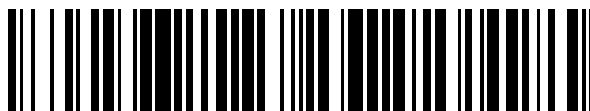


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 425**

51 Int. Cl.:  
**A61P 21/00** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08775322 .4**  
96 Fecha de presentación: **24.07.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2183027**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **COMPUESTOS ORGÁNICOS.**

30 Prioridad:  
**26.07.2007 EP 07113214**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.02.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**LIZOS, Dimitros;  
WEILER, Sven y  
STIEFL, Nikolaus Johannes**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 375 425 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

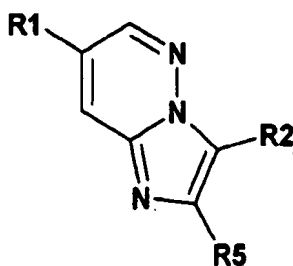
## DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos

5 Esta invención se relaciona con los compuestos orgánicos y sus usos como productos farmacéuticos, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias tales como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática; cáncer; enfermedades musculares tales como atrofas musculares y distrofias musculares, y trastornos del esqueleto sistémicos tales como osteoporosis.

Las imidazo[1,2-b]piridazinas como inhibidores de la quinasa para utilizar en el tratamiento de enfermedades tales como artritis, osteoporosis, COPD y degeneración muscular se conocen en el oficio previo de WO2007/038314.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



(I)

10

en forma libre o de sal o de solvato, en donde

R1 es un arilo o heterociclilo.

15 R1 que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos R3 independientemente seleccionados de: hidroxilo, carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, sulfonilamino, carbonilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halo, carboxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, benciloxi, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, aminosulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ciano, sulfonilo, sulfanilo, sulfóxido, arilo, heterociclilo, carboniloxi, amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, y además arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> y cicloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; y cuando R3 incluye dos grupos, tales grupos R3 pueden estar unidos juntos para formar un anillo el cual se fusiona con R1;

20 en donde R3 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, arilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, ciano, halo, sulfonilo, sulfanilo, sulfóxido, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) amino, hidroxilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>;

R2 es un arilo, heteroarilo, heteroarilo-arilo, heteroarilo-heterociclilo, arilo-heterociclilo, biarilo, heterociclilo-heterociclilo;

25 R2 que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos R4 independientemente seleccionados de arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, carboxi, carbonilo, ciano, sulfonamida, y (además) a partir del cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>; y cuando R4 incluye dos grupos, tales grupos R4 pueden estar unidos juntos para formar un anillo el cual se fusiona con R2;

30 en donde R4 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, arilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, ciano, halo, sulfonilo, sulfanilo, sulfóxido;

R5 es H o NH<sub>2</sub>.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

35 "Opcionalmente sustituido" como se utiliza en este documento significa que al grupo que se refiere puede ser no sustituido, o sustituido en una o dos o tres posiciones por una o cualquier combinación de los radicales enumerados a continuación.

"Halo" o "halógeno" como se utiliza en este documento indica un elemento que pertenece al grupo 17 (anteriormente grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, que puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" como se utiliza en este documento indica alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene uno a siete átomos de carbono y que puede ser sustituido por uno o más radicales.

5 "Ariilo", como se utiliza en este documento, representa ariilo o biarilo carbocíclico. Preferiblemente, indica un grupo aromático que tiene un anillo de 6- a 15- átomos de carbono. Este puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede ser sustituido por uno o más radicales. Ejemplos de grupos ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> incluyen pero no se limitan a fenilo, fenileno, bencenotriilo, indanilo, naftilo, naftileno, naftalenetriilo y antrileno.

10 "Heterocíclico", se refiere a un anillo heterocíclico de 4- a 14-miembros que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado.

15 Ejemplos de grupos heterocíclicos de 4- a 14- miembros incluyen pero no se limitan a furanilo, azetidilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirrolidinona-il, piridinoneil (por ejemplo 1H-piridin-2-onil), morfolinilo, triazinilo, oxazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianoil, indazolilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo, tienilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, benzimidazolilo o tetrahidronaf-tiridinilo. El grupo heterocíclico de 4- a 14-miembros puede ser no sustituido o sustituido.

"Heterocíclico" incluye grupos heteroarilo y heterocíclicoalquilo.

20 Heteroarilo es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 18 átomos en el anillo uno o más de los cuales son heteroátomos seleccionados de O, N o S. Preferiblemente existen uno o dos heteroátomos. Ariilo heterocíclico representa, por ejemplo: piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo. Ariilo heterocíclico también incluye tales radicales sustituidos.

25 Heterocíclicoalquilo representa un hidrocarburo mono-, di- o tricíclico que puede ser saturado o insaturado y que contiene uno o más, preferiblemente uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N o S. Preferiblemente contiene entre tres y 18 átomos en el anillo. El término heterocíclicoalquilo también tiene la intención de incluir grupos heterocíclicoalquilo en puente tal como 3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il y sistemas de anillo fusionados.

30 "Cíclicoalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" indica un anillo carbocíclico completamente saturado que tiene de 3 a 10 átomos en el anillo de carbono, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoil o ciclodecilo, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclooctilo.

"Haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" como se utiliza en este documento indica un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> como se definió anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno.

35 "Alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" como se utiliza en este documento indica un amino sustituido por uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> como se definió anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes.

"Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" como se utiliza en este documento indica un alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

40 Si R<sub>3</sub> incluye dos grupos, tales grupos R<sub>3</sub> pueden estar unidos juntos para formar un anillo el cual se fusiona con R<sub>1</sub>, entonces este anillo preferiblemente tiene de 3 a 10 átomos en el anillo seleccionado de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados de N, S y O.

45 "Cíclicoalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>" como se utiliza en este documento se refiere a un anillo carbocíclico, mono-, bi- o tri-cíclico parcialmente insaturado, con al menos un doble enlace, tal como ciclobutenilo, ciclopentenilo, por ejemplo ciclopenten-2- o -3-il, ciclohexenilo, por ejemplo ciclohexen-2- o -3-il, cicloheptenilo, por ejemplo ciclohepten-2-, -3- o -4-il, ciclooctenilo, ciclonoenilo o ciclodecenilo, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptenilo o biciclooctenilo, y puede ser no sustituido o sustituido.

Alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> como se utiliza en este documento indica una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que incluye dos a ocho átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono.

Cuando los números de desviación de los átomos de carbono se especifican en este documento, tal como C<sub>6</sub> o C<sub>4</sub>, las definiciones deben ser interpretadas de acuerdo con la definición anterior.

5 A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", o las variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se debería entender que implica la inclusión de un número entero indicado o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas. De manera alternativa, en otra modalidad de la invención, esta puede limitar los números enteros y las etapas a aquellas mencionadas específicamente, entonces que significa "que consiste de".

10 De acuerdo con la invención, en relación con la fórmula (I), los siguientes significados se prefieren independientemente, de forma colectiva o en cualquier combinación o sub-combinación:

(i) R1 es un grupo arilo o heteroarilo de 6-miembros, el cual es opcionalmente sustituido como se define anteriormente;

(ii) R1 es un fenilo o piridinilo, el cual es opcionalmente sustituido como se define anteriormente;

(iii) R1 es un fenilo opcionalmente sustituido;

15 (iv) R1 es un piridinilo opcionalmente sustituido;

(v) R2 es un grupo arilo o heteroarilo de 6-miembros, el cual es sustituido en la posición 3 por un grupo arilo o heteroarilo el cual es opcionalmente sustituido como se define anteriormente;

(vi) R2 es un fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido;

(vii) R2 es un heteroarilo-fenil opcionalmente sustituido;

20 (viii) R2 es un heteroarilo-piridinilo opcionalmente sustituido;

(ix) R2 es un fenilo-piridinilo opcionalmente sustituido;

(x) R5 es H.

"6-miembros" significa que tiene seis átomos que forman un anillo.

25 Los compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I incluyen aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrogenados tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos alifáticos monocarboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, ácidos hidroxil alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-cloro- benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxil aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-  
30 hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxil etanosulfónico, ácido (+) canfor-10-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I, por conocidos procedimientos formadores de sal. Los solvatos farmacéuticamente aceptables generalmente son hidratos.

40 Los compuestos de fórmula I que contienen ácido, por ejemplo grupos carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas bien conocidas en el oficio; dichas sales apropiadas incluyen sales de metales, en particular sales de metal alcalino o metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o farmacéuticamente aceptable aminas orgánicas o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxil-etil)morfolina, 1-(2-hidroxietil) pirrolidina, N-metil glutamina, piperazina, trietanol-amina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula I por conocidos procedimientos formadores de sal. Los compuestos de fórmula I que contienen ácido, por ejemplo grupos carboxilo, también pueden existir como zwitteriones con el centro de amonio cuaternario.

Los compuestos de fórmula I en forma libre se pueden convertir en forma de sal, y vice versa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contiene un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula I pueden ser recuperados de mezclas de reacción y se purifican de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo por cristalización fraccional o síntesis asimétrica a partir del sustituido asimétricamente en consecuencia, por ejemplo materiales iniciales, ópticamente activos.

Algunos compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto existen en formas isoméricas activas ópticamente individuales o como mezclas de estas, por ejemplo como mezclas racémicas. En casos donde los centros asimétricos adicionales existen, la presente invención también abarca ambos isómeros individuales ópticamente activos así como mezclas, por ejemplo mezclas diastereoméricas, de estos.

La invención incluye todas esas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver una de otra por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o; por síntesis estereoespecíficas o asimétricas. Dado que los compuestos de la invención están destinados al uso en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que cada uno preferiblemente se proporciona en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% de pureza y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% de pureza (% expresado en términos ponderales). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos de fórmula I farmacéuticamente aceptables marcados de forma isotópica, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos apropiados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno por ejemplo  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono por ejemplo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro por ejemplo  $^{36}\text{Cl}$ , flúor por ejemplo  $^{18}\text{F}$ , yodo por ejemplo  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno por ejemplo  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno por ejemplo  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , y azufre por ejemplo  $^{35}\text{S}$ .

Ciertos compuestos de fórmula I marcados de forma isotópica, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de tejido del sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) en particular son útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y rápidos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo incremento de los requisitos de dosificación reducida o vida media *in vivo*, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para el examen de ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos de fórmula I marcados de forma isotópica, generalmente pueden ser preparados por técnicas convencionales conocidas por aquellos de habilidad en el oficio o por procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos acompañantes utilizando un correspondiente reactivo marcado de forma isotópica en lugar del reactivo sin marcar, previamente utilizado.

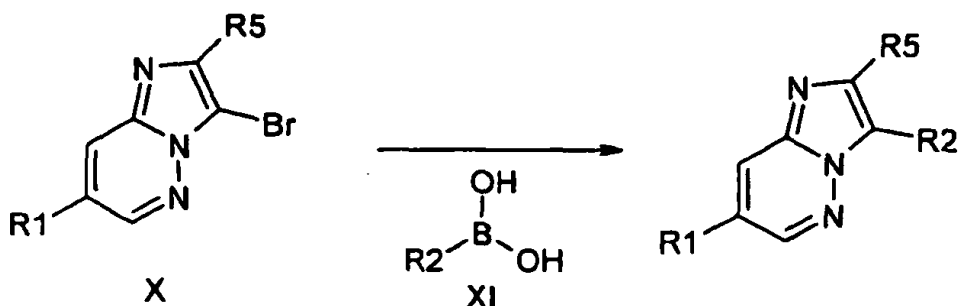
Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser sustituido de forma isotópica por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona o  $\text{d}_6$ -DMSO.

Los compuestos de la invención específicos especialmente preferidos son aquellos descritos a continuación en los Ejemplos, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I en forma libre o de sal o de solvato.

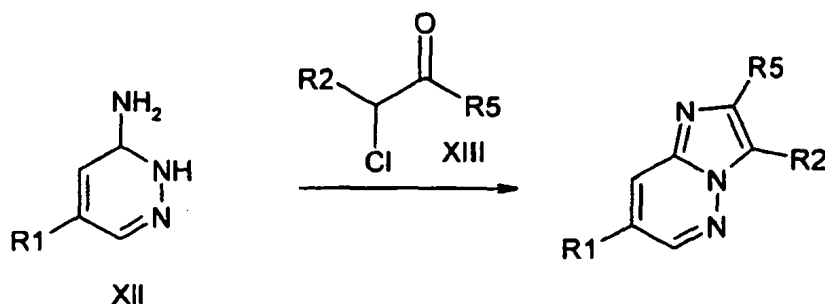
De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I que comprende la etapa de:

(i) reacción de un compuesto de fórmula X con un reactivo de acoplamiento Suzuki de fórmula XI:



bajo las condiciones de trabajo y acoplamiento de Suzuki. Las condiciones apropiadas incluyen, por ejemplo, un catalizador de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en un solvente apropiado; o

(ii) condensación de un compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XIII:



5

bajo las condiciones de reacción convenientes, por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$  en un solvente apropiado;

en donde R1, R2 y R5 son como se definen anteriormente. En cada caso, los grupos protectores pueden ser empleados y más tarde se retiran después de las reacciones;

10 y, si se desea, la conversión de un compuesto libre obtenible de la fórmula I, en una sal, una sal obtenible de un compuesto de la fórmula I en la forma libre o en una sal diferente, y/o la conversión un compuesto de la fórmula I en un compuesto de la fórmula I diferente.

Las reacciones tienen lugar preferiblemente de la siguiente manera:

Para una reacción, preferiblemente se emplean las condiciones de una reacción de Suzuki-Miyaura o de acoplamiento análogo.

15 La reacción dada con una variante del proceso a) preferiblemente se lleva a cabo bajo las condiciones de una reacción de Suzuki, preferiblemente en una mezcla de un solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida (DMF), un alcohol, tal como etanol, y/o acetonitrilo, y opcionalmente agua, en la presencia de un catalizador para el acoplamiento en cruz, especialmente un catalizador de metal noble, preferiblemente un catalizador de paladio, tal como complejo de paladio(II), por ejemplo (preferiblemente si Hal es cloro) bis(trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o carbonato de sodio, a una temperatura preferida en el rango de 80°C a 160°C; o de acuerdo con otro método preferido en un solvente de éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, y/o uno o más de los solventes solamente mencionados anteriormente, en la presencia de un catalizador para el acoplamiento en cruz, especialmente un catalizador de metal noble, preferiblemente un complejo de paladio (0), por ejemplo tris (dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) o (especialmente si Hal es yodo) tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), o de paladio dibencilidenoacetona como precursor, en la presencia de un ligando apropiado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-dimetoxi-bifenil (SPhos) o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (P1), y en la presencia de una base, por ejemplo como se menciona anteriormente o fosfato de potasio, y a una temperatura preferida en el rango de 80 a 150°C; si se requiere la conducción de la reacción en un vaso sellado (por ejemplo un reactor sellado) si el punto de ebullición de la mezcla de reacción se excede y

especialmente si (como es una modalidad preferida) el calentamiento se realiza por excitación de microondas. Cuando sea necesario, un catalizador adicional u otro se puede adicionar, por ejemplo (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>) Fe CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

La reacción bajo b) preferiblemente tiene lugar en un solvente habitual, tal como dimetilformamida o etanol, en la ausencia de la presencia de una base, tal como hidrógeno carbonato de sodio, a temperaturas elevadas por ejemplo en el rango de 50°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

### Grupos protectores

Si uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxí, amino, son o necesitan ser protegidos en un material inicial, por ejemplo en uno o más materiales iniciales, intermedios y eductos, puesto que no deben tomar parte en la reacción o perturbar la reacción, se trata de grupos que usualmente se utilizan en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados del ácido nucleico y azúcares. Los grupos protectores son tales grupos que no están ya presentes en los compuestos finales una vez ellos se retiran, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido utilizado en este documento, que son los grupos que se adicionan en cierta etapa intermedia y se retiran para obtener un compuesto final. Por ejemplo, el ter-butoxi si permanece en un compuesto de la fórmula I, es un sustituyente, mientras que si este se retira para obtener el compuesto final de la fórmula I, este es un grupo protector.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en los precursores y deberían proteger los grupos funcionales que preocupan, contra las reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, i.e. sin reacciones secundarias no deseadas, para la eliminación, por lo general mediante acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista lo sabe, o puede establecer fácilmente, que grupos protectores son apropiados con las reacciones mencionadas anteriormente y a continuación.

La protección de tales grupos funcionales mediante dichos grupos protectores, los grupos protectores por sí mismos, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Por ejemplo, un grupo ter-butoxicarbonilo protector amino puede ser retirado mediante acidólisis, por ejemplo con ácido trifluoroacético en la presencia de un solvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas preferidas en el rango de -10 a 50 °C.

### Conversiones y Reacciones Opcionales

Un compuesto de la fórmula I, se puede convertir en un compuesto de la fórmula I diferente, de acuerdo con procedimientos de reacción estándar.

Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula I en donde R2 es un arilo o heteroarilo, un sustituyente R4 = "halo" por ejemplo cloro o bromo, se puede convertir en un arilo o heteroarilo R4 (no sustituido o sustituido) mediante la reacción con un compuesto arilo o heteroarilo correspondiente que lleva un sustituyente -B(OR)<sub>2</sub> en donde R es hidroxilo (o alternativamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o las dos fracciones R juntas forman un (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido o hasta cuatro veces (por ejemplo metil)-sustituido) alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en puente), bajo condiciones de reacción análogas a aquellas mencionadas anteriormente para la reacción (i).

