

Bogotá D.C, 3 de noviembre de 2017

Doctor:
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad

Expediente	NC2016/0000092
Patente	DERIVADOS DE ISOQUINOLEINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.
Solicitante	LES LABORATOIRES SERVIER
Asunto	RESPUESTA OFICIO 11426

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, mayor de edad con domicilio en la ciudad de Bogotá, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.722.517 de Bogotá, abogada en ejercicio portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderada de **LES LABORATOIRES SERVIER**, conforme al poder que obra en el expediente, por medio del presente escrito y encontrándome dentro del término concedido, me dirijo a Usted para dar respuesta al oficio de la referencia.

I. RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS

1. Excepción de la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal(es) (a) - (d))

Considera el examinador que el objeto de las reivindicaciones 14 a 18 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486 de 2000. Por lo anterior las Reivindicaciones 14 a 18 han sido eliminadas de la solicitud.

2. Reivindicaciones (Art. 30 D486)

- Reivindicaciones 10 a 12**

El Examinador considera que las reivindicaciones 10 a 12 no son claras ni concisas porque no mencionan todas las etapas, condiciones o reactivos intervinientes en las reacciones de síntesis y menciona términos generales como “una base en un disolvente orgánico”.

Por favor encuentre adjunto un conjunto modificado de reivindicaciones en el cual se han agregado las condiciones de operación específicas para implementar el proceso de la reivindicación 10 (soportado en las páginas 14-15 de la especificación).

- Reivindicaciones 1 a 8**

El examinador considera que las reivindicaciones 1 a 8 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de X, Ri1, Ri2, Ri3, Ri4, Ri5, Ra1, Ra2, Ra3, Ra4 y Ra5 se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están divulgados en la forma de ejemplos de la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de los compuestos que han sido elaboradas o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Consideramos que la objeción realizada por el examinador en cuanto a la ejemplificación de las reivindicaciones 1 a 8 se encuentra infundada, ya que el Examinador parece no haber analizado correctamente los nombres IUPAC de los compuestos ejemplificados y por lo tanto ha omitido algunos ejemplos valiosos.

La lista de sustituyentes que el examinador considera como soportada por la descripción es claramente incompleta.

