

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**Dirección de Nuevas Creaciones**

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-006487- -00014-0000

Fecha: 2012-05-10 15:21:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

**Expediente: 08-006.487**  
**Titular: SANOFI AVENTIS**  
**Asunto: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO.**

**MAURICIO PATIÑO BONNET**, mayor de edad, con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **SANOFI AVENTIS**, por medio del presente memorial acudo a la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** oportuna al Oficio No. **1948**, de acuerdo como sigue:

**CLARIDAD Y REIVINDICACIONES RELATIVAS A USO**

Con el fin de superar las objeciones que por claridad y por uso planteó su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por cuarenta y nueve (49) reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1. Los radicales de la nueva reivindicación independiente 1 han sido limitados a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados en el pliego descriptivo, para los cuales, la actividad inhibitoria de la proteína Rho-Quinasa ha sido demostrada.

A continuación encuentre la definición de los diferentes radicales conforme con la nueva reivindicación 1, los cuales corresponden a los compuestos (números entre paréntesis) revelados en el pliego descriptivo con actividad inhibitoria de la proteína Rho-Quinasa demostrada:

$R_1 = H$ ;

$R_2 = R_3 = R_8 = H$ ;

$R_4 = H$ , alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) **(179)**;

$R_5 = H$ , halógeno **(44-45, 48)**;

$R_6/R_6' = H$  **(137-138)**,

alquilenos ( $C_1$ - $C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3$ - $C_8$ ) **(125, 41, 120)**,

alquilenos ( $C_1$ - $C_6$ )-arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) **(67, 77)**,

posiblemente sustituido por uno o varios halógenos **(69-71)**,  $CH_3$  **(73)**,

$OCH_3$  **(74)**,  $CF_3$  **(75)** o  $SO_2CH_3$  **(76)**,

alquilo ( $C_1$ - $C_8$ ) **(44-46)**,

posiblemente sustituido por  $CF_3$  **(118, 165, 171, 175)**,

cicloalquilo ( $C_3$ - $C_8$ ) **(12, 13, 120)**,

alquilenos ( $C_1$ - $C_6$ )-heterociclilo ( $C_5$ - $C_1$ ) **(82, 87, 88, 91)**,

posiblemente sustituido por  $CH_3$  **(83)** o halógeno **(85)**;

$R_7 = H$ , alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) **(137-138)**, halógeno **(41)**, cicloalquilo ( $C_3$ - $C_8$ ) **(16)**,  $SO_2-NH_2$  **(132)**.

Me permito anotar que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio no amplían la materia objeto de protección, sino por el contrario limitan la misma permitiendo una interpretación inequívoca del alcance de protección y su comparación con el estado del arte (ver definición del grupo alquilo, arilo y heterociclilo, páginas 21 a 23 del pliego descriptivo como se presentó originalmente).

Adicional a lo anterior, presento junto con este escrito (Anexo 2) datos biológicos complementarios que demuestran la actividad inhibitoria de la proteína Rho-Quinasa de los compuestos reivindicados conforme con el alcance de la nueva reivindicación independiente 1.

2. La expresión "derivados fisiológicamente funcionales" ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio.
3. El Despacho afirma que el uso de la reivindicación 51 no es patentable. En este sentido respetuosamente pongo de presente que la antigua reivindicación 51 (nueva reivindicación 49) no reivindica un uso, sino un medicamento caracterizado por sus componentes conforme con los lineamientos del Artículo 14 de la Decisión 486.

No obstante lo anterior, las reivindicaciones 49 y 50 que sí reivindican el uso de los compuestos de fórmulas (I) o (I') han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

Así las cosas, las modificaciones al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad y reivindicaciones relativas a un uso planteó su Despacho, toda vez que el alcance de los compuestos y medicamentos reivindicados es acorde con lo sustentado en el pliego descriptivo.

Por consiguiente, atentamente solicito al señor Examinador acepte las modificaciones propuestas y conceda el privilegio de patente a la solicitud de patente de la referencia.

### **NIVEL INVENTIVO**

El Despacho considera que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de los compuestos de la solicitud en estudio.

Establece el artículo 18:

"Art. 18

*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".*

El problema técnico a ser resuelto por la presente invención consiste en proporcionar nuevos compuestos inhibidores de la proteína Rho-Quinasa. Este problema es resuelto por los compuestos de la invención, conforme con la nueva reivindicación independiente 1, como es demostrado por las pruebas de las páginas 109 a 111 del texto de patente presentado originalmente y por los datos biológicos complementarios (Anexo 2).