En un compuesto de la fórmula I, en la cual R1 es sustituido con R3 = alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, este grupo éster se puede convertir en R3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> aminocarbonilo (no sustituido o sustituido como se describe para un compuesto de la fórmula I), por ejemplo en la presencia de un solvente y la amina formadora (después del reemplazo de un nitrógeno unido al hidrógeno) el R3 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> aminocarbonilo no sustituido o sustituido, donde el solvente por ejemplo puede ser un alcohol, tal como metanol, preferiblemente en la presencia de una base, tal como una sal carbonato, por ejemplo carbonato de sodio, y preferiblemente a temperaturas elevadas, por ejemplo de 30 a 80 °C.

En un compuesto de la fórmula I, en la cual R1 es sustituido con R3 = alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, este grupo éster se puede convertir en R3 hidroximetilo en un solvente apropiado, por ejemplo diclorometano, en la presencia de un

hidruro complejo apropiado, tal como hidruro de diisobutilaluminio, a bajas temperaturas, por ejemplo en el rango de 0 a - 80 °C.

5 En un compuesto de la fórmula I, en la cual R1 es sustituido con R3 = alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, este grupo éster se puede convertir en carboxilo libre R3 por hidrólisis con una base apropiada, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, en un solvente apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano, agua y/o un alcohol, tal como metanol, a temperaturas especialmente en el rango de 0 a 50 °C.

10 En un compuesto de la fórmula I, en la cual R1 es sustituido con carboxilo, este grupo se puede convertir en alquiaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> (en la cual el alquilo es no sustituido o sustituido como se describe para los compuestos de la fórmula I) (es decir, a la amida correspondiente) por reacción en un solvente apropiado, por ejemplo acetonitrilo o diclorometano, en la presencia de una base de nitrógeno terciaria, por ejemplo trietilamina, a temperaturas preferidas entre 30°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo a aproximadamente 130 a 150°C. Como agente de acoplamiento para la síntesis de amida, es posible cualquier reactivo o mezcla de reactivos que active el grupo carboxilo *in situ*, por ejemplo benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato, 15  
1-hidroxibenzotriazol (DCC/HOBt); cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl); O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TPTU); O-benzotriazol-1-il)-N,N,N', N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU); (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio-hexafluorofosfato (PyBOP), O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato/hidroxibenzotriazol o 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (EDC/HOBt o EDC/HOAt) o HOAt solo, o con (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina. Para la revisión de algunos otros posibles agentes de acoplamiento, ver por ejemplo Klauser; Bodansky, Synthesis (1972), 453-463.

25 También en las etapas del proceso opcional, realizados "si se desea", los grupos funcionales de los compuestos iniciales que no deberían tomar parte en la reacción, pueden estar presentes en una forma desprotegida o pueden estar protegidos por ejemplo por uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente en "grupos protectores". Los grupos protectores luego se retiran total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos descritos allí.

30 Las sales de un compuesto de fórmula I, con un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida *per se*. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, por lo tanto pueden ser obtenidas mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales con bases se pueden obtener con una base o con un reactivo de intercambio catiónico apropiado.

Las sales usualmente se pueden convertir a compuestos libres, por ejemplo mediante el tratamiento con compuestos básicos apropiados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, o hidróxidos de metal alcalino, por lo general carbonato de potasio o hidróxido de sodio o mediante el tratamiento con compuestos ácidos apropiados, por ejemplo ácidos hidrogenados, tales como HCl o HBr.

35 Mezclas de isómeros constitucionales o de productos y sub-productos se pueden separar de acuerdo con procedimientos estándar, por ejemplo por distribución, cromatografía, cristalización selectiva o similares.

40 Mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, se pueden separar en sus correspondientes isómeros de una manera conocida *per se* por medio de métodos de separación apropiados. Las mezclas diastereoméricas, por ejemplo se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solventes, y procedimientos similares. Esta separación puede llevarse a cabo ya sea al nivel de un compuesto inicial o en un compuesto de fórmula I en sí. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo mediante la formación de sal con un ácido quiral de enantiómero puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

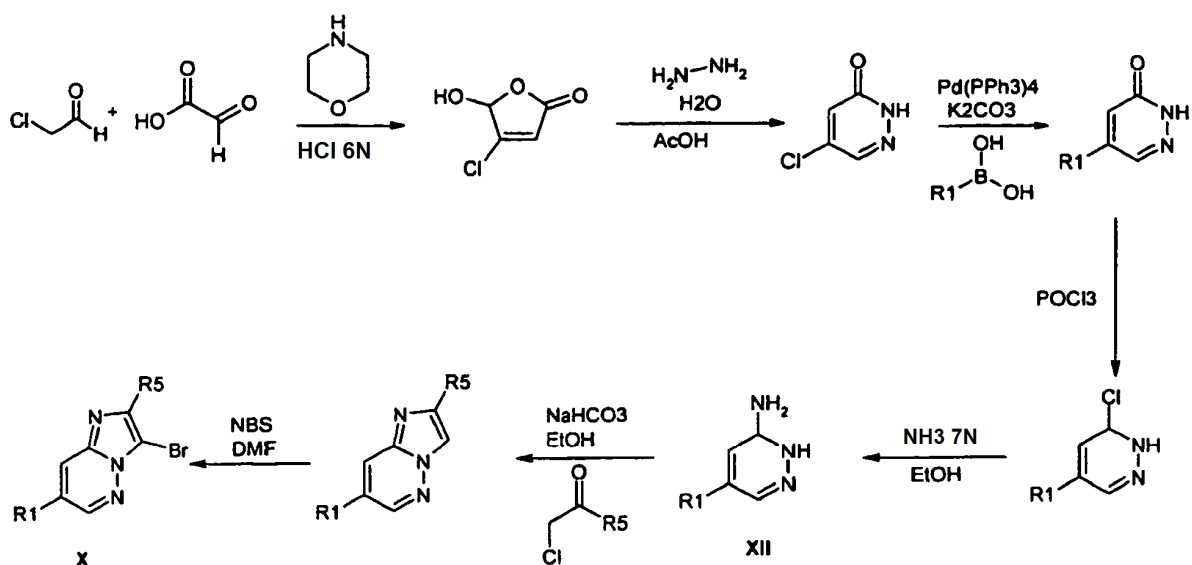
45 La invención por lo tanto también incluye un compuesto de la fórmula I en forma isoméricamente puro, o una sal y/o un solvato de estos, y sus usos etc.

Se debe enfatizar que, las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tomar lugar al nivel de intermedios apropiados (y por lo tanto son útiles en la preparación de los correspondientes materiales iniciales).

50 Se prefieren especialmente (también en el caso de preparación de los materiales iniciales descritos a continuación) las condiciones de reacción y reactivos según se describen en los ejemplos, o reacciones y condiciones análogas.

Los materiales iniciales X y XII por sí mismos, pueden ser preparados de acuerdo con la siguiente ruta de síntesis:





Los agentes de la invención actúan como inhibidores de quinasa similares a la activina ("ALK")-5. Al menos muchos de estos compuestos también actúan como inhibidores de ALK-4 también.

5 TGF- $\beta$ 1 es el miembro prototípico de una familia de citoquinas incluyendo los TGF- $\beta$ s, activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas óseas y sustancia inhibidora Mulleriana, que señalan a través de una familia de receptores de la treonina/serina quinasa de transmembrana única. Estos receptores se pueden dividir en dos clases, los receptores de tipo I o quinasa similar a la activina (ALK) y receptores de tipo II. Los receptores ALK se distinguen de los receptores de tipo II en los que los receptores ALK (a) carecen de la cola intracelular rica en serina/treonina, (b) poseen dominios de serina/treonina quinasa que son muy homólogos entre los receptores de tipo I, y (c) comparten una fracción de secuencia común llamada el dominio GS, que consiste de una región rica en residuos de glicina y serina. El dominio GS está en el extremo terminal amino del dominio de la quinasa intracelular y es crítico para la activación mediante el receptor de tipo II. Varios estudios han demostrado que la señalización de TGF- $\beta$  necesita ambos los receptores ALK y de tipo II. Específicamente, el receptor de tipo II fosforiliza el dominio GS del receptor de tipo I para TGF- $\beta$ , ALK5, en la presencia de TGF- $\beta$ . La ALK5, a su vez, fosforiliza las proteínas citoplásmicas smad2 y smad3 a dos serinas terminales carboxi. Las proteínas smad fosforiladas translocan en el núcleo y activan los genes que contribuyen a la producción de matriz extracelular. Por lo tanto, los compuestos preferidos de esta invención son selectivos en que inhiben el receptor de tipo I.

20 Las activinas transducen las señales de una manera similar a TGF- $\beta$ . Las activinas se unen a la serina/treonina quinasa, el receptor de activina de tipo II (ActRIIB), y los residuos de la serina/treonina hiper-fosforiliza el receptor activado de tipo II en la región GS de la ALK4. La ALK4 activada, a su vez fosforiliza Smad2 y Smad3. La consiguiente formación de un complejo hetero-Smad con la Smad4 produce la regulación inducida por la activina de la transcripción de genes.

25 La activación del eje de TGF- $\beta$  y la expansión de la matriz extracelular son contribuyentes tempranos y persistentes del desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular. Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. Además, TGF- $\beta$ 1 juega un papel en la formación de fibronectina y del inhibidor-1 del activador de plasminógeno, componentes de depósitos escleróticos, a través de la acción de fosforilación de smad3 por el receptor de TGF- $\beta$ 1 ALK5. Zhang Y., et al, Nature, 1998; 394(6696), 909-13; Usui T., et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998; 39(11),1981-9.

30 La fibrosis progresiva en el riñón y el sistema cardiovascular es la causa principal de sufrimiento y muerte y un contribuyente importante para el costo del cuidado de la salud. TGF- $\beta$ 1 ha sido implicado en muchos trastornos fibróticos renales. Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19),1286-92. TGF- $\beta$ 1 se eleva en glomerulonefritis aguda y crónica Yoshioka K., et al, Lab. Invest., 1993; 68(2),154-63, diabetic nephropathy Yamamoto, T., et al, 1993, PNAS 90, 1814-1818., allograft rejection, HIV nephropathy and angiotensin-induced nephropathy Border W.A., et al, N. Engl. 5 J. Med., 1994; 331 (19), 1286-92. En estas enfermedades los niveles de la expresión de TGF- $\beta$ 1 coincide con la producción de matriz extracelular. Tres líneas de evidencia sugieren una relación causal entre TGF- $\beta$ 1 y la producción de matriz. En primer lugar, los glomerulos normales, células mesangiales y células no-renales se pueden inducir para producir la proteína de la matriz extracelular e inhibir la actividad de la proteasa por TGF- $\beta$ 1 exógeno *in*

*in vitro*. En segundo lugar, los anticuerpos neutralizantes contra TGF- $\beta$ 1 pueden prevenir la acumulación de matriz extracelular en ratas nefríticas. En tercer lugar, ratones transgénicos TGF- $\beta$ 1 o la transfección *in vivo* del gen de TGF- $\beta$ 1 en riñones de rata normales produjo el rápido desarrollo de la glomerulosclerosis. Kopp J.B., et al, Lab. Invest., 1996; 74(6), 991-1003. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de TGF- $\beta$ 1 se indica como una intervención terapéutica en la enfermedad renal crónica.

TGF- $\beta$ 1 y sus receptores se incrementan en vasos sanguíneos lesionados y se indican en la formación de la neointima después de la angioplastia del balón Saltis J., et al, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23(3),193-200. Además TGF- $\beta$ 1 es un potente estimulador de la migración de la célula del músculo liso ("SMC") *in vitro* y la migración de SMC en la pared arterial es un factor de contribución en la patogénesis de aterosclerosis y restenosis. Además, en el análisis multivariable de los productos de la célula endotelial contra el colesterol total, ALK5 del receptor de TGF- $\beta$  se correlaciona con el colesterol total (P < 0.001) Blann A.D., et al, Atherosclerosis, 1996; 120(1-2), 221-6. Adicionalmente, SMC derivada de lesiones ateroscleróticas humanas tiene un incremento de la relación de ALK5/TGF- $\beta$ . Debido a la sobre expresión de TGF- $\beta$ 1 en lesiones vasculares fibroproliferativas, se les permite crecer células variantes del receptor-1 de una manera lenta, pero sin control, mientras que los componentes de la matriz extracelular se sobre producen McCaffrey T.A., et al, Jr., J. Clin. Invest., 1995; 96(6), 2667-75. TGF- $\beta$ 1 fue inmunolocalizado para macrófagos no espumosos en lesiones ateroscleróticas cuando se produce la síntesis de la matriz activa, sugiriendo que los macrófagos no espumosos pueden participar en la modulación de la expresión del gen de la matriz en la remodelación aterosclerótica vía un mecanismo dependiente de TGF- $\beta$ . Por lo tanto, la inhibición de la acción de TGF- $\beta$ 1 en ALK5 también se indica en la aterosclerosis y la restenosis.

La fibrosis hepática es el resultado de la respuesta de la curación de la herida desequilibrada a una lesión del hígado crónica provocada por un número de agentes, tal como virus de la hepatitis B y la hepatitis C, alcohol o fármacos, y enfermedades autoinmunes. En última instancia, la fibrosis hepática podría conducir a cirrosis y cáncer de hígado con peligro de muerte (ver artículo de revisión por Gressner et al (2006) J. Cell. Mol. Med. 2006, 10(1): 76-99).

Varias rutas de señalización celular se conocen por ser alteradas bajo lesión del hígado crónica. La señalización de TGF $\beta$ , sus receptores y proteínas de señalización de Smad asociadas son bien documentados por estar presentes en tipos de células involucradas en fibrogénesis. Se ha encontrado que los niveles de circulación de TGF $\beta$  se elevan en un número de modelos de animales de enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática. Los ratones transgénicos con sobre expresión de TGF $\beta$ 1 desarrollan la fibrosis en múltiples órganos incluyendo hígado, riñón, pulmones y corazón. Es aparente que una señalización de TGF $\beta$  elevada se involucra en todos los tipos de enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática. Esta noción además ha sido validada en varios estudios utilizando inhibidores de TGF $\beta$  en modelos de fibrosis. TGF $\beta$  media su señal por el enlace a dos receptores ser/thr quinasa, TGF $\beta$ 3RII y ALK5. La expresión de un TGF $\beta$ RII dominante negativo mostró efectos benéficos en un modelo de rata de fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina (ver Qi et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 2345-9 y Nakamura et al (2000) Hepatology 32: 247-55). La inhibición de la expresión de TGF $\beta$  utilizando un enfoque antisentido también redujo la fibrosis hepática inducida por la unión del ducto biliar (ver Arias et al (2003) BMC Gastroenterol. 3: 29). Recientemente, un inhibidor de la molécula pequeña de ALK5, GW6604, cuando se administra terapéuticamente a la rata, tuvo un efecto significativo en el tratamiento de fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina. Es muy notable que GW6604 evitó el 40% de la tasa de mortalidad e inhibió la deposición de la matriz extracelular en un 60%, una medida clave para la fibrosis. Es importante destacar, que no se observaron efectos secundarios evidentes durante las 3 semanas de tratamiento con GW6604 (ver De Gouville et al (2005) Br. J. Pharmacol. 145: 166-77). En conjunto estos estudios sugieren que la inhibición de la señalización de TGF $\beta$  podría ser un tratamiento efectivo para enfermedades fibróticas del hígado.

TGF- $\beta$ 1 también se indica en la reparación de heridas. Los anticuerpos neutralizantes para TGF- $\beta$ 1 han sido utilizados en un número de modelos para ilustrar que la inhibición de señalización de TGF- $\beta$  es beneficiosa para restaurar la función después de la lesión, mediante la limitación de la formación excesiva de cicatrices durante el proceso de curación. Por ejemplo, los anticuerpos neutralizantes para TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2 redujeron la formación de cicatrices y mejoraron la citoarquitectura de la neodermis por la reducción del número de monocitos y macrófagos así como la disminución de la fibronectina dérmica y deposición del colágeno en ratas Shah M., J. Cell. Sci., 1995,108, 985-1002. Además, los anticuerpos de TGF- $\beta$  también mejoran la cicatrización de heridas de la córnea en conejos Moller-Pedersen T., Curr. Eye Res., 1998,17, 736-747, y aceleraron la cicatrización de heridas de úlceras gástricas en la rata, Ernst H., Gut, 1996, 39, 172-175. Estos datos sugieren fuertemente que la limitación de la actividad de TGF- $\beta$  debería ser beneficiosa en muchos tejidos y sugieren que cualquier enfermedad con elevación crónica de TGF- $\beta$  se beneficiaría mediante la inhibición de las rutas de señalización de smad2 y smad3.

TGF- $\beta$  también se implica en adhesiones peritoneales Sand G.M., et al, Wound Repair Regeneration, 1999 Nov-Dec, 7(6), 504-510. Por lo tanto, los inhibidores de ALK5 deberían ser beneficiosos en la prevención de adhesiones fibróticas peritoneales y sub-dérmicas después de procedimientos quirúrgicos.

TGF- $\beta$  también se implica en el fotoenvejecimiento de la piel (ver Fisher GJ. Kang SW. Varani J. Bata-Csorgo Z. Wan YS. Data S. Voorhees J J., Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing, Archives of Dermatology, 138 (11):1462- 1470, 2002 Nov. and Schwartz E. Sapadin AN. Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady

state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin- modulation by 25 topical tretinoin", *Archives of Dermatological Research*, 290(3):137-144, 1998 Mar.)