- Algunos ejemplos son divulgados con X representando -CH(OH)-, por ejemplo, en los compuestos P20, P21 and P127.
- En el conjunto de ejemplos, Ri1 representa un átomo de hidrogeno en los compuestos P1 a P16, P18 a P24, P34, P110 a P127, P141 y un grupo hidroxilo (o C=O en su forma equivalente de tautómero) en los otros ejemplos.
- En el conjunto de ejemplos, Ri2 representa un grupo metilo en los compuestos P49, P65, P68, P131, P134 a P136.
- En el conjunto de ejemplos, Ri3 representa:
 - un grupo metilo en los compuestos P50, P55, P66, P71, P74, P87, P96,
 - un grupo etilo en el compuesto P70,
 - Cl en los compuestos P81, P82.
- Ri2 y Ri3 representan átomos de hidrógeno en otros ejemplos.
- En el conjunto de ejemplos, Ri6, Ri7, Ri8 representan cada uno un átomo de hidrógeno y Ri8 = Cl en compuesto P141.
- En el conjunto de ejemplos, Ra1 y Ra5 representan átomos de hidrogeno o:
 - un grupo metilo (P2, P4, P7, P8, P43, P47, P52, P68, P74, P77, P87, P109, P118, P121),
 - un grupo etilo (P122),
 - un grupo hidroxilo (P126),
 - un grupo metoxi (P3, P7, P12, P14, P101 a P104, P119, P120, P124),
 - F (P5, P6, P8 1 P10, P14, P15, P17, P19, P20, P21, P24 a P30, P33, P35 a P38, P40 a P42, P44, P48 a P51, P53 a P60, P63, P65 a P67, P69, P70, P72, P73, P75, P76, P78 a P85, P88 a P95, P97 a P100, P102, P104 a P108, P125, P127 a P135, P137, P138, P140, P142),
 - Cl (P11, P18, P22, P23, P31, P32, P34, P46, P71, P136).
- Compuestos ejemplificados que comprenden ciclos formados por Ra1, Ra2 y los átomos de carbono que los portan:
 - tetrahidrofurano (P123),
 - 1,4-dioxano (P16, P61, P64),
 - tetrahidropirano (P45, P62, P96),
 - tetrahidro-2H-pirano-4-amina (P86),
 - 1-(tetrahidro-2H-pirano-4-il) metanamina (P139).
- Compuestos ejemplificados que comprenden ciclos formados por Ra2, Ra3 and los átomos de carbono que los portan:
 - ciclopentanamina (P4, P39, P44, P53, P58 a P60, P114, P115, P120),
 - N-ciclopentilglicinamida (P76, P79),
 - 1-metilciclopentanamina (P12, P117).
- En el conjunto de ejemplos, Ra2 o Ra4 pueden representar un átomo de hidrógeno o:
 - un grupo metilo (P29, P33, P36, P43, P105),
 - un grupo etilo (P80, P107),
 - un grupo metoxi (P42, P63, P65, P67, P72, P73, P109, P135, P137),
 - un grupo etoxi (P51),
 - -OC₄H₉ (P132),
 - F (P40, P46, P104).
- En el conjunto de ejemplos, Ra2 también puede representar:
 - un heterociclo que contiene nitrógeno que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (P91, P99),
 - un grupo -O-(CH₂)_m-NR'R'' (P133).
- En el conjunto de ejemplos, Ra4 también puede representar un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}) (P56, P57, P85, P88, P90, P100, P106).
- En el conjunto de ejemplos, Ra3 representa:
 - un átomo de hidrogeno (P56, P57, P88, P90, P91, P99, P100),
 - un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}) (P1 a P3, P5 a P11, P13 a P38, P40, P42, P43, P45 a P52, P54, P55, P61 a P74, P77, P78, P80 a P84, P92 a P98, P101 a P105, P107, P108 a P113, P116, P118, P119, P121 a P138, P140 a P142),
 - un heterociclo que contiene nitrógeno que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (P75),
 - un grupo metoxi (P85, P87, P89),

- un grupo metil (P106).

Teniendo en cuenta la gran cantidad de diversos ejemplos descritos en la especificación (142 compuestos), asumimos que la fórmula general es una generalización razonable de los ejemplos divulgados, como se ha demostrado por las listas de sustituyentes mencionados anteriormente.

Consideramos que con los argumentos expuestos es posible superar las objeciones presentadas por el Examinador.

II. ANEXOS

1. Nuevo capítulo de Reivindicaciones.

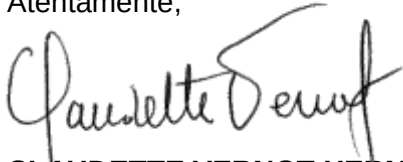
Bajo el número de radicado NC2017/0011385 se solicitó la Modificación de Reivindicaciones cancelando la correspondiente tasa, conforme a lo dispuesto en el Oficio No. 11426 de 2017.

2. Nuevo capítulo de Reivindicaciones en control de cambios en el que se evidencian los cambios realizados.

III. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Carrera 13A # 89 – 38 Oficina 539 de esta la ciudad de Bogotá y/o en el correo electrónico estrategia@estrategiajuridica.co

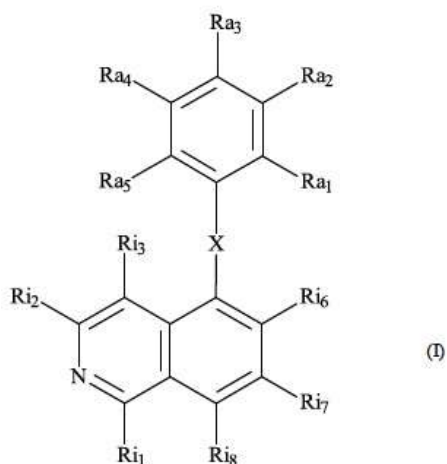
Atentamente,



CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá D.C.
T.P. No. 57.111 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