**D1** revela compuestos inhibidores de Rho-Quinasa. No obstante, en **D1**, el único anillo central ejemplificado es un anillo indazol. Según las enseñanzas de dicho documento, el indazol es considerado como un farmacóforo; por lo tanto, otro núcleo central con diferentes rasgos estructurales, como por ejemplo la isoquinolina, no se puede considerar como un núcleo central con las mismas propiedades farmacológicas sino como un farmacóforo diferente.

En efecto, los anillos de isoquinolina e indazol difieren por los números y la naturaleza de sus átomos, lo cual les proporciona propiedades estéricas diferentes y de unión enzimática diferentes.

Conforme con las enseñanzas de **D1**, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica consideraría que el indazol es necesario para obtener compuestos con actividad inhibidora de Rho-Quinasa.

Adicional a lo anterior, en **D1** el grupo X-R1 puede ser representado por O-ciclohexilo-NRR'. La única posición ejemplificada para este grupo son las posiciones 4 y 5. En consecuencia, una persona normalmente versada en el oficio no consideraría que este grupo se pudiera localizar en otra posición o en el anillo central.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica no consideraría razonable, según las enseñanzas de **D1**, mover un grupo en la posición 4 o 5 de un anillo indazol a la posición 6 de un anillo isoquinolina, con la esperanza razonable de mantener la actividad inhibidora de la proteína Rho – Quinasa.

En este sentido, respetuosamente reitero que una persona versada en la materia basado en sus conocimientos puede afirmar que la modificación de un compuesto farmacéutico activo conocido, tiene uno de cuatro resultados en términos de actividad. A saber, (i) el compuesto modificado puede no tener actividad; (ii) el compuesto modificado puede tener un nivel de actividad, reducido pero todavía detectable; (iii) el compuesto modificado puede tener el mismo nivel de actividad; y (iv) el compuesto modificado puede tener un nivel de actividad incrementado.

Por lo tanto, sin un entendimiento muy detallado de la relación estructura-actividad de una clase particular de compuestos, no es posible predecir cuál de los cuatro resultados descritos será el que se observará para cualquier compuesto particular probado – sin importar la cercanía estructural de dicho compuesto con relación al compuesto activo conocido.

En el presente caso, se observa que un entendimiento detallado de la relación estructura-actividad de los compuestos reivindicados no pudo haber sido derivado simplemente del estudio de **D1**. Por consiguiente, una persona versada en la materia, partiendo de la anterioridad citada no habría esperado que los compuestos modificados de la presente invención presentarán actividad inhibidora de la proteína Rho – Quinasa.

Por lo tanto, toda vez que no existe referencia en **D1** con respecto a los compuestos reivindicados, es un error concluir – diferente a un análisis ex post facto – que la actividad de las moléculas descritas en dichos documentos habría sido preservada en las moléculas de la presente invención al mover el grupo O-ciclohexilo-NRR' en la posición 4 o 5 del anillo indazol a la posición 6 del anillo isoquinolina.

El examinador anota que **D1** muestra derivados bicíclicos como inhibidores de Rho-Quinasa, los cuales tiene un valor de IC<sub>50</sub> de 0.4 µl/mL (p. 213, I.9).

En este respecto, me permito precisar que este valor fue obtenido por el compuesto del ejemplo 1 el cual es N-(1-bencil-4-piperidinil)-1H-indazol-5-amina dihidroclorida monohidrato y no un derivado de isoquinolona.

**D2** revela compuestos que tiene actividad inhibidora en la fosforilación de la cadena ligera de regulación de miosina, un mecanismo que también está involucrado en la actividad de los compuestos de la presente invención. Estos compuestos tienen un anillo de isoquinolina.

Conforme con las enseñanzas de dicha anterioridad, R<sub>3</sub> en la posición 5 es una característica esencial para obtener la actividad inhibidora de los compuestos. No obstante, **D2** no sugiere ni revela agregar sustituyentes a las posiciones 32, 6 y 7 del anillo de isoquinolina, espacialmente un grupo L-ciclohexilo-NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>' en posición 6.