5 La señalización de TGF- $\beta$  también se implica en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar (ver Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, Trembath RC., Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. *Circulation*. 2001 Aug 14;104(7):790-5. Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB., Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2006 Apr 28).

10 Los niveles de TGF- $\beta$ 1 se incrementan en modelos de animales de hipertensión pulmonar (Mata-Greenwood E, Meyrick B, Steinhorn RH, Fineman JR, Black SM. Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2003 Jul; 285(1):L209-21). Otros estudios han sugerido que derivados de TGF- $\beta$ 1 de la célula endotelial pulmonar pueden estimular el crecimiento de las células del músculo liso vascular pulmonar que pueden ser la base de la muscularización mejorada observada en la vasculatura pulmonar de individuos con hipertensión pulmonar (Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K, Cool CD, Norbert VF. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2006 Apr 14). Por lo tanto, la inhibición de la acción de TGF- $\beta$ 1 en ALK5 se indica como una intervención terapéutica en hipertensión pulmonar.

15 Adicionalmente, la señalización de TGF- $\beta$  dis-regulada también ha sido implicada en el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática. La activación de ALK5 produce la activación de SmadS y la modulación del procesamiento en cadena de la expresión de genes involucrada en el proceso fibrótico tal como inhibidor del activador del plasminógeno-1, pro-colágeno 3A1, y factor de crecimiento de tejido conectivo. Se ha demostrado que los niveles de TGF- $\beta$ 1 y sus mediadores pro-fibróticos del procesamiento en cadena favorecen la expresión en lavado broncoalveolar tomado de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática ((Hiwatari N, Shimura S, Yamauchi K, Nara M, Hida W, Shirato K. Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med*. 1997 Feb; 181 (2):285-95) y en modelos de animales de fibrosis pulmonar idiopática (Westergren-Thorsson G, Hemnas J, Samstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J. Clin. Invest*. 1993 Aug;92(2):632-7).

20 La sobre expresión transitoria del TGF- $\beta$ 1 activo en pulmones murino, utilizando transferencia del gen mediado del vector adenoviral, dio lugar a la fibrosis pulmonar progresiva en ratones de tipo salvaje, mientras que no se vio fibrosis en los pulmones de ratones carentes de Smad3 hasta 28 días después del desafío de TGF- $\beta$  (Khalil N, Parekh TV, O'Connor RN, Gold LI. Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis. *Exp. Lung. Res*. 2002 Apr-May;28(3):233-50. De esta manera, la inhibición de la activación del TGF- $\beta$ 1 de ALK5 también se indica para la fibrosis pulmonar.

TGF-beta 1 también se puede implicar en tumores y por lo tanto los agentes de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer gástrico, angiogénesis, metástasis, tumores, por ejemplo en el tratamiento y/o prevención de la progresión del tumor.

30 La señalización de la activina y sobre expresión de la activina está ligada a trastornos patológicos que involucran la acumulación de la matriz extracelular y la fibrosis (por ejemplo, Matsuse, T. et al., *Am. J. Respir Cell Mol. Biol*. 13:17-24 (1995); Inoue, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comn*. 205:441-448 (1994); Matsuse, T. et al., *Am. J. Pathol*. 148:707-713 (1996); De Bleser et al., *Hepatology* 26:905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., *J. Clin. Invest*. 100:639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114:550-558 (1998); Munz, B. et al., *EMBO J*. 18:5205-5215 (1999)), respuestas inflamatorias (por ejemplo, Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 25:60-68 (2001), cachexia or wasting (Matzuk M. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol*. 10:531-543 (1996); Cipriano, S. C. et al., *Endocrinology* 141:2319-2327 (2000)), enfermedades o respuestas patológicas en el sistema nervioso central (por ejemplo, Logan, A. et al., *Eur. J. Neurosci*. 11:2367-2374 (1999); Logan, A. et al., *Exp. Neurol*. 159:504-510 (1999); Masliah, E. et al., *Neurochem. Int*. 39:393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neural*. 58:174-187 (1999); John, G. R. et al., *Nat. Med*. 8:1115-1121 (2002)) y la hipertensión (por ejemplo, Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr Comp. Physiol*. 283: R757-767 (2002)). Los estudios han demostrado que TGF- $\beta$  y la activina pueden actuar sinérgicamente para inducir la producción de matriz extracelular (por ejemplo, Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114; 550-558 (1998)).

35 De ello, se desprende que la inhibición de la fosforilación de ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3, mediante los agentes de la invención puede ser útil para tratar y prevenir los trastornos que involucran estas rutas de señalización.

La señalización de la activina también se implica en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar. Por ejemplo, la expresión de la activina A en muestras de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar intersticial demostró una fuerte expresión de la activina A en epitelio metaplásico, células del músculo liso hiperplásico, células descamadas, y macrófagos alveolares. Las arterias pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar primaria o secundaria mostraron abundante activina A inmunoreactiva en células del músculo liso. Estos hallazgos sugieren un papel potencial para este factor de crecimiento, la activina A, en la patogénesis de la remodelación del tejido pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar (Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, Hosoi T, Oka T, Kida K, Fukayama M, Inoue S, Nagase T, Ouchi Y, Fukuchi Y. Expression of immunoreactive activin A protein in remodeling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1996 Mar;148(3):707-13). Un incremento en los fibroblastos y el tejido conectivo asociado es una característica de la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que la activina A modula la actividad del fibroblasto del pulmón humano (HFL1), en particular en relación con la proliferación y su diferenciación en miofibroblastos, por lo tanto la activina A tiene efectos potenciales en la proliferación de fibroblastos pulmonares y su diferenciación en los miofibroblastos, y puede contribuir a la remodelación estructural observada en la fibrosis pulmonar y la hipertensión (Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Nagase T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 Nov 12;228(2):391-6). La inducción de la fibrosis pulmonar mediada por el desafío con bleomicina en ratas produce la expresión inducida de la activina A, en macrófagos infiltrados en el pulmón, y fue detectada en fibroblastos acumulados en el área fibrótica. La administración de folistatina, un antagonista de la señalización de la activina para ratas tratadas con bleomicina, redujo significativamente el número de macrófagos y neutrófilos en el lavado broncoalveolar y redujo el contenido de proteína. La folistatina redujo notablemente el número de células infiltrantes, mejoró la destrucción de la arquitectura pulmonar, y atenuó la fibrosis pulmonar (Aoki F, Kurabayashi M, Hasegawa Y, Kojima I. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 Sep 15;172(6):713-20).

Por lo tanto, la inhibición de la señalización de la activina vía inhibición de ALK4, también puede ser beneficiosa para el tratamiento de la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar.

Recientemente se ha demostrado que la reducción en la señalización de TGF- $\beta$ , a través de su Smad3 efectora, mejora las propiedades mecánicas y la concentración mineral de la matriz ósea, así como la masa ósea, lo que permite que el hueso sea más resistente a la fractura. Estos resultados sugieren que la reducción de la señalización de TGF- $\beta$  podría ser considerada como una diana terapéutica para tratar trastornos óseos. (Balooch G, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005 Dec 27;102(52):18813-8). Por lo tanto, la inhibición de la activación de TGF- $\beta$ 1 de ALK5 también se indica para incrementar la fuerza de la densidad mineral y el contenido de hueso y puede ser utilizada para tratar una amplia variedad de condiciones, incluyendo por ejemplo, osteopenia, osteoporosis, fracturas y otros trastornos en los cuales una baja densidad mineral del hueso es un sello distintivo de la enfermedad.

Teniendo en cuenta la inhibición de los receptores de ALK-5 y/o ALK-4, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por los receptores de ALK-5 y/o ALK-4. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Por lo tanto de acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona el uso de agentes de la invención en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición mediada por la inhibición de ALK-5 o inhibición de ALK-4.

Las enfermedades o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5 o inhibición de ALK-4 incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por la hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal que resulta de las complicaciones de exposición al fármaco, nefropatía asociada con el VIH, necropatía del trasplante, fibrosis hepática debido a todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a las infecciones, hepatitis inducida por el alcohol, trastornos de las vías biliares, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a infecciones o agentes tóxicos, fibrosis cardiaca post-infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, restenosis, aterosclerosis, cicatrices oculares, cicatrices en la córnea, vitreoretinopatía proliferativa, cicatrices hipertróficas o excesivas o formación de queloides en la dermis que ocurren durante la cicatrización de heridas como resultado de heridas quirúrgicas o por trauma, adhesión subdérmica y peritoneal, escleroderma, fibrosclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, úlceras, deterioro de la función neurológica, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de la metástasis tumoral, fibrosis inducida por la radiación, trombosis, y afecciones óseas tales como osteopenia y osteoporosis, que se asocian con el incremento de la resorción o depleción del calcio o en el cual la estimulación de la formación de huesos y fijación del calcio en el hueso, es deseable.

Las enfermedades o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5, en particular incluyen enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, cicatrización de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar,

5 úlceras (incluyendo úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras duodenales), trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, alteración de la función neurológica, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adherencias peritoneales y sub-cutáneas, cualquier enfermedad en donde la fibrosis es un componente principal, incluyendo, pero no limitando a fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, por ejemplo, virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), hepatitis inducida por el alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función anormal de los huesos, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

10 Las enfermedades obstructivas e inflamatorias de las vías respiratorias para las cuales la presente invención es aplicable incluyen asma de cualquier tipo o génesis incluyendo ambas asma intrínseca (no-alérgica) y asma extrínseca (alérgica). También se debe entender que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, con síntomas de sibilancia y diagnosticados o diagnosticables como "niños con sibilancia", una categoría de paciente establecido de preocupación médica importante y ahora a menudo identificados como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para conveniencia esta condición asmática particular se conoce como "síndrome de niños con sibilancia"). La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada por la reducción de la frecuencia o severidad del ataque sintomático, por ejemplo de ataque broncoconstrictor o asmático agudo, mejora en la función pulmonar o mejora de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Además se puede evidenciar por la reducción de la necesidad de otra, terapia sintomática, i.e. terapia o la intención de restringir o abortar un ataque sintomático cuando este se produce, por ejemplo anti-inflamatorios (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatadores. El beneficio profiláctico en asma en particular puede ser aparente en sujetos propensos a "morning dipping". "Morning dipping" es un reconocido síndrome asmático, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque asmático, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, i.e. en un momento normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia para el asma sintomática, administrada previamente.

25 Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias y condiciones para las cuales la presente invención es aplicable incluyen síndrome de dificultad respiratoria agua/adultos (ARDS), enfermedad de las vías respiratorias o pulmonar obstructiva crónica (COPD o COAD), incluyendo bronquitis crónica, o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia a otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalada. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis agua, araquídica, catarral, suedomembranosa, crónica o fitinoide. Además las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias para las cuales la presente invención es aplicable incluyen pneumoconiosis (una enfermedad de los pulmones inflamatoria, comúnmente ocupacional, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o agua, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Preferiblemente la enfermedad o condición mediada por la inhibición de ALK-5 o inhibición de ALK-4 es la hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, enfermedades musculares, cáncer u osteoporosis.

40 La hipertensión pulmonar que se trata de acuerdo con la invención incluye hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar pre capilar; hipertensión pulmonar arterial (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de la clase I a IV funcional; y hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constructiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección del virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a la altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

45 La hipertensión pulmonar que se trata de acuerdo con la invención es la hipertensión pulmonar más particularmente asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a la altura, enfermedad pulmonar neonatal y displasia capilar alveolar, pero especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La fibrosis pulmonar incluye fibrosis pulmonar idiopática en particular.

Los compuestos de la presente también se puede utilizar para tratar enfermedades musculares incluyendo atrofas musculares (por ejemplo inactividad), distrofias musculares (por ejemplo Distrofia Muscular de Duchenne, Distrofia Muscular de Becker, Distrofia Muscular Limb-Girdle, Distrofia Muscular Facioscapulohumeral), sarcopenia y caquexia.

5 El tratamiento de enfermedades musculares tales como atrofas musculares y distrofias es una necesidad médica no satisfecha en gran medida. Existen solo pocos compuestos aprobados para el uso en una variedad de trastornos musculares, principalmente en el área de caquexia o desgaste muscular por VIH e inducida por el cáncer, y unos pocos fármacos se utilizan al margen de las especificaciones para estas indicaciones. Además, la mayoría de estos fármacos solo se refieren a la pérdida de peso y no afectan específicamente la función y el crecimiento muscular.  
10 Existe por lo menos una necesidad para terapias efectivas para tratar impedimentos funcionales asociados con enfermedades musculares relacionadas con la caquexia (por ejemplo en cáncer, VIH y COPD), atrofia por inactividad, sarcopenia y distrofia.

15 La miostatina, un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), es un regulador negativo clave de masa del músculo esquelético. En ganado de doble músculo y en un cuerpo humano con hipertrofia del músculo esquelético, diferentes mutaciones en el gen de la miostatina fueron detectadas (McPherron et al (1997) Nature 387:83-90; Schuelke et al (2004) N. Engl. J. Med. 350:2682-2688). El papel importante de la miostatina para los trastornos y el crecimiento del músculo esquelético, se confirmó en una amplia variedad de estudios *in vivo* e *in vitro*. Por ejemplo, la sobre expresión específica del músculo de la miostatina en ratones causa pérdida de masa muscular (Reisz-Porszasz et al (2003) AJP- Endo. 285:876-888), mientras que los ratones carentes de miostatina han incrementado la masa del músculo esquelético y redujeron la grasa corporal (Lin et al (2002) Biochem. Biophys. Res.Comm.291: 701-706). De acuerdo con la administración sistémica de la miostatina se induce la caquexia (Zimmers et al (2002) Science 296:1486-1488), mientras que la inhibición de la miostatina, por ejemplo, mediante el anticuerpo neutralizante de la miostatina JA16 incrementa la fuerza y masa muscular en ratones mdx distróficos y de tipo salvaje (Bogdanovich et al (2002) Nature 420: 418-421.2002; Wagner et al (2002) Ann. Neurol. 52:832-836; Wolfman et al (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. 100(26): 15842-15846). Además, se han observado niveles de miostatina elevados en ambas atrofas musculares experimentales y clínicas tales como en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), cáncer o cirrosis hepática así como en sarcopenia de la vejez y bajo tratamiento con glucocorticoides (Ma et al (2003) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 285 E363-371; Gonzales-Cadavid et al (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 14938-14943; ver también Reisz-Porszasz et al (2003) AJP- Endo. 285:876-888 and Jespersen et al (2006) Scand. J. Med. Sci. Sports. 16: 74-82). Estos hallazgos muestran el alto potencial de los inhibidores de la miostatina como tratamientos para distrofias y atrofas musculares.  
20  
25  
30

El modo de acción de la miostatina está aún bajo investigación. Es relativamente bien establecido que las señales de miostatina a través de Smad2/3 (Lee S. J. (2004) Ann. Rev. Dev. Biol. 20: 61-86). Además, se ha demostrado que la miostatina madura actúa vía receptores de activina tipo IIb y de quinasa similar al receptor de la activina (ALK) en adipocitos (Rebbarpragada et al (2003) Mol. Cell. Biol. 23: 7230-7242). Sin embargo, los hallazgos respectivos en células del músculo esquelético no se describen. Se cree que la miostatina inhibe la diferenciación y causa atrofia vía la señalización de ALK. Además, la inhibición de la señalización de ALK promueve la diferenciación de skMC y causa la hipertrofia de skMC.  
35

La osteoporosis es un trastorno del esqueleto sistémico caracterizado por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente incremento en la fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas. El síndrome osteoporótico es multifacético, que abarca los trastornos primarios tales como osteoporosis postmenopáusica o relacionada con la edad, y condiciones secundarias que acompañan los estados de la enfermedad o medicamentos. Las propiedades mecánicas y la composición de la matriz ósea, junto con la masa ósea y la arquitectura, son determinantes críticos de una capacidad del hueso para resistir la fractura.  
40

45 Por lo tanto en otro aspecto, la invención incluye un agente de la invención para utilizar como un producto farmacéutico.

En incluso otro aspecto, la invención incluye el uso de compuestos de la invención para la fabricación de medicamentos para prevenir o tratar afecciones óseas que se asocian con el incremento de la resorción o depleción del calcio o en los cuales la estimulación de la formación de huesos y fijación del calcio en el hueso es deseable, en los que una cantidad efectiva de un agente de la invención, o un éster farmacéuticamente aceptable y - escindible, o sal de adición de ácido de estos se administra a un paciente con necesidad de dicho tratamiento, especialmente de una cantidad efectiva en dicho tratamiento.  
50

En incluso otro aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica para prevenir o tratar afecciones óseas que se asocian con el incremento de la resorción o depleción del calcio o en la cual la estimulación de la formación de huesos y fijación del calcio en el hueso es deseable, que comprende un agente de la invención, o un éster farmacéuticamente -aceptable y - escindible, o sal de adición de ácido de este, en mezcla con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.  
55

En incluso otro aspecto, la invención incluye el uso de un agente de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección ósea, y un compuesto de la fórmula I para utilizar en dicho tratamiento.

5 En este documento, los compuestos de los Ejemplos a continuación por lo general tienen valores de IC<sub>50</sub> por debajo de 1 μM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 6, 8, 10, 14, 18, 20, 24, 34 y 59 tienen valores de IC<sub>50</sub> de 0.083, 0.139, 0.024, 0.028, 0.042, 0.047, 0.203, 0.083, 0.141, 0.236 μM respectivamente.