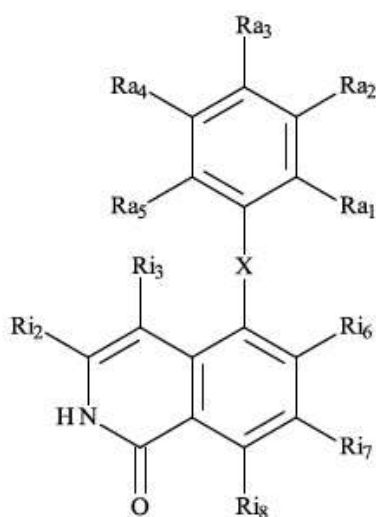
1. Compuesto de fórmula (I):



en el que:

- X representa un grupo -C(=O), -CH(OH)- o -CH₂-,
- R_{i1} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

entendiéndose que el compuesto de fórmula (I) para el que R_{i1} representa un grupo hidroxilo puede estar representado en la forma tautómera siguiente:



- R_{i2} y R_{i3}, pueden ser idénticos o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁ - C₆) o un átomo de halógeno,

- Ri_6 , Ri_7 y Ri_8 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- Ra_1 y Ra_5 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6) o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- Ra_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo -O-(CH₂)_m-NR'R'',
- Ra_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})
- Ra_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), o un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),
entendiéndose que:
 - Ra_1 , Ra_2 , Ra_3 , Ra_4 y Ra_5 no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno,
 - Ra_3 y Ra_4 no pueden representar simultáneamente un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),
 - Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un heterociclo que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, tetrahidropirano, tetrahydro-2H-piran-4-amina ó 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il) metanamina, y
 - Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo hidrógenocarbonado que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre ciclopentano, ciclopentanamina, N-ciclopentilglisinamida ó 1- metilciclopentanamina,
- m es un número entero cuyo valor está fijado en 1, 2 ó 3,
- R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno grupos -alquilo(C_1-C_6), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo que posee de 3 a 7 eslabones,
- R_{y1} representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), un grupo -CH₂- ciclohexilo o un grupo 3-metoxifenilo,
- R_{y2} representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- R_{y3} representa:

- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo $-C(=O)-CHR_{y_4}-NHR_{y_5}$ en donde R_{y_4} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) y R_{y_5} representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
 - un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_3), un grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,
- o R_{y_1} y R_{y_2} forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ciclopropano, ciclobutano o tetrahidropirano,
- o R_{y_2} y R_{y_3} forman junto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos respectivamente un grupo pirrolidina o piperidina,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque X representa un grupo $-C(=O)-$, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_{i_1} representa un grupo hidroxilo, entendiéndose que dicho compuesto puede estar representado en su forma tautómera, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_{i_2} , R_{i_6} , R_{i_7} y R_{i_8} representan cada uno un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_{a1} y R_{a5} representan cada uno un átomo de flúor, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

caracterizado porque Ra3 o Ra4 representan un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque:

- Ry1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ry2 representa un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ry3 representa un átomo de hidrógeno,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- X representa un grupo -C(=O)-,
- Ri1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- Ri2, Ri6, Ri7 y Ri8 representan cada uno un átomo de hidrógeno y Ri3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- Ra1 y Ra5, los cuales pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- Ra2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ra3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina, o un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3),
- Ra4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), entendiéndose que Ra3 y Ra4 no pueden representar simultáneamente un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), y que:
 - cuando Ra3 representa un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), Ra1 y Ra2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano, o
 - cuando Ra3 representa un átomo de hidrógeno, Ra1 y Ra2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydro-2H-piran-4- amina ó 1-(tetrahydro-2H-piran-

4-il)metanamina, o

- Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo ciclopentanamina ó 1-metilciclopentanamina,

- Ry_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), o un grupo -CH₂-ciclohexilo,

- Ry_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),

- Ry_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

9. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre:

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- [4-((1R)-1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