Adjunto al presente escrito (Anexo 3) una comparación de eficiencia entre un compuesto de la invención (ejemplo 20) y un compuesto de acuerdo a **D2**. Los resultados muestran que el compuesto de la invención de mi representada presenta sorprendentemente una actividad inhibitoria **diez veces superior** a la del compuesto de **D2** (las respectivas eficiencias han sido probadas en las mismas condiciones de operación).

Por consiguiente, una persona versada en la materia, partiendo de las anterioridades citadas **D1** y **D2** (solos o en combinación) no habría esperado que la isoquinolona sustituida en posición 6 por un grupo L-ciclohexilo-NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>' diera lugar a compuestos con actividad inhibitoria **mejorada** de la proteína Rho-quinasa, como los que se reivindican en la presente invención.

Por consiguiente, toda vez que no existe sugerencia en D1 o D2 con respecto a las modificaciones de los compuestos aquí reivindicados; se puede concluir, que D1 y D2 (solos o en combinación) no anticipan la materia de la presente invención y por lo tanto no afectan el nivel inventivo de la misma.

#### **ANEXOS**

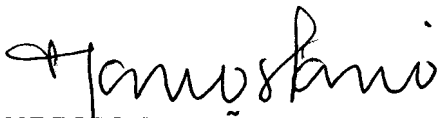
1. Nuevo pliego reivindicatorio compuestos por cuarenta y nueva (49) reivindicaciones.
2. Datos bilógicos complementarios.
3. Comparación de las eficiencias con el estado al arte.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa a la Sr. Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones y documentos aportados junto con el presente memorial y, de conformidad con ello, se sirva conceder el privilegio de patente a la invención de mi representada.

Del señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,

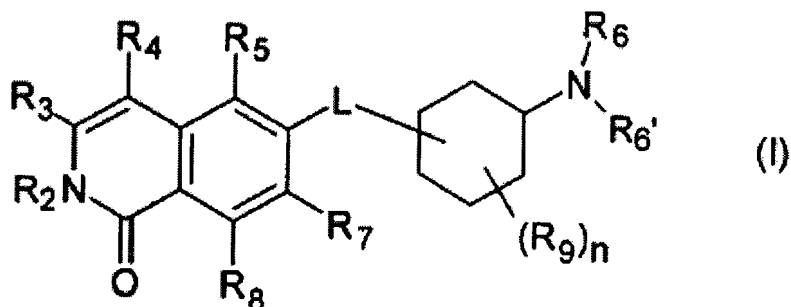
Atentamente,

prietocarrizosa

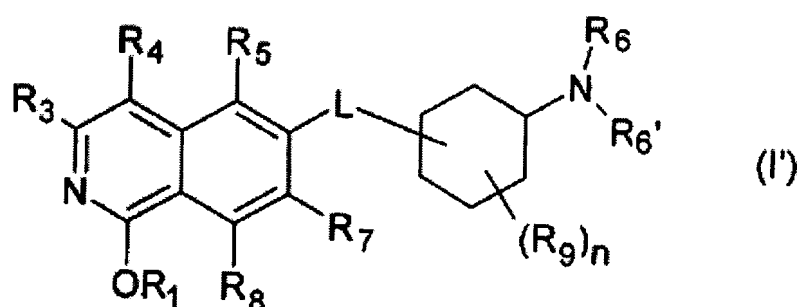
  
**MAURICIO PATIÑO BONNET**  
C.C. No. 11.342.699 de Zipaquirá  
T.P. No. 73583

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o de fórmula (I')



donde

R<sub>1</sub> es H;

R<sub>2</sub> es H;

R<sub>3</sub> es H;

R<sub>4</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>5</sub> es H, halógeno;

R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub>' son independientemente entre sí H, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilenos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R';

R<sub>7</sub> es H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sub>8</sub> es H;

R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

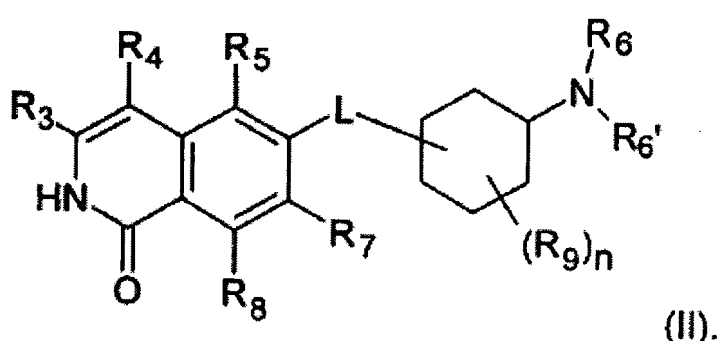
L es O o O-alquilenos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