10 La actividad de la quinasa de ALK5 se evalúa mediante la medición de la incorporación de fosfato radiomarcado [<sup>33</sup>P] en el sustrato genérico, caseína. El dominio de la quinasa de ALK5 humana (aminoácidos 200-503) se fusiona a una tag histidina N-terminal. La actividad de la quinasa de ALK5 se vuelve constitutiva a través de la mutación puntual en el aminoácido 204 (modificación treonina a aspartato, ALK5 T204D) y la construcción de la quinasa está diseñada para ser expresada a partir de una construcción de la expresión del baculovirus en células de insecto. La proteína ALK5 T204D etiquetada con histidina purificada, expresada recombinantemente se disuelve a 5.4 mg/ml en Tris-HCl 50 mM pH 8.0, NaCl 150 mM, DTT 5 mM. ALK5 T204D se disuelve a 2.5 mg/ml en solución reguladora de ensayo (Solución reguladora de ensayo: Tris-HCl 20 mM pH 7.4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM) en el día de uso.

15 Los compuestos de prueba y compuestos referencia se disuelven en solución reguladora de ensayo sin DTT que contiene 5% (v/v) de DMSO. Las soluciones stock de los compuestos de prueba y referencia se diluyen en solución reguladora de ensayo con DTT (1.25 mM) que contiene 4.5% (v/v) de DMSO. 10 μl del compuesto de prueba y referencia se adicionaron a los correspondientes pozos de placa de fondo de U de 96 pozos. La actividad enzimática total se determina mediante la medición de la actividad de ALK5 T204D en la ausencia de los compuestos referencia del inhibidor de quinasa ALK5. El enlace no-específico (NSB) se determina mediante la medición de la actividad de ALK5T204D en la presencia de los compuestos referencia del inhibidor de quinasa ALK5. 10 μl de solución stock de caseína desfosforilada (la caseína desfosforilada se disuelve en ddH<sub>2</sub>O a 20 mg/ml) se adicionan por pozo (concentración del ensayo final 200 μg/pozo). Se adicionan 20 ml de ALK5 T204D (solución 2.5 μg/ml) por pozo (concentración del ensayo final 50 ng/pozo). Las placas se dejan incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos.

20 10 μl de mezcla de ATP se adicionan al pozo para iniciar la reacción (concentración del ensayo final ATP 0.66 nM [<sup>33</sup>P]/ATP sin marcar 1 μM /pozo). La mezcla de ATP se prepara de la siguiente manera, ATP sin marcar (3 mM) se disuelve en ddH<sub>2</sub>O y se ajusta el pH a 7.4. La concentración stock de ATP [<sup>33</sup>P] es 10 μCi/ml. El volumen correspondiente de ATP [<sup>33</sup>P] se adiciona a la solución de ATP sin marcar de tal manera que la concentración del ensayo final por pozo es 0.1 μCi. Después de la adición de la mezcla de ATP, las placas se incuban a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción de la quinasa se termina por la adición de 50 μL de Solución Reguladora de Parada (Tris-HCl 20 mM pH 7.4, EDTA 10 mM).

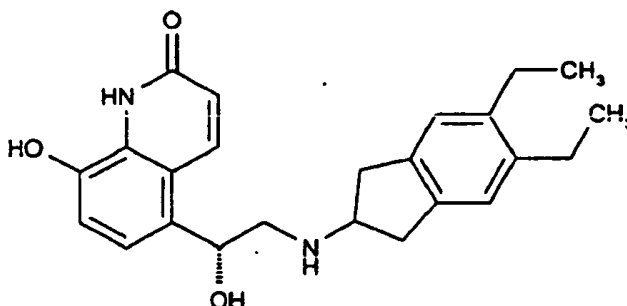
30 75 μl/pozo a partir de la reacción placa se transfieren a una placa Multiscreen-IP (las placas MultiScreen-IP se preparan mediante la adición de 50 μL de etanol al 70% (v/v) por pozo y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente. El etanol se retira mediante la aspiración vía una unidad Manifold de Vacío MultiScreen HTS (Millipore, Cat no: MSVMHT500). Las placas se lavan dos veces mediante la adición de 200 μl/pozo de ddH<sub>2</sub>O). La placa MultiScreen-IP se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir el enlace de la caseína a la placa. Las placas MultiScreen-IP se lavan tres veces mediante la adición de 200μl/pozo de solución de ácido fosfórico 100mM y la junta se retira cuidadosamente de la parte posterior de la placa MultiScreen-IP y la placa se seca en el horno durante 30 minutos. La placa MultiScreen-IP se sella en la parte posterior, se adicionan 50 μL de Microscint™20, a continuación las placas se sellan en la parte superior y la caseína radiomarcada se detecta y cuantifica en un lector de placa TopCount™ utilizando el protocolo de centelleo de <sup>33</sup>P.

35 Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para utilizar en combinación con otras sustancias farmacéuticas tales como sustancias farmacéuticas anti-inflamatorias, broncodilatadores, antihistamínicos, descongestionantes o anti-tusivas, en particular en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias, tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación necesaria o potenciales efectos secundarios de tales fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con una o más otras sustancias farmacéuticas en una composición fija del producto farmacéutico o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después del otra(s) sustancia(s) farmacéutica(s).

40 Tales fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o mometasona furoato, o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 [Novartis] (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101). WO03/35668, WO03/48181, WO03/62259, WO03/64445, WO03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor de glucocorticoide no-esteroidal, tales como aquellos descritos en DE 10261874, WO00/00531, WO02/10143, WO03/82280, WO03/82787, WO03/86294, WO03/104195, WO03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 y WO 05/05452; antagonistas de LTB4 tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 etanolamida, LY 293111, LY

255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y aquellos descritos en US 5451700 y WO 04/108720; antagonistas de LTD4 tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolate, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; Agonistas del receptor de la dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirola y 4-hidroxi-7-[2-[[[2-[(2-feniletoksi)- propil]sulfonilo]etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y las sales farmacéuticamente aceptables de estos (siendo el clorhidrato Viozan® - AstraZeneca); PDE4 inhibidores tales como cilomilast (Ariflo® laxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO04/000814, WO04/000839 y WO04/005258 (Merck), WO04018450, WO04/018451, WO04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 041045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345 así como aquellos descritos en WO 98/18796 y WO 03/39544. Los agonistas de A2a tales como aquellos descritos en EP409595A2, EP1052264, EP1241176, WO94/17090, WO96/02543, WO96/02553, WO98/28319, WO99/24449, WO99/24450, WO99124451, WO99/38877, WO99/41267, WO99/67263, WO99/67264, WO99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00178774, WO 01/23399, WO 01127130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO01/94368, WO02/00676, WO02/22630, WO02/96462, WO03/086408, WO04/039762, WO04/039766, WO04/045618 y WO04/046083; y antagonistas de A2b tales como aquellos descritos en WO02/42298 y WO03/042214.

Tales fármacos broncodilatadores incluyen agonistas del beta-2 adrenoceptor. Los apropiados agonistas del beta-2 adrenoceptor incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol, GSK159797 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de WO 0075114, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de estos, especialmente un compuesto de fórmula



y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de WO 04/16601 o de fórmula I de WO 04/087142. Otros apropiados agonistas  $\beta$ -2-adrenoreceptor incluyen compuestos, tales como aquellos descritos en y también los compuestos de EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01183462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 0413341 2, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083 , WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 o WO 06/8173.

Tales fármacos broncodilatadores también incluyen otros agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi) y SVT-40776, pero también aquellos descritos en EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO02/51841, WO02/53564, WO03/00840, WO03/33495, WO03/53966, WO03/87094, WO04/18422, WO04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 y WO 06/48225.

Los fármacos duales apropiados anti-inflamatorios y broncodilatadores incluyen dos agonista beta-2 adrenoceptor / antagonista muscarínico, tales como aquellos revelados en US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 y WO 06/23475.



Las sustancias farmacéuticas antihistamínicas apropiadas incluyen clorhidrato de cetirizina, levocetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, dimetinden, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina y tefenadina así como aquellos revelados en WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

5 De acuerdo con otra modalidad de la invención, los agentes de la invención pueden ser empleados como complementos o adyuvantes a otras terapias, por ejemplo una terapia que utiliza un inhibidor de la resorción ósea, por ejemplo como en la terapia de osteoporosis, en particular una terapia que emplea calcio, una calcitonina o un análogo o derivado de estos, por ejemplo calcitonina de salmón, anguila o humana, una hormona esteroide, por ejemplo un estrógeno, un agonista parcial estrógeno o combinación estrógeno-gestagen, un SERM (Modulador del Receptor de Estrógeno Selectivo) por ejemplo raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial A), vitamina D o un análogo de estos o PTH, un fragmento de PTH o un derivado de PTH por ejemplo PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH<sub>2</sub> o PTS 893.

15 Los agentes de la invención, además pueden ser empleados en combinación con el factor 1 de crecimiento similar a la insulina humana o IGF1, no obstante formulado o estabilizado, tal como IPLEX™ según se desarrolla por Insmad Inc o como se describe en US 2006/0166328.

20 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona un uso de los compuestos de la invención en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que comprende la administración a un sujeto, en particular un sujeto humano, con necesidad de estos un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, según se describe anteriormente. En otro aspecto, la invención proporciona un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, según se describe anteriormente para utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria.

25 Los agentes de la invención pueden ser administrados por cualquier ruta apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en la forma de hidratos como un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo vía intravenosa; vía tópica sobre la piel, por ejemplo en el tratamiento de psoriasis; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de fiebre de heno; o, preferiblemente, por inhalación, en particular en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias. En particular, los agentes de la invención pueden ser administrados como una formulación inhalable para el tratamiento de COPD y asma.

30 En otro aspecto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en forma libre o en la forma de hidratos de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para estos. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el oficio galénico. Por lo tanto las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

35 Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol provisto con una válvula adaptada para suministrar una dosis fija, tal como 10 a 100 µl, por ejemplo 25 a 50 µl, de la composición, i.e. un dispositivo conocido como un inhalador de dosis fija. Apropriados viales de aerosol y los procedimientos para contener las composiciones en aerosol dentro de los mismos bajo presión son bien conocidos por aquellos de habilidad en el oficio de terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición en aerosol se puede administrar de un bote recubierto, por ejemplo como se describe en EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una solución acuosa nebulizable, orgánica o dispersión orgánica/acuosa, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tales como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, generalmente de 1 a 10 ml, de la dispersión; o un nebulizador portátil, algunas veces se denomina como un inhalador en aerosol suave o niebla suave, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo 10 a 100 µl, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma de partículas divididas finamente, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar el polvo seco de una cápsula o blíster que contiene un polvo seco que comprende una monodosis de (A) y/o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg del polvo seco que comprende una monodosis de (A) y/o (B) por operación. La composición de polvo seco preferiblemente contiene un diluyente o portador, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger el rendimiento del producto contra el deterioro debido a la humedad por ejemplo estearato de magnesio. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco apropiados incluyen los dispositivos revelados en US 3991761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042, WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER™) y WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER™).

5 La invención también incluye (A) un agente de la invención en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende dicho compuesto en forma inhalable junto con un portador farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico producto que comprende dicho compuesto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene dicho compuesto en forma inhalable.

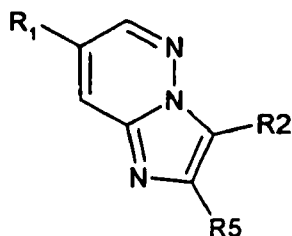
10 Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo de, por ejemplo, la condición particular que se trata, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las apropiadas dosificaciones diarias para la administración por inhalación son del orden de 0.0001 a 30 mg/kg, por lo general 0.01 a 10 mg por paciente, mientras que para la administración oral apropiada las dosis diarias son del orden de 0.01 a 100 mg/kg.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

**EJEMPLOS**

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Se prefieren especialmente los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula I



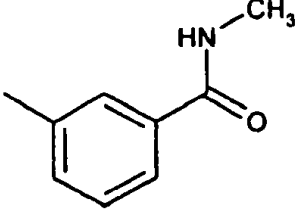
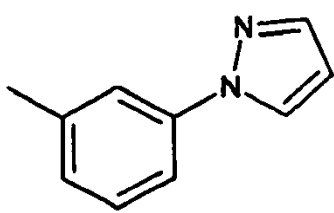
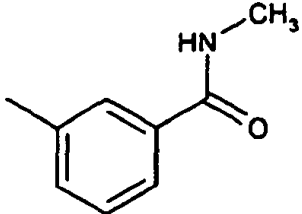
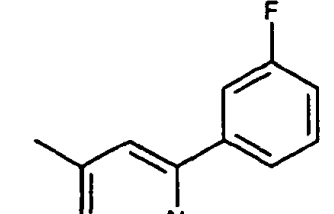
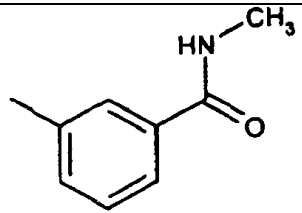
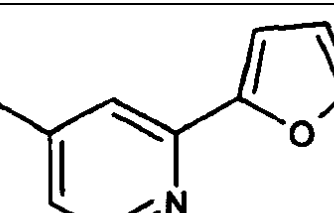
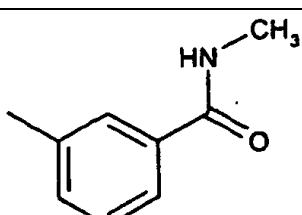
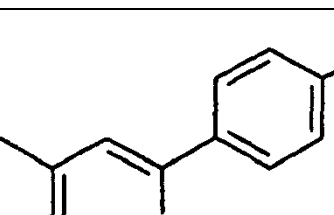
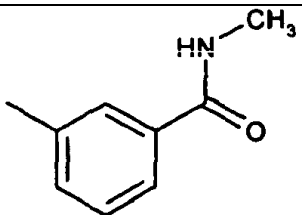
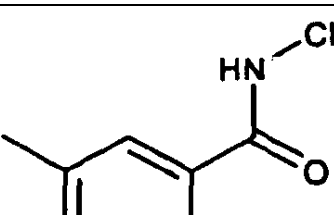
(I)

15 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son como se muestran en la Tabla I a continuación. El método de preparación se describe más adelante.

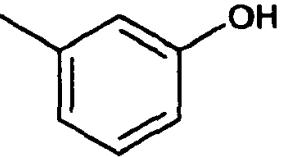
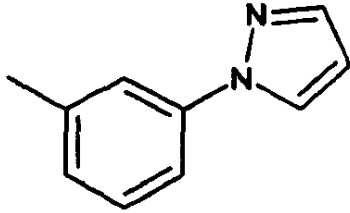
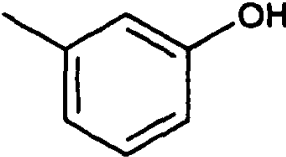
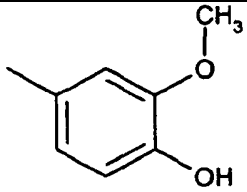
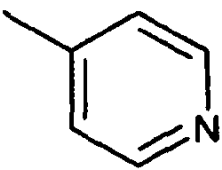
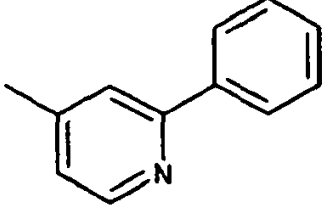
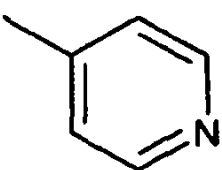
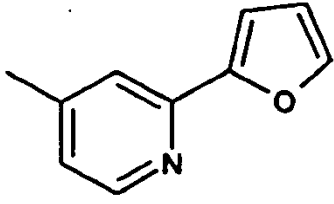
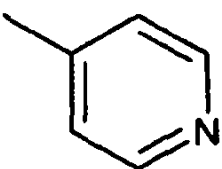
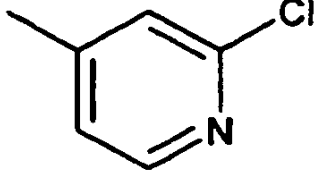
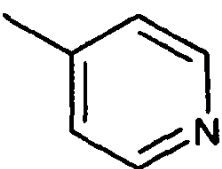
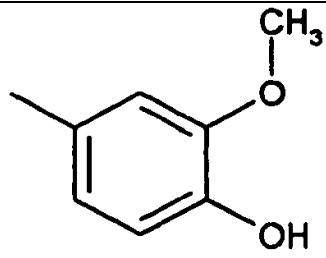
**TABLA 1**