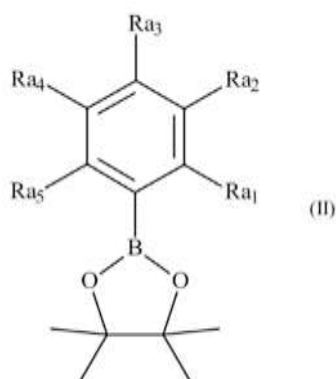
- 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 5-({5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2H)-ona así

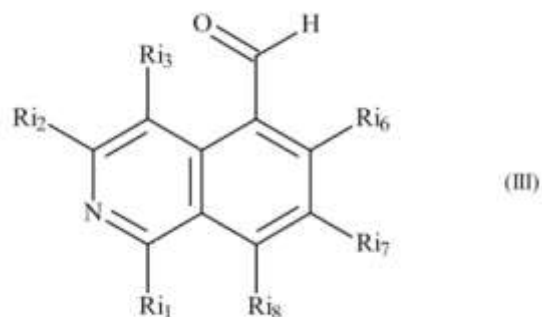
como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoi}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroxi)etil]amino}etil}benzoi)isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoi}-4-metilisoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{3-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoi}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{[(3R)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbonil}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-({8-[(1R)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il} carbonil)isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 5-[2,6-difluoro-4-(piperidin-2-il)benzoi]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(1-amino-2-ciclohexiletil)-2,6-difluorobenzoi]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{[4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il]carbonil}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

10. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ia), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -C(=O), caracterizado porque los compuestos de fórmula (Ia) se preparan a partir de un compuesto de fórmula (II):

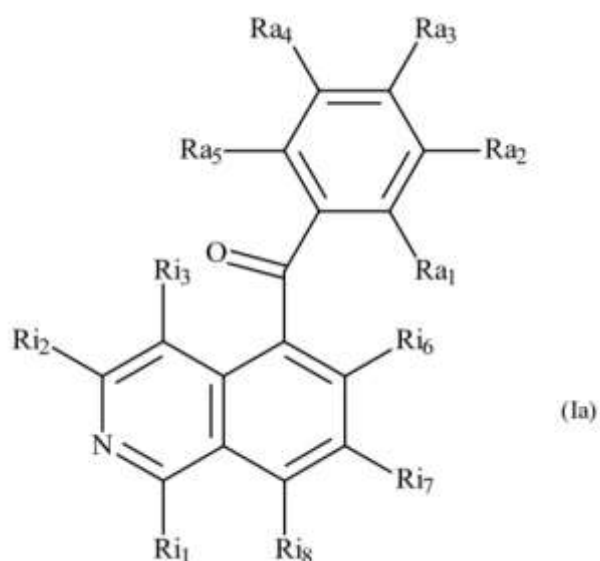


que se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III):

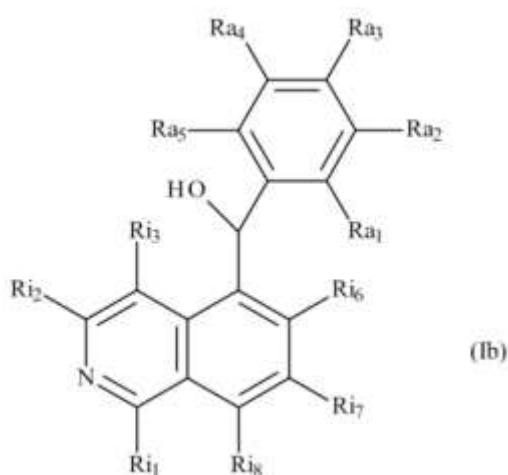


en presencia de un catalizador de rodio o de paladio, seleccionado de $[\text{Rh}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{acac})$ $(\text{coe})_2$ y el complejo tris (dibencilideno-acetona) dipaladio / cloroformo ($\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{-CHCl}_3$), de una fosfina seleccionada de tri-butilfosfina, 1,3-bis (difenilfosfino) propano y 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno y de una base seleccionada de carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de potasio en un disolvente orgánico seleccionado entre 1,4-dioxano, dimetoxietano y tolueno,

para producir el compuesto de fórmula (Ia):