donde R' es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); y

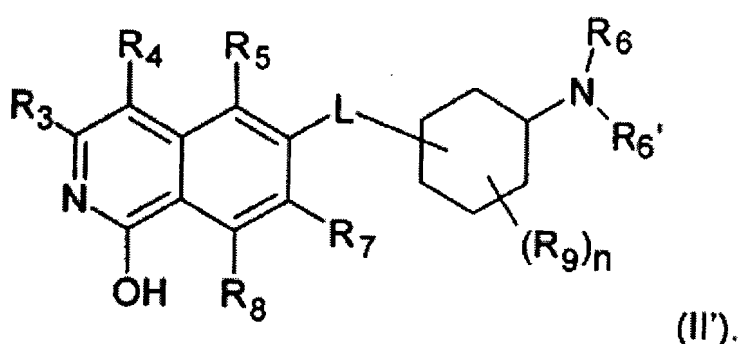
donde en los restos R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> un átomo de hidrógeno del grupo alquilo o alquilenos puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> o CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o un grupo alquilo o alquilenos puede estar halogenado una o más veces;

y donde un grupo alquilo puede estar halogenado una o más veces;  
 y donde un grupo arilo y heterociclilo puede estar sustituido una o más veces por halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o SO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por un compuesto de fórmula (II)



3. Un compuesto de fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por un compuesto de fórmula (II')



4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub>' son independientemente entre sí H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-heterociclilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub>' son independientemente entre sí H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) o alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sub>6</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), y

$R_6'$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquileno ( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heterociclilo ( $C_5-C_{10}$ ), alquileno ( $C_1-C_4$ )-heterociclilo ( $C_5-C_{10}$ ) o alquileno ( $C_1-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ).

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R_6$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $R_6'$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquileno ( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heterociclilo ( $C_5-C_{10}$ ), alquileno ( $C_1-C_4$ )-heterociclilo ( $C_5-C_{10}$ ) o alquileno ( $C_1-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ).

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $R_6$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $R_6'$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquileno ( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquileno ( $C_1-C_4$ )-heterociclilo ( $C_5-C_{10}$ ) donde el grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alquilo ( $C_1-C_4$ ) o halógeno, o es alquileno ( $C_1-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) o  $SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_4$ ).

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R_6$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $R_6'$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ).

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_6$  es H y  $R_6'$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ).

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que  $R_6$  y  $R_6'$  son H.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que  $R_5$  es H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $R'$ , NH-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o alquileno ( $C_1-C_6$ )- $R'$ .

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_5$  es H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $R'$ , NH-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o alquileno ( $C_1-C_6$ )- $R'$ .

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que  $R_5$  es H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo ( $C_5-C_{10}$ ), NH-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o alquileno ( $C_1-C_2$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ).

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que  $R_5$  es H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), fenilo o heteroarilo ( $C_5-C_6$ ).
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que  $R_5$  es H, halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ).
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que  $R_5$  es H o halógeno.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que  $R_5$  es H.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que  $R_4$  es H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ), NH-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o alquileo ( $C_1-C_6$ )- $R'$ .
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que  $R_4$  es H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), NH-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o alquileo ( $C_1-C_6$ )- $R'$ .
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que  $R_4$  es H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), NH-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o alquileo ( $C_1-C_2$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ).
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que  $R_4$  es H, halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ).
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que  $R_4$  es H o alquilo ( $C_1-C_6$ ).
24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que  $R_4$  es H.
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ), O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquileo ( $C_2-C_6$ ),  $R'$  o alquileo ( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ).
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_4$ ), O-

alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenilo ( $C_2-C_4$ ), fenilo, heteroarilo ( $C_5-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o alquilenio ( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ).

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ).

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que  $R_7$  es H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y  $R_8$  es H.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que  $R_7$  y  $R_8$  son H.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que  $R_9$  es halógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ).

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en el que  $R_9$  es Cl, F, metilo o etilo.

32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que  $n$  es 0, 1, 2 ó 3.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en el que  $n$  es 0 ó 1.

34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que  $n$  es 0.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34; en el que  $R_3$  es H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilenio ( $C_1-C_4$ )- $R'$ , O- $R''$  o NHR''.

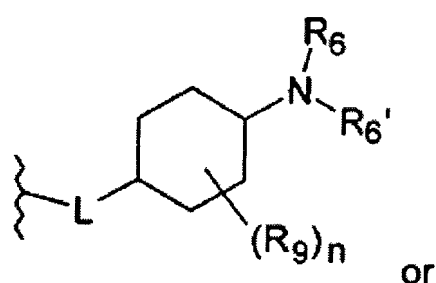
36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el que  $R_3$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o NHR''.

37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que  $R_3$  es H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), NH-heterociclilo ( $C_5-C_6$ ) o NH-fenilo.

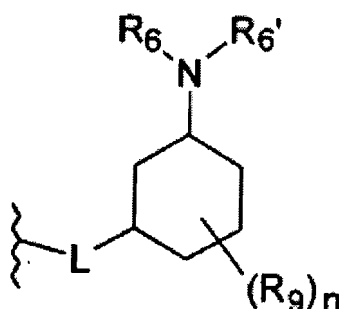
38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que  $R_3$  es H, alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), NH-heteroarilo ( $C_5$ - $C_6$ ) que contiene uno o más átomos N o NH-fenilo.

39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en el que  $R_3$  es H.

40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en el que L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo



L se une a la posición 3 del anillo ciclohexilo



41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en el que L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo.

42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en el que L es O-metileno, O-etileno u O.

43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en el que L es O-metileno, O-etileno u O unido a la posición 4 del anillo ciclohexilo.

44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en el que L es O.

45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

$R_3$  es H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilenilo ( $C_1-C_6$ )- $R'$ , OH, O- $R''$ ,  $NH_2$  o  $NHR''$ ;

$R_4$  es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquilenilo ( $C_1-C_6$ )- $R'$ ;

$R_5$  es H, halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilenilo ( $C_2-C_6$ ),  $R'$ , alquilenilo ( $C_1-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilenilo ( $C_2-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilenilo ( $C_1-C_6$ )-heterociclilo ( $C_5-C_{10}$ ),  $NH_2$ ,  $NH-R'$ ,  $NH-SO_2H$ ,  $NH-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $NH-SO_2-R'$ ,  $NH-C(O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $NH-C(O)-R'$ ,  $C(O)N$ [alquilo ( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>,  $C(O)OH$  o  $C(O)O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ );

$R_6$  y  $R_6'$  son independientemente entre sí H, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquilenilo ( $C_1-C_6$ )- $R'$ , alquilenilo ( $C_1-C_6$ )-O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilenilo ( $C_1-C_6$ )-O- $R'$ , alquilenilo ( $C_1-C_6$ )- $CH[R']_2$ , alquilenilo ( $C_1-C_6$ )- $C(O)NH_2$ , alquilenilo ( $C_1-C_6$ )- $C(O)NH-R'$  o alquilenilo ( $C_1-C_6$ )- $C(O)N[R']_2$ ;

$R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilenilo ( $C_2-C_6$ ),  $R'$ , alquilenilo ( $C_2-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilenilo ( $C_1-C_6$ )- $R'$ ,  $NH_2$ ,  $NH-R'$ ,  $NH-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $NH-SO_2-R'$ ,  $SO_2-NH_2$ ,  $SO_2-NHR'$ ,  $NH-C(O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $NH-C(O)-R'$ ,  $C(O)N$ [alquilo ( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>,  $C(O)OH$  o  $C(O)O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ );

$R_9$  es halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );

$n$  es 0, 1, 2; y

$L$  es O u O-alquilenilo ( $C_1-C_3$ );

o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas.

46. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

$R_3$  es H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilenilo ( $C_1-C_2$ )- $R'$  o  $NHR''$ ;

$R_4$  es H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquilenilo ( $C_1-C_2$ )- $R'$ ;

$R_5$  es H, halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilenilo ( $C_2-C_6$ ),  $R'$ ; alquilenilo ( $C_1-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilenilo ( $C_2-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilenilo ( $C_1-C_6$ )-heterociclilo ( $C_5-C_{10}$ ),  $NH_2$ ,  $NH-R'$ ,  $NH-C(O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ) o  $C(O)N$ [alquilo ( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>;

$R_6$  y  $R_6'$  son independientemente entre sí H, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquilo ( $C_1-C_8$ ) o alquilenilo ( $C_1-C_3$ )- $R'$ ;

$R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ),  $R'$ , alquenileno ( $C_2-C_3$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilenilo ( $C_1-C_3$ )- $R'$ ,  $NH-R'$ ,  $NH-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ) o  $SO_2-NH_2$ ;

$R_9$  es halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );

$n$  es 0 ó 1; y

$L$  es O u O-metileno;

o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas.

47. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

$R_3$  es H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilenilo ( $C_1-C_2$ )- $R'$  o  $NHR''$ ;

$R_4$  es H, halógeno, CN, alquilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alquilenilo ( $C_1-C_2$ )- $R'$ ;

$R_5$  es H, halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ),  $R'$ , alquilenilo ( $C_1-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquenileno ( $C_2-C_6$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilenilo ( $C_1-C_6$ )-heterociclilo ( $C_5-C_{10}$ ),  $NH-R'$ ;

$R_6$  es H, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o alquilo ( $C_1-C_4$ );

$R_6'$  es H, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alquilo ( $C_1-C_8$ ) o alquilenilo ( $C_1-C_3$ )- $R'$ ;

$R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ),  $R'$ , alquenileno ( $C_2-C_3$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilenilo ( $C_1-C_3$ )- $R'$ ,  $NH-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ) o  $SO_2-NH_2$ ;

$R_9$  es halógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ );

$n$  es 0; y

L es O;

o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas.

48. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

49. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas de los mismos de acuerdo con la reivindicación 48, excipientes y vehículos fisiológicamente tolerados y, cuando sea apropiado, otros aditivos y/u otros ingredientes activos.

Tabla. 1 inhibición de Rho-Quinasa

| Ejemplo No. | Ensayo 1 pIC50 | Ensayo 2 pIC50 | Ejemplo No. | Ensayo 1 pIC50 | Ensayo 2 pIC50 |
|-------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| 10          | +++++          | +++++          | 68          | +++++          | +++++          |
| 11          | +++++          | -              | 69          | +++++          | +++++          |
| 12          | +++++          | +++++          | 70          | +++++          | +++++          |
| 13          | +++++          | -              | 71          | +++++          | +++++          |
| 14          | +++++          | +++++          | 72          | +++++          | +++++          |
| 20          | +++++          | +++++          | 73          | +++++          | +++++          |
| 28          | +++++          | +++++          | 74          | +++++          | +++++          |
| 29          | +++++          | +++++          | 75          | +++++          | +++++          |
| 30          | +++++          | +++++          | 76          | +++++          | +++++          |
| 31          | +++++          | +++++          | 77          | +++++          | +++++          |
| 32          | +++++          | +++++          | 78          | -              | ++++           |
| 33          | +++++          | +++++          | 79          | -              | +++++          |
| 34          | +++++          | +++++          | 80          | -              | +++++          |
| 35          | +++++          | +++++          | 81          | -              | +++++          |
| 36          | +++++          | +++++          | 82          | -              | +++++          |
| 37          | +++++          | +++++          | 83          | +++++          | +++++          |
| 38          | +++++          | +++++          | 84          | -              | +++++          |
| 39          | +++++          | +++++          | 85          | -              | +++++          |
| 40          | +++++          | +++++          | 86          | -              | +++++          |
| 41          | +++++          | +++++          | 87          | -              | +++++          |
| 42          | ++++           | -              | 88          | -              | +++++          |
| 43          | +++++          | +++++          | 89          | -              | +++++          |
| 44          | +++++          | +++++          | 91          | -              | +++++          |
| 45          | +++++          | +++++          | 98          | -              | +++++          |
| 46          | +++++          | +++++          | 113         | -              | +++++          |
| 47          | +++++          | +++++          | 114         | -              | +++++          |
| 48          | +++++          | ++++           | 115         | -              | +++++          |
| 50          | -              | ++++           | 116         | -              | +++++          |
| 51          | ++++           | ++++           | 117         | -              | +++++          |
| 52          | ++++           | ++++           | 118         | -              | +++++          |
| 53          | ++++           | ++++           | 119         | -              | +++++          |
| 54          | ++++           | ++++           | 120         | -              | +++++          |
| 55          | ++++           | ++++           | 121         | -              | +++++          |
| 56          | +++++          | +++++          | 122         | -              | +++++          |
| 57          | -              | +++++          | 123         | -              | +++++          |
| 58          | +++++          | +++++          | 124         | -              | +++++          |
| 59          | -              | +++++          | 125         | +++++          | -              |
| 60          | +++++          | +++++          | 132         | -              | ++++           |
| 61          | -              | ++++           | 135         | -              | +++++          |
| 62          | -              | ++++           | 136         | +++++          | +++++          |
| 63          | +++++          | +++++          | 137         | +++++          | +++++          |
| 64          | ++++           | ++++           | 138         | +++++          | +++++          |
| 65          | +++++          | ++++           | 152         | -              | +++++          |
| 66          | ++++           | ++++           | 153         | +++++          | +++++          |
| 67          | +++++          | +++++          | 154         | -              | +++++          |

| Ejemplo No. | Ensayo 1 pIC50 | Ensayo 2 pIC50 | Ejemplo No. | Ensayo 1 pIC50 | Ensayo 2 pIC50 |
|-------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| 155         | -              | ++++           | 165         | -              | +++            |
| 156         | -              | ++++           | 166         | -              | ++++           |
| 157         | -              | ++++           | 168         | -              | ++++           |
| 158         | -              | ++++           | 170         | -              | +++++          |
| 159         | -              | ++++           | 171         | -              | ++++           |
| 160         | -              | +++            | 172         | -              | ++++           |
| 161         | -              | ++++           | 173         | -              | ++++           |
| 162         | -              | +++            | 174         | -              | ++++           |
| 163         | -              | +++            | 175         | -              | ++++           |
| 164         | -              | ++++           | 179         | -              | +++++          |

La actividad dada es denotada como el logaritmo decadal negativo de IC<sub>50</sub> (pIC<sub>50</sub>) como sigue:

- no probado
- +++ 4.0 ≤ pIC<sub>50</sub> < 5.0
- ++++: 5.0 ≤ pIC<sub>50</sub> < 6.0
- +++++: 6.0 ≤ pIC<sub>50</sub>

Ensayo 1: inhibición de Rho quinasa – ensayo como se describe en la solicitud de patente

Ensayo 2: inhibición de Rho quinasa – Ensayo de acuerdo con el siguiente protocolo – Ensayo de Caliper

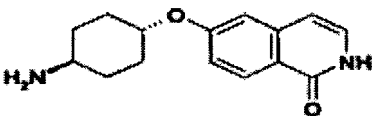
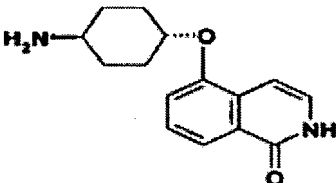
Los compuestos de la prueba fueron diluidos en las concentraciones apropiadas en buffer 1 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0.02 % (p/v) BSA, 0.01 % Pluronic F-68 and 3 % DMSO).

La enzima ROCK II fue diluida en una concentración de 100 ng/ml en buffer 2 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT y 0.02 % (p/v) BSA). El sustrato péptido y el ATP fueron diluidos en concentraciones de 3 μM y 120 μM, respectivamente, en el buffer 2. Dos μl de la solución de compuesto fue mezclada con 2 μl de enzima diluida en una placa de microtitulación de 384 cavidades para pequeños volúmenes (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Germany), y la reacción de kinasa fue iniciada por adición de 2 μl de solución que contenía sustrato péptido y ATP. Después de 60 minutos de incubación a 32 °C la reacción fue detenida por la adición de 20 μl de una solución que contenía 100 mM - Hepes - NaOH, pH 7.4, 0.015% (v/v) Brij-35, 45 mM EDTA and 0.227% reactivo de recubrimiento de partículas (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). La fosforización de sustrato péptido fué entonces detectada en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como está descrito por Pommereau et al (J. Biomol. Screening 2004, 9(5), 409-416). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión - 1.3 ps, voltaje ascendente - 1562 V, voltaje descendente -500 V, tiempo de prueba de la muestra 200 ms. Controles positivos (buffer 1 en vez del compuesto) y controles negativos (buffer 1 en vez del compuesto y buffer 2 en vez de ROCK II) en donde corren en paralelo en cada placa.

Productos químicos: El recombinante humano activo ROCK II (residuos 11-552 de recombinante humano ROCK II etiquetados N- terminal His 6-) fue comprado a Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. el sustrato péptido, fluorescencia - AKRRRLSSLRA-COO fue obtenido de JPT Peptide Technologies, Berlin, Alemania .

Adenosin-5 - trifosfato (ATP), suero de albúmina bovina (BSA), dimetil sulfoxido (DMSO), 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-etanesulafonica ácida (Hepes), el Brij-35, ditiotreito (IDTT) y Pluronic F -68 fueron comprados a Sigma-Aldrich Munich, Alemania. Tris (hidroximetil)- amino metano (Tris), clorida de magnesio, NaOH, 1M HCl y EDTA fueron obtenidos de Merck Biosciences Darmstadt, Alemania. Inhibidor de proteasa "Completo" provino de Roche Diagnostics Mannheim, Alemania

DE 2005 / 037 Comparación con la técnica anterior

|                                                                                                                        | wo 2007101242(s2- A)<br>DE2005/031                                                                                                                                                                | EP 1 541 559 A1 (Asahi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto                                                                                                              | <p>Compuesto 1</p>  <p>trans- 6- (4- Amino-<br/>ciclohexoxi)- 2H-<br/>isoquinolino- 1 –one</p> <p>Ejemplo 20</p> | <p>Compuesto 2</p>  <p>trans-5- (4-Amino- cicloexilo-<br/>oxi)- 2H- isoquinolina- 1-one</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cubierta por la reivindicación 1</li> <li>- Sin ejemplo</li> <li>- compuesto mas cercano a Ej 20 en WO20071012422</li> <li>- Diferencia estructural en la sustitución 5 – solo posición</li> </ul> |
| Inhibición de Rho quinasa<br>Valores determinados de IC <sub>50</sub> con el ensayo descrito abajo (ensayo de Caliper) | IC <sub>50</sub> : 0.030 µM<br>(10 veces más activo que el compuesto 2)                                                                                                                           | IC <sub>50</sub> : 0.280 µM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Determinación de inhibición de Rho -Quinasa (ensayo de Caliper)

La valores IC<sub>50</sub> de inhibición de Rho - Quinasa fueron determinados de acuerdo con el siguiente protocolo:

Los compuestos del ensayo fueron diluidos en concentraciones apropiadas en buffer 1 (25 mM tris HCl, pH 7.4, 5mM MgCl2, 2 mM DTT, 0.02% (p/v) BSA, 0.01% Pluronic F-68 y 3% DMSO). La encima ROCK II fue diluida a una concentración de 100 ng/ml en buffer 2 (25 mM Tris-HCl,p H 7.4, 5 mM MgCl2,2 mM DTT y 0.02 % (p/v)B SA). El sustrato péptido y el ATP fueron diluidos en concentraciones de 3 µM y 120 uM respectivamente, en el buffer 2. Dos µl de solución de compuesto fueron mezcladas con 2 ul de enzima diluida en una placa de microtitulación de 384 cavidades para pequeños volúmenes (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Germany), y la reacción de quinasa fue iniciada por adición de 2 µl de solución que contenía sustrato peptido y ATP. Después de 60 minutos de incubación a 32 °C la reacción fue detenida por la adición de 20 ul de una solución que contenía 100 mM - Hepes - NaOH, pH 7.4, 0.015% (v/v)Brij-35, 45 mM EDTA and 0.227% reactivo de recubrimiento de partículas (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton,MA), La fosforización de sustrato péptido fue entonces detectada en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como está descrito por Pommereau et al (J.Biomol. Screening 2004, 9(5), 409-416). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1.3 ps, voltaje ascendente - 1562 V, voltaje descendente -500 V, tiempo de prueba de la muestra 200

ms. Controles positivos (buffer 1 en vez del compuesto) y controles negativos (buffer 1 en vez del compuesto y buffer 2 en vez de ROCK II) en donde corren en paralelo en cada placa.

Productos químicos: El recombinante humano activo ROCK II humana (residuos 11-552 de recombinante humano ROCK II etiquetados N- terminal His 6-) fue comprado a Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. el sustrato péptido, fluorescencia -AKRRRLSSLRA-COO fue obtenido de JPT Peptide Technologies, Berlin, Alemania . Adenosin-5 - trifosfato (ATP), suero de albúmina bovina (BSA), dimetil sulfoxido (DMSO), 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-etanesulfónica ácida (Hepes), el Brij-35, ditiotreitito (IDTT) y Pluronic F -68 fueron comprados a Sigma-Aldrich Munich, Alemania. Tris (hidroximetil)- amino metano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, 1M HCl y EDTA fueron obtenidos de Merck Biosciences Darmstadt, Alemania. Inhibidor de proteasa "Completo" provino de Roche Diagnostics Mannheim, Alemania