

(11) Número de Publicação: **PT 2751080 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 213/75 (2015.01) **C07D 213/80** (2015.01)
C07D 405/12 (2015.01) **C07D 413/12** (2015.01)
C07D 417/12 (2015.01) **A61K 31/44** (2015.01)
A61K 31/443 (2015.01) **A61K 31/4439**
(2015.01)
A61P 27/02 (2015.01) **A61P 11/00** (2015.01)
A61P 29/00 (2015.01) **A61P 9/00** (2015.01)

(22) Data de pedido: **2012.08.31**

(30) Prioridade(s): **2011.08.31 EP 11179491**

(43) Data de publicação do pedido: **2014.07.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.10.28**
045/2016

(73) Titular(es):

AMAKEM NV
LIFE SCIENCES INCUBATOR AGORALAAN A
BIS 3590 DIEPENBEEK **BE**

(72) Inventor(es):

JO ALEN **BE**
SANDRO BOLAND **BE**
ARNAUD PIERRE JEAN BOURIN **BE**
OLIVIER DEFERT **BE**
DIRK LEYSEN **BE**

(74) Mandatário:

ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA
AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES LEVES DE ROCK**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A NOVOS INIBIDORES DE QUINASE, MAIS ESPECIFICAMENTE INIBIDORES DE ROCK, COMPOSIÇÕES, PARTICULARMENTE FARMACÊUTICAS, COMPREENDENDO TAIS INIBIDORES E AOS USOS DE TAIS INIBIDORES NO TRATAMENTO E PROFILAXIA DE DOENÇAS. EM PARTICULAR, A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A NOVOS INIBIDORES DE ROCK, COMPOSIÇÕES, PARTICULARMENTE FARMACÊUTICAS, COMPREENDENDO TAIS INIBIDORES E AO USO DE TAIS INIBIDORES PARA O TRATAMENTO E PROFILAXIA DE DOENÇAS. ALÉM DISSO, A INVENÇÃO REFERE-SE A MÉTODOS DE TRATAMENTO E AO USO DOS DITOS COMPOSTOS NA FABRICAÇÃO DE UM FÁRMACO PARA A APLICAÇÃO A UM DETERMINADO NÚMERO DE INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS, INCLUINDO DISFUNÇÃO SEXUAL, DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E DOENÇAS OFTÁLMICAS.

DESCRIÇÃO
"INIBIDORES LEVES DE ROCK"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a novos inibidores de quinase, mais especificamente inibidores de ROCK, composições, em particular farmacêuticas, compreendendo tais inibidores e aos usos de tais inibidores no tratamento e profilaxia de doenças. Em particular, a presente invenção refere-se a novos inibidores de ROCK, composições, em particular farmacêuticas, compreendendo tais inibidores e aos usos de tais inibidores no tratamento e profilaxia de doenças.

Antecedentes da Invenção

A quinase de serina/treonina ROCK consiste, em seres humanos, em duas isoformas ROCK I e ROCK II. ROCK I é codificada no cromossoma 18, enquanto que ROCK II, também denominada Rho-quinase, está localizada no cromossoma 12. Ambas têm um peso molecular próximo de 160 kDa. Elas partilham uma homologia global de 65%, ao mesmo tempo sendo 95% homólogas nos seus domínios de quinase. Apesar da sua similaridade de sequência, elas diferem por suas distribuições teciduais. Os níveis mais altos de expressão para ROCK I são observados no coração, pulmão e tecidos esqueléticos, enquanto que ROCK II é expressa principalmente no cérebro. Dados recentes indicam que estas duas isoformas são de função parcialmente redundante, ROCK I estando mais envolvida em eventos imunológicos, ROCK II em função de músculo liso. O termo ROCK refere-se a ROCK I (ROK- β , p160ROCK ou Rho-quinase β) e ROCK II (ROCK- α ou Rho-quinase α).

Foi mostrado que a atividade de ROCK está aumentada pela GTPase RhoA que é um membro das proteínas Rho de ligação a GTP (homólogos de Ras). O estado ativo ligado a GTP de RhoA interage com o domínio de ligação a Rho (RBD) de ROCK que está localizado numa alça (loop) carboxi terminal autoinibidora. Na ligação, as interações entre o domínio regulador negativo de ROCK e o domínio de quinase são interrompidas. O processo permite que a quinase adquira uma conformação aberta, na qual ela é totalmente ativa. A conformação aberta também é induzida pela ligação de ativadores lipídicos, tal como ácido araquidónico, ao domínio PH no domínio carboxi terminal da quinase. Outro mecanismo de ativação foi descrito durante apoptose e envolve a clivagem do carboxi término pela caspase-3 e -2 (ou granzima B) para ROCK I e II, respetivamente.

ROCK desempenha um papel importante em várias funções celulares, tais como contração do músculo liso, organização de citoesqueleto de actina, ativação de plaquetas, regulação negativa de adesão celular, migração, proliferação e sobrevivência de fosfatase de miosina, respostas induzidas por trombina de células do músculo liso aórtico, hipertrofia de cardiomiócitos, contração do músculo liso brônquico, contração do músculo liso e reorganização citoesquelética de células não musculares, ativação de canais aniónicos regulados pelo volume, retração por neurite, cicatrização de feridas, transformação celular e expressão génica. ROCK também atua em diversas vias de sinalização que estão envolvidas em autoimunidade e inflamação. Foi mostrado que ROCK desempenha um papel na ativação de NF- κ B, uma molécula crítica que leva à produção de TNF e outras citocinas

inflamatórias. É reportado que inibidores de ROCK atuam contra a produção de TNF-alfa e IL-6 em macrófagos THP-1 estimulados por lipopolissacarídeo (LPS). Assim, inibidores de ROCK constituem uma terapia útil para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, bem como stress oxidativo.

Em conclusão, ROCK é um ponto de controlo importante na função de células do músculo liso e um componente de sinalização chave envolvido em processos inflamatórios em diversas células inflamatórias, bem como fibrose e remodelação em muitos órgãos doentes. Além disso, ROCK foi implicada em várias doenças e distúrbios, incluindo doenças oculares; doenças das vias respiratórias; doenças cardiovasculares e vasculares; doenças inflamatórias; distúrbios neurológicos e do SNC; doenças proliferativas; doenças renais; disfunção sexual; doenças sanguíneas; doenças ósseas; diabetes; hiperplasia prostática benigna, rejeição a transplantes, doença hepática, lupus eritematoso sistémico, espasmo, hipertensão, doença obstrutiva crónica da bexiga, nascimento prematuro, infeção, alergia, obesidade, doença pancreática, e SIDA.

ROCK parece ser um alvo seguro, conforme exemplificado por modelos de *knockout* e um grande número de estudos académicos. Estes dados de ratinhos KO, em combinação com estudos de vigilância pós-comercialização com Fasudil, um inibidor de ROCK moderadamente potente usado para o tratamento de vasoespasmo após hemorragia subaracnoide, indicam que ROCK é um alvo de fármaco genuíno e significativo.

Inibidores ROCK seriam úteis como agentes terapêuticos para

o tratamento de distúrbios implicados na via ROCK. Consequentemente, há uma grande necessidade de desenvolver inibidores de ROCK que sejam úteis no tratamento de várias doenças ou condições associadas à ativação de ROCK, particularmente dado os tratamentos inadequados atualmente disponíveis para a maioria destes distúrbios. Um exemplo não limitativo é glaucoma.

O glaucoma é uma doença neurodegenerativa que é a segunda causa mais importante de cegueira irreversível. Esta doença é caracterizada por uma pressão intraocular elevada (IOP) e por apoptose de células ganglionares retinais progressiva, resultando em perda de campo visual irreversível. O tratamento atual para a doença é dirigido à redução da IOP, a qual é o principal - mas não o único - fator de risco para o glaucoma. Há uma necessidade de um tratamento aprimorado, uma vez que a terapia atual apenas controla e não cura a doença e ainda sofre de irritação, efeitos secundários locais e sistêmicos. Além disso, efeitos positivos adicionais, tais como os componentes anti-inflamatórios e de regeneração nervosa de inibidores leves de ROCK, seriam altamente preferidos. Inibidores de ROCK de referência, tal como Y-27632, causam alterações no formato da célula e diminuem as fibras de tensão, adesões focais e fosforilação de MLC em células TM humanas cultivadas; eles relaxam a malha trabecular humana *in vitro*, relaxam células endoteliais do canal de Schlemm humano *in vitro* e, quando aplicados topicamente a animais, conferem um aumento significativo no extravasamento trabecular, resultando numa forte redução da pressão intraocular.

Diversas classes diferentes de inibidores de ROCK são conhecidas. O foco atual é oncologia e aplicações

cardiovasculares. Até agora, o notável potencial terapêutico dos inibidores de ROCK tem sido explorado apenas de forma limitada, porque a ROCK é um regulador bioquímico tão potente e generalizado que a inibição sistémica de ROCK leva a fortes efeitos biológicos os quais são considerados como sendo efeitos secundários para o tratamento da maioria das doenças. De facto, o uso médico de inibidores de ROCK para indicações não cardiológicas é dificultado pelo papel fundamental de ROCK na regulação da fase tónica de contração de células de músculo liso. Inibidores de ROCK disponíveis sistemicamente induzem a uma diminuição acentuada na pressão arterial. Portanto, inibidores de ROCK com diferentes propriedades são altamente necessários.

Inibidores ROCK são divulgados no documento WO2007/042321.

Para o tratamento alvo específico de distúrbios por regulação de função do músculo liso e/ou processos inflamatórios e/ou remodelação, é altamente desejado distribuir um inibidor de ROCK ao órgão alvo e evitar que quantidades significativas destes fármacos entrem noutros órgãos. Portanto, aplicação local ou tópica é desejada. Tipicamente, administração tópica de fármaco tem sido feita para o tratamento de distúrbios das vias aéreas, oculares, disfunção sexual e pele. Além disso, injeção/infiltração local em tecidos doentes aumenta ainda mais o uso médico potencial de inibidores de ROCK aplicados localmente. Uma vez serem cumpridos determinados critérios, estas aplicações locais permitem que alta concentração de fármaco seja alcançada no tecido alvo. Além disso, a incorporação de inibidores de ROCK em implantes e stents pode expandir ainda mais a aplicação médica para o tratamento local de

doenças CV, tais como aterosclerose, doenças coronarianas e insuficiência cardíaca.

Apesar do fato de que a aplicação local direta é preferida em prática médica, há preocupações em relação aos níveis de fármaco alcançados na circulação sistêmica. Por exemplo, o tratamento de doenças das vias aéreas por distribuição local, por exemplo, através de inalação, apresenta o risco de exposição sistêmica em virtude de grandes quantidades que entram no trato GI e/ou absorção sistêmica através dos pulmões. Para o tratamento de doenças oculares por distribuição local, também quantidades significativas entram no trato GI e/ou circulação sistêmica em virtude da baixa permeabilidade da córnea, baixa capacidade de fluido, drenagem eficiente e presença de vasos sanguíneos nas pálpebras. Também para aplicações dérmicas, injeções locais e dispositivos médicos implantáveis, há um risco grave de vazamento para a circulação sistêmica. Portanto, além de aplicação tópica, os compostos deverão, de preferência, ter propriedades adicionais para evitar exposição sistêmica significativa.

Fármacos leves são compostos biologicamente ativos que são inativados uma vez que entram na circulação sistêmica. Esta inativação pode ser obtida no fígado, mas a inativação preferida ocorreria no sangue. Estes compostos, uma vez aplicados localmente ao tecido/órgão alvo, exercem o seu efeito desejado localmente. Quando eles vazam deste tecido para a circulação sistêmica, eles são muito rapidamente inativados. Assim, os fármacos leves de escolha são suficientemente estáveis no alvo de tecido/órgão para exercer o desejado efeito biológico, mas são rapidamente degradados no sangue em compostos biologicamente inativos.

Além disso, é altamente preferível que os fármacos leves de escolha tenham retenção em seu alvo biológico. Esta propriedade limitará o número de aplicações diárias e é altamente desejada para reduzir a carga total de fármaco e metabolitos e, além disso, aumenta significativamente a aceitação pelo paciente.

Em conclusão, há uma necessidade contínua de conceber e desenvolver inibidores leves de ROCK para o tratamento de uma ampla variedade de estados de doença. Os compostos descritos aqui e composições farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos são úteis para tratamento ou diminuição da gravidade de uma variedade de distúrbios ou condições associados à ativação de ROCK. Mais especificamente, os compostos da invenção são, de preferência, usados na prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença ou distúrbio no qual ROCK está envolvida, tais como doenças relacionadas à função de células do músculo liso, inflamação, fibrose, proliferação celular excessiva, angiogénese excessiva, hiper-reatividade, disfunção de barreira, neurodegeneração e remodelação. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser usados na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios, tais como:

- Doenças ou distúrbios oculares: incluindo, porém sem limitações, retinopatia, neuropatia ótica, glaucoma e doenças degenerativas da retina, tais como degeneração macular, vitreorretinopatia proliferativa, retinopatia diabética proliferativa, retinite pigmentosa e doenças inflamatórias dos olhos (tais como uveíte anterior, panuveíte, uveíte intermediária e uveíte posterior), falha em cirurgia de filtração de glaucoma, olho seco, conjuntivite alérgica, opacificação de cápsula

posterior, doenças da córnea (tal como mas não limitado a distrofia de Fuch e queratite), anomalias de cicatrização de feridas da córnea e dor ocular.

- Doenças das vias aéreas: incluindo, porém sem limitações, fibrose pulmonar, enfisema, bronquite crónica, asma, fibrose, pneumonia, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC); bronquite e rinite e síndrome de dificuldade respiratória.
- Doenças da garganta, nariz e ouvido: incluindo, porém sem limitações, problemas sinusais, problemas de audição, dor de dentes, amigdalite, úlcera e rinite.
- Doenças da pele: incluindo, porém sem limitações, hiperqueratose, paraqueratose, hipergranulose, acantose, disqueratose, espongiose e ulceração.
- Doenças intestinais: incluindo, porém sem limitações, doença inflamatória do intestino (IBS), colite, gastroenterite, ileíte, apendicite e doença de Crohn.
- Doenças cardiovasculares e vasculares: incluindo, porém sem limitações, hipertensão pulmonar e vasoconstricção pulmonar.
- Doenças inflamatórias: incluindo, porém sem limitações, dermatite de contacto, dermatite atópica, psoríase, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosante, artrite psoriática, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn e colite ulcerativa.
- Doenças neurológicas: incluindo, porém sem limitações, dor neuropática. Os presentes compostos são, portanto, adequados para prevenção de neurodegeneração e estimulação de neurogeração em vários distúrbios neurológicos.
- Doenças proliferativas: tais como, porém sem limitações, cancro de mama, cólon, intestino, pele,

cabeça e pescoço, nervos, útero, rins, pulmão, ovário, pâncreas, próstata ou glândula tiroide; doença de Castleman; sarcoma; malignoma e melanoma.

- Doenças do rim: incluindo, porém sem limitações, fibrose renal ou disfunção renal.
- Disfunção sexual: destina-se a incluir disfunção sexual tanto masculina como feminina causada por uma resposta vasoativa defetiva. Os inibidores leves de ROCK da presente invenção também podem ser usados para tratar disfunção sexual resultante de uma variedade de causas. Por exemplo, numa forma de realização, os inibidores leves de ROCK podem ser usados para tratar disfunção sexual associada ao hipogonadismo e, mais particularmente, em que o hipogonadismo está associado a níveis reduzidos de hormonas androgénicas. Noutra forma de realização, os inibidores leves de ROCK podem ser usados para tratar disfunção sexual associada a uma variedade de causas incluindo, porém sem limitações, doença da bexiga, hipertensão, diabetes ou cirurgia pélvica. Além disso, os inibidores leves de ROCK podem ser usados para tratar disfunção sexual associada a tratamento usando determinados fármacos, tais como fármacos usados para tratar hipertensão, depressão ou ansiedade.
- Doenças ósseas: incluindo, porém sem limitações, osteoporose e osteoartrite.
- Além disso, os compostos da invenção podem ser usados na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios, tais como hiperplasia prostática benigna, rejeição de transplantes, espasmo, doença obstrutiva crónica da bexiga e alergia.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Descobriu-se, surpreendentemente, que os compostos descritos aqui atuam como inibidores de ROCK, em particular como inibidores leves de ROCK. Os compostos da presente invenção são rapidamente convertidos em compostos funcionalmente inativos, por exemplo, por hidrolases de éster carboxílico (EC 3.1.1), tais como Colinesterases ou Carboxilesterases ou por proteínas plasmáticas que mostram atividade de pseudoesterase, tal como albumina sérica humana. As hidrolases de éster carboxílico (EC 3.1.1) representam um grande grupo de enzimas envolvidas na degradação de ésteres carboxílicos em álcoois e ácidos carboxílicos. Como tal, enzimas que mostram esta atividade catalítica são de interesse potencial para a criação de inibidores leves de quinase. A EC 3.1.1 inclui as seguintes subclasses:

EC 3.1.1.1 carboxilesterase; EC 3.1.1.2 arilesterase;
 EC 3.1.1.3 lipase de triacilglicerol; EC 3.1.1.4
 fosfolipase A2; EC 3.1.1.5 lisofosfolipase; EC 3.1.1.6
 acetilesterase; EC 3.1.1.7 acetilcolinesterase; EC
 3.1.1.8 colinesterase; EC 3.1.1.10 tropinesterase; EC
 3.1.1.11 pectinesterase; EC 3.1.1.13 esterase de
 esteróis; EC 3.1.1.14 clorofilase; EC 3.1.1.15 L-
 arabinonolactonase; EC 3.1.1.17 gluconolactonase; EC
 3.1.1.19 uronolactonase; EC 3.1.1.20 tanase; EC
 3.1.1.21 esterase de retinil-palmitato; EC 3.1.1.22
 hidrolase hidroxibutirato- dímero, EC 3.1.1.23 lipase
 de acilglicerol; EC 3.1.1.24 enol-lactonase de 3-
 oxoadipato; EC 3.1.1.25 1,4-lactonase; EC 3.1.1.26
 galactolipase; EC 3.1.1.27 4-piridoxolactonase; EC
 3.1.1.28 hidrolase de acilcarnitina; EC 3.1.1.29
 hidrolase de aminoacil-tRNA; EC 3.1.1.30 D-
 arabinonolactonase; EC 3.1.1.31 6

fosfogluconolactonase; EC 3.1.1.32 fosfolipase A1; EC 3.1.1.33 deacetilose de 6-acetilglicose; EC 3.1.1.34 lipase de lipoproteína; EC 3.1.1.35 hidrolase dihidrocumarina; EC 3.1.1.36 lactonase de anel-D de limonina; EC 3.1.1.37 lactonase de esteroides; EC 3.1.1.38 lactonase de triacetato; EC 3.1.1.39 lactonase de actinomicina; EC 3.1.1.40 hidrolase de depsídeo de orselinato; EC 3.1.1.41 deacetilose de cefalosporina-C; EC 3.1.1.42 hidrolase de clorogenato; EC 3.1.1.43 esterase de α -aminoácido; EC 3.1.1.44 esterase de 4-metiloxaloacetato; EC 3.1.1.45 butenolidase de carboximetileno; EC 3.1.1.46 lactonase do anel-A de deoxilimonato; EC 3.1.1.47 esterase de 1-alquil-2-acetilglicerofosfocolina; EC 3.1.1.48 ornitinesterase de fusarinina-C; EC 3.1.1.49 esterase de sinapina; EC 3.1.1.50 hidrolase de éster de cera; EC 3.1.1.51 hidrolase de diéster de forbol; EC 3.1.1.52 desacilase de fosfatidilinositol; EC 3.1.1.53 acetilesterase de O-sialato; EC 3.1.1.54 deacetilose de acetoxibutinilbitiofeno; EC 3.1.1.55 deacetilose de acetilssalicilato; EC 3.1.1.56 deacetilose de acetato de metilumbeliferilo; EC 3.1.1.57 lactonase de 2-pirona-4,6-dicarboxilato; EC 3.1.1.58 deacetilose de N-acetilgalactosaminoglicana; EC 3.1.1.59 esterase de hormona juvenil; EC 3.1.1.60 esterase de bis(2-etil)ftalato; EC 3.1.1.61 metil-esterase de proteína-glutamato; EC 3.1.1.63 hidrolase de 11-cis-retinil-palmitato; EC 3.1.1.64 hidrolase de all-trans-retinil-palmitato; EC 3.1.1.65 L-ramnono-1,4-lactonase; EC 3.1.1.66 deacetilose de 5-(3,4-diacetoxibut-1-inil)-2,2'-bitiofeno; EC 3.1.1.67 sintase de acil-etil éster graxo; EC 3.1.1.68 xilono-1,4-lactonase; EC 3.1.1.70 benzilesterase de cetraxato; EC 3.1.1.71 acetil-

hidrolase de acetilolquilglicerol; EC 3.1.1.72 esterase de acetilxilana; EC 3.1.1.73 esterase de feruloíla; EC 3.1.1.74 cutinase; EC 3.1.1.75 depolimerase de (poli)-3-hidroxibutirato; EC 3.1.1.76 depolimerase de (poli)-3-hidroxi octanoato; EC 3.1.1.77 hidrolase de aciloxiacilo; EC 3.1.1.78 esterase de polineuridina-aldeído; EC 3.1.1.79 lipase sensível a hormonas; EC 3.1.1.80 esterase de acetilomalina; EC 3.1.1.81 lactonase de N-acil-homoserina de dissipação de quorum; EC 3.1.1.82 feoforbidade; EC 3.1.1.83 hidrolase de monoterpene e ϵ -lactona; EC 3.1.1.84 esterase de cocaína; EC 3.1.1.85 hidrolases de manossil-glicerato.

As colinesterases são enzimas que são primariamente conhecidas por seu papel na degradação do neurotransmissor acetilcolina. Acetilcolinesterase (EC 3.1.1.7) é também conhecida como esterase I de colina, colinesterase verdadeira, RBC colinesterase, colinesterase de eritrócito ou acetil-hidrolase de acetilcolina. Conforme sugerido por alguns de seus nomes alternativos, acetilcolinesterase não é encontrada apenas no cérebro, mas também na fração de eritrócitos de sangue. Além da sua ação sobre a acetilcolina, a acetilcolinesterase hidrolisa uma variedade de ésteres de ácido acético e também catalisa transacetilações. A acetilcolinesterase usualmente mostra uma preferência por substratos com cadeias de ácidos curtas, como o grupo acetilo de acetilcolina. A butirilcolinesterase (EC 3.1.1.8) é também conhecida como benzoilcolinesterase, esterase II de colina, colinesterase não específica, pseudocolinesterase, colinesterase plasmática ou acil-hidrolase de acilcolina. Embora seja encontrada primariamente no fígado, a butirilcolinesterase também está presente no plasma. Conforme indicado por

alguns de seus nomes alternativos, ela é menos específica do que a acetilcolinesterase e, tipicamente, realizará a hidrólise de substratos com cadeias de ácido maiores (tais como o grupo butirilo de butirilcolinesterase ou o grupo benzoilo de benzolilcolina) numa taxa mais rápida do que a acetilcolinesterase. Além disso da sua ação sobre a acetilcolina, a butirilcolinesterase é conhecida por participar no metabolismo de diversos fármacos de éster, tal como procaína.

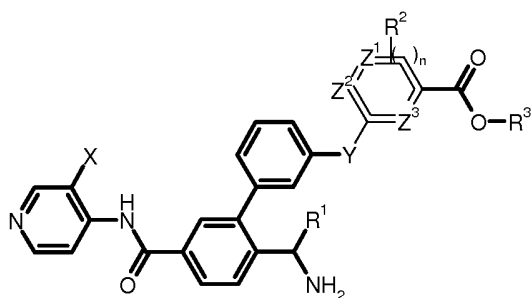
Carboxilesterases (CES) representam uma família de múltiplos genes e mostra perfis de expressão abundantes, com altos níveis no fígado, intestino e pulmões. A maioria das carboxilesterases pode ser classificada nas famílias de carboxilesterase 1 (CES1) ou carboxilesterase 2 (CES2). Curiosamente, essas diferentes famílias de CES mostram diferenças na distribuição tecidual e especificidade de substrato. A CES1 humana está amplamente distribuída em muitos tecidos, mas é encontrada em baixos níveis no intestino. A CES1 hidrolisa preferencialmente ésteres com grupos álcool relativamente pequenos e grupos ácidos maiores. Como um exemplo típico, hCES1 catalisa preferencialmente a hidrólise do metil éster de cocaína. A CES2 humana é encontrada predominantemente no intestino, fígado e rim. A CES2 hidrolisa preferencialmente ésteres com grupos álcool menores e grupos ácidos maiores. Como um exemplo típico, a CES2 humana catalisa a hidrólise do benzoil éster de cocaína. Outra observação interessante sobre enzimas CES é a falta de atividade de carboxilesterase em plasma humano. Em geral, carboxilesterases podem desempenhar um papel importante na bioconversão de fármaco contendo ésteres e xenobióticos.

A Paraoxonase 1 (PON1) também é conhecida como arilesterase (EC 3.1.1.2) ou A-esterase. A PON1 é uma esterase sérica de classe A dependente de Ca^{2+} , a qual é sintetizada no fígado e secretada no sangue, onde ela se associa exclusivamente às lipoproteínas de alta densidade (HDLs). Além disso, ela é capaz de clivar um subconjunto único de substratos, incluindo organofosfatos, aril ésteres, lactonas e carbonatos cíclicos. Portanto, o substituinte R_2 dos compostos da presente invenção, geralmente representados pela fórmula I abaixo, podem ser selecionados para compreender um substituinte selecionado do grupo de aril ésteres, lactonas e carbonatos cíclicos, mais especificamente de aril ésteres e lactonas.

A albumina sérica humana (HSA) é o principal componente do plasma sanguíneo, somando aproximadamente 60% de todas as proteínas plasmáticas. Descobriu-se que HSA catalisa a hidrólise de vários compostos, tais como aspirina, cinamoilimidazola, acetato de p-nitrofenilo, inseticidas de organofosfato, ésteres de ácidos graxos ou ésteres nicotínicos. A HSA mostra múltiplos sítios catalíticos não específicos, além do seu sítio reativo primário. A eficiência catalítica destes sítios, no entanto, é baixa e muitas vezes a HSA é descrita como não sendo uma esterase verdadeira, mas como uma pseudoesterase. Apesar da sua baixa eficiência catalítica, a HSA ainda pode desempenhar um papel significativo no metabolismo de compostos do tipo fármaco em virtude da sua alta concentração no plasma.

A menos que o contexto indique o contrário, asteriscos são usados aqui para indicar o ponto no qual um radical mono- ou bivalente representado está conectado à estrutura à qual ele refere-se e da qual o radical forma parte.

Vista a partir de um primeiro aspeto, a invenção proporciona um composto de Fórmula I ou um estereoisómero, tautómero, mistura racémica, sal, hidrato ou solvato do mesmo



I

em que,

X é hidrogénio ou halogéneo;

Y é -NH-C(=O)- ou -C(=O)-NH- ;

Z^1 , Z^2 e Z^3 são, cada um independentemente, selecionados do grupo que consiste em C, N, O e S;

R^1 é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C_{1-20} alquilo e C_{3-15} cicloalquilo;

R^2 é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C_{1-20} alquilo, halogéneo e C_{1-20} alcóxi;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C_{3-19} heterociclilo; em que os referidos C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C_{3-19} heterociclilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino, di(C_{1-20} alquil)amino, C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alquilo, tiol, C_{1-20} alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C_{1-20} alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido; e

n é 0 ou 1.