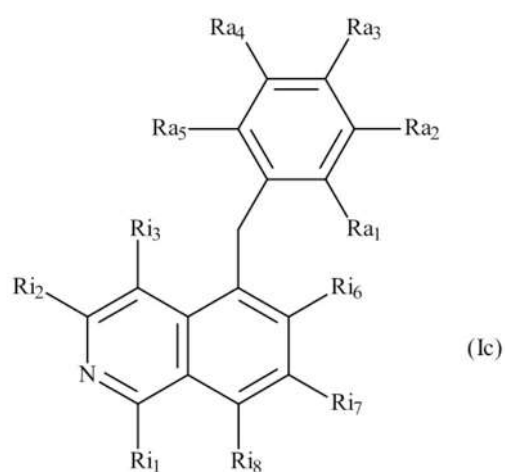


11. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ib), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH(OH)-:



caracterizado porque los compuestos de fórmulas (Ib) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ia) por una reacción de reducción en presencia de tetraborohidruro de sodio.

12. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ic), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH₂-

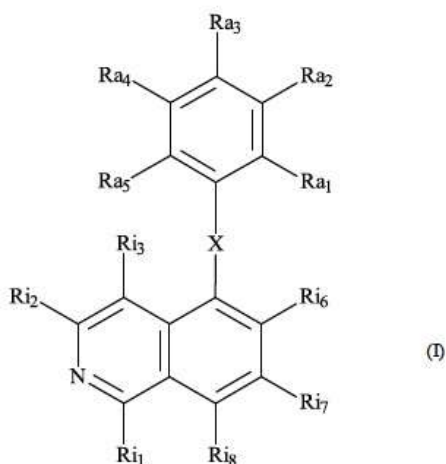


caracterizado porque los compuestos de fórmulas (Ic) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ib) por una reacción de reducción en presencia de ácido trifluoroacético y de trietilsilano.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

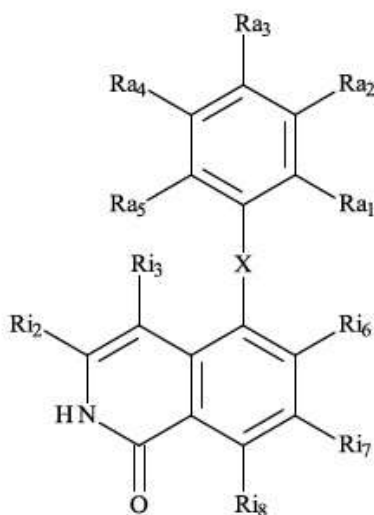
1. Compuesto de fórmula (I):



en el que:

- X representa un grupo -C(=O), -CH(OH)- o -CH₂-,
- Ri₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

entendiéndose que el compuesto de fórmula (I) para el que Ri₁ representa un grupo hidroxilo puede estar representado en la forma tautómera siguiente:



- Ri₂ y Ri₃, pueden ser idénticos o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁ - C₆) o un átomo de halógeno,

- Ri_6 , Ri_7 y Ri_8 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- Ra_1 y Ra_5 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6) o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- Ra_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo -O-(CH₂)_m-NR'R'',
- Ra_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})
- Ra_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), o un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),
entendiéndose que:

- Ra_1 , Ra_2 , Ra_3 , Ra_4 y Ra_5 no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno,
- Ra_3 y Ra_4 no pueden representar simultáneamente un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),
- Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un heterociclo que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tetrahidropirano, tetrahydro-2H-piran-4-amina ó 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il) metanamina, y
- Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo hidrógenocarbonado que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre ciclopentano, ciclopentanamina, N-ciclopentilglisinamida ó 1-metilciclopentanamina,

- m es un número entero cuyo valor está fijado en 1, 2 ó 3,
- R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno grupos -alquilo(C_1-C_6), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo que posee de 3 a 7 eslabones,