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
1			H	406
2			H	396

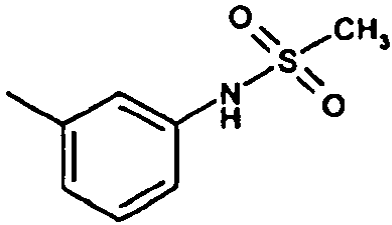
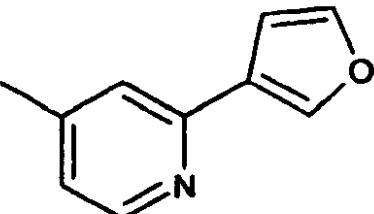
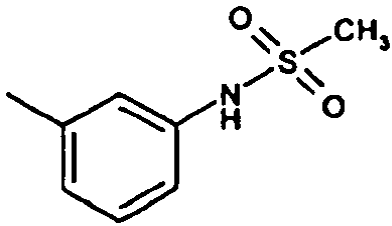
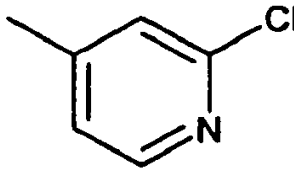
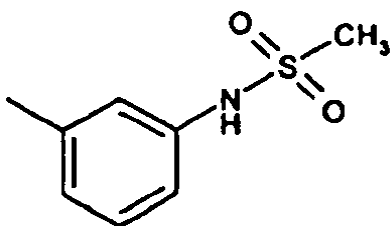
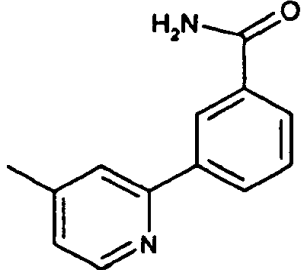
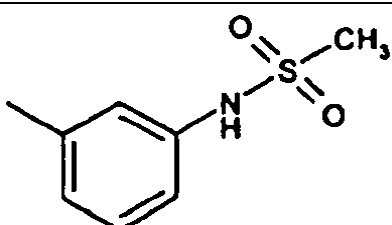
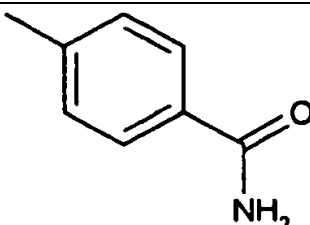
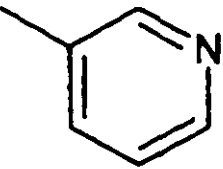
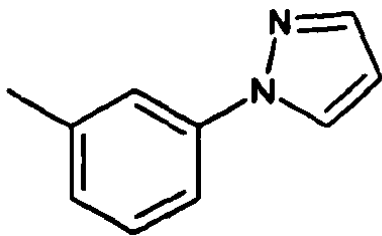
(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
3			H	395
4			H	424
5			H	396
6			H	424
7			H	386

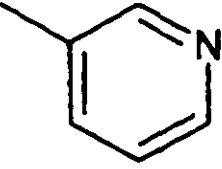
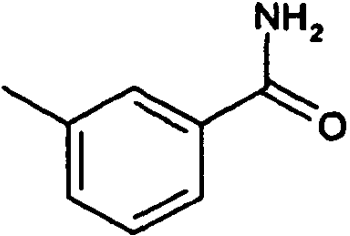
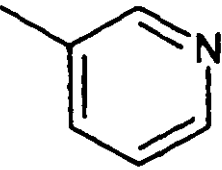
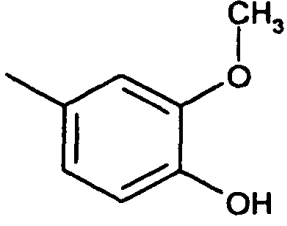
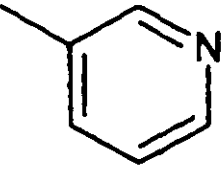
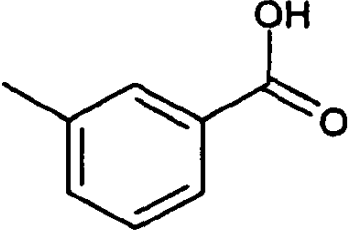
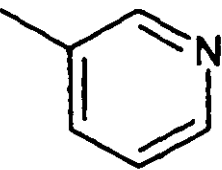
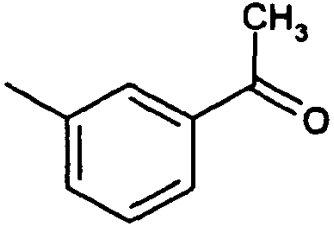
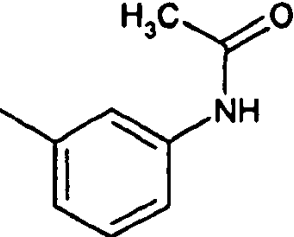
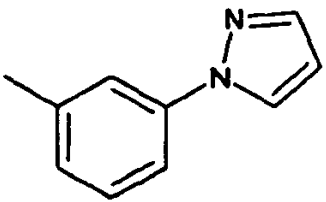
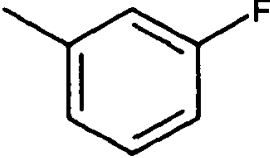
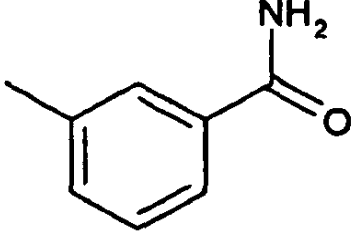
(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
8			H	354
9			H	334
10			H	350
11			H	340
12			H	308
13			H	319

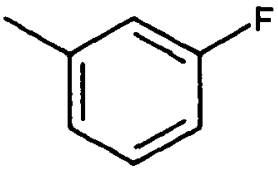
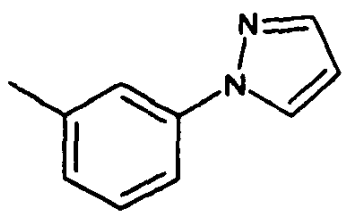
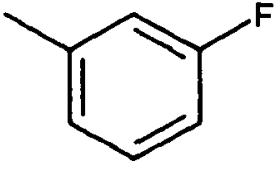
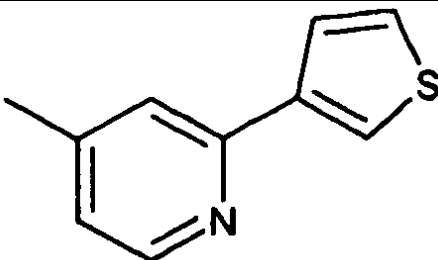
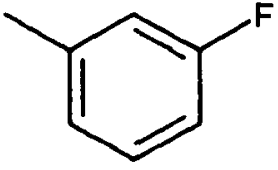
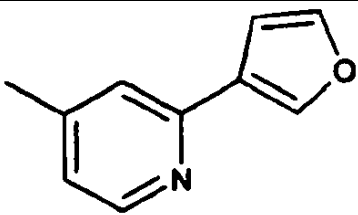
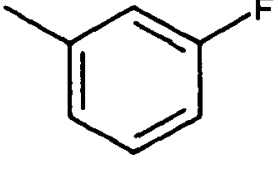
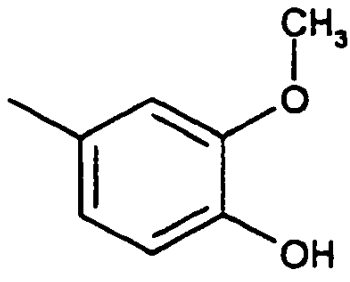
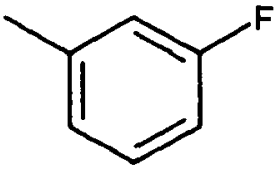
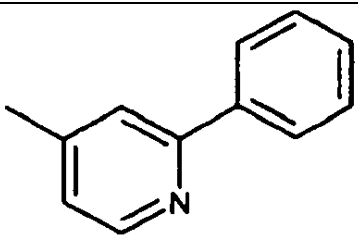
(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
14			H	432
15			H	400
16			H	485
17			H	408
18			H	339

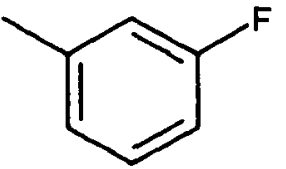
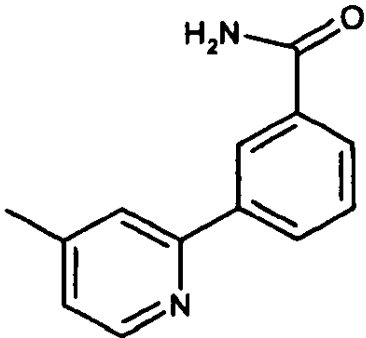
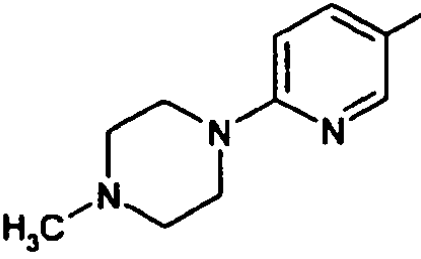
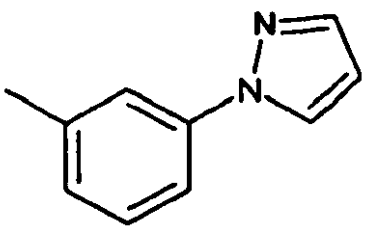
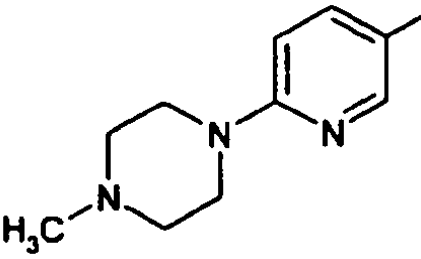
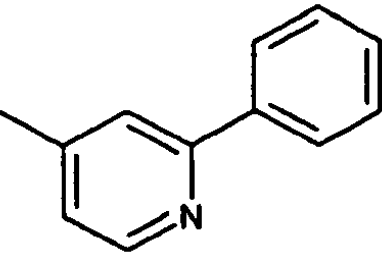
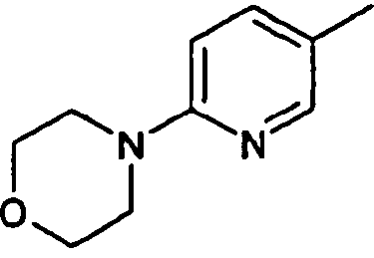
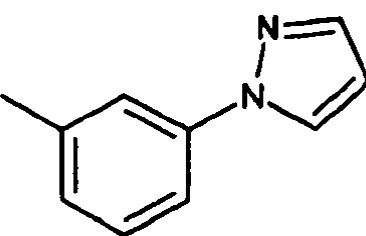
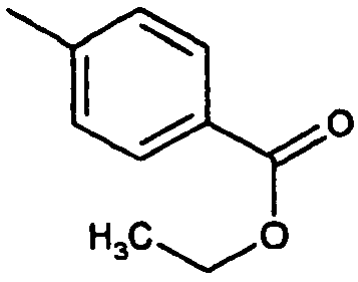
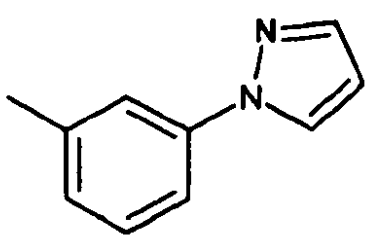
(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
19			H	316
20			H	319
21			H	317
22			H	315
23			H	395
24			H	333

(continuación)

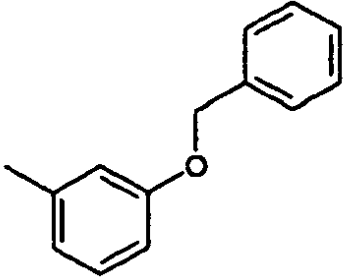
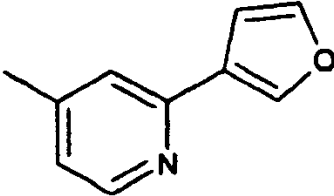
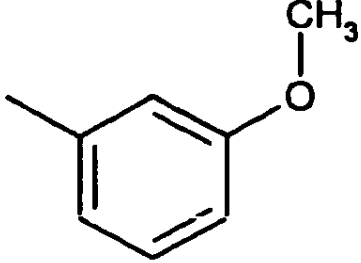
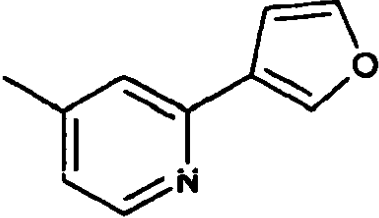
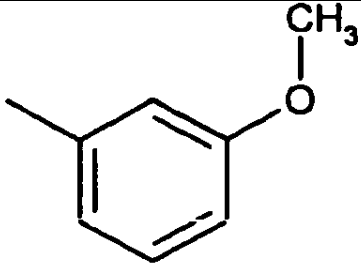
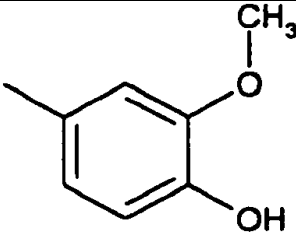
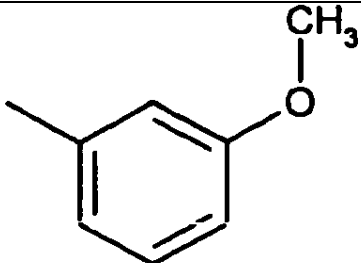
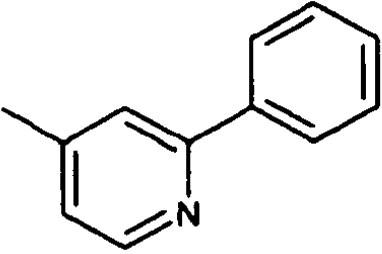
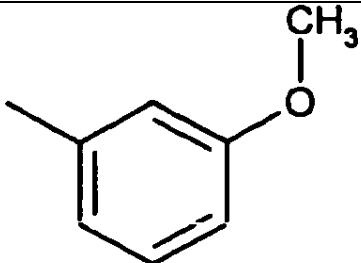
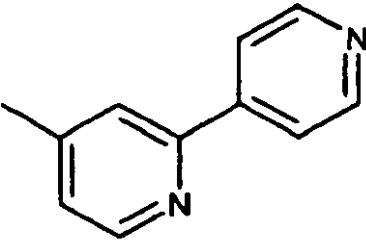
Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
25			H	356
26			H	373
27			H	357
28			H	336
29			H	367

(continuación)

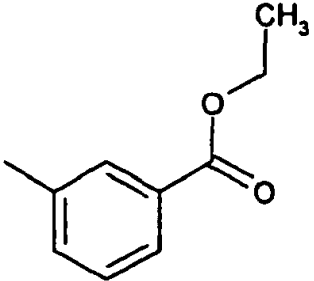
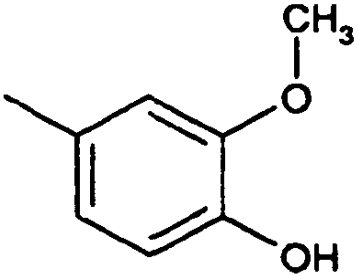
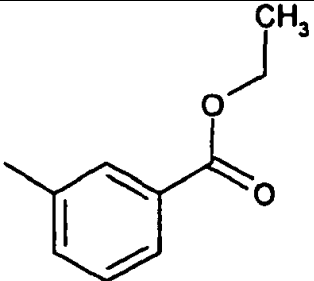
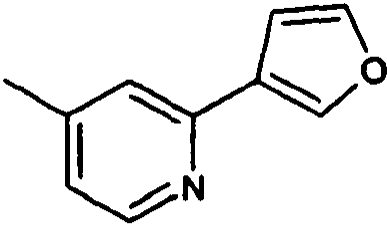
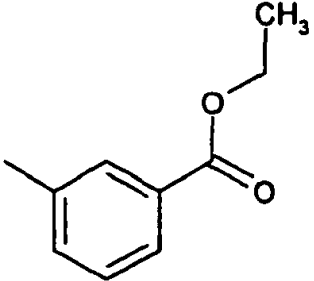
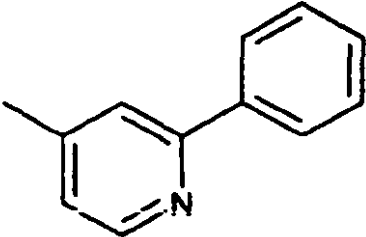
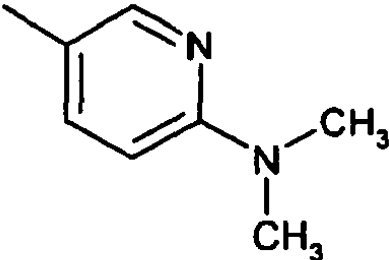
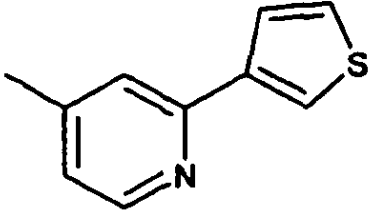
Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
30			H	410
31			H	437
32			H	448
33			H	424
34			H	410