Vista de um outro aspeto, a invenção permite um composto da invenção, ou uma composição compreendendo tal composto, para utilização na inibição da atividade de pelo menos uma quinase, *in vitro* ou *in vivo*.

Vista de um outro aspeto, a invenção permite um composto da invenção, ou uma composição compreendendo tal composto, para utilização na inibição da atividade de pelo menos uma quinase ROCK, por exemplo, isoformas de ROCK II e/ou ROCK I.

Vista de um outro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica e/ou veterinária compreendendo um composto da invenção.

Vista de ainda um outro aspeto, a invenção fornece um composto da invenção para uso em medicina humana ou veterinária.

Vista de ainda um outro aspeto, a invenção permite o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença e/ou distúrbio selecionado do grupo compreendendo doenças oculares; doenças das vias respiratórias; doenças da garganta, nariz e ouvido; doenças intestinais; doenças cardiovasculares e vasculares; doenças inflamatórias; distúrbios neurológicos e do SNC; doenças proliferativas; doenças renais; disfunção sexual; doenças ósseas; hiperplasia prostática benigna, rejeição de transplantes, espasmo, doença obstrutiva crónica da bexiga, e alergia.

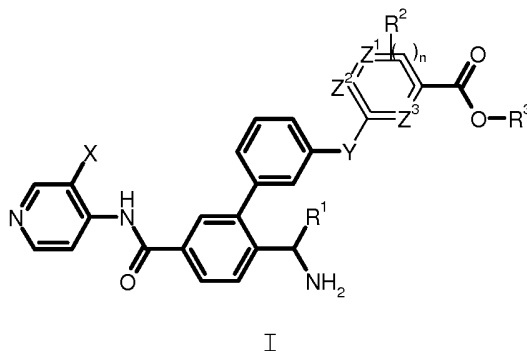
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção será agora adicionalmente descrita. Nas passagens a seguir, os diferentes aspetos da invenção são definidos em maiores detalhes. Cada aspeto assim definido pode ser combinado com qualquer outro aspeto ou aspetos, a menos que expressamente indicado o contrário. Em particular, qualquer característica indicada como sendo preferida ou vantajosa pode ser combinada com qualquer outra característica ou características indicadas como sendo preferidas ou vantajosas.

A menos que o contexto indique o contrário, asteriscos são usados aqui para indicar o ponto ao qual um radical mono- ou bivalente representado está conectado à estrutura à qual ele refere-se e da qual o radical forma parte.

Centros assimétricos (racémicos) indefinidos que podem estar presentes nos compostos da presente invenção são alternadamente indicados pelo desenho de uma linha ondulada ou uma ligação direta a fim de visualizar o caráter estérico indefinido da ligação.

Conforme já mencionado aqui anteriormente, num primeiro aspeto, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula I:



em que, X, Y, Z¹, Z², Z³, R¹, R², R³ e n são conforme definido anteriormente, incluindo suas formas estereo-isoméricas, solvatos e sais de adição farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Ao descrever os compostos de acordo com a invenção, os termos usados são devem ser interpretados de acordo com as definições a seguir, a menos que o contexto indique de outra forma:

O termo "alquilo" em si mesmo ou como parte de um outro substituinte refere-se a um hidrocarboneto totalmente saturado de Fórmula C_xH_{2x+1}, em que x é um número maior ou igual a 1. Geralmente, os grupos alquilo da presente invenção compreendem de 1 a 20 átomos de carbono. Os grupos alquilo podem ser lineares ou ramificados e podem ser substituídos, conforme indicado aqui. Quando um subscrito é usado aqui após um átomo de carbono, o subscrito refere-se ao número de átomos de carbono que o grupo nomeado pode conter. Assim, por exemplo, C₁-C₄ alquilo significa um alquilo de um a quatro átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo são metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo e seus isômeros (por exemplo, n-butilo, i-butilo e t-butilo); pentilo e seus isômeros, hexilo e seus isômeros, heptilo e seus isômeros, octilo e seus isômeros, nonilo e seus isômeros; decilo e seus isômeros. C₁-C₆ alquilo inclui todos os grupos alquilo lineares, ramificados ou cíclicos com 1 a 6 átomos de carbono e, assim, inclui metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo e seus isômeros (por exemplo, n-butilo, i-butilo e t-butilo); pentilo e seus isômeros, hexilo e seus isômeros, ciclopentilo, 2 -, 3- ou 4-metilciclopentilo, ciclopentilmetileno e ciclo-hexilo.

O termo "alquilo opcionalmente substituído" refere-se a um grupo alquilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, por exemplo 1, 2 ou 3 ou 4 substituintes, de 1 a 2 substituintes; de preferência um substituinte) em qualquer ponto de fixação disponível. Exemplos não limitativos de tais substituintes incluem halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilamino, alcóxi, haloalcóxi, haloalquilo, tiol, alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia, sulfonamida e similares. Numa forma de realização particular, tais substituintes são selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo (em particular fenilo e halofenilo, tal como fluorofenilo), heteroarilo (mais particularmente piridinilo), cicloalquilo, heterociclilo, alcóxi, alquilamino e dialquilamino. Em outra forma de realização particular, tais substituintes são selecionados do grupo que consiste em ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, dialquilamino e alcóxi.

O termo "alquilamino", conforme usado aqui, refere-se a um grupo amino substituído por uma ou mais cadeias alquilo. Esta definição inclui derivados de amónio quaternário.

O termo "alquenilo", conforme usado aqui, salvo indicação em contrário, significa radicais de hidrocarboneto de cadeia linear, cíclicos ou de cadeia ramificada contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de radicais alquenilo incluem etenilo, E- e Z-propenilo, isopropenilo, E- e Z-butenilo, E- e Z-isobutenilo, E- e Z-pentenilo, E- e Z-hexenilo, E,E-, E,Z-, Z,E- e Z,Z-

hexadienilo e similares. Uma alquenilo opcionalmente substituído refere-se a um grupo alquenilo tendo opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) selecionados daqueles definidos acima para o grupo alquilo substituído.

O termo "alquinilo", conforme usado aqui, salvo indicação em contrário, significa radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou de cadeia ramificada contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos de radicais alquinilo incluem etinilo, propinilo, isopropinilo, butinilo, isobutinilo, pentinilo, hexinilo e similares. Um alquinilo opcionalmente substituído refere-se a um alquinilo tendo opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4), selecionados daqueles definidos acima para o alquilo substituído.

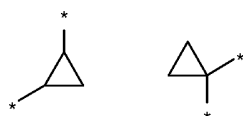
O termo "cicloalquilo", em si mesmo ou como parte de outro substituinte, é um grupo alquilo cíclico, isto é, um grupo hidrocarbilo monovalente, saturado ou insaturado tendo 1, 2 ou 3 estruturas cíclicas. Cicloalquilo inclui todos os grupos hidrocarboneto saturado ou parcialmente saturado (contendo 1 ou 2 ligações duplas) contendo 1 a 3 anéis, incluindo grupos alquilo monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos. Os grupos cicloalquilo podem compreender 3 ou mais átomos de carbono no anel e, geralmente, de acordo com a presente invenção, compreendem de 3 a 15 átomos. Os outros anéis de cicloalquilos com múltiplos anéis podem ser fundidos, ligados em ponte e/ou unidos por meio de um ou mais átomos espiro. Os grupos cicloalquilo podem também ser considerados um subconjunto de anéis homocíclicos discutidos a seguir. Exemplos de grupos cicloalquilo incluem, porém sem limitações, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, ciclonoilo, adamantanilo, biciclo(2.2.1)heptanilo e ciclodecilo, com ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, adamantilo e biciclo(2.2.1)heptanilo sendo particularmente preferidos. Um "cicloalquilo opcionalmente substituído" refere-se a um cicloalquilo tendo opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 3 substituintes, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 substituintes) selecionados daqueles definidos acima para o grupo alquilo substituído. Quando o sufixo "eno" é usado em conjunto com um grupo cíclico, daqui em diante também referido como "cicloalquileno", este destina-se a significar o grupo cíclico, conforme definido aqui, tendo duas ligações simples como pontos de fixação a outros grupos. Grupos cicloalquileno da presente invenção compreendem, de preferência, o mesmo número de átomos de carbono que a sua contra-parte radical cicloalquilo.

Onde grupos alquilo conforme definido são bivalentes, ou seja, com duas ligações simples para ligação a dois outros grupos, eles são denominados grupos "alquileno". Exemplos não limitativos de grupos de alquileno incluem metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentametileno e hexametileno. Similarmente, onde grupos alquenilo conforme definido acima e grupos alquinilo conforme definido acima, respectivamente, são radicais bivalentes tendo ligações simples para ligação a dois outros grupos, eles são denominados "alquenileno" e "alquinileno", respectivamente.

Em geral, os grupos alquileno da presente invenção compreendem, de preferência, o mesmo número de átomos de carbono que as suas contrapartes de alquilo. Sempre que um

birradical alquilenos ou cicloalquilenos estão presentes, a conectividade à estrutura molecular da qual ele faz parte pode ser através de um átomo de carbono em comum ou um átomo de carbono diferente, de preferência um átomo de carbono comum. Para ilustrar esta nomenclatura aplicando o asterisco da presente invenção, um grupo C_3 alquilenos pode ser, por exemplo, $^*CH_2CH_2CH_2^*$, $^*CH(-CH_2CH_3)^*$ ou $^*CH_2CH(-CH_3)^*$. Similarmente, um grupo C_3 cicloalquilenos pode ser:



Onde um grupo cicloalquilenos está presente, este é, de preferência, um grupo C_3 - C_6 cicloalquilenos, mais preferivelmente um grupo C_3 cicloalquilenos (ou seja, grupo ciclopropileno), em que a sua conectividade à estrutura da qual ele faz parte é através de um átomo de carbono em comum. Os birradicais cicloalquilenos e alquilenos em compostos da invenção podem ser, mas de preferência não são, substituídos.

Os termos "heterociclilo" ou "heterociclo", conforme usados aqui, em si mesmos ou como parte de outro grupo, referem-se a grupos cíclicos, totalmente saturados ou parcialmente insaturados não aromáticos (por exemplo, sistemas de anel com 3 a 13 elementos monocíclicos, 7 a 17 elementos bicíclicos ou 10 a 20 elementos tricíclicos ou contendo um total de 3 a 10 átomos de carbono), os quais têm pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados de átomos de azoto, átomos de oxigênio e/ou átomos de enxofre, em que os heteroátomos de azoto e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os heteroátomos de azoto podem

opcionalmente ser quaternizados. O grupo heterocíclico pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou sistema de anel, onde a valência permitir. Os anéis de heterociclos com múltiplos anéis podem estar fundidos, ligados em ponte e/ou unidos através de um ou mais átomos de espiro. Um heterociclilo opcionalmente substituído refere-se a um heterociclilo tendo opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, ou, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) selecionados daqueles definidos para anilo substituído.

Grupos heterociclilo exemplificativos incluem piperidinilo, azetidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, isoxazolinilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, piperidilo, succinimidilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolínilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, pirrolidínilo, 4H-quinolizínilo, 4aH-carbazolilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, piranilo, di-hidro-2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-di-hidro-2H-piranilo, ftalazinilo, oxetanilo, tietanilo, 3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidínilo, 2,2,4-piperidonilo, 2-oxopiperidínilo, 2-oxopirrolodínilo, 2-oxoazepínilo, indolinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tiomorfolínilo, sulfóxido de tiomorfolínilo, tiomorfolínil sulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-ditianilo, 1,3,5-trioxanilo, 6H-1,2,5-tiadiazínilo, 2H-1,5,2-ditiazínilo, 2H-oxocínilo, 1H-pirrolizínilo, tetra-hidro-1,1-dioxotienilo, N-formilpiperazinilo e morfolínilo.

O termo "arilo", conforme usado aqui, refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático poli-insaturado tendo um único anel (isto é, fenilo) ou múltiplos anéis aromáticos fundidos (por exemplo, naftaleno ou antraceno) ou covalentemente ligados contendo, tipicamente, 6 a 10 átomos; em que pelo menos um anel é aromático. O anel aromático pode opcionalmente incluir um a três anéis adicionais (quer cicloalquilo, heterociclilo ou heteroarilo) fundidos ao mesmo. Arilo também destina-se a incluir os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas carbocíclicos aqui enumerados. Exemplos não limitativos de arilo compreendem fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5- ou 6-tetralinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-azulenilo, 1- ou 2-naftilo, 1-, 2- ou 3-indenilo, 1-, 2- ou 9-antrilo, 1- 2-, 3-, 4- ou 5-acenaftilenilo, 3-, 4- ou 5-acenaftenilo, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenantrilo, 1- ou 2-pentalenilo, 1, 2-, 3- ou 4-fluorenilo, 4- ou 5-indanilo, 5-, 6-, 7- ou 8-tetra-hidronaftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, 1,4-di-hidronaftilo, dibenzo[a,d]ciclo-heptenilo, e 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-pirenilo.

O anel de arilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Um "arilo opcionalmente substituído" refere-se a um arilo que tem opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 5 substituintes, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4), em qualquer ponto de ligação disponível. Exemplos não limitativos de tais substituintes são selecionados de halogéneo, hidroxilo, oxo, nitro, amino, hidrazina, aminocarbonilo, azida, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilolquilo, alquilamino, alcóxi, $-SO_2-NH_2$, arilo, heteroarilo, aralquilo, haloalquilo, haloalcóxi, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, heteroarilolquilo,

alquilssulfonamida, heterociclilo,
 alquilcarbonilominoalquilo, arilóxi, alquilcarbonilo,
 arilcarbonilo, aminocarbonilo, sulfóxido de alquilo, -
 SO_2R^a , alquiltio, carboxilo e similares, em que R^a é alquilo
 ou cicloalquilo.

Onde um átomo de carbono num grupo arilo é substituído por
 um heteroátomo, o anel resultante é aqui referido como um
 anel de heteroarilo.

O termo "heteroarilo", conforme usado aqui em si mesmo ou
 como parte de outro grupo, refere-se, porém sem limitações,
 a anéis aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono ou sistemas
 de anel contendo 1 a 3 anéis os quais são fundidos ou
 covalentemente ligados contendo, tipicamente, 5 a 8 átomos
 de carbono; pelo menos um dos quais é aromático, em que um
 ou mais átomos de carbono num ou mais destes anéis podem
 ser substituídos por oxigénio, azoto ou enxofre, onde os
 heteroátomos de azoto e enxofre podem ser opcionalmente
 oxidados e os heteroátomos de azoto podem opcionalmente ser
 quaternizados. Esses anéis podem ser fundidos num anel de
 arilo, cicloalquilo, heteroarilo ou heterociclilo. Exemplos
 não limitativos de tais heteroarilos incluem: 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, indolizinilo, isoindolilo, benzofuranilo,
 benzopiranilo, 1(4H)-benzopiranilo, 1(2H)-benzopiranilo,

3,4-di-hidro-1(2H)-benzopiraniilo, 3,4-di-hidro-1(2H)-benzopiraniilo, isobenzofuraniilo, benzotiofeniilo, isobenzotiofeniilo, indazolilo, benzimidazolilo, 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-aza-indolilo, 6-aza-indolilo, 5-aza-indolilo, 4-aza-indolilo.

O termo "pirrolilo" (também denominada azolilo), conforme usado aqui, inclui pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo e pirrol-3-ilo. O termo "furanilo" (também denominada "furilo"), conforme usado aqui, inclui furan-2-ilo e furan-3-ilo (também denominada furan-2-ilo e furan-3-ilo). O termo "tiofeniilo" (também denominado "tienilo"), conforme usado aqui, inclui tiofen-2-ilo e tiofen-3-ilo (também denominada tien-2-ilo e tien-3-ilo). O termo "pirazolilo" (também denominado 1H-pirazolilo e 1,2-diazolilo), conforme usado aqui, inclui pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo e pirazol-5-ilo. O termo "imidazolilo", conforme usado aqui, inclui imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo. O termo "oxazolilo" (também denominado 1,3-oxazolilo), conforme usado aqui, inclui oxazol-2-ilo; oxazol-4-ilo e oxazol-5-ilo. O termo "isoxazolilo" (também denominado 1,2-oxazolilo), conforme usado aqui, inclui isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, e isoxazol-5-ilo. O termo "tiazolilo" (também denominado 1,3-tiazolilo), conforme usado aqui, inclui tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo e tiazol-5-

ilo (também denominado 2-tiazolilo, 4-tiazolilo e 5-tiazolilo). O termo "isotiazolilo" (também denominado 1,2-tiazolilo), conforme usado aqui, inclui isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, e isotiazol-5-ilo. O termo "triazolilo", conforme usado aqui, inclui 1H-triazolilo e 4H-1,2,4-triazolilo, "1H-triazolilo" inclui 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo e 1H-1,2,4-triazol-5-ilo. "4H-1,2,4-triazolilo" inclui 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, e 4H-1,2,4-triazol-3-ilo. O termo "oxadiazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo e 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. O termo "tiadiazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-5 tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo (também denominado furazan-3-ilo) e 1,3,4-tiadiazol-2-ilo. O termo "tetrazolilo", conforme usado aqui, inclui 1H-tetrazol-1-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, e 2H-tetrazol-5-ilo. O termo "oxatriazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo e 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo. O termo "tiatriazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo e 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo. O termo "piridinilo" (também denominado "piridilo"), conforme usado aqui, inclui piridin-2-ilo, piridin-3-ilo e piridin-4-ilo (também denominado 2-piridilo, 3-piridilo e 4-piridilo). O termo "pirimidilo", conforme usado aqui, inclui pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo e pirimid-6-ilo. O termo "pirazinilo", conforme usado aqui, inclui pirazin-2-ilo e pirazin-3-ilo. O termo "piridazinilo", conforme usado aqui, inclui piridazin-3-ilo e piridazin-4-ilo. O termo "oxazinilo" (também denominado "1,4-oxazinilo"), conforme usado aqui, inclui 1,4-oxazin-4-ilo e 1,4-oxazin-5-ilo. O

termo "dioxinilo" (também denominado "1,4-dioxinilo"), conforme usado aqui, inclui 1,4-dioxin-2-ilo e 1,4-dioxin-3-ilo. O termo "tiazinilo" (também denominado "1,4-tiazinilo"), conforme usado aqui, inclui 1,4-tiazin-2-ilo, 1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-tiazin-5-ilo e 1,4-tiazin-6-ilo. O termo "triazinilo", conforme usado aqui, inclui 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo e 1,2,3-triazin-5-ilo. O termo "imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo", conforme usado aqui, inclui imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo. O termo "tieno[3,2-b]furanilo", conforme usado aqui, inclui tieno[3,2-b]furan-2-ilo, tieno[3,2-b]furan-3-ilo, tieno[3,2-b]furan-4-ilo, e tieno[3,2-b]furan-5-ilo. O termo "tieno[3,2-b]tiofenilo", conforme usado aqui, inclui tieno[3,2-b]tien-2-ilo, tieno[3,2-b]tien-3-ilo, tieno[3,2-b]tien-5-ilo e tieno[3,2-b]tien-6-ilo. O termo "tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo", conforme usado aqui, inclui tieno[2,3-d][1,3]tiazol-2-ilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazol-5-ilo e tieno[2,3-d][1,3]tiazol-6-ilo. O termo "tieno[2,3-d]imidazolilo", conforme usado aqui, inclui tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo e tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo. O termo "tetrazolo[1,5-a]piridinilo", conforme usado aqui, inclui tetrazolo[1,5-a]piridina-5-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridina-6-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridina-7-ilo, e tetrazolo[1,5-a]piridina-8-ilo. O termo "indolilo", conforme usado aqui, inclui indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, -indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo. O termo "indolizininilo", conforme usado aqui, inclui indolizinin-1-ilo, indolizinin-2-ilo, indolizinin-3-ilo, indolizinin-5-ilo, indolizinin-6-ilo, indolizinin-7-ilo, e indolizinin-8-ilo. O

termo "isoindolilo", conforme usado aqui, inclui isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-4-ilo, isoindol-5-ilo, isoindol-6-ilo e isoindol-7-ilo. O termo "benzofuranilo" (também denominado benzo[b]furanilo), conforme usado aqui, inclui benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo e benzofuran-7-ilo. O termo "isobenzofuranilo" (também denominado benzo[c]furanilo), conforme usado aqui, inclui isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo e isobenzofuran-7-ilo. O termo "benzotiofenilo" (também denominado benzo[b]tiefenilo), conforme usado aqui, inclui 2-benzo[b]tiefenilo, 3-benzo[b]tiefenilo, 4-benzo[b]tiefenilo, 5-benzo[b]tiefenilo, 6-benzo[b]tiefenilo e 7-benzo[b]tiefenilo (também denominado benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo e benzotien-7-ilo). O termo "isobenzotiofenilo" (também denominado benzo[c]tiefenilo), conforme usado aqui, inclui isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo e isobenzotien-7-ilo. O termo "indazolilo" (também denominado 1H-indazolilo ou 2-azaindolilo), conforme usado aqui, inclui 1H-indazol-1-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 2H-indazol-4-ilo, 2H-indazol-5-ilo, 2H-indazol-6-ilo, e 2H-indazol-7-ilo. O termo "benzimidazolilo", conforme usado aqui, inclui benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-4-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzimidazol-6-ilo e benzimidazol-7-ilo. O termo "1,3-benzoxazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo e 1,3-benzoxazol-7-

ilo. O termo "1,2-benzisoxazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-4-ilo, 1,2-benzisoxazol-5-ilo, 1,2-benzisoxazol-6-ilo e 1,2-benzisoxazol-7-ilo. O termo "2,1-benzisoxazolilo", conforme usado aqui, inclui 2,1-benzisoxazol-3-ilo, 2,1-benzisoxazol-4-ilo, 2,1-benzisoxazol-5-ilo, 2,1-benzisoxazol-6-ilo e 2,1-benzisoxazol-7-ilo. O termo "1,3-benzotiazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo e 1,3-benzotiazol-7-ilo. O termo "1,2-benzoisotiazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,2-benzisotiazol-3-ilo, 1,2-benzisotiazol-4-ilo, 1,2-benzisotiazol-5-ilo, 1,2-benzisotiazol-6-ilo e 1,2-benzisotiazol-7-ilo. O termo "2,1-benzoisotiazolilo", conforme usado aqui, inclui 2,1-benzisotiazol-3-ilo, 2,1-benzisotiazol-4-ilo, 2,1-benzisotiazol-5-ilo, 2,1-benzisotiazol-6-ilo e 2,1-benzisotiazol-7-ilo. O termo "benzotriazolilo", conforme usado aqui, inclui benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo e benzotriazol-7-ilo. O termo "1,2,3-benzoxadiazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,2,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-6-ilo e 1,2,3-benzoxadiazol-7-ilo. O termo "2,1,3-benzoxadiazolilo", conforme usado aqui, inclui 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-6-ilo e 2,1,3-benzoxadiazol-7-ilo. O termo "1,2,3-benzotiadiazolilo", conforme usado aqui, inclui 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo e 1,2,3-benzotiadiazol-7-ilo. O termo "2,1,3-benzotiadiazolilo", conforme usado aqui, inclui 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-6-ilo e 2,1,3-benzotiadiazol-7-ilo. O termo "tienopiridinilo", conforme

usado aqui, inclui tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo e tieno[3,2-b]piridinilo. O termo "purinilo", conforme usado aqui, inclui purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo e purin-8-ilo. O termo "imidazo[1,2-a]piridinilo", conforme usado aqui, inclui imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo. O termo "1,3-benzodioxolilo", conforme usado aqui, inclui 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo e 1,3-benzodioxol-7-ilo. O termo "quinolinilo", conforme usado aqui, inclui quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo e quinolin-8-ilo. O termo "isoquinolinilo", conforme usado aqui, inclui isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo. O termo "cinolinilo", conforme usado aqui, inclui cinolin-3-ilo, cinolin-4-ilo, cinolin-5-ilo, cinolin-6-ilo, cinolin-7-ilo e cinolin-8-ilo. O termo "quinazolinilo", conforme usado aqui, inclui quinazolin-2-ilo, quiriazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo e quinazolin-8-ilo. O termo "quinoxalinilo", conforme usado aqui, inclui quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, e quinoxalin-6-ilo. O termo "7-azaíndolilo", conforme usado aqui, refere-se a 1H-Pirrólo[2,3-b]piridinilo e inclui 7-azaíndol-1-ilo, 7-azaíndol-2-ilo, 7-azaíndol-3-ilo, 7-azaíndol-4-ilo, 7-azaíndol-5-ilo, 7-azaíndol-6-ilo. O termo "6-azaíndolilo", conforme usado aqui, refere-se a 1H-Pirrólo[2,3-c]piridinilo e inclui 6-azaíndol-1-ilo, 6-azaíndol-2-ilo, 6-azaíndol-3-ilo, 6-azaíndol-4-ilo, 6-azaíndol-5-ilo, 6-azaíndol-7-ilo. O termo "5-azaíndolilo", conforme usado aqui, refere-se a 1H-Pirrólo[3,2-

c]piridinilo e inclui 5-azaindol-1-ilo, 5-azaindol-2-ilo, 5-azaindol-3-ilo, 5-azaindol-4-ilo, 5-azaindol-6-ilo, 5-azaindol-7-ilo. O termo "4-azaindolilo", conforme usado aqui, refere-se a 1H-Pirrolo[3,2-b]piridinilo e inclui 4-azaindol-1-ilo, 4-azaindol-2-ilo, 4-azaindol-3-ilo, 4-azaindol-5-ilo, 4-azaindol-6-ilo, 4-azaindol-7-ilo.

Por exemplo, exemplos não limitativos de heteroarilo podem ser 2- ou 3-furilo, 2- ou 3-tienilo, 1-, 2- ou 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ou 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolilo, 3-, 4- ou 5-isoxazolilo, 2-, 4- ou 5-oxazolilo, 3-, 4- ou 5-isotiazolilo, 2-, 4- ou 5-tiazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3-, -4- ou -5-ilo, 1H-tetrazol-1- ou -5-ilo, 2H-tetrazol-2- ou -5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3- ou -4-ilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1- ou 5-tetrazolilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 3- ou 4-piridazinilo, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidilo, 2-, 3-, 4-, 5- 6-2H-tiopiraniilo, 2-, 3- ou 4-4H-tiopiraniilo, 4-azaindol-1-, 2-, 3-, 5- ou 7-ilo, 5-azaindol-1- ou 2-, 3-, 4-, 6- ou 7-ilo, 6-azaindol-1, 2-, 3-, 4-, 5- ou 7-ilo, 7-azaindol-1-, 2-, 3-, 4, 5- ou 6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzofurilo, 1-, 3-, 4- ou 5-isobenzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotienilo, 1-, 3-, 4- ou 5-isobenzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo, 2- ou 3-pirazinilo, 1,4-oxazin-2- ou -3-ilo, 1,4-dioxin-2- ou -3-ilo, 1,4-tiazin-2- ou -3-ilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazin-2-, -4- ou -6-ilo, tieno[2,3-b]furan-2-, -3-, -4- ou -5-ilo, benzimidazol-1-ilo, -2-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo ou -7-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolilo,

3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo ou -7-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, -5-ilo, -6-ilo ou -7-ilo, benzotriazol-1-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo ou -7-ilo, 1-, 2-tiantrenilo, 3-, 4- ou 5-isobenzofuranilo, 1-, 2-, 3-, 4- ou 9-xantenilo, 1-, 2-, 3- ou 4-fenoxati-inilo, 2-, 3-pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-indolizininilo, 2-, 3-, 4- ou 5-isoindolilo, 1H-indazol-1-ilo, 3-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo ou -7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 3-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo ou -7-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2, 1-b][1,3]tiazol-5-ilo ou imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo ou imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridina-5-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridina-6-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridina-7-ilo ou tetrazolo[1,5-a]piridina-8-ilo, 2-, 6-, 7- ou 8-purinilo, 4-, 5- ou 6-ftalazinilo, 2-, 3- ou 4-naftiridinilo, 2-, 5- ou 6-quinoxalinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinilo, 1-, 2-, 3- ou 4-quinolizininilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinilo (quinolilo), 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinil(isoquinolilo), 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6- ou 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4- ou 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- ou 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ou 10-fenanthridinilo, 1-, 2-, 3- ou 4-acridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- ou 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- ou 10-(1,7)fenantrolinilo, 1- ou 2-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenotiazinilo, 3- ou 4-furazanilo, 1-, 2-, 3-, 4- ou 10-fenoxazinilo ou derivados adicionalmente substituídos dos mesmos.

Um "heteroarilo opcionalmente substituído" refere-se a um heteroarilo que tem opcionalmente um ou mais substituintes (por exemplo, 1 a 4 substituintes, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) selecionados daqueles definidos acima para arilo substituído.

O termo "oxo", conforme usado aqui, refere-se ao grupo =O.

O termo "alcóxi" ou "alquilóxi", conforme usado aqui refere-se a um radical tendo a fórmula $-OR^b$, em que R^b é alquilo. De preferência, alcóxi é C_1-C_{10} alcóxi, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_4 alcóxi. Exemplos não limitativos de alcóxi adequado incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, pentilóxi e hexilóxi. Onde o átomo de oxigénio de um grupo alcóxi está substituído por enxofre, o radical resultante é referido como tioalcóxi. "Haloalcoxi" é um grupo alcoxi, em que um ou mais átomos de hidrogénio do grupo alquilo são substituídos por halogéneo. Exemplos não limitativos de grupos haloalcóxi adequados incluem fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, 2-fluoroetóxi, 2-cloroetóxi, 2,2-difluoroetóxi, 2,2,2-tricloroetóxi, triclorometóxi, 2-bromoetóxi, pentafluoroetilo, 3,3,3-tricloropropóxi, 4,4,4-triclorobutóxi.

O termo "arilóxi", conforme usado aqui, denota um grupo $-O-$ arilo, em que arilo é conforme definido acima.

O termo "arilcarbonilo" e "aroílo", conforme usado aqui, denota um grupo $-C(O)-$ arilo, em que arilo é conforme definido acima.

O termo "heterociclílico-alquilo", em si mesmo ou como parte de outros substituintes, refere-se a um grupo tendo um dos grupos heterocíclicos mencionados acima ligado a um grupo alquilo mencionado acima, isto é, a um grupo $-R^d-R^c$, em que R^d é um grupo alquilenos ou alquilenos substituído por um grupo alquilo e R^c representa um grupo heterocíclico.

O termo "carbóxi" ou "carboxilo" ou "hidroxicarbonilo", em si mesmo ou como parte de outro substituinte, refere-se ao grupo $-CO_2H$. Assim, um carbóxi-alquilo é um grupo alquilo conforme definido acima tendo pelo menos um substituinte que é $-CO_2H$.

O termo "alcóxicarbonilo", em si mesmo ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo carboxi ligado a um radical alquilo ou seja, para formar $-C(=O)OR^e$, em que R^e é conforme definido acima para alquilo.

O termo "alquilcarbonilóxi", em si mesmo ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo $-O-C(=O)R^e$, em que R^e é conforme definido acima para alquilo.

O termo "alquilcarbonilomino", em si mesmo ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo de fórmula geral $-NH(C=O)R$ ou $-NR'(C=O)R$, em que R e R' são, cada um independentemente, alquilo ou alquilo substituído.

O termo "tiocarbonilo", em si mesmo ou como parte de outro substituinte, refere-se ao grupo $-C(=S)-$.

O termo "alcóxi", em si mesmo ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo que consiste num átomo de oxigénio ligado a um grupo alquilo linear ou ramificado

opcionalmente substituído, grupo cicloalquilo, aralquilo ou cicloalquilolquilo. Exemplos não limitativos de grupos alcóxi adequados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, hexanóxi e similares.

O termo "halo" ou "halogéneo", como um grupo ou parte de um grupo, é genérico para flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "haloalquilo", em si mesmo ou em combinação, refere-se a um radical alquilo tendo o significado conforme definido anteriormente, em que um ou mais hidrogénios são substituídos por um halogéneo, conforme definido acima. Exemplos não limitativos de tais radicais haloalquilo incluem clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo e similares.

O termo "haloarilo", em si mesmo ou em combinação, refere-se a um radical arilo tendo o significado conforme definido anteriormente, em que um ou mais hidrogénios são substituídos por um halogéneo, conforme definido acima.

O termo "haloalcóxi" por si só ou em combinação, refere-se a um grupo de fórmula geral -O-alquilo, em que o grupo alquilo é substituído por 1, 2, ou 3 três átomos de halogéneo. Por exemplo, "haloalcóxi" inclui -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -O-CF₂-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-CH₂-CHF₂ e -O-CH₂-CH₂F.

Sempre que o termo "substituído" é usado na presente invenção, ele destina-se a indicar que um ou mais hidrogénios no átomo indicado na expressão usando "substituído" são substituídos por uma seleção do grupo

indicado, desde que a valência normal do átomo indicado não seja excedida e que a substituição resulte num composto quimicamente estável, isto é, um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento num grau de pureza útil a partir de uma mistura de reação e formulação num agente terapêutico.

Conforme usado aqui, os termos tais como "alquilo, arilo ou cicloalquilo, cada uma sendo opcionalmente substituído por" ou "alquilo, arilo ou cicloalquilo opcionalmente substituídos por" referem-se a alquilo opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído e cicloalquilo opcionalmente substituído.

Conforme descrito aqui, alguns dos compostos da invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos que servem como um centro quiral, o qual pode levar às formas ópticas diferentes (por exemplo, enantiómeros ou diastereoisómeros). A invenção compreende todas as tais formas ópticas em todas as configurações possíveis, bem como misturas das mesmas.

Mais geralmente, a partir do acima, será evidente para os peritos na técnica que os compostos de acordo com a invenção podem existir na forma de diferentes isómeros e/ou tautómeros incluindo, porém sem limitações, isómeros geométricos, isómeros conformacionais, isómeros E/Z, isómeros estereoquímicos (isto é, enantiómeros e diastereoisómeros) e isómeros que correspondem à presença dos mesmos substituintes em diferentes posições dos anéis presentes nos compostos da invenção. Todos esses isómeros, tautómeros e misturas possíveis dos mesmos estão incluídos dentro do âmbito da invenção.

Sempre que usado na presente invenção, o termo "compostos da invenção" ou um termo similar destina-se a incluir os compostos de Fórmula geral I e qualquer subgrupo dos mesmos. Este termo refere-se também aos compostos, conforme descrito nos exemplos, seus derivados, N-óxidos, sais, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, misturas racémicas, formas tautoméricas, isómeros óticos, análogos, bem como seus análogos de azoto quaternizados. As formas de N-óxidos dos referidos compostos destinam-se a compreender compostos em que um ou vários átomos de azoto são oxidados no assim denominado N-óxido.

Como usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas no singular "um", "uma", "o" e "a" incluem as referências no plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário. A título de exemplo, "um composto" significa um composto ou mais de um composto.

Os termos descritos acima e outros usados no relatório descritivo são bem entendidos pelos peritos na técnica.

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de fórmula I, conforme descrito aqui acima, em que:

R^1 é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C_{1-6} alquilo e C_{3-6} cicloalquilo; em particular hidrogénio.

Numa forma de realização preferida, a presente invenção proporciona compostos de fórmula I em que:

X é hidrogénio ou halogéneo; em particular halogéneo; mais

particularmente flúor;

Y é -NH-C(=O)- ou -C(=O)-NH- ;

Z^1 , Z^2 e Z^3 são, cada um independentemente, selecionados do grupo que consiste em C, N, O e S; em particular do grupo que consiste em C e N; mais particularmente Z^1 , Z^2 e Z^3 são, cada um, C;

R^1 é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C_{1-20} alquilo e C_{3-15} cicloalquilo; em particular hidrogénio;

R^2 é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C_{1-20} alquilo, halogéneo e C_{1-20} alcóxi;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alqueno, C_{3-20} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C_{3-19} heterociclilo; em que os referidos C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alqueno, C_{3-20} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C_{3-19} heterociclilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino, di(C_{1-20} alquil)amino, C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alquilo, tiol, C_{1-20} alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C_{1-20} alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido; e n é 0 ou 1; em particular n é 1.

Ainda numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de fórmula I, conforme descrito aqui acima, em que:

R^2 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, C_{1-20} alquilo e halogéneo; em particular do grupo que consiste em hidrogénio, C_{1-6} alquilo e halogéneo; mais particularmente do grupo que consiste em hidrogénio, metilo e flúor.

Ainda noutra forma de realização, a presente invenção

proporciona compostos de fórmula I, conforme descrito aqui antes, em que:

R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alquenilo, C₃₋₂₀ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C₃₋₁₉ heterociclilo; em que os referidos C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alquenilo e C₃₋₂₀ alquinilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquilamino, di(C₁₋₂₀ alquil)amino, C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alquilo, tiol, C₁₋₂₀ alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀ alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido;

em particular, R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alquenilo, C₃₋₂₀ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C₃₋₁₉ heterociclilo; em que o referido C₁₋₂₀ alquilo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquilamino, di(C₁₋₂₀ alquil)amino, C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alquilo, tiol, C₁₋₂₀ alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀ alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido.

Ainda noutra forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de fórmula I, conforme descrito anteriormente, em que:

R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alquenilo, C₃₋₂₀ alquinilo e arilo; em que os referidos C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alquenilo, C₃₋₂₀ alquinilo e arilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo,

carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquilamino, di(C₁₋₂₀ alquil)amino, C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alquilo, tiol, C₁₋₂₀ alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀ alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido;

em particular, R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alquenilo, C₃₋₂₀ alquinilo e arilo; em que o referido C₁₋₂₀ alquilo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquilamino, di(C₁₋₂₀ alquil)amino, C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alquilo, tiol, C₁₋₂₀ alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀ alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido.

Numa forma de realização particular, a presente invenção proporciona compostos de fórmula I, conforme descrito acima, em que:

os referidos um ou mais substituintes opcionais para R³ são selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquilamino, di(C₁₋₂₀ alquil)amino, C₁₋₂₀ alcóxi e halo-C₁₋₂₀ alquilo; em particular do grupo que consiste em ciano, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heteroarilo, C₁₋₂₀ alcóxi, di(C₁₋₂₀alquil)amino, arilo e heteroarilo; mais particularmente de ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₆ heterociclilo, C₁₋₆ alcóxi, di(C₁₋₆ alquil)amino, arilo e heteroarilo.

É também um objetivo da invenção proporcionar compostos de fórmula I, em que uma ou mais das restrições a seguir se

aplicam:

- X é halogéneo, em particular flúor;
- Y é $-C(=O)-NH-$;
- Z^1 , Z^2 e Z^3 são, cada um independentemente, selecionados de C e N;
- Z^1 , Z^2 e Z^3 são C;
- R^1 é hidrogénio;
- R^2 é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C_{1-20} alquilo e halogéneo; em particular hidrogénio, C_{1-6} alquilo e halogéneo; mais particularmente hidrogénio, metilo e flúor;
- R^2 é hidrogénio;
- R^2 é flúor;
- R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C_{3-19} heterociclilo; em que os referidos C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo e C_{3-20} alquinilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino, di(C_{1-20} alquil)amino, C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alquilo, tiol, C_{1-20} alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C_{1-20} alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido; em particular R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C_{3-19} heterociclilo; em que o referido C_{1-20} alquilo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino,

di(C₁₋₂₀alquil)amino, C₁₋₂₀alcóxi, halo-C₁₋₂₀alcóxi, halo-C₁₋₂₀alquilo, tiol, C₁₋₂₀alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido;

- R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀alquilo, C₃₋₂₀alquenilo, C₃₋₂₀alquinilo e arilo; em que os referidos C₁₋₂₀alquilo, C₃₋₂₀alquenilo, C₃₋₂₀alquinilo e arilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅cicloalquilo, C₃₋₁₉heterociclilo,

C₁₋₂₀alquilamino, di(C₁₋₂₀alquil)amino, C₁₋₂₀alcóxi, halo-C₁₋₂₀alcóxi, halo-C₁₋₂₀alquilo, tiol, C₁₋₂₀alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido; em particular R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀alquilo, C₃₋₂₀alquenilo, C₃₋₂₀alquinilo e arilo; em que o referido C₁₋₂₀alquilo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅cicloalquilo, C₃₋₁₉heterociclilo, C₁₋₂₀alquilamino, di(C₁₋₂₀alquil)amino, C₁₋₂₀alcóxi, halo-C₁₋₂₀alcóxi, halo-C₁₋₂₀alquilo, tiol, C₁₋₂₀alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido;

- R³ é C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅cicloalquilo, C₃₋₁₉heterociclilo, C₁₋₂₀alquilamino, di(C₁₋₂₀alquil)amino, C₁₋₂₀alcóxi, halo-C₁₋₂₀alcóxi, halo-C₁₋₂₀alquilo, tiol, C₁₋₂₀alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋

₂₀alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido;

- os referidos um ou mais substituintes opcionais para R³ são selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅cicloalquilo, C₃₋₁₉heterociclilo, C₁₋₂₀alquilamino, di(C₁₋₂₀alquil)amino, C₁₋₂₀alcóxi e halo-C₁₋₂₀alquil; em particular do grupo que consiste em ciano, C₃₋₁₅cicloalquilo, C₃₋₁₉heterociclilo, C₁₋₂₀alcóxi, di(C₁₋₂₀alquil)amino, arilo e heteroarilo; mais particularmente de ciano, C₃₋₆cicloalquilo, C₃₋₆heterociclilo, C₁₋₆alcóxi, di(C₁₋₆alquil)amino, arilo e heteroarilo;
- os referidos um ou mais substituintes opcionais para R³ são selecionados do grupo que consiste em ciano, C₃₋₆cicloalquilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, C₁₋₆alcóxi, di(C₁₋₆alquil)amino, fenilo e piridinilo;
- n é 1.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os esquemas de reação fornecidos nos exemplos a seguir, mas os peritos na técnica apreciarão que estes são apenas ilustrativos da invenção e que os compostos da presente invenção podem ser preparados por meio de qualquer um dos vários processos de síntese convencionais comumente usados pelos peritos na técnica de química orgânica.

Numa forma de realização preferida, os compostos da presente invenção são úteis como inibidores de quinase, quer *in vitro* ou *in vivo*, mais particularmente para a inibição de pelo menos uma quinase ROCK selecionada de ROCK I e ROCK II, em particular, inibidores leves de ROCK.

Consequentemente, a presente invenção proporciona os compostos conforme definido aqui ou uma composição compreendendo o(s) dito(s) composto(s) para uso como um medicamento.

A presente invenção proporciona ainda um composto conforme definido acima ou uma composição compreendendo o referido composto para utilização como medicamento para seres humanos ou veterinário, em particular para a utilização na prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença ou distúrbio no qual ROCK esteja envolvida, tais como doenças relacionadas à função de células do músculo liso, inflamação, fibrose, proliferação celular excessiva, angiogénese excessiva, hiper-reatividade, disfunção de barreira, neurodegeneração e remodelação.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença ou distúrbio selecionado do grupo compreendendo doenças oculares; doenças das vias respiratórias; doenças da garganta, nariz e ouvido; doenças intestinais; doenças cardiovasculares e vasculares; doenças inflamatórias; distúrbios neurológicos e do SNC: doenças proliferativas; doenças renais; disfunção sexual; doenças ósseas; hiperplasia prostática benigna, rejeição de transplantes, espasmo, hipertensão, doença obstrutiva crónica da bexiga e alergia.

Numa forma de realização preferida, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças oculares incluindo,

porém sem limitações, retinopatia, neuropatia ótica, glaucoma e doenças degenerativas da retina, tais como degeneração macular, retinite pigmentosa e doenças oculares inflamatórias (tais como uveíte anterior, panuveíte, uveíte intermediária e uveíte posterior), doenças da córnea (tais como, porém sem limitações, distrofia de Fuch e queratite), anormalidades de cicatrização de feridas da córnea e dor ocular e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas associados às mesmas.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças das vias respiratórias incluindo, porém sem limitações, fibrose pulmonar, enfisema, bronquite crónica, asma, fibrose, pneumonia, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD); bronquite e rinite alérgica e síndrome de dificuldade respiratória e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas associados às mesmas.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares e vasculares: incluindo, porém sem limitações, hipertensão pulmonar e vasoconstrição pulmonar e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas associados às mesmas e/ou alívio de complicações e/ou sintomas associados às mesmas.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição

compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças da garganta, do nariz e do ouvido: incluindo, porém sem limitações, sinusite, problemas de audição, dor de dentes, amigdalite, úlcera e rinite.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças da pele: incluindo, porém sem limitações, hiperqueratose, paraqueratose, hipergranulose, acantose, disqueratose, espongiose e ulceração.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças intestinais; incluindo, porém sem limitações, doença inflamatória do intestino (IBD), colite ulcerativa, gastrenterite, íleo, ileíte, apendicite e doença de Crohn.

Ainda noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças inflamatórias: incluindo, porém sem limitações, dermatite de contacto, dermatite atópica, psoríase, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosante, artrite psoriática, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn e colite ulcerativa e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas e/ou respostas inflamatórias associadas às mesmas.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção, tratamento e/ou gestão de distúrbios neurológicos e do SNC: incluindo, porém sem limitações, dor neuropática. Os presentes compostos são, portanto, adequados para a prevenção de neurodegeneração e estimulação de neurogeração em vários distúrbios neurológicos e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas associados às mesmas.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças proliferativas: tais como, porém sem limitações, cancro de mama, cólon, intestino, pele, cabeça e pescoço, nervos, útero, rins, pulmão, ovário, pâncreas, próstata ou glândula tiroide; doença de Castleman; sarcoma; malignoma e melanoma e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas e/ou da resposta inflamatória associada às mesmas.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças renais: incluindo, porém sem limitações, fibrose ou disfunção renal; e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas e/ou respostas inflamatórias associadas às mesmas.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção

e/ou tratamento de disfunção sexual: incluindo, porém sem limitações, hipogonadismo, doença da bexiga, hipertensão, diabetes ou cirurgia pélvica; e/ou para tratar disfunção sexual associada ao tratamento com determinados fármacos, tais como fármacos usados para o tratamento de hipertensão, depressão ou ansiedade.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças ósseas: incluindo, porém sem limitações, osteoporose e osteoartrite; e/ou para a prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas e/ou respostas inflamatórias associadas às mesmas.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios tais como hiperplasia prostática benigna, rejeição de transplantes, espasmo, doença obstrutiva crónica da bexiga e alergia e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas associados às mesmas.

Numa forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto conforme definido anteriormente ou uma composição compreendendo o dito composto para utilização na prevenção e/ou tratamento de doenças oculares.

Na invenção, preferência particular é dada a compostos de Fórmula I ou qualquer subgrupo dos mesmos os quais, no

ensaio de inibição de ROCK descrito abaixo, inibem a ROCK com um valor de IC_{50} de menos de 10 μM , de preferência menos de 1 μM , ainda mais preferivelmente menos de 0,1 μM .

A referida inibição pode ser realizada *in vitro* e/ou *in vivo* e, quando realizada *in vivo* é, de preferência, realizada de maneira seletiva, conforme definido acima.

O termo "condição mediada por ROCK" ou "doença", conforme usado aqui, significa qualquer doença ou outra condição prejudicial na qual se sabe que a ROCK desempenha um papel. O termo "condição mediada por ROCK" ou "doença" significa também aquelas doenças ou condições que são aliviadas por tratamento com um inibidor de ROCK. Consequentemente, outra forma de realização da presente invenção refere-se ao tratamento ou diminuição da gravidade de uma ou mais doenças nas quais se sabe que a ROCK desempenha um papel.

Para uso farmacêutico, os compostos da invenção podem ser usados como um ácido ou base livre e/ou na forma de um sal de adição de ácido e/ou sal de adição de base farmacêuticamente aceitável (por exemplo, obtido com um ácido ou base orgânica ou inorgânica não tóxica), na forma de um hidrato, solvato e/ou complexo e/ou na forma de um pró-fármaco ou pré-fármaco, tal como um éster. Conforme usado aqui e salvo indicação em contrário, o termo "solvato" inclui qualquer combinação a qual pode ser formada por um composto da presente invenção com um solvente inorgânico adequado (por exemplo, hidratos) ou solventes orgânicos.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção, ou seja, na forma de produtos

dispersíveis ou solúveis em água ou óleo, incluem os sais convencionais não tóxicos ou que são formados, por exemplo, a partir de ácidos ou bases inorgânicas ou orgânicas. Exemplos de tais sais de adição de ácido incluem acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, biturato, citrato, canforato, cânfor-sulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilssulfato, etanossulfonato, fumarato, gluco-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, hidriodeto, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, perssulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato e undecanoato.

Em geral, para uso farmacêutico, os compostos da invenção podem ser formulados como um preparado farmacêutico ou composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto da invenção e pelo menos um veículo, diluente ou excipiente e/ou adjuvante farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais de outros compostos farmaceuticamente ativos.

A título de exemplos não limitativos, tal formulação pode estar numa forma adequada para administração oral, para administração parenteral (tal como através de injeção intramuscular ou subcutânea ou infusão intravenosa), para administração tópica (incluindo ocular), para administração por inalação, através de um emplastro para a pele, através de um implante, através de um supositório, etc. Tais formas de administração adequadas - as quais podem ser sólidas, semissólidas ou líquidas, dependendo do modo de

administração - bem como métodos e veículos, diluentes e excipientes para uso na preparação das mesmas, serão evidentes para os peritos técnica.

Alguns exemplos preferidos, mas não limitativos, de tais preparados incluem comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saches, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, pomadas, cremes, loções, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, colírios, soluções injetáveis estéreis e pós estéreis embalados (que são geralmente reconstituídos antes de uso) para administração como um bolus e/ou administração contínua, os quais podem ser formulados com veículos, excipientes e diluentes que são adequados *per se* para tais formulações, tais como lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, celulose, água (estéril), metilcelulose, metil- e propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio, óleos comestíveis, óleos vegetais e óleos minerais ou misturas adequadas dos mesmos. As formulações podem conter opcionalmente outras substâncias farmacologicamente ativas (as quais podem, ou não, levar a um efeito sinérgico com os compostos da invenção) e outras substâncias que são comumente usadas em formulações farmacêuticas, tais como agentes lubrificantes, humectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, agentes de dispersão, desintegrantes, agentes de volume, agentes de enchimento, conservantes, edulcorantes, flavorizantes, reguladores de fluxo, agentes de libertação, etc. As composições também podem ser formuladas de modo a permitir libertação rápida, sustentada ou retardada do(s) composto(s) ativo(s)

contido(s) nas mesmas, por exemplo, usando lipossomas ou matrizes poliméricas hidrofílicas com base em géis naturais ou polímeros sintéticos. A fim de aumentar a solubilidade e/ou estabilidade dos compostos de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, pode ser vantajoso empregar α -, β - ou γ -ciclodextrinas ou seus derivados.

Além disso, co-solventes, tais como álcoois, podem aprimorar a solubilidade e/ou estabilidade dos compostos. Na preparação de composições aquosas, a adição de sais dos compostos da invenção pode ser mais adequada em virtude da sua maior solubilidade em água.

Para o tratamento de dor, os compostos da invenção podem ser usados localmente. Para administração local, os compostos podem, vantajosamente, ser usados na forma de um spray, pomada ou emplastro transdérmico ou outra forma adequada para administração tópica, transdérmica e/ou intradérmica.

Para aplicação oftálmica, soluções, géis, comprimidos e similares são frequentemente preparados usando uma solução salina fisiológica, gel ou excipiente como um veículo principal. As formulações oftálmicas devem, de preferência, ser preparadas num pH confortável com um sistema de tampão adequado.

Mais particularmente, as composições podem ser formuladas numa formulação farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de partículas que consistem numa dispersão sólida dos compostos da invenção e um ou mais polímeros solúveis em água farmacêuticamente aceitáveis.

O termo "uma dispersão sólida" define um sistema num estado sólido (em oposição a um estado líquido ou gasoso) compreendendo pelo menos dois componentes, em que um componente está disperso mais ou menos uniformemente através do outro componente ou componentes. Quando a referida dispersão dos componentes é tal que o sistema é química e fisicamente uniforme ou homogêneo ou consiste numa fase conforme definido em termodinâmica, essa dispersão sólida é referida como "uma solução sólida". As soluções sólidas são sistemas físicos preferidos porque os componentes nas mesmas estão, em geral, prontamente biodisponíveis para os organismos aos quais elas são administradas.

Pode ainda ser conveniente formular os compostos na forma de nanopartículas as quais têm um modificador de superfície adsorvido sobre a superfície das mesmas numa quantidade suficiente para manter um tamanho médio de partícula eficaz de menos de 1000 nm. Modificadores de superfície adequados podem ser, de preferência, selecionados de excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligómeros de baixo peso molecular, produtos naturais e tensoativos. Modificadores de superfície preferidos incluem tensoativos não iônicos e aniônicos.

Ainda outro modo interessante de formular os compostos de acordo com a invenção envolve uma composição farmacêutica em que os compostos são incorporados em polímeros hidrofílicos e aplicação desta mistura como um filme de revestimento sobre muitas pequenas esferas, assim, produzindo uma composição com boa biodisponibilidade que

pode ser convenientemente fabricada e a qual é adequada para preparar formas de dosagem farmacêuticas para administração oral. Materiais adequados para uso como núcleos nas esferas são múltiplos, contanto que os referidos materiais sejam farmaceuticamente aceitáveis e tenham dimensões e firmeza apropriadas. Exemplos de tais materiais são polímeros, substâncias inorgânicas, substâncias orgânicas e sacarídeos e seus derivados.

Os preparados podem ser feitos de uma maneira conhecida *per se*, a qual usualmente envolve mistura de pelo menos um composto de acordo com a invenção com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis e, se desejado, em combinação com outros compostos farmacêuticos ativos, quando necessário, sob condições asséticas. Os preparados farmacêuticos da invenção estão, de preferência, numa forma de dosagem unitária e podem ser convenientemente embalados, por exemplo, numa caixa, blister, tubo de ensaio, frasco, sache, ampola ou em qualquer outro recipiente ou embalagem de dose única ou doses múltiplas adequado (o qual pode ser adequadamente rotulado); opcionalmente com um ou mais folhetos contendo informação e/ou instruções para uso do produto. Os compostos podem ser administrados através de uma variedade de vias, incluindo as vias oral, retal, ocular, transdérmica, subcutânea, intramuscular ou intranasal, dependendo principalmente do preparado específico usado e da condição a ser tratada ou prevenida e com administração oral e intravenosa usualmente sendo preferida. O pelo menos um composto da invenção será, em geral, administrado numa "quantidade eficaz", pela qual se entende qualquer quantidade de um composto da Fórmula I ou qualquer subgrupo do mesmo a qual, quando de administração adequada, é suficiente para obter o efeito terapêutico ou

profilático desejado no indivíduo ao qual ela é administrada. Usualmente, dependendo da condição a ser prevenida ou tratada e da via de administração, tal quantidade eficaz estará, em geral, compreendida entre 0,001 e 1000 mg por quilograma de peso corporal do paciente por dia, mais frequentemente entre 0,1 e 500 mg, tal como entre 1 e 250 mg, por exemplo, cerca de 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 ou 250 mg por quilograma de peso corporal do paciente por dia, a qual pode ser administrada como uma única dose diária, dividida numa ou mais doses diárias ou de modo essencialmente contínuo. A(s) quantidade(s) a ser(em) administrada(s), a via de administração e o regime de tratamento adicional poderão ainda ser determinados pelo médico que faz o tratamento dependendo de fatores tais como a idade, sexo e estado geral do paciente e a natureza e gravidade da doença/sintomas a serem tratados. Referência é feita novamente aos documentos US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 e US-A-6,372,733 e outros documentos do estado da técnica mencionados acima, bem como aos manuais convencionais, tal como a última edição de Remington's Pharmaceutical Sciences.

De acordo com o método da presente invenção, a referida composição farmacêutica pode ser administrada separadamente em momentos diferentes durante o curso de terapia ou concorrentemente em formas combinadas individuais ou divididas. A presente invenção, portanto, deve ser entendida como abrangendo todos esses regimes de tratamento simultâneo ou alternado e o termo "administração" deve ser interpretado correspondentemente.

Para uma forma de administração oral, as composições da presente invenção podem ser misturadas com aditivos

adequados, tais como excipientes, estabilizadores ou diluentes inertes e transformadas, por meio de métodos habituais, nas formas de administração adequadas, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas rígidas, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Exemplos de veículos inertes adequados são goma-arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glicose ou amido, em particular amido de milho. Neste caso, a preparação pode ser realizada tanto como grânulos secos quanto húmidos. Os excipientes ou solventes oleosos adequados são óleos vegetais ou animais, tais como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau. Solventes adequados para soluções aquosas ou alcoólicas são água, etanol, soluções de açúcares ou misturas dos mesmos. Polietileno glicóis e polipropileno glicóis são também úteis como auxiliares adicionais para outras formas de administração. Como comprimidos de liberação imediata, estas composições podem conter celulose microcristalina, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio e lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes conhecidos na técnica.

Quando administradas por aerossol nasal ou inalação, estas composições podem ser preparadas de acordo com métodos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em soro fisiológico, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para melhorar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos e/ou outros agentes solubilizantes ou de dispersão conhecidos na técnica. Formulações farmacêuticas adequadas para administração na forma de aerossóis ou sprays são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões dos compostos da invenção ou seus

sais fisiologicamente toleráveis num solvente farmacêuticamente aceitável, tal como etanol ou água, ou uma mistura de tais solventes. Se necessário, a formulação também pode conter, adicionalmente, outros adjuvantes farmacêuticos, tais como tensoativos, emulsificantes e estabilizantes, bem como um propelente.

Para administração por via subcutânea, o composto de acordo com a invenção, se desejado com as substâncias habituais, tais como solubilizantes, emulsificantes ou outras substâncias auxiliares, são colocados em solução, suspensão ou emulsão. Os compostos da invenção também podem ser liofilizados e os liofilizados obtidos usados, por exemplo, para a produção de preparados para injeção ou infusão. Solventes adequados são, por exemplo, água, solução salina fisiológica ou álcoois, por exemplo, etanol, propanol, glicerina, além disso, também soluções de açúcares, tais como soluções de glicose ou manitol ou, alternativamente, misturas dos vários solventes mencionados. As soluções injetáveis ou suspensões podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando diluentes ou solventes não tóxicos parenteralmente aceitáveis adequados, tais como manitol, 1,3- butanodiol, água, solução de Ringer ou solução de cloreto de sódio isotónica ou agentes de dispersão ou humedecimento e agentes de suspensão, tais como óleos fixos, estéreis, leves, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos e ácidos gordos, incluindo ácido oleico.

Quando administradas por via retal na forma de supositórios, estas formulações podem ser preparadas misturando os compostos de acordo com a invenção com um excipiente não irritante adequado, tal como manteiga de

cacau, ésteres de glicerídeos sintéticos ou polietileno glicóis, os quais são sólidos em temperaturas normais, mas liquefazem-se e/ou dissolvem-se na cavidade retal para liberar o fármaco.

Em formas de realização preferidas, os compostos e composições da invenção são usados localmente, por exemplo, em aplicações tópicas ou absorvidas e não absorvidas.

As composições são de valor no campo de veterinária o qual, para as finalidades aqui, inclui não apenas prevenção e/ou tratamento de doenças em animais, mas também - para animais economicamente importantes, tais como gado, porcos, ovelhas, frangos, peixe, etc. - aumentam o crescimento e/ou o peso do animal e/ou a quantidade e/ou a qualidade da carne ou outros produtos obtidos a partir do animal. Assim, num outro aspeto, a invenção refere-se a uma composição para uso veterinário que contém pelo menos um composto da invenção e pelo menos um veículo apropriado (por exemplo, um veículo adequado para uso veterinário). A invenção também se refere ao uso de um composto da invenção na preparação de tal composição.

A invenção será agora ilustrada por meio dos exemplos sintéticos e biológicos a seguir, os quais não limitam o âmbito da invenção de qualquer forma.

EXEMPLOS

Propriedades Físico-Químicas dos Compostos

A.1. Pureza do Composto

A menos que indicado de outra forma, a pureza dos compostos

foi confirmada por cromatografia de líquido/espetrometria de massa (LC/MS).

A.2. Atribuição da Configuração

O sistema de Cahn-Ingold-Prelog foi usado para atribuir a configuração absoluta do centro quiral, na qual os quatro grupos com um átomo de carbono assimétrico são classificados com um conjunto de regras de sequências. Referência é feita a Cahn, Ingold, Prelog *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385-415.

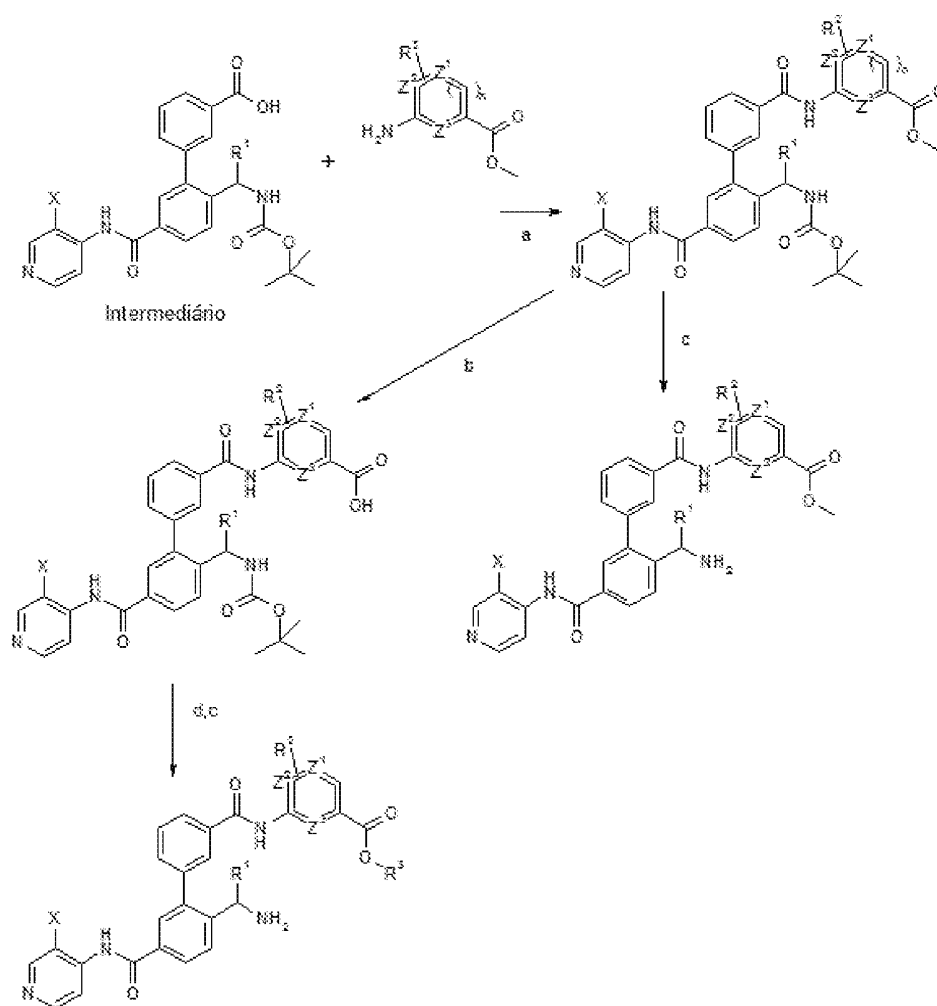
A.3. Estereoquímica

É conhecido pelos peritos na técnica que enantiômeros específicos (ou diastereoisômeros) podem ser obtidos por meio de diferentes métodos tais como, porém sem limitações, decomposição quiral (por exemplo, sais formados com ácidos ou bases opticamente ativas podem ser usados para formar sais diastereoisoméricos que podem facilitar a separação de isômeros opticamente ativos dos compostos de Fórmula I ou qualquer subgrupo dos mesmos), síntese assimétrica ou cromatografia quiral preparativa. Sempre que for conveniente, os estereoisômeros podem ser obtidos a partir de materiais comerciais com configuração conhecida (tais compostos incluem, por exemplo, aminoácidos).

B. Síntese de Composto

B.1. Compostos da Invenção

Os compostos da invenção podem ser feitos de acordo com os procedimentos gerais a seguir:



Reação a: A uma solução de ácido carboxílico (1 eq) num solvente orgânico tal como DMF, à temperatura ambiente, foi adicionado um reagente de acoplamento adequado (tal como TBTU (1,5 eq)/HOBT (0,03 eq)) e DIEA (3 a 10 eq), conforme requerido. Após 5 min, a anilina correspondente (1,5 eq) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até término da reação. Então, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo diluído em EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado, salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e filtrada. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado através de cromatografia flash, eluído, por exemplo, com DCM/EtOAc (100/0 a 50/50) para proporcionar o produto esperado como um pó branco.

Reação b: A uma suspensão do metil éster correspondente em acetonitrilo/água a 2/1 foi adicionada gota a gota uma solução a 1,6M de LiOH em água. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até término da reação. Então, uma solução a 0,5 M de HCl em água foi adicionada até um pH = 4 e a mistura extraída com EtOAc (x3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. O solvente foi removido sob vácuo para proporcionar o composto esperado como um pó branco. O composto foi geralmente usado na próxima etapa sem outra purificação.

Reação c: Através de uma solução ou suspensão da amina Boc-protetida em DCM (ou dioxano ou dietil éter), HCl (gasoso) foi borbulhado à temperatura ambiente durante 5 a 10 min. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até término da reação. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com éter (x3) e seco sob vácuo para proporcionar o sal HCl do composto esperado como um pó branco.

Reação d: A uma solução de ácido carboxílico (1 eq) num solvente orgânico tal como DMF à temperatura ambiente, foi adicionado um reagente de acoplamento adequado (tal como TBTU (1,5 eq)/HOBt (0,3 eq)) e DIEA (3 a 10 eq), conforme requerido. Após 5 min, o álcool R³-OH; 6 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até término da reação. O solvente foi subsequentemente removido sob vácuo e o resíduo diluído em EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash, eluído, por exemplo, com DCM/EtOAc (100/0 a 50/50) para proporcionar o produto esperado como um pó branco.

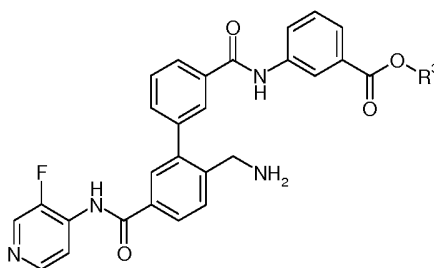
Similarmente, materiais de partida amino-heterocíclicos podem ser usados (Exemplos 50-52).

No caso em que $Y = -NHC(O)-$, compostos da invenção podem ser obtidos de uma maneira similar a partir do intermediário de anilina correspondente e o ácido carboxílico apropriado.

Preparação do(s) intermediário(s) requerido(s) é conhecida pelos peritos na técnica, por exemplo, a partir do Pedido PCT WO2011/107608 A1.

Nas tabelas que são apresentadas abaixo, compostos exemplificativos da invenção são apresentados na forma de uma tabela. Nesta tabela, um número de composto arbitrariamente atribuído e informações estruturais são apresentados.

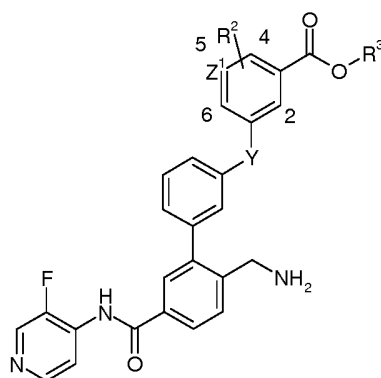
Tabela 1



#	R ³
1	-Me
2	-nPr
3	
4	
5	
6	
7	-iPr
8	-nBu

#	R ³
9	-secBu
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	-(CH ₂) ₂ -OMe
17	-(CH ₂) ₂ -O-C ₄ H ₉
18	-CH ₂ -CN
19	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂
20	-(CH ₂) ₂ -NEt ₂
21	
22	-Ph
23	-Bn
24	

Tabela 2



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

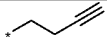
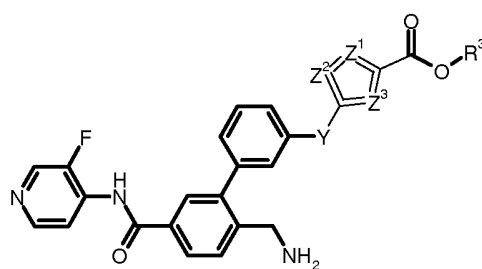
#	Y	Z ¹	R ²				R ³
			2	4	5	6	
33	-C(O)NH-	C		-Me			-Me
34	-C(O)NH-	C		-Me			-nPr
35	-NHC(O)-	C	-H				-Me
36	-NHC(O)-	C	-H				-nPr
37	-NHC(O)-	C				-F	-Me
38	-NHC(O)-	C				-F	
39	-NHC(O)-	C				-F	
40	-NHC(O)-	C				-F	
41	-NHC(O)-	C				-F	
42	-NHC(O)-	C				-F	-iPr
43	-NHC(O)-	C				-F	
44	-NHC(O)-	C		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

Tabela 3



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

C. Ensaios In Vitro e In Vivo

C.1. Rastreo de atividade inibidora de ROCK

C.1.1. Inibição de quinase (ROCK I ou ROCK II)

A atividade no alvo contra ROCK foi medida num ensaio bioquímico usando os reagentes a seguir: tampão de reação de base; Hepes a 20 mM (pH de 7,5), $MgCl_2$ a 10 mM, EGTA a 1 mM, Brij35 a 0,02%, BSA a 0,02 mg/mL, Na_3VO_4 a 0,1 mM, DTT a 2 mM, DMSO a 1%. Co-fatores requeridos são adicionados individualmente a cada reação de quinase. O procedimento de reação envolveu primeiro o preparo de um substrato peptídico num tampão de reação preparado fresco. Co-fatores requeridos foram, então, adicionados à solução de substrato. ROCK (concentração final de 1 nM) foi, então, distribuída à solução de substrato. Após ligeira mistura, as soluções em DMSO dos compostos de teste foram adicionadas à enzima. Mistura de substrato ^{33}P -ATP (atividade específica de 0,01 $\mu Ci/\mu L$ final) foi, então, distribuída na mistura de reação para iniciar a reação. A reação de quinase foi incubada durante 120 min à temperatura ambiente. As reações foram, então, colocadas sobre papel de troca iônica P81 (Whatman # 3698-915). Os filtros foram lavados extensivamente em ácido fosfórico a 0,1%. Uma contagem radiométrica foi, então, realizada e os valores de IC_{50} foram subsequentemente determinados.

Quando avaliados sob tais condições, os compostos da invenção inibem a ROCK2 com uma $IC_{50} < 100$ nM.

C.1.2. Ensaio de fosforilação de cadeia leve de miosina

A linhagem de células A7r5 de músculo liso de rato é usada. A expressão endógena de ROCK resulta numa fosforilação constitutiva da cadeia leve reguladora de miosina em

T18/S19. Células A7r5 foram colocadas em placas com DMEM suplementadas com FCS a 10% em placas de cultura de célula com múltiplas paredes. Após privação de soro durante a noite, as células foram incubadas com os compostos em meio isento de soro.

Quantificação de fosforilação de MLC-T18/S19 é ensaiada em placas com 96 cavidades através de ELISA usando um anticorpo específico fosfo-MLC-T18/S19 e um anticorpo de detecção secundário. Os dados brutos foram convertidos em fosforilação percentual de substrato em relação aos controles superiores, os quais foram definidos como 100%. Valores de IC_{50} foram determinados usando o software GraphPad Prism 5.01 usando uma adaptação de curva de regressão não linear com declínio variável.

Quando avaliados sob tais condições, os compostos da invenção mostram valores de EC_{50} abaixo de 10 μM . Os compostos preferidos mostram valores de EC_{50} abaixo de 1 μM .

C.2. Caracterização Farmacológica

C.2.1. Ensaio de estabilidade em plasma humano (e/ou animal)

Os compostos são incubados a uma concentração de 1 μM em plasma humano ou animal (rato, ratinho, cão, macaco, porquinho-da-índia ou coelho). As amostras são colhidas em pontos de tempo fixos e o restante do composto é determinado por meio de análise LC-MS/MS após precipitação de proteína. A meia-vida é expressa em minutos.

Os compostos da invenção (Exemplos 1-10, 12-24, 26-31, 40,

41, 43-48) têm uma meia-vida < 60 minutos em plasma humano.

O plasma humano ou de rato (ou outras espécies) pode ser substituído por sangue inteiro, enquanto se mantém o mesmo protocolo.

C.2.2. Ensaio de estabilidade em humor aquoso em coelho

Os compostos são incubados a uma concentração de 1 μM em humor aquoso (AH) de coelho. As amostras são colhidas em pontos de tempo fixos e o restante do composto é determinado por meio de LC-MS/MS após precipitação de proteínas. A meia-vida para os compostos da invenção é reportada na Tabela 4.

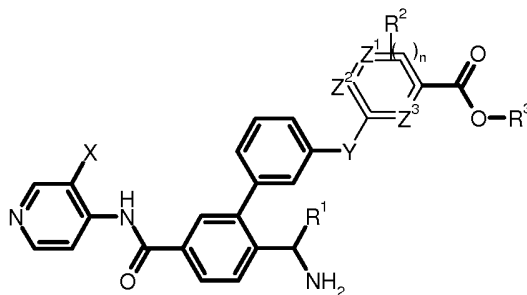
Tabela 4

# Composto	$t_{1/2}$ AH coelho (min)	# Composto	$t_{1/2}$ AH coelho (min)
1	> 60	32	> 60
2	> 60	33	> 60
6	> 60	34	> 60
7	> 60	35	> 60
8	> 60	37	> 60
9	> 60	38	> 60
16	> 60	39	> 60
18	> 60	40	> 60
23	> 60	41	> 60
24	> 60	42	> 60
27	> 60	43	> 60
28	> 60	44	> 60
29	> 60	48	> 60
31	> 60	49	> 60

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I ou um estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato ou solvato do mesmo,



I

em que,

X é hidrogénio ou halogéneo;

Y é -NH-C(=O)- ou -C(=O)-NH-;

Z¹, Z² e Z³ são, cada um independentemente, selecionados do grupo que consiste em C, N, O e S;

R¹ é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C₁₋₂₀ alquilo e C₃₋₁₅ cicloalquilo;

R² é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C₁₋₂₀ alquilo, halogéneo e C₁₋₂₀ alcóxi;

R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alqueno, C₃₋₂₀ alquino, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C₃₋₁₉ heterociclilo; em que os referidos C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alqueno, C₃₋₂₀ alquino, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C₃₋₁₉ heterociclilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquilamino, di(C₁₋₂₀ alquil)amino, C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alquilo, tiol, C₁₋₂₀ alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀ alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e

sulfonamido; e

n é 0 ou 1.

2. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que:

R¹ é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C₁₋₆ alquilo e C₃₋₆ cicloalquilo; em particular hidrogénio.

3. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que:

X é halogéneo; em particular flúor;

Y é -NH-C(=O)- ou -C(=O)-NH-;

Z¹, Z² e Z³ são, cada um independentemente, selecionados do grupo que consiste em C, N, O e S; em particular do grupo que consiste em C e N; mais particularmente Z¹, Z² e Z³ são, cada um, C;

R¹ é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C₁₋₂₀ alquilo e C₃₋₁₅ cicloalquilo; em particular hidrogénio;

R² é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C₁₋₂₀ alquilo, halogéneo e C₁₋₂₀ alcóxi;

R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alqueno, C₃₋₂₀ alquino, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C₃₋₁₉ heterociclilo; em que os referidos C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alqueno, C₃₋₂₀ alquino, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C₃₋₁₉ heterociclilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquilamino, di(C₁₋₂₀ alquil)amino, C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alquilo, tiol, C₁₋₂₀ alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀ alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e

sulfonamido; e

n é 0 ou 1; em particular n é 1.

4. Composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que:

R² é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, C₁₋₂₀ alquilo e halogéneo; em particular consistindo de hidrogénio, C₁₋₆ alquilo e halogéneo; mais particularmente do grupo que consiste em hidrogénio, metilo e flúor.

5. Composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que:

R³ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alquenilo, C₃₋₂₀ alquinilo e arilo; em que os referidos C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ alquenilo e C₃₋₂₀ alquinilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₉ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquilamino, di(C₁₋₂₀ alquil)amino, C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alcóxi, halo-C₁₋₂₀ alquilo, tiol, C₁₋₂₀ alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C₁₋₂₀ alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido.

6. Composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que uma ou mais das seguintes restrições se aplica:

- X é halogéneo; em particular flúor;
- Y é -C(=O)-NH-;
- Z¹, Z² e Z³ são, cada um independentemente, selecionados de C e N;
- Z¹, Z² e Z³ são C;

- R^1 é hidrogénio;
- R^2 é selecionado do grupo compreendendo hidrogénio, C_{1-20} alquilo e halogéneo; em particular hidrogénio, C_{1-6} alquilo e halogéneo; mais particularmente hidrogénio, metilo e flúor;
- R^2 é hidrogénio;
- R^2 é flúor;
- R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C_{3-19} heterociclilo; em que os referidos C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo e C_{3-20} alquinilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino, di(C_{1-20} alquil)amino, C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alquilo, tiol, C_{1-20} alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C_{1-20} alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido; em particular R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo e C_{3-19} heterociclilo; em que o referido C_{1-20} alquilo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino, di(C_{1-20} alquil)amino, C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alquilo, tiol, C_{1-20} alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C_{1-20} alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido;

- R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo e arilo; em que os referidos C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo e arilo são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino, di(C_{1-20} alquil)amino, C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alquilo, tiol, C_{1-20} alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C_{1-20} alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido; em particular R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-20} alquilo, C_{3-20} alquenilo, C_{3-20} alquinilo e arilo; em que o referido C_{1-20} alquilo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino, di(C_{1-20} alquil)amino, C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alquilo, tiol, C_{1-20} alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C_{1-20} alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido;
- R^3 é C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste em halo, hidroxilo, oxo, carbonilo, amino, amido, ciano, arilo, heteroarilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{3-19} heterociclilo, C_{1-20} alquilamino, di(C_{1-20} alquil)amino, C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alcóxi, halo- C_{1-20} alquilo, tiol, C_{1-20} alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, C_{1-20} alquil ésteres, carbamato, tioamido, ureia e sulfonamido;
- os referidos um ou mais substituintes opcionais

para R³ são selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₅cicloalquilo, C₃₋₁₉heterociclilo, C₁₋₂₀alquilamino, di(C₁₋₂₀alquil)amino, C₁₋₂₀alcóxi e halo-C₁₋₂₀alquilo; em particular do grupo que consiste em ciano, C₃₋₁₅cicloalquilo, C₃₋₁₉heterociclilo, C₁₋₂₀alcóxi, di(C₁₋₂₀alquil)amino, arilo e heteroarilo; mais particularmente de ciano, C₃₋₆cicloalquilo, C₃₋₆heterociclilo, C₁₋₆alcóxi, di(C₁₋₆alquil)amino, arilo e heteroarilo;

- os referidos um ou mais substituintes opcionais para R³ são selecionados do grupo que consiste em ciano, C₃₋₆cicloalquilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, C₁₋₆alcóxi, di(C₁₋₆alquil)amino, fenilo e piridinilo;
- n é 1.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, para uso como um medicamento.
8. Composição compreendendo um composto como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, para uso como um medicamento humano ou veterinário.
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou uma composição de acordo com a reivindicação 8, para uso na prevenção e/ou tratamento de uma doença ou distúrbio no qual ROCK está envolvida, em que a referida doença ou distúrbio é selecionado a partir do grupo que consiste em doenças relacionadas com a função de células do músculo liso, inflamação, fibrose, proliferação celular excessiva, angiogénese excessiva, hiper-reatividade, disfunção de barreira, neurodegeneração e remodelação.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou uma composição de acordo com a reivindicação 8, para uso na prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença ou distúrbio de acordo com a reivindicação 9, selecionado do grupo compreendendo doenças oculares; doenças das vias respiratórias; doenças da garganta, nariz e ouvido; doenças intestinais; doenças cardiovasculares e vasculares; doenças inflamatórias; doenças neurológicas e do SNC; doenças proliferativas; doenças renais; disfunção sexual; doenças ósseas; hiperplasia prostática benigna, rejeição de transplantes, espasmo, hipertensão, doença obstrutiva crónica da bexiga e alergias.
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou uma composição de acordo com a reivindicação 8, para uso na prevenção e/ou tratamento de doenças oculares de acordo com a reivindicação 9 ou 10; incluindo, porém sem limitações, retinopatia, neuropatia ótica, glaucoma e doenças degenerativas da retina, tal como degeneração macular, retinite pigmentosa e doenças oculares inflamatórias (tais como uveíte anterior, panuveíte, uveíte intermediária e uveíte posterior), neurodegeneração, doenças da córnea (tais como, porém sem limitações, distrofia de Fuch e queratite), anormalidades de cicatrização de feridas da córnea e dor ocular e/ou para prevenção, tratamento e/ou alívio de complicações e/ou sintomas associados às mesmas.
12. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou uma composição de acordo com a reivindicação 8, para inibição de atividade de pelo

menos uma quinase *in vitro*.

Lisboa,

RESUMO

"INIBIDORES LEVES DE ROCK"

A presente invenção refere-se a novos inibidores de quinase, mais especificamente inibidores de ROCK, composições, particularmente farmacêuticas, compreendendo tais inibidores e aos usos de tais inibidores no tratamento e profilaxia de doenças. Em particular, a presente invenção refere-se a novos inibidores de ROCK, composições, particularmente farmacêuticas, compreendendo tais inibidores e ao uso de tais inibidores para o tratamento e profilaxia de doenças. Além disso, a invenção refere-se a métodos de tratamento e ao uso dos ditos compostos na fabricação de um fármaco para a aplicação a um determinado número de indicações terapêuticas, incluindo disfunção sexual, doenças inflamatórias e doenças oftálmicas.