- R_{y1} representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), un grupo -CH₂-ciclohexilo o un grupo 3-metoxifenilo,
- R_{y2} representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- R_{y3} representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo $-C(=O)-CHR_{y4}-NHR_{y5}$ en donde R_{y4} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) y R_{y5} representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
 - un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_3), un grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,

o R_{y1} y R_{y2} forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ciclopropano, ciclobutano o tetrahidropirano,

o R_{y2} y R_{y3} forman junto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos respectivamente un grupo pirrolidina o piperidina,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque X representa un grupo $-C(=O)-$, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_{i1} representa un grupo hidroxilo, entendiéndose que dicho compuesto puede estar representado en su forma tautómera, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_{i2} , R_{i6} , R_{i7} y R_{i8} representan cada uno un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Ra1 y Ra5 representan cada uno un átomo de flúor, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque Ra3 o Ra4 representan un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque:

- Ry₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ry₂ representa un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ry₃ representa un átomo de hidrógeno,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- X representa un grupo -C(=O)-,
- Ri₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- Ri₂, Ri₆, Ri₇ y Ri₈ representan cada uno un átomo de hidrógeno y Ri₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- Ra₁ y Ra₅, los cuales pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- Ra₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ra₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina, o un grupo -CRy₁Ry₂NH(Ry₃),
- Ra₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo

-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), entendiéndose que Ra₃ y Ra₄ no pueden representar simultáneamente un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), y que:

- cuando Ra₃ representa un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), Ra₁ y Ra₂ pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano, o
 - cuando Ra₃ representa un átomo de hidrógeno, Ra₁ y Ra₂ pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydro-2H-piran-4- amina ó 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina, o
 - Ra₂ y Ra₃ pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo ciclopentanamina ó 1-metilciclopentanamina,
- Ry₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C₁-C₆), o un grupo -CH₂- ciclohexilo,
 - Ry₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
 - Ry₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

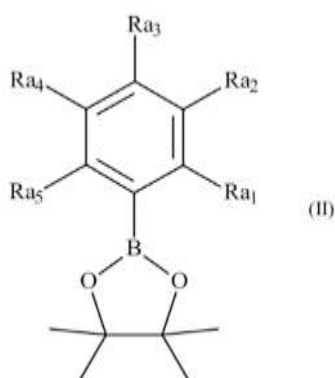
9. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre:

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-((1R)-1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

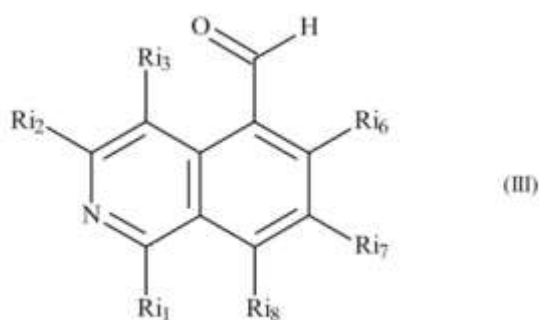
- {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-({5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{3-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[{(3R)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}carbonil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-({8-[(1R)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}carbonil)isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,

- 5-[2,6-difluoro-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(1-amino-2-ciclohexiletil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{[4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il]carbonil}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

10. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ia), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo $-C(=O)$, caracterizado porque los compuestos de fórmula (Ia) se preparan a partir de un compuesto de fórmula (II):

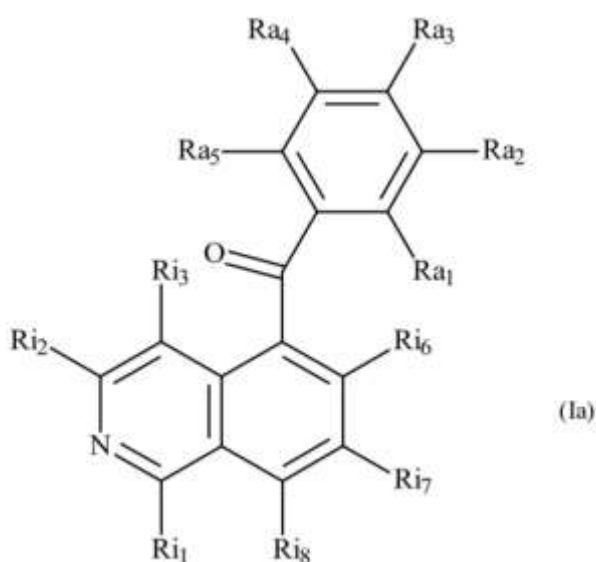


que se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III):

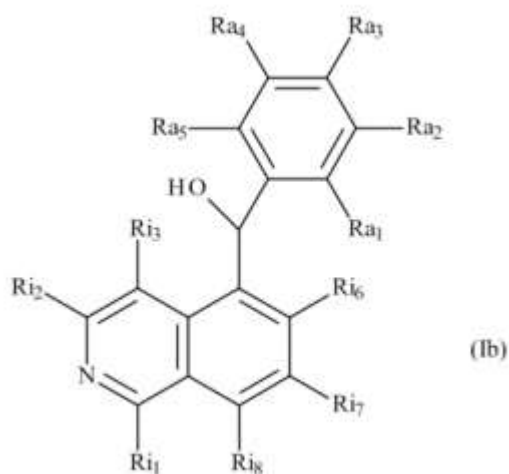


en presencia de un catalizador de rodio o de paladio, seleccionado de $[\text{Rh}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{acac}) (\text{coe})_2$ y el complejo tris (dibencilideno-acetona) dipaladio / cloroformo $(\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{-CHCl}_3)$, de una fosfina seleccionada de tri-butilfosfina, 1,3-bis (difenilfosfino) propano y 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno y de una base seleccionada de carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de potasio en un disolvente orgánico seleccionado entre 1,4-dioxano, dimetoxietano y tolueno,

para producir el compuesto de fórmula (Ia):

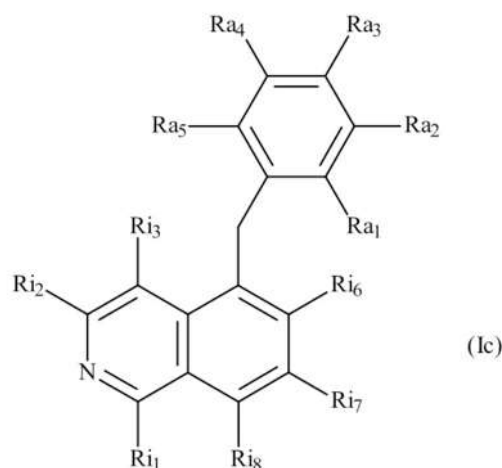


11. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ib), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo $-\text{CH}(\text{OH})-$:



caracterizado porque los compuestos de fórmulas (Ib) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ia) por una reacción de reducción en presencia de tetraborohidruro de sodio.

12. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ic), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH₂-



caracterizado porque los compuestos de fórmulas (Ic) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ib) por una reacción de reducción en presencia de ácido trifluoroacético y de trietilsilano.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

~~**14.** Composición farmacéutica según la reivindicación 13, útil para el tratamiento o la prevención de las patologías que resultan de la activación de la vía RhoA/ROCK y de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina.~~

~~**15.** Composición farmacéutica según la reivindicación 14, útil para el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial sistémica, de la hipertensión arterial pulmonar, de la~~

~~angina, del infarto de miocardio, de la restenosis post-angioplastia, del aneurisma aórtico, de la oclusión de las arterias periféricas, de la aterosclerosis, de la fibrosis cardíaca y de la insuficiencia cardíaca.~~

~~16.— Composición farmacéutica según la reivindicación 15, útil para el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial sistémica.~~

~~17.— Composición farmacéutica según la reivindicación 14, útil para el tratamiento o la prevención del glaucoma y de las patologías de la córnea.~~

~~18.— Composición farmacéutica según la reivindicación 14, útil para el tratamiento o la prevención de la disfunción eréctil, de las enfermedades pulmonares bronco-obstructivas, de la fibrosis intestinal post-radiación, de la esclerosis sistémica cutánea, de la fibrosis pulmonar asociada a la hipertensión arterial pulmonar, de las enfermedades hepáticas, de la fibrosis y la glomerulo-esclerosis renal, de la diabetes, de la hiperglucemia, de la resistencia a la insulina, de las nefropatías diabéticas inducidas o no por la hipertensión, de las enfermedades trombóticas, del vaso espasmo cerebral y de la isquemia cerebral resultante.~~