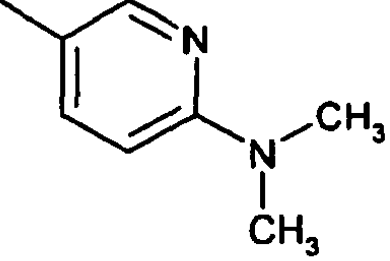
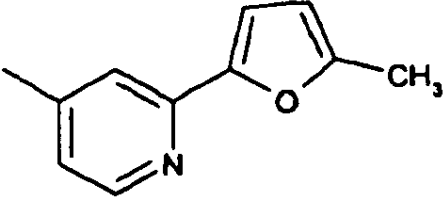
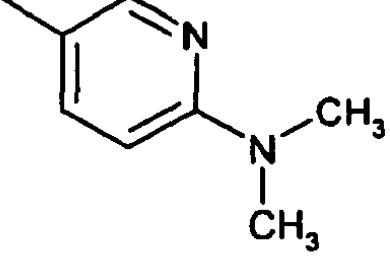
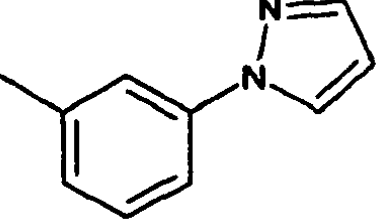
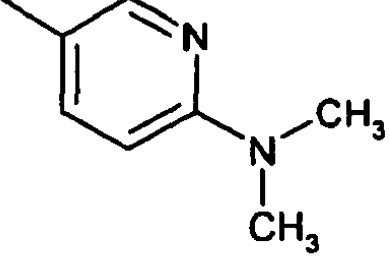
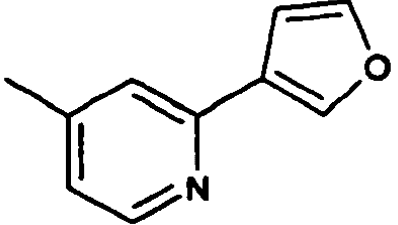
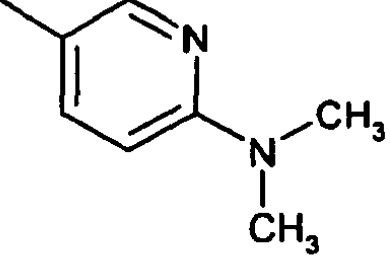
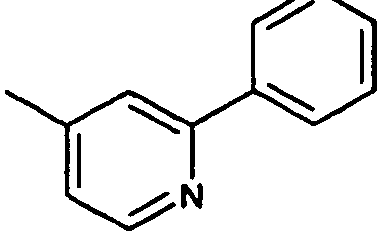
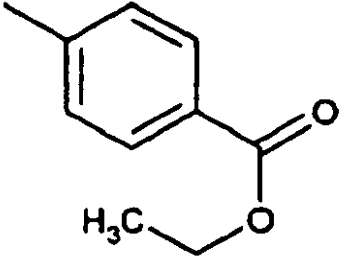
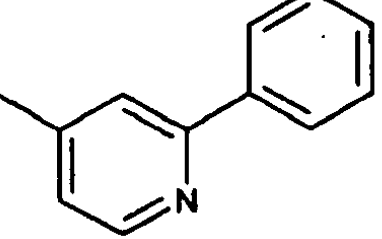
(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
35			H	445
36			H	369
37			H	348
38			H	379
39			H	380

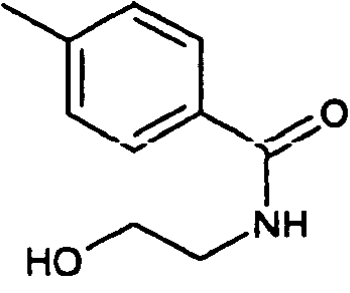
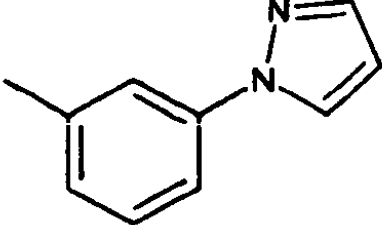
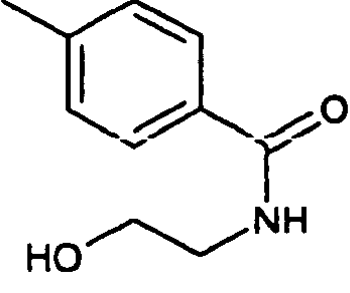
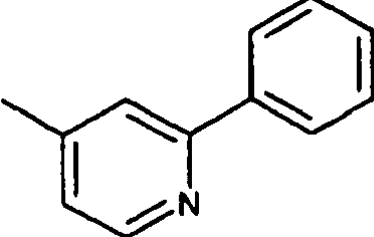
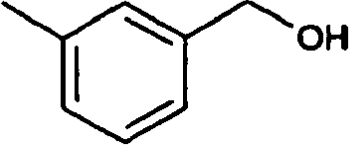
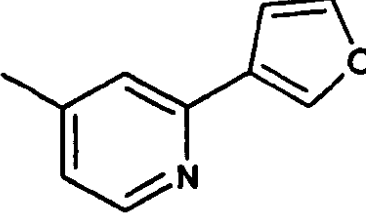
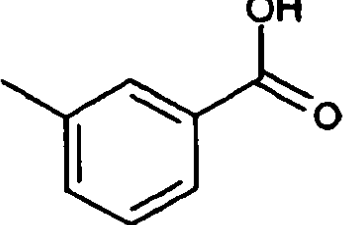
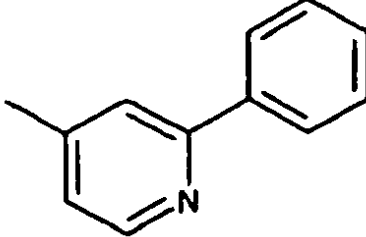
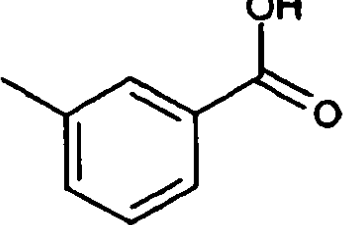
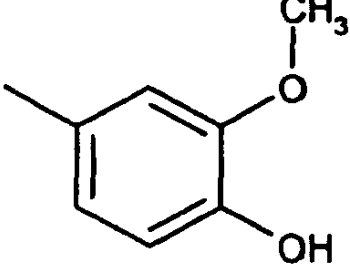
(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
40			H	390
41			H	411
42			H	421
43			H	399

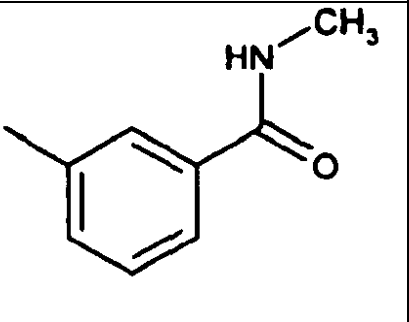
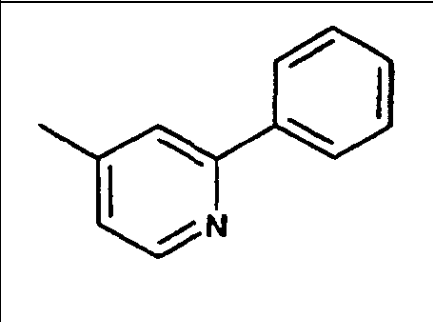
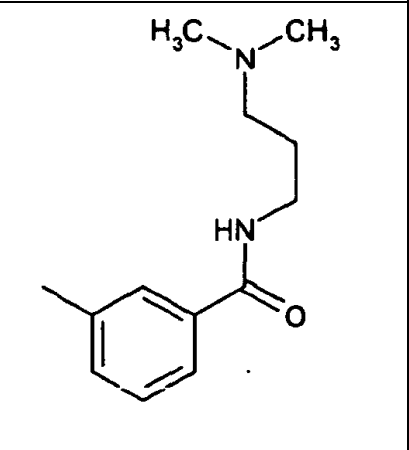
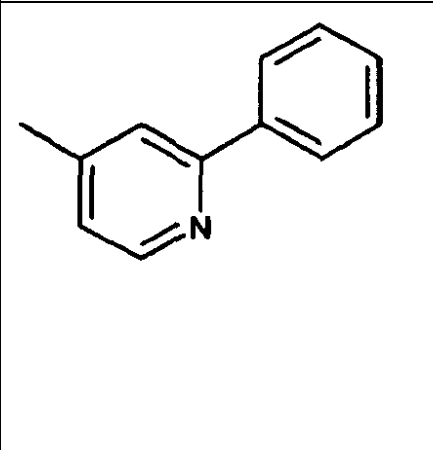
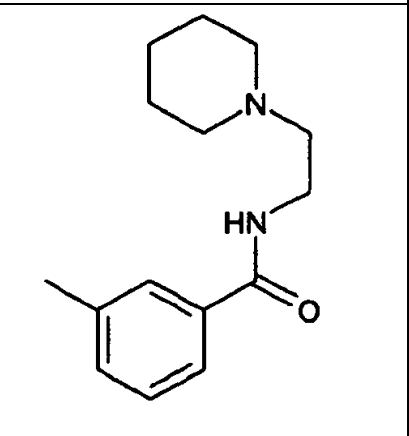
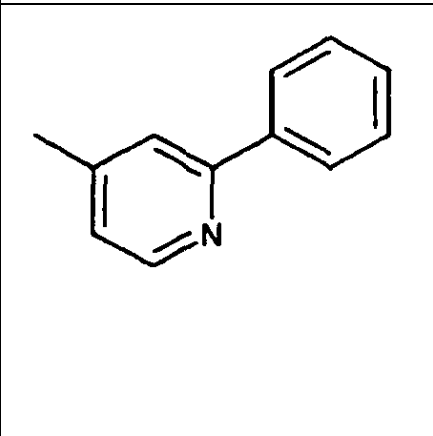
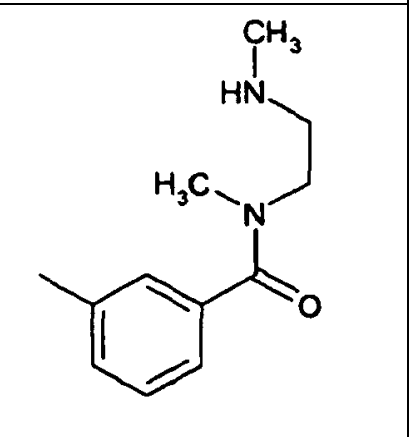
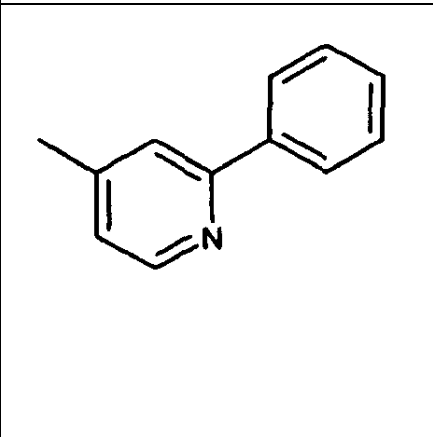
(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
44			H	397
45			H	382
46			H	383
47			H	393
48			H	421

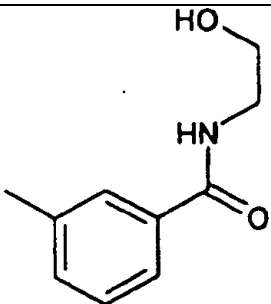
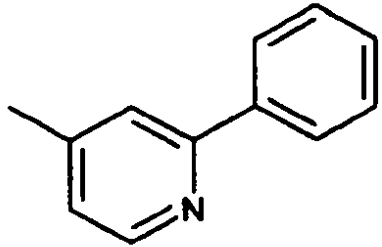
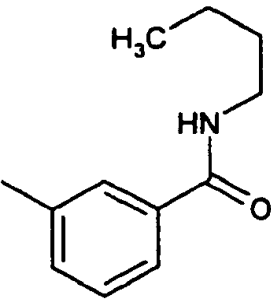
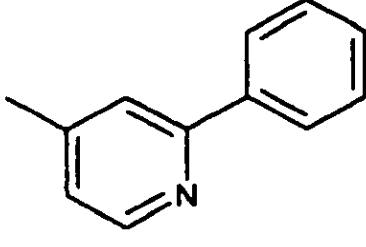
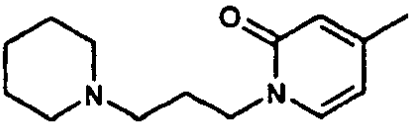
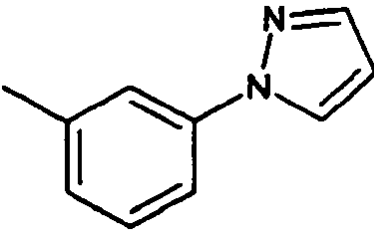
(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
49			H	425
50			H	436
51			H	369
52			H	393
53			H	362

(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
54			NH <sub>2</sub>	421
55			H	477
56			H	503
57			H	463

(continuación)

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	MH +
58			H	436
59			H	448
60			H	480

Condiciones Generales:

5 Los espectros de masas se realizan en un sistema de Espectrómetro de Masas/HPLC Agilent 1100 de acceso abierto utilizando ionización química de presión atmosférica. [M+H]<sup>+</sup> se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin otra purificación.

Abreviaturas:

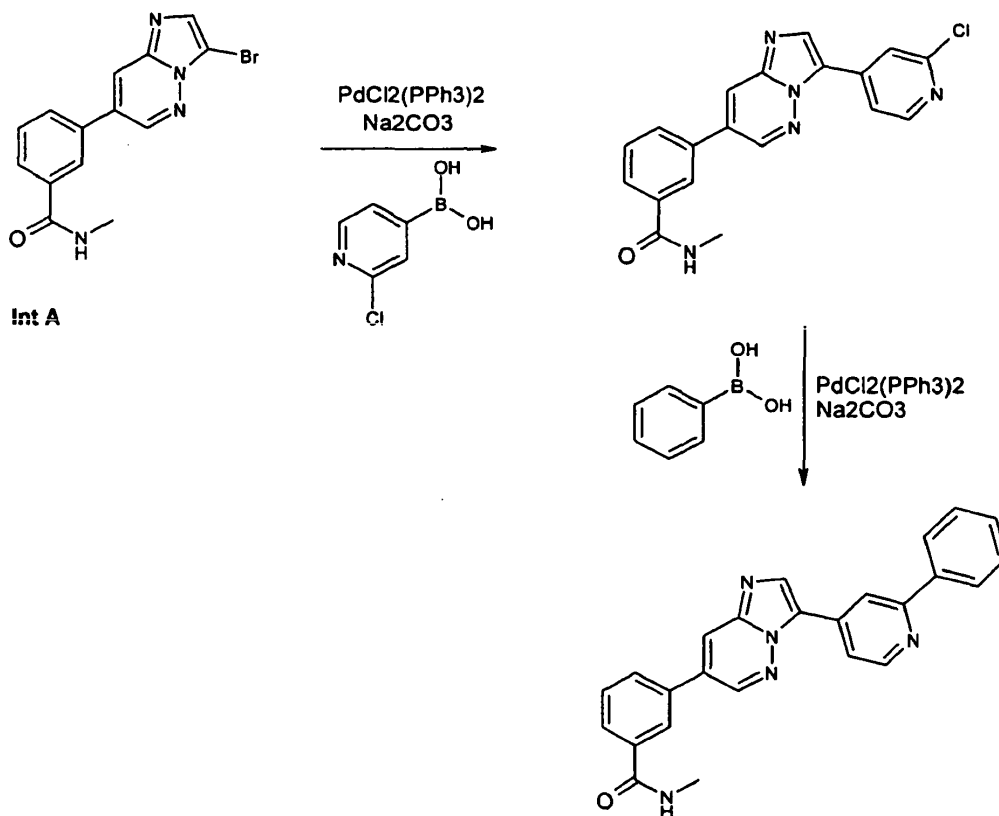
- 10 BOP es Benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato, DCM es diclorometano, DIBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio, DME es dimetoxietano, DMF es dimetilformamida, Et<sub>3</sub>N es trietilamina, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, H<sub>2</sub>O es agua, HPLC es cromatografía líquida de alta resolución, min es minuto, mL es mililitro(s), MgSO<sub>4</sub> es sulfato de magnesio, MeOH es metanol, NaOH es hidróxido de sodio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato de sodio, NBS es N-bromosuccinimida, NMP es 1-metil-2-pirrolidona, NMR es resonancia magnética nuclear, Pd es paladio, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> es bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato de potasio, RT es temperatura ambiente y SCX es intercambio catiónico fuerte.
- 15

Preparación de los compuestos finales

Ruta A

## Ejemplo 1

## N-Metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida



5 **Etapa A:** 3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida. A una mezcla de 3-(3- Bromo-  
imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il)-N-metil-benzamida (Intermedio A) (1 eq, 0.353 mmol, 117 mg) y ácido 2-cloropiridina-  
4- borónico (1.2 eq, 0.424 mmol, 66.7 mg) en DME (3 ml) se le adicionan agua (1 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq, 0.707 mmol,  
87.6 mg). A continuación se adiciona PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1 eq, 0.035 mmol, 24.8 mg) y la mezcla de reacción se  
10 calienta utilizando radiación de microondas a 120 °C durante 10 min. Al término de este tiempo el solvente se retira *in vacuo* y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con  
DCM/MeOH 9:1 para producir la 3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida como un  
sólido de color amarillo; [M+H]<sup>+</sup> = 364

15 **Etapa B:** N-Metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida 3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-  
b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida (1 eq, 0.110 mmol, 40 mg) y ácido fenilborónico (1.2 eq, 0.132 mmol, 16.1 mg) se  
disuelven en DME (1.5 ml) y agua (0.5 ml) y se adiciona Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq, 0.22 mmol, 27.3 mg). Luego se adiciona  
PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1 eq, 0.011 mmol, 7.7 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a  
120 °C durante 10 min. Al término de este tiempo, el solvente se retira *in vacuo* y la mezcla de reacción se purifica  
mediante cromatografía de columna instantánea eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para producir la N-Metil-3-[3-(2-fenil-  
piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida como un sólido de color amarillo; [M+H]<sup>+</sup> = 406

## Ejemplos 2 a 48

20 Los siguientes ejemplos, a saber,

3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida (Ej. 2),

3-[3-[2-(3-Fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida (Ej. 4),

3-[3-(2-Furan-2-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida (Ej. 5),

3-[3-[2-(4-Fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida (Ex 6),

- 3-(2-Fenil-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b] piridazina (Ej. 10),
- 3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b] piridazina (Ej. 11),
- N-{3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (Ej. 14),
- 3-{4-[7-(3-Metanosulfonilamino-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-piridin-2-il}-benzamida (Ej. 16),
- 5 7-(3-Fluoro-fenil)-3-(2-tiofen-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 26),
- 7-(3-Fluoro-fenil)-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 27),
- 7-(3-Fluoro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 29),
- 3-{4-[7-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-piridin-2-il}-benzamida (Ej. 30),
- 7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 32),
- 10 7-(3-Benciloxi-fenil)-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 35),
- 3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-7-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 36),
- 7-(3-Metoxi-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 38),
- 4-[7-(3-Metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-[2,4'] biperidinil (Ej. 39),
- Ácido 3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (Ej. 41),
- 15 Ácido 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster(Ej. 42),
- Dimetil-{5-[3-(2-tiofen-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina (Ej. 43),
- Dimetil-(5-{3-[2-(5-metil-furan-2-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina (Ej. 44),
- {5-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina (Ej. 46),
- Dimetil-{5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina (Ej. 47),
- 20 Ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (Ej. 48), se prepara mediante un método análogo al N-Metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida (Ej. 1) reemplazando, cuando sea apropiado, la 3-(3-bromo-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il)-N-metil-benzamida (Intermedio A) y utilizando el correspondiente ácido borónico o borónico éster, es decir,
- Ácido furan-3- borónico (Sigma Aldrich),
- 25 Ácido 3-fluorofenil borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido furan-3- borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 4-fluorobenceno borónico (Sigma Aldrich),
- 3-Bromo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio C) y ácido fenilborónico (Sigma Aldrich),
- 3-Bromo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio C) y ácido furan-3- borónico (Sigma Aldrich),
- 30 N-[3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenil]-metanosulfonamida (Intermedio D) y ácido furan-3- borónico (Sigma Aldrich),
- N-[3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenil]-metanosulfonamida (Intermedio D) y ácido 3-aminocarbonilo fenilborónico (Combi Block),



- 3-Bromo-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio G) y ácido tiofeno-3- borónico (Sigma Aldrich),
- 3-Bromo-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio G) y ácido furan-3- borónico (Sigma Aldrich),
- 3-Bromo-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio G) y ácido fenilborónico (Sigma Aldrich),
- 5 3-Bromo-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio G) y ácido 3-aminocarbonilo fenilborónico (Combi Block),
- 3-Bromo-7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio M) y ácido fenilborónico (Sigma Aldrich),
- 7-(3-Benciloxi-fenil)-3-bromo-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio I) y ácido furan-3- borónico (Sigma Aldrich),
- 3-Bromo-7-(3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio J) y ácido furan-3- borónico (Sigma Aldrich),
- 10 3-Bromo-7-(3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio J) y ácido fenilborónico (Sigma Aldrich),
- 3-Bromo-7-(3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio J) y ácido 4-piridina borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 3-(3-bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)- benzoico etil éster (Intermedio K) y ácido furan-3-borónico (Sigma Aldrich),
- 15 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-ácido benzoico etil éster (Intermedio K) y ácido fenilborónico (Sigma Aldrich),
- [5-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina (Intermedio L) y ácido tiofeno-3-borónico (Sigma Aldrich),
- [5-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina (Intermedio L) y ácido 5-metilfuran-2- borónico pinacol éster (Sigma Aldrich),
- 20 [5-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina (Intermedio L) y ácido furan-3- borónico (Sigma Aldrich),
- [5-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina (Intermedio L) y ácido fenilborónico (Sigma Aldrich),
- 25 Ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)- benzoico etil éster (Intermedio H) y ácido fenilborónico (Sigma Aldrich), respectivamente,
- Para los siguientes compuestos, la etapa B no fue necesaria
- Estos ejemplos a saber,
- N-Metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida (Ej. 3),
- Ácido 4-[7-(3-metilcarbamoil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-piridina-2- carboxílico metilamida (Ej. 7),
- 30 3-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenol (Ej. 8),
- 4-[7-(3-Hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]- 2-metoxi-fenol (Ej. 9),
- 3-(2-Cloro-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b] piridazina (Ej. 12),
- 2-Metoxi-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)-fenol (Ej. 13),
- N-{3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (Ej. 15),
- 35 4-[7-(3-Metanosulfonilamino-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-benzamida (Ej. 17),
- 3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b] piridazina (Ej. 18),

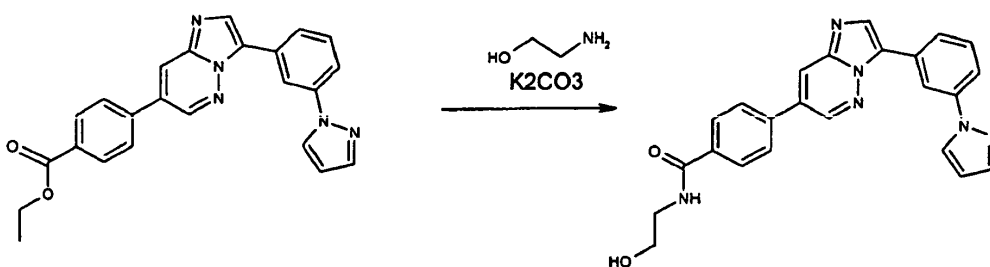
- 3-(7-Piridina-3-il- imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)-benzamida (Ej. 19),  
 2-Metoxi-4-(7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)-fenol (Ej. 20),  
 Ácido 3-(7-piridina-3-il- imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)- benzoico (Ej. 21),  
 1-[3-(7-Piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-fenil]-etanona (Ej. 22),  
 5 N-{3-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenil}-acetamida (Ej. 23),  
 3-[7-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-benzamida (Ej. 24),  
 7-(3-Fluoro-fenil)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 25),  
 4-[7-(3-Fluoro-fenil)- imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metoxi-fenol (Ej. 28),  
 7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-[2-(1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 31),  
 10 7-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina (Ej. 33),  
 Ácido 4-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (Ej. 34),  
 2-Metoxi-4-[7-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-fenol (Ej. 37),  
 Ácido 3-[3-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster(Ej. 40),  
 Dimetil-{5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina (Ej. 45),  
 15 se preparan mediante un método análogo al N-Metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida (Ej. 1) reemplazando, cuando sea apropiado, la 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il)-N-metil-benzamida (intermedio A) y utilizando el correspondiente ácido borónico o borónico éster, a saber,  
 Ácido 3-(1H-pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge)  
 Ácido 3-(N-metilaminocarbonil)benceno borónico (Combi Block)  
 20 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenol (Intermedio B) y ácido 3-(1H-Pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge),  
 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenol (Intermedio B) y ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilborónico pinacol éster (Sigma Aldrich),  
 3-Bromo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio C),  
 3-Bromo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio C) y ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilborónico pinacol éster (Sigma Aldrich),  
 25 N-[3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenil]-metanosulfonamida (Intermedio D),  
 N-[3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenil]-metanosulfonamida (Intermedio D) y ácido 4-aminocarbonilo fenil borónico (Sigma Aldrich),  
 3-Bromo-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio E) y ácido 3-(1H-Pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge),  
 30 3-Bromo-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio E) y ácido 3-aminocarbonilo fenilborónico (Combi Block),  
 3-Bromo-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio E) y ácido 4-hidroxi-3-metoxifenil borónico pinacol éster (Sigma Aldrich),  
 3-Bromo-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio E) y ácido 3-carboxifenil borónico (Sigma Aldrich),  
 3-Bromo-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio E) y ácido 3-acetilfenil borónico (Combi Block),

- N-[3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenil]-acetamida (Intermedio F) y ácido 3-(1H-Pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge),
- 3-Bromo-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio G) y ácido 3-aminocarbonilo fenilborónico (Combi Block),
- 5 3-Bromo-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio G) y ácido 3-(1H-Pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge),
- 3-Bromo-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio G) y ácido 4-hidroxi-3-metoxifenil borónico pinacol éster (Sigma Aldrich),
- 10 3-Bromo-7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio M) y ácido 3-(1H-Pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge),
- 3-Bromo-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio N) y ácido 3-(1H-Pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge),
- Ácido 4-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)- benzoico etil éster (Intermedio H) y ácido 3-(1H-Pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge),
- 15 3-Bromo-7-(3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio J) y ácido 4-hidroxi-3-metoxifenil borónico pinacol éster (Sigma Aldrich),
- Ácido 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)- benzoico etil éster (Intermedio K) y ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilborónico pinacol éster (Sigma Aldrich),
- 20 [5-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina (Intermedio L) y ácido 3-(1H-Pirazol-1-il) fenilborónico (Chembridge), respectivamente,

Ruta B

### Ejemplo 49

#### N-(2-Hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-benzamida



- 25 Se disuelven el ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (Ej. 34) (1 eq, 0.073 mmol, 30 mg) y etanolamina (10 eq, 0.73 mmol, 0.04 ml) en EtOH (2 ml) y se adiciona  $K_2CO_3$  (1.5 eq, 0.11 mmol, 15.1 mg). La mezcla de reacción se agita durante 5h a 55°C. A continuación, el solvente se retira *in vacuo* y la reacción se purifica mediante cromatografía de columna instantánea eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para producir la
- 30 N-(2-Hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-benzamida como un sólido de color amarillo;  $[M+H]^+ = 425$

### Ejemplo 50

#### N-(2-Hidroxi-etil)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-benzamida

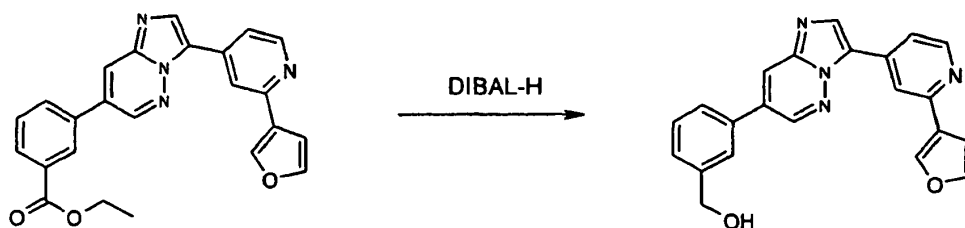
Este ejemplo se prepara mediante un método análogo al de la N-(2-Hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-benzamida (Ej. 49) reemplazando el ácido 4-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-

benzoico etil éster (Ej. 34) por el ácido 4-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (Ej. 48).

Ruta C

### Ejemplo 51

#### 5 {3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenil}-metanol

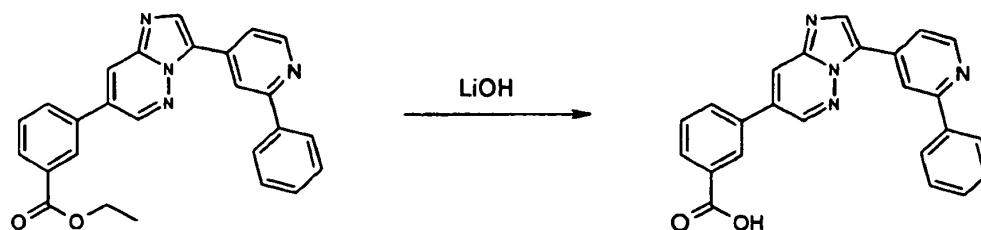


10 Se disuelve el ácido 3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (Ej. 41) (1 eq, 0.122 mmol, 50 mg) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se enfría a - 70°C. A continuación se adiciona DIBAL-H (1.5 M en THF, 10 eq, 1.22 mmol, 1.74 ml) y la reacción se agita a esta temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción luego se vierte en NaHCO<sub>3</sub>/EtOAc. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y el solvente se retira *in vacuo*. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía de columna instantánea eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar el {3-[3-(2-Furan-3-il-piridin- 4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenil}-metanol como un sólido de color amarillo claro; [M+H]<sup>+</sup> = 369

15 Ruta D

### Ejemplo 52

#### Ácido 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico



20 Se disuelve el ácido 3-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (1 eq, 0.119 mmol, 50 mg) (Ej. 42) en THF/H<sub>2</sub>O/MeOH (0.5/0.25/0.25 ml) y a continuación se le adiciona LiOH (20 eq, 2.38 mmol, 57 mg) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluye con MeOH y se adiciona HCl (1M). El precipitado se filtra y seca para proporcionar el ácido 3-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico como un sólido de color amarillo, que no requiere una purificación adicional; [M+H]<sup>+</sup> = 393

### Ejemplo 53

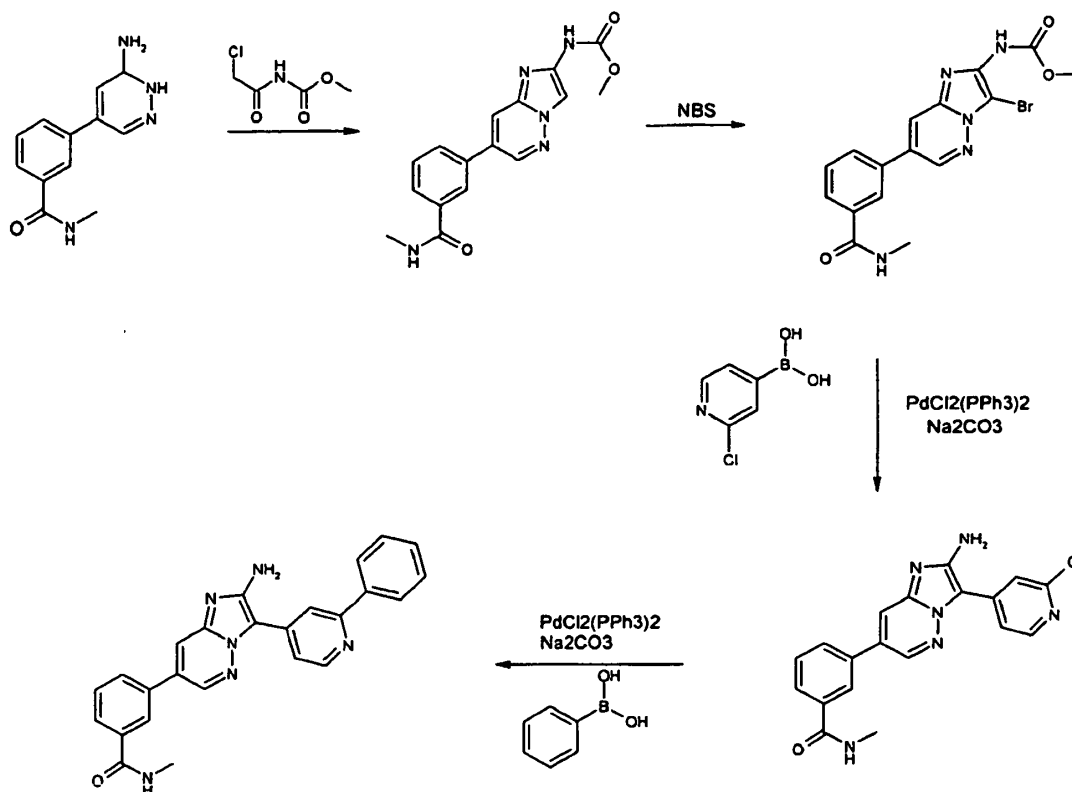
#### 25 Ácido 3-[3-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]- benzoico

Este ejemplo se prepara mediante un método análogo al ácido 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico (Ej. 52) reemplazando el ácido 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (Ej. 42) por el ácido 3-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster (Ej. 40).

Ruta E

## Ejemplo 54

## 3-(2-Amino-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-N-metil-benzamida

Etapa A: ácido [7-(3-metilcarbamoil-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-2-il]-carbámico metil éster

- 5 Se adiciona 3-(6-Amino-1,6-dihydro-piridazin-4-il)-N-metil-benzamida (Intermedio A - Etapa E) (1 eq, 2.74 mmol, 735 mg) a una solución de metil (cloroacetil)carbamato (1.2 eq, 3.28 mmol, 498 mg) en DMF (30 ml) y la mezcla de reacción se agita a 110°C durante 7.5 h. A continuación el solvente se retira *in vacuo* y el producto se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar el [7-(3- ácido metilcarbamoil-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin- 2-il]-carbámico metil éster como un sólido de color verde; [M+H]<sup>+</sup> = 326

Etapa B: ácido [3-bromo-7-(3-metilcarbamoil-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-2-il]-carbámico metil éster

- 15 El ácido [7-(3-metilcarbamoil-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-2-il]-carbámico metil éster (1 eq, 0.167 mmol, 55 mg) se disuelve en DMF (1 ml) a 0°C y se le adiciona NBS (1.1 eq, 0.184 mmol, 33.8 mg). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 0°C y luego se diluye con EtOAc. La reacción se lava con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora para producir el ácido [3-bromo-7-(3-metilcarbamoil-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-2-il]-carbámico metil éster, como un sólido de color marrón, que no requiere una purificación adicional; [M+H]<sup>+</sup> = 406

Etapa C: 3-[2-Amino-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-N-metil benzamida

- 20 El ácido [3-bromo-7-(3-metilcarbamoil-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-2-il]-carbámico metil éster (1 eq, 0.159 mmol, 65 mg) y el ácido 2-cloropiridina-4- borónico (1.2 eq, 0.191 mmol, 30.1 mg) se disuelven en DME (3 ml) y agua (0.75 ml) y se adiciona Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq, 0.478 mmol, 50.6 mg). A continuación se adiciona PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.05 eq, 0.008 mmol, 5.59 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 50 min. Al término de este tiempo, el solvente se evapora y la mezcla de reacción se disuelve en MeOH, se filtra y el solvente se retira *in vacuo* para producir la 3-[2-Amino-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-N-metil benzamida como un sólido de color amarillo; [M+H]<sup>+</sup> = 379

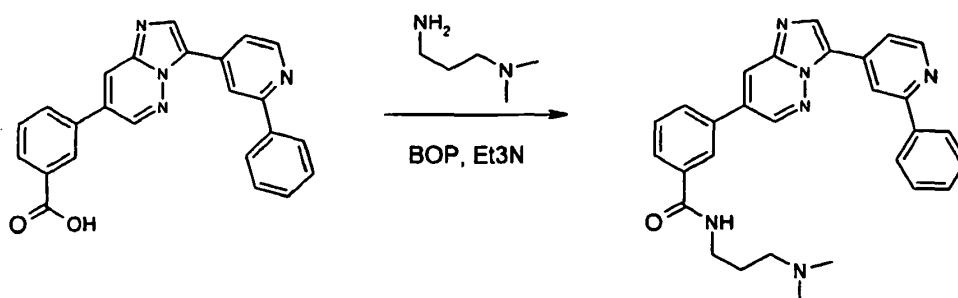
- 25 Etapa D: 3-(2-Amino-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-N-metil-benzamida

- 5 La 3-[2-Amino-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-N-metil benzamida (1 eq, 0.146 mmol, 79 mg) y el ácido fenilborónico (1.5 eq, 0.219 mmol, 27.5 mg) se disuelven en DME (1.5 ml) y agua (0.4 ml) y se adiciona  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 eq, 0.438 mmol, 46.4 mg). A continuación se adiciona  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.05 eq, 0.008 mmol, 5.12 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a  $120^\circ\text{C}$  durante 15 min. Al término de este tiempo, el solvente se retira *in vacuo* y la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con DCM/MeOH 9:1, para producir la 3-(2-Amino-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-N-metil-benzamida como un sólido de color amarillo;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421$

Ruta F

### Ejemplo 55

- 10 **N-(3-Dimetilamino-propil)-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida**



- 15 El ácido 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico (Ej. 52) (1 eq, 0.127 mmol, 50 mg), 3-dimetilamino-1-propilamina (3.0 eq, 0.38 mmol, 0.049 ml) y trietilamina (1.30 eq, 0.165, 0.023 ml) se disuelven en DCM (2 ml) y se adiciona BOP (1.30 eq, 0.165 mmol, 73 mg) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Al término de este tiempo se adicionan agua y EtOAc. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y el solvente se retira *in vacuo*. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar la N-(3-dimetilamino-propil)-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida como un sólido de color amarillo claro;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$

- 20 **Ejemplos 56 a 59**

Estos ejemplos, a saber,

- 3-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (Ej. 56),  
 N-Metil-N-(2-metilamino-etil)-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida, (Ej. 57),  
 N-(2-Hidroxi-etil)-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzamida (Ej. 58),  
 25 N-Butil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzamida (Ej. 59),

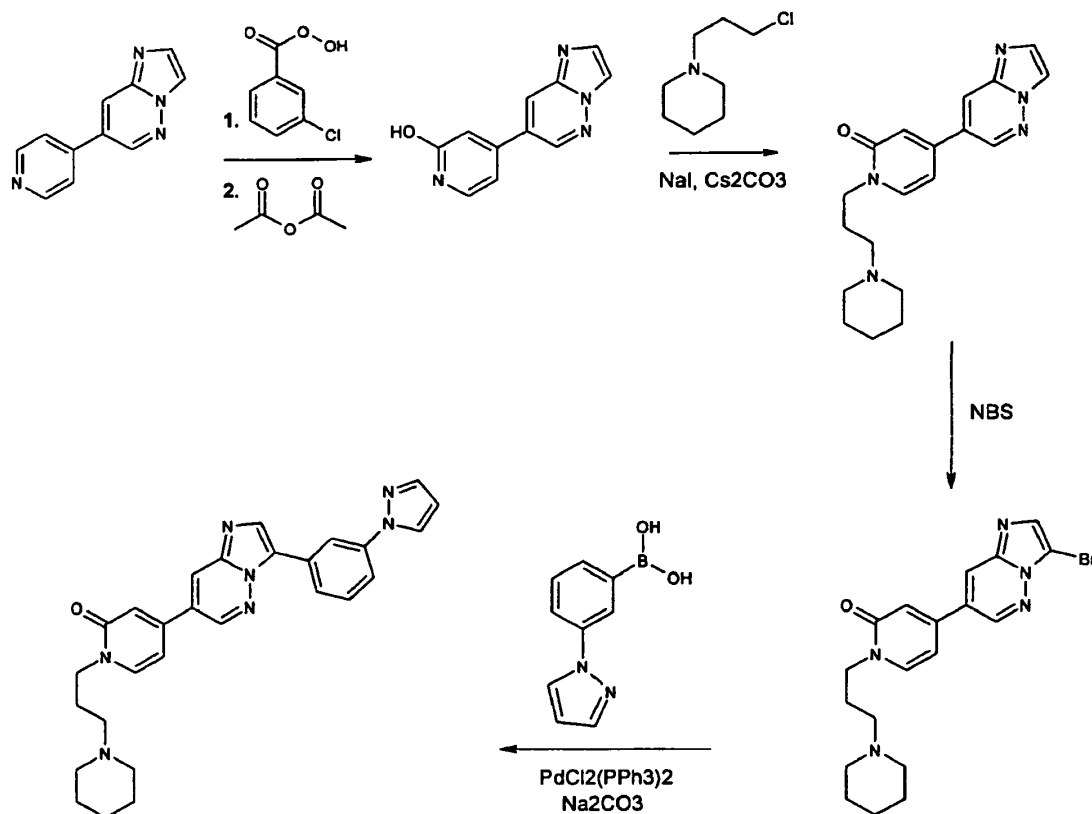
se preparan mediante un método análogo al de la N-(3-Dimetilamino-propil)-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzamida (Ej. 55) reemplazando la 3-dimetilamino-1-propilamina por la amina correspondiente, a saber,

- 1-(2-Aminoetil)piperidina (Sigma Aldrich),  
 30 N,N'-Dimetiletilenodiamina (Sigma Aldrich),  
 2-Aminoetanol,  
 Butilamina (Sigma Aldrich), respectivamente,

Ruta G

## Ejemplo 60

## 1-(3-Piperidin-1-il-propil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-1H-piridin-2-ona

Etapa A: 4-Imidazo[1,2-b]piridazin-7-il-piridin-2-ol

- 5 La 7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio A - Etapa F) (1 eq, 0,80 mmol, 158 mg) se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 ml) y se enfría a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación se adiciona ácido 3-cloroperoxibenzoico (1.2 eq, 0,97 mmol, 217 mg) y la mezcla de reacción se agita a rt durante 24 h. Luego la suspensión de color amarillo se filtra y la mezcla se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (80:20) para proporcionar la 7-(1-oxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina obtenida (1 eq, 0,33 mmol, 70 mg) se disuelve en anhídrido acético (40 eq, 13,2 mmol, 1,35 g) y se calientan a  $140^\circ\text{C}$  durante 12 h para proporcionar una solución de color negro. La solución se concentra a sequedad y se disuelve en MeOH (2ml). A continuación se adiciona  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25% acuoso, 0,2 ml) y la mezcla se agita durante otras 2 h. La solución luego se concentra a sequedad y la mezcla se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (80:20) para proporcionar el 4-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il-piridin-2-ol como un aceite de color amarillo claro;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197$

Etapa B: 4-Imidazo[1,2-b]piridazin-7-il-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona 4-Imidazo[1,2-b]piridazin-7-il-piridin-2-ol (1 eq, 0,17 mmol, 36 mg), 1-(3-cloropropil)piperidina monohidrato (1,5 eq, 0,255 mmol, 52 mg) y yoduro de sodio (1,5 eq, 0,254 mmol, 37,9 mg) se disuelven en DMF (1 ml) y se calientan a  $60^\circ\text{C}$  durante 16h para proporcionar una solución de color negro. La mezcla de reacción luego se vierte en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y la fase orgánica se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y evapora a sequedad para proporcionar la 4-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338$

- 25 Etapa C: 4-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona 4-Imidazo[1,2-b]piridazin-7-il-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona (1 eq, 0,122 mmol, 41,3 mg) se disuelve en DMF (10 ml) y se adiciona N-bromosuccinimida (1,1 eq, 0,135 mmol, 24,2 mg). A continuación la mezcla de reacción se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. La reacción se diluye con EtOAc y se lava con  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. Luego la fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y evapora a sequedad para proporcionar 4-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona como un sólido de color marrón que no requiere ninguna otra purificación;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417$

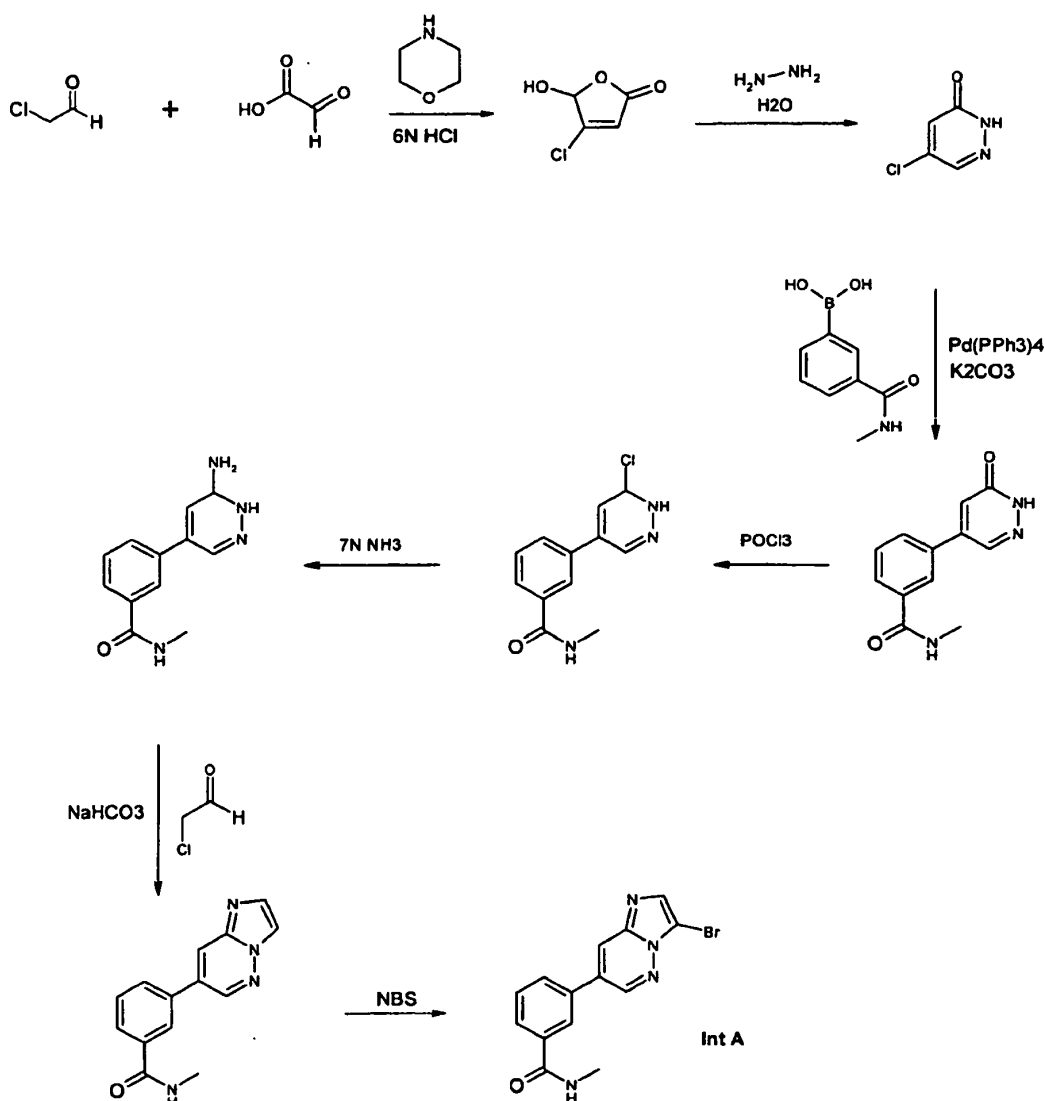
Etapa D: 1-(3-Piperidin-1-il-propil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-1H-piridin-2-ona

- 5 4-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona (1.0 eq, 0.096 mmol, 40 mg), ácido [3-(1H-pirazol-1-il)fenilo] borónico (1.50 eq, 0.144 mmol, 28.5 mg) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.0 eq, 0.192 mmol, 20.4 mg) se disuelven en DME/ $\text{H}_2\text{O}$  (3/1 ml) y se adiciona  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.1 eq, 0.0096 mmo). 6.74 mg). Luego la mezcla de reacción se calienta en un horno microondas a  $120^\circ\text{C}$  durante 10min. Al término de este tiempo el solvente se retira *in vacuo* y el producto se purifica mediante cromatografía de columna instantánea eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (80:20) para proporcionar la 1-(3-piperidin-1-il-propil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-1H-piridin-2-ona como un sólido de color amarillo;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480$

(1) Preparación de los compuestos intermedios

## 10 Intermedio A

## 3-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-N-metil-benzamida

Etapa A: 4-Cloro-5-hidroxi-5H-furan-2-ona

- 15 Se adiciona morfolina (1.4 eq, 500 mmol, 44 ml) a HCl (6N, 120 ml) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El agua se evapora bajo presión reducida para proporcionar el morfolinio cloruro como un sólido de color blanco. La sal se disuelve en dioxano (130 ml) y se adiciona ácido glioxílico (1.5 eq, 540 mmol, 79 g) a la mezcla de reacción la cual se agita a temperatura ambiente durante 1h. Después de este tiempo,



aldehído cloroacético (1.0 eq, 360 mmol, 42.5 ml) se adiciona y la mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas. A continuación el dioxano se retira *in vacuo* y la capa acuosa de color negro remanente se extrae con EtOAc (4 x 800ml). La fase orgánica de color rojo oscuro se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora a sequedad para producir la 4-cloro-5-hidroxi-5H-furan-2-ona como un aceite de color rojo oscuro, que no requiere una purificación adicional; [M+H]<sup>+</sup> = 135

Etapa B: 5-Cloro-piridazin-3-ona

Una solución fría (0°C) de 4-Cloro-5-hidroxi-5H-furan-2-ona (1 eq, 296 mmol, 39.8 g) en ácido acético se trata lentamente con hidrato de hidrazina (1.3 eq, 385 mmol, 19.1 ml) y luego la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación el AcOH se retira *in vacuo* para proporcionar un aceite de color negro que se diluye con agua (200 ml). A continuación el pH de la solución acuosa se ajusta a pH7 con una solución acuosa concentrada de NaOH (32%) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas (solución roja) se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan a sequedad. El producto se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con EtOAc/iso-hexano 6:4 para proporcionar la 5-cloropiridazin-3-ona como un sólido de color amarillo pálido; [M+H]<sup>+</sup> = 131

Etapa C: N-Metil-3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-benzamida

5-Cloro-piridazin-3-ona (1 eq, 5.06 mmol, 660 mg) y ácido 3-(N-metilaminocarbonil) fenilborónico (1.1 eq, 5.56 mmol, 996 mg) se disuelven en dioxano (4 ml), agua (2 ml) y EtOH (2 ml) y se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq, 10.1 mmol, 1.40 g). A continuación se adiciona Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1 eq, 0.5 mmol, 584 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 140°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc/H<sub>2</sub>O y se filtra. Luego la capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2x 20 ml). La capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora a sequedad para producir la N-Metil-3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-benzamida como un sólido de color blanco, que no requiere una purificación adicional; [M+H]<sup>+</sup> = 230

Etapa D: 3-(6-Cloro-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-N-metil-benzamida

N-Metil-3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-benzamida (1 eq, 3.14 mmol, 720 mg) se suspende en POCl<sub>3</sub> (10 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 2h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retira *in vacuo* y luego se adiciona agua helada. El pH se ajusta a pH8 con adición lenta de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan a sequedad para producir la 3-(6-cloro-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-N-metil-benzamida como un sólido de color amarillo, que no requiere una purificación adicional; [M+H]<sup>+</sup> = 248

Etapa E: 3-(6-Amino-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-N-metil-benzamida

La 3-(6-Cloro-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-N-metil-benzamida (1 eq, 2.46 mmol, 610 mg) se disuelve en una solución de NH<sub>3</sub> (7N, 20 ml) en EtOH y se calienta a 160°C en un tubo sellado durante 48 h. A continuación el solvente se retira *in vacuo*. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 8:2:0.5 para proporcionar la 3-(6-Amino-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-N-metil-benzamida como un sólido de color marrón; [M+H]<sup>+</sup> = 229

Etapa F: 3-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il-N-metil-benzamida

3-(6-Amino-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-N-metil-benzamida (1 eq, 1.07 mmol, 245 mg) se adiciona a una solución de aldehído cloroacético (5 eq, 5.4 mmol, 0.69 ml) en EtOH (15 ml). A continuación se adiciona NaHCO<sub>3</sub> (2 eq, 2.15 mmol, 180 mg) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 17 h. A continuación el solvente se retira *in vacuo* y el producto se purifica mediante cromatografía de columna instantