermedad de Castleman; sarcoma; malignoma; y melanoma; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 35 En otra realización, la invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades renales: incluyendo, pero sin limitarse a, fibrosis renal o disfunción renal; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 40 En otra realización, la invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades óseas: incluyendo, pero sin limitarse a, osteoporosis y osteoartritis; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 45 En otra realización, la invención proporciona un método para 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; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- 50 En una realización preferida, la invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, intestinales e inflamatorias; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define aquí.
- En la invención, se da preferencia particular a compuestos de Fórmula I o cualquier subgrupo de los mismos en donde el ensayo de inhibición para ROCK descrito a continuación inhibe ROCK con un valor de IC₅₀ inferior a 1 μM, preferiblemente menor que 0,1 μM.
- Dicha inhibición puede efectuarse *in vitro* y/o *in vivo*, y cuando se efectúa *in vivo*, se efectúa preferiblemente de una manera selectiva, como se ha definido anteriormente.
- El término "condición mediada por ROCK" o "enfermedad", como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra condición deletérea en la cual se sabe que ROCK juega un papel. El término "condición mediada por ROCK" o "enfermedad" también significa aquellas enfermedades o condiciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de ROCK. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere a tratar o disminuir la severidad de una o más enfermedades en las que se sabe que ROCK juega un papel.

- 5 Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden usar como base libre, y/o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, obtenida con ácido orgánico o inorgánico no tóxico), en forma de un hidrato, solvato y/o complejo. Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda estar formada por un compuesto de esta invención con un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o disolvente orgánico. Tales sales, hidratos, solvatos, etc. y su preparación serán claros para el experto en la materia; se hace referencia, por ejemplo, a las sales, hidratos, solvatos, etc. descritos en los documentos US-A-6, 372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733.
- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, es decir, en forma de productos solubles en agua, solubles en aceite o dispersables, incluyen las sales no tóxicas convencionales de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanfor, canforsulfonato, propionato de ciclopentano, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tosilato y undecanoato. Los compuestos se pueden administrar por una variedad de rutas incluyendo las vías oral, rectal, transdérmica o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica utilizada y de la condición a tratar o prevenir. Al menos un compuesto de la invención se administrará generalmente en una "cantidad eficaz", por medio de la cual se entiende cualquier cantidad de un compuesto de la Fórmula I o cualquier subgrupo del mismo que, tras una administración adecuada, sea suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra. Dicha cantidad usualmente variará dependiendo de la condición a prevenir o tratar y de la vía de administración. La cantidad o cantidades a administrar, la vía de administración y el régimen de tratamiento adicional pueden ser determinados por el médico tratante, dependiendo de factores tales como la edad, el género y el estado general del paciente y la naturaleza y severidad de la enfermedad/síntomas a tratar.
- 25 De acuerdo con el método de la presente invención, dicha composición farmacéutica se puede administrar por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o en forma concurrente en formas de combinación dividida o única. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia.
- 30 Para una forma de administración oral, las composiciones de la presente invención se pueden mezclar con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes inertes, y llevarse a cabo por los métodos habituales en las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de portadores inertes adecuados son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular almidón de maíz. En este caso, la preparación puede realizarse tanto en gránulos secos como en gránulos húmedos. Los excipientes o disolventes aceitosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los disolventes adecuados para soluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, soluciones de azúcar, o mezclas de los mismos. Los polietilenglicoles y polipropilenglicoles son también útiles como auxiliares adicionales para otras formas de administración. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.
- 40 Cuando se administran mediante aerosol o por inhalación nasal, estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en forma de aerosoles o atomizadores son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención o sus sales fisiológicamente tolerables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si se requiere, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos tales como tensoactivos, emulsionantes y estabilizadores, así como un propulsor.
- 45 Cuando se administran por vía rectal en forma de supositorios, estas formulaciones pueden prepararse mezclando los compuestos de acuerdo con la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- 50 En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones de la invención se usan localmente, por ejemplo, en forma tópica o en aplicaciones tanto absorbidas como no adsorbidas.
- 55 Las composiciones son valiosas en el campo veterinario, que para los propósitos de la presente no sólo incluyen la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en animales, sino también - para animales económicamente importantes tales como ganado vacuno, cerdos, ovejas, pollos, pescado, etc. - para mejorar el crecimiento y/o el peso del animal y/o la cantidad y/o la calidad de la carne u otros productos obtenidos del animal. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición para uso veterinario que contiene al menos un compuesto de la invención y al
- 60

menos un portador adecuado (es decir, un vehículo adecuado para uso veterinario). La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la preparación de dicha composición.

La invención se ilustrará a continuación por medio de los siguientes ejemplos biológicos y de síntesis, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

5 Ejemplos

A. Pureza del compuesto

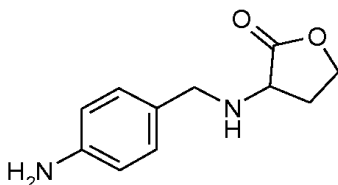
A menos que se indique lo contrario, la pureza de los compuestos se confirmó mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) y/o RMN de protones.

B. Síntesis del compuesto

10 B.1. Compuestos intermediarios

Los compuestos intermedios sintéticos se prepararon de acuerdo con los procedimientos experimentales mostrados a continuación.

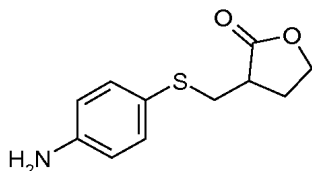
Compuesto intermedio 1: 3-((4-aminobencil)amino)dihidrofuran-2(3H)ona



15 A una solución de 4-(aminometil)anilina (4 g, 32,7 mmol) y 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (3,33 mL, 36,0 mmol) en MeCN (80 mL) se le añadió K_2CO_3 (4,07 g, 29,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. A continuación, el precipitado se separó por filtración y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con EtOAc puro. La fracción pura se combinó a continuación y se concentró al vacío. El aceite incoloro resultante se disolvió en DCM y se hizo burbujear gas HCl a través de él durante 30 s. Finalmente, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con Et_2O (x3) para producir la sal HCl del compuesto intermedio 1 (2,5 g, 27%) en forma de polvo blanco.

20

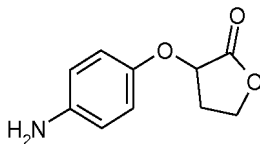
Compuesto intermedio 2: 3-((4-aminofenil)tio)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona



25 A una solución de 3-metildihidrofuran-2(3H)ona (5 g, 50,97 mmol) y Et_3N (10,29 g, 101,9 mmol) en THF (200 mL) se le añadió 4-aminobenzenotiol (12,73 g, 101,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto intermedio 2 (6,5 g, 57%) como un polvo marrón.

30

Compuesto intermedio 3: 3-(4-aminofenoxi)dihidrofuran-2(3H)-ona



30 A una solución de 4-aminofenol (4,15 g, 38 mmol) y Et_3N (30 mL, 215 mmol) en metanol (75 mL) se le añadió Boc_2O (9,7 mL, 41,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción del disolvente, el residuo se distribuyó entre acetato de etilo (250 mL) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,25 N (100 mL). La fase orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto esperado (éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-fenil)-carbámico (6,65 g, rendimiento del 84%) en forma de un polvo blanco.

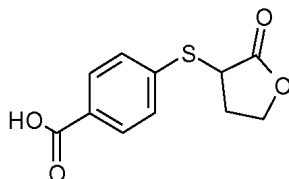
35

A una solución de éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-fenil)-carbámico (2,5 g, 1,95 mmol) y 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (1,66 mL, 17,92 mmol) en MeCN (30 mL) se le añadió K_2CO_3 (3,3 g, 23,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

80°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se precipitó en Et₂O, se recogió por filtración y se secó durante la noche en el horno (60°C) para producir el compuesto esperado (4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)carbamato de terc-butilo (3,11 g, 89%) como un polvo blanco.

- 5 A una solución de (4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)carbamato de terc-butilo (3,05 g, 10,38 mmol) en DCM (56 mL) se le añadió TFA (8,0 mL, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se concentró al vacío. El residuo se precipitó en una mezcla de MeCN/Et₂O, se recogió por filtración y se secó en el horno (60°C) durante la noche para producir la sal de TFA del compuesto intermedio 3 (2,64 g, 83%) como un polvo blanco.

Compuesto intermedio 4: Ácido 4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)benzoico



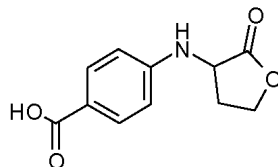
10

A una suspensión del ácido 4-mercaptobenzoico (2 g, 12,97 mmol) en MeCN (30 mL) se le añadieron 3-bromodihidrofurano-2(3H)-ona (1,318 mL, 14,27 mmol) y Et₃N (1,450 mL, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. El precipitado se separó por filtración y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se suspendió en DCM, se recogió por filtración y se lavó con DCM y agua para producir el compuesto intermedio 4 (1,79 g, 58%) en forma de polvo blanco.

15

De manera similar, se puede obtener el siguiente compuesto intermedio siguiendo un protocolo experimental análogo.

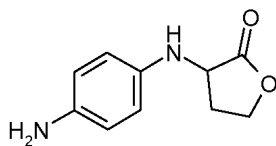
Compuesto intermedio 4a: Ácido 4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)benzoico



20

El intermedio 4a se obtuvo usando ácido 4-aminobenzoico como material de partida, en lugar de ácido 4-mercaptobenzoico.

Compuesto intermedio 5: 3-((4-aminofenil)amino)dihidrofuran-2(3H)-ona



25

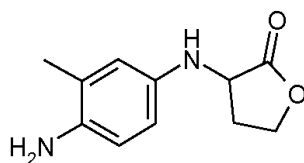
A una solución de (4-aminofenil)carbamato de terc-butilo (3 g, 14,41 mmol) y 3-bromodihidrofurano-2(3H)-ona (1,464 mL, 15,85 mmol) en MeCN (30 mL) se le añadió K₂CO₃ (1,991 g, 14,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche, el precipitado se separó por filtración y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se precipitó en Et₂O y se recogió por filtración para producir el compuesto esperado (4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (3,1 g, 74%) como un polvo blanco.

30

A una solución de (4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (1,5 g, 5,13 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFA (4,29 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en una mezcla de MeCN/agua y se liofilizó para producir la sal de TFA del compuesto intermedio 5 (1,54 g, 71%) en forma de un polvo blanco.

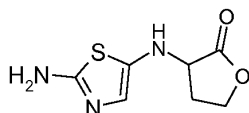
De manera similar, se pueden obtener los siguientes compuestos intermedios de acuerdo con un protocolo experimental análogo.

Compuesto intermedio 5a: 3-((3-metil-4-aminofenil)amino)dihidrofuran-2(3H)-ona



El compuesto intermedio 5a se obtuvo utilizando (3-metil-4-aminofenil)carbamato de terc-butilo como material de partida, en lugar de (4-aminofenil)carbamato de terc-butilo.

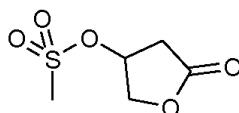
Compuesto intermedio 5b: 3-[(2-amino-1,3-tiazol-5-il)amino]oxolan-2-ona



5

El compuesto intermedio 5b se obtuvo utilizando N-(5-amino-1,3-tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo como material de partida, en lugar de (4-aminofenil)carbamato de terc-butilo.

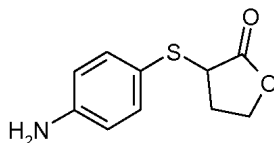
Compuesto intermedio 6: metanosulfonato de 5-oxoxolan-3-ilo



10

A una solución de 4-hidroxioxolan-2-ona (8 g, 78,4 mmol, 1,0 eq) y piridina seca (9,3 g, 17,6 mmol, 1,5 eq) en DCM (400 mL) se le añadió MsCl (13,37 g, 117,6 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 30°C, y después se lavó con solución acuosa al 5% de HCl, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el residuo se concentró para proporcionar 5 g del compuesto intermedio 6 (35,5% de rendimiento).

Compuesto intermedio 7: 3-((4-aminofenil)tio)dihidrofuran-2(3H)-ona



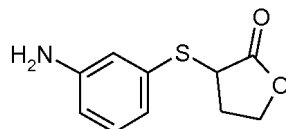
15

A una suspensión de 4-aminobencenotiol (2 g, 15,98 mmol) en MeCN (30 mL) se le añadieron 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (1,623 mL, 17,57 mmol) y trietilamina (2,227 mL, 15,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se hizo burbujear HCl gaseoso durante 2 min. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con DCM y ACN para producir la sal HCl del compuesto intermedio 7 (2,7 g, 69%) en forma de un polvo blanco.

20

De manera similar, los siguientes compuestos intermedios se pueden obtener de acuerdo con un protocolo experimental análogo.

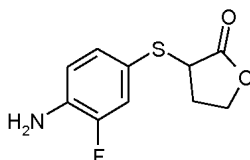
Compuesto intermedio 7a: 3-((3-aminofenil)tio)dihidrofuran-2(3H)-ona



25

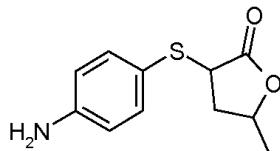
El compuesto intermedio 7a se obtuvo usando 3-aminobencenotiol como material de partida, en lugar de 4-aminobencenotiol.

Compuesto intermedio 7b: 3-((3-fluoro-4-aminofenil)tio)dihidrofuran-2(3H)-ona



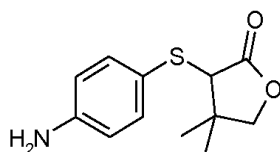
El compuesto intermedio 7b se obtuvo usando 3-fluoro-4-aminobenzenotiol como material de partida, en lugar de 4-aminobenzenotiol.

Compuesto intermedio 7c: 3-((4-aminofenil)tio)-5-metildihidrofuran-2(3H)-ona



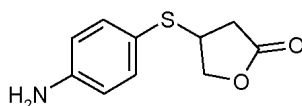
- 5 El compuesto intermedio 7c se obtuvo haciendo reaccionar 4-aminobenzenotiol con 3-bromo-5-metildihidrofuran-2(3H)-ona, en lugar de 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona.

Compuesto intermedio 7d: 3-((4-aminofenil)tio)-4,4-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona



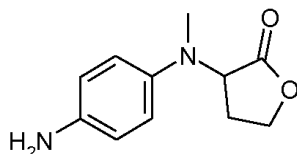
- 10 El intermedio 7d se obtuvo haciendo reaccionar 4-aminobenzenotiol con 3-bromo-4,4-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona, en lugar de 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona.

Compuesto intermedio 7e: 4-((4-aminofenil)tio)dihidrofuran-2(3H)-ona



El compuesto intermedio 7e se obtuvo haciendo reaccionar 4-aminobenzenotiol con metanosulfonato de 5-oxoxolan-3-ilo (compuesto intermedio 6), en lugar de 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona.

- 15 Compuesto intermedio 8: 3-((4-aminofenil)(metil)amino)dihidrofuran-2(3H)-ona



- 20 A una solución de (4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (1,5 g, 5,13 mmol) en DCM (30,0 mL) a 0°C se le añadieron formaldehído (37% en agua, 1,2 mL, 16,4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,26 g, 15,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante la noche y se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (x3) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con DCM puro para producir el compuesto esperado (4-(metil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (1,3 g, 83%) como un polvo blanco.

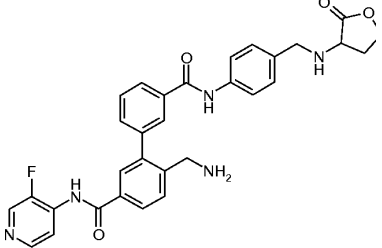
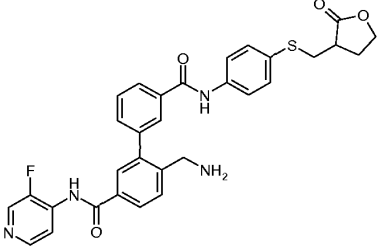
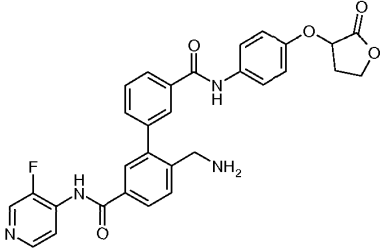
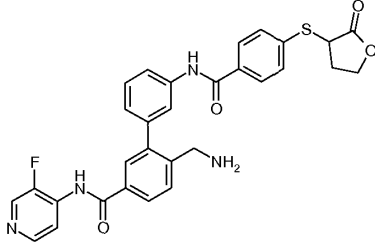
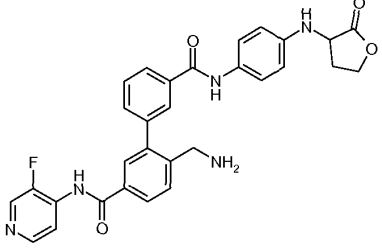
- 25 A una disolución de (4-(metil-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (1,3 g, 4,24 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFA (4,29 mL, 55,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en una mezcla de MeCN/HCl acuoso (0,1 N) y se liofilizó para producir la sal de HCl del compuesto intermedio 9 (644 mg, 54%) como un polvo blanco.

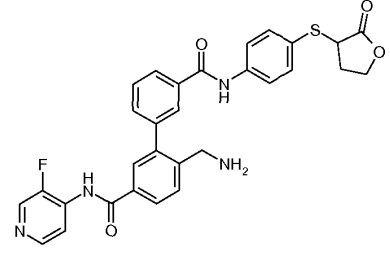
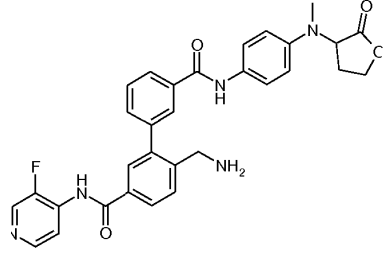
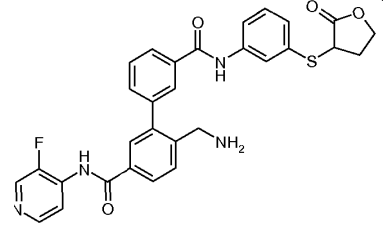
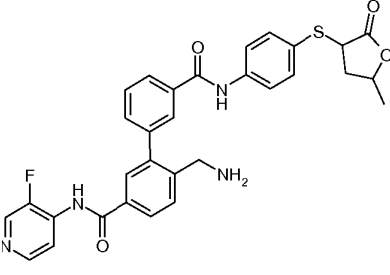
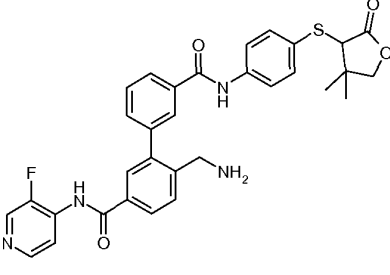
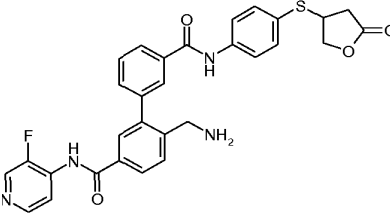
B.2. Compuestos de la invención

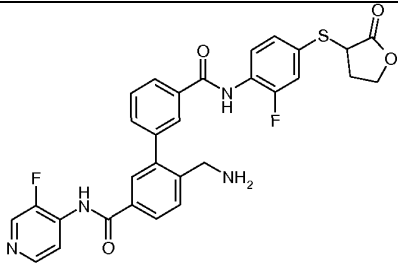
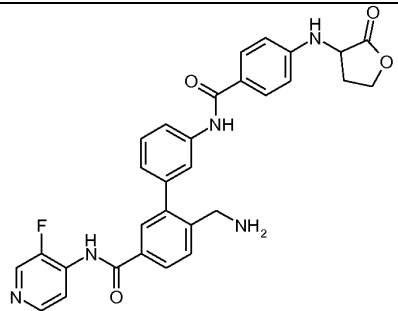
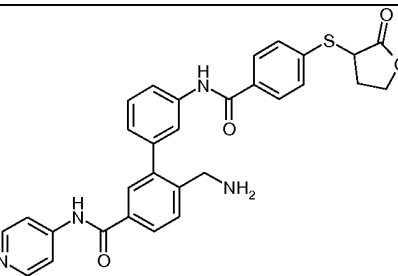
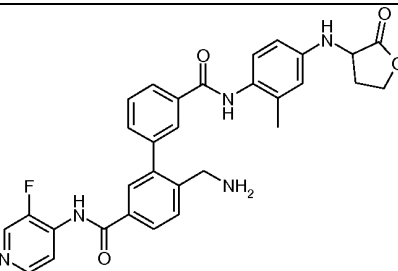
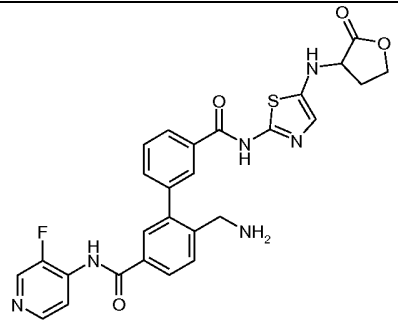
El compuesto de la invención puede prepararse por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica y/o adaptando los métodos descritos en los documentos WO 2013/030365, WO 2013/030366 y WO 2013/030367.

- 30 En la tabla B.2.1 que se expone a continuación, se describen ejemplos de compuestos de la invención. En esta tabla se indican el nombre del compuesto, un número de compuesto arbitrariamente asignado y la información estructural.

Tabla B.2.1: Compuestos de la invención

Nombre	# Comp.	Estructura
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ^{3'} -(4-(((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)metil)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	1	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ^{3'} -(4-(((2-oxotetrahidrofuran-3-il)metil)tio)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	2	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ^{3'} -(4-(((2-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	3	
6-(aminometil)-N-(3-fluoropiridin-4-il)-3'-(4-(((2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)benzamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	4	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ^{3'} -(4-(((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	5	

Nombre	# Comp.	Estructura
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	6	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(4-(metil(2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	7	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(3-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	8	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(4-((5-metil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	9	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(4-((4,4-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	10	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(4-((2-oxotetrahidrofuran-4-il)tio)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	11	

6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(2-fluoro-4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	12	
Nombre	# Comp.	Estructura
6-(aminometil)-N-(3-fluoropiridin-4-il)-3'-(4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)benzamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	13	
6-(aminometil)-N-(piridin-4-il)-3'-(4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)benzamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	14	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(2-metil-4-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	15	
6-(aminometil)-N ³ -(3-fluoropiridin-4-il)-N ³ -(5-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)amino)tiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxamida	16	

C. Ensayos *in vitro* e *in vivo*

C.1. Detección de la actividad inhibidora de ROCK

C.1.1. Inhibición de quinasa

5 La actividad en la diana contra ROCK (1 o 2) se midió en un ensayo bioquímico, usando los siguientes reactivos: regulador de reacción base; 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%. Los cofactores requeridos se añaden individualmente a cada reacción de
 10 de reacción recién preparado. Se añadieron a continuación los cofactores requeridos a la solución de sustrato. Se suministró luego ROCK (concentración final 1 nM) a la solución de sustrato. Después de una mezcla suave, se añadieron las soluciones de DMSO de los compuestos de ensayo a la enzima. Se suministró luego la mezcla de sustrato ³³P-ATP (actividad específica 0,01 μCi/μL final) en la mezcla de reacción para iniciar la reacción. Se incubó la reacción de la quinasa durante 120 minutos a temperatura ambiente. Se colocaron luego las reacciones sobre papel de intercambio iónico P81 (Whatman # 3698-915). Se lavaron los filtros extensamente en ácido fosfórico al 0,1%. A continuación, se realizó un recuento radiométrico y se determinaron posteriormente los valores de IC₅₀.

Cuando se evalúan en tales condiciones, los compuestos de la invención inhiben potentemente ROCK2 con una IC₅₀ <100 nM.

C.1.2. Ensayo de fosforilación de MLC

15 Se utiliza la línea celular A7r5 de músculo liso de rata. La expresión endógena de ROCK da como resultado una fosforilación constitutiva de la cadena ligera reguladora de miosina en T18/S19. Las células A7r5 se sembraron en DMEM complementado con FCS al 10% en placas de cultivo celular de múltiples pozos. Después de la inanición de suero durante la noche, las células se incubaron con compuestos en medio libre de suero.

20 La cuantificación de la fosforilación de MLC-T18/S19 se evalúa en placas de 96 pozos mediante ELISA usando un anticuerpo específico fosfo-MLC-T18/S19 y un anticuerpo de detección secundario. Los datos brutos se convirtieron en el porcentaje de fosforilación del sustrato en relación con los controles altos, que se fijaron en 100%. Los valores de EC₅₀ se determinaron usando el software GraphPad Prism 5.01 usando una curva de regresión no lineal ajustada con pendiente variable.

Tabla C.1.2: Datos de actividad para el ensayo de fosforilación de MLC

# Compuesto	EC ₅₀ MLC-PP
1	++
2	+++
3	++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	++
9	+++
11	+++
12	+++
13	+++
++: 0,1 μM < EC ₅₀ < 1 μM; +++: EC ₅₀ < 0,1 μM	

25 C.1.3. Actividad antiinflamatoria *in vivo* de los inhibidores de ROCK blandos

30 Los compuestos seleccionados de la invención se evaluaron *in vivo* en un modelo agudo de exposición pulmonar a LPS. Se usaron grupos de 6 ratones BALB/c machos para cada dosis ensayada y para los controles positivos y negativos. Bajo anestesia con anestésicos gaseosos (isoflurano), se administraron las sustancias de prueba y el vehículo (NaCl al 0,9%, 1 mL/kg) en forma intratraqueal (IT) a los animales de ensayo 0,5 h antes de la estimulación con 80 mg/kg de lipopolisacárido de *E. coli*, (LPS, Sigma, serotipo 055:B5, en solución salina estéril, 2 μg en 20 μL por ratón, por vía intratraqueal). Se administró dexametasona, el control positivo, a razón de 1 mg/kg en Tween 80 al 2% por vía oral a los animales de ensayo una hora antes de la exposición a LPS. Se anestesiaron los ratones con isoflurano a las 24 horas

5 después de la exposición al LPS, se instilaron 0,5 mL de solución salina regulada con fosfato (PBS, pH 7,4) en el pulmón dos veces a través de una cánula traqueal, después de lo cual se obtuvieron aproximadamente un total de 0,6-0,8 mL de líquido de lavado broncoalveolar (BALF). Se hicieron entonces los recuentos totales de células y neutrófilos en BALF y se utilizó ANOVA de una vía seguido por la prueba de Dunnett para analizar la diferencia entre los grupos de control de vehículos y tratados. Se considera una diferencia significativa a $P < 0,05$. Los compuestos de la invención son eficaces en este modelo, con compuestos preferidos que muestran una ED_{50} por debajo de 0,5 mg/kg.

Se proporcionan datos de ejemplo en la Figura 1 para Cpd4 que demuestra, a 0,1 y 0,01 mg/kg, una actividad antiinflamatoria equivalente al control con dexametasona.

C.2. Caracterización farmacológica

10 C.2.1. Ensayo de estabilidad en plasma humano

Los compuestos se incuban a una concentración de 1 μ M en plasma humano (o animal). Las muestras se toman en puntos de tiempo fijos y el resto del compuesto se determina por LC-MS/MS después de la precipitación de la proteína. La semivida en la tabla C.2.1 se expresa en minutos.

Tabla C.2.1: Valores de la semivida en plasma

# Compuesto	$t_{1/2}$ en plasma humano
1	< 20
2	< 20
3	< 20
4	< 20
5	< 20
6	< 20
7	< 20
8	< 20
9	< 20
11	< 20
12	< 20
13	< 20

15

C.2.2. Estabilidad hacia las enzimas que metabolizan fármacos en el segmento S9 de pulmón

20 Se incubaba una solución 1 μ M de los inhibidores de ROCK con una mezcla de reacción que contiene el segmento S9 de pulmón (libre de EDTA) así como los cofactores NADPH, UDPGA, PAPS y GSH. Las muestras se recogen a 0, 15, 30 y 60 minutos después de la incubación. Las muestras de control negativo incubadas con inhibidores de ROCK y la fracción S9 en ausencia de cofactores se corren en paralelo. Mediante el análisis de LC-MS/MS, se determinan el porcentaje de compuestos ROCK que permanecen en cada punto de tiempo, la semivida metabólica de los compuestos ROCK (expresados en minutos en la tabla C.2.2) y la semivida metabólica de los compuestos de control.

Tabla C.2.2: Valores de semivida media en segmento S9 de pulmón

# Compuesto	$t_{1/2}$ en segmento S9 de pulmón
1	> 60
2	> 60
4	> 60

5	> 60
6	> 60
7	> 60
13	> 60

C.2.3. Estabilidad hacia las enzimas intestinales que metabolizan fármacos

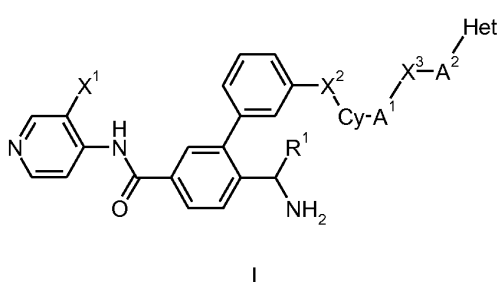
5 Se incubó una solución 1 μ M de los inhibidores de ROCK con homogeneizado de tejido intestinal humano (concentración final: 40 mg/mL). Las muestras se recogen a 0, 20 y 60 minutos después de la incubación. Mediante el uso de análisis de LC-MS/MS, se determinan el porcentaje de compuestos de ROCK que permanecen en cada punto de tiempo, la semivida metabólica de los compuestos de ROCK (expresados en minutos en la tabla C.2.3) y la semivida metabólica de los compuestos de control.

Tabla C.2.3: Valores de semivida en presencia de 40 mg/mL de homogeneizado intestinal.

# Compuesto	t $\frac{1}{2}$ (min) humano	t $\frac{1}{2}$ (min) de ratón
2	> 120	> 120
5	NT	> 120
7	> 120	> 120

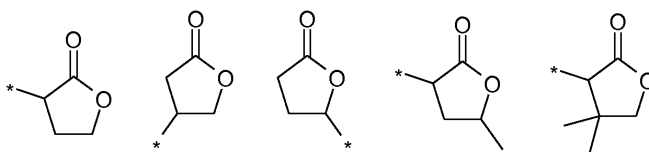
REIVINDICACIONES

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



En donde

- 5 R¹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₂₀;
 X¹ es hidrógeno o halo;
 X² es -C(=O)-NH- o -NH-C(=O)-;
 Cy es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo y heteroarilo;
 X³ se selecciona del grupo que consiste en -S-, -O-, y -NR²-;
- 10 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 Het¹ es 2-oxotetrahidrofurano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆; y
 A¹ y A² son cada uno independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 15 Cy se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, alquilamino C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, di(alquil C₁₋₈)amino, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, tiol, alquiltio C₁₋₈, ácido carboxílico, acilamino, alquil C₁₋₈ éster, carbamato, tioamido, urea y sulfonamida.
3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que
- 20 Cy es arilo, en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, alquilamino C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, di(alquil C₁₋₈)amino, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, tiol, alquiltio C₁₋₈, ácido carboxílico, acilamino, alquil C₁₋₈ éster, carbamato, tioamido, urea y sulfonamida.
- 25 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A¹ y A² son independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆, en el que dicho alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆, alquínilo C₁₋₆, halo, hidroxilo, oxo, amino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilamino, alcoxi, alquiltio, acilamino, carbamato, urea y sulfonamido.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 30 R¹ es hidrógeno;
 X¹ es halo;
 X² es -C(=O)-NH- o -NH-C(=O)-;
 Cy es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo y heteroarilo;
 X³ se selecciona del grupo que consiste en -S-, -O-, y -NR²-;
- 35 R² es hidrógeno o metilo;
 Het¹ se selecciona del grupo que comprende



y

A¹ y A² son cada uno independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

5 A¹ y A² son independientemente un enlace directo o un alquileo C₁₋₆, en el que dicho alquileo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupo alquilo C₁₋₆.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.

8. Una composición que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como una medicina humana o veterinaria.

10 9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición como se define en la reivindicación 8, para uso en la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedades oculares; enfermedades de las vías respiratorias; enfermedades del oído; enfermedades de la piel; enfermedades cardiovasculares y vasculares; enfermedades inflamatorias; trastornos neurológicos; enfermedades proliferativas; enfermedades óseas; rechazo de trasplante; espasmo; hipertensión; enfermedad de vejiga obstructiva crónica; y alergia.

15 10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición como se define en la reivindicación 8, para uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades intestinales; incluyendo, pero no limitado a, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), colitis, gastroenteritis, íleo, ileítis, apendicitis y enfermedad de Crohn.

20 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias seleccionadas del grupo que consiste en fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis y síndrome de dificultad respiratoria; preferiblemente asma o EPOC.

25 12. Un compuesto para uso en un método para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que comprende las enfermedades oculares; enfermedades de las vías respiratorias; enfermedades cardiovasculares y vasculares; enfermedades inflamatorias; trastornos neurológicos y del SNC; enfermedades proliferativas; enfermedades óseas; hiperplasia prostática benigna; rechazo de trasplante; espasmo; hipertensión; enfermedad obstructiva crónica de la vejiga; y alergia; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 6, o una composición como se define en la reivindicación 8.

Fig. 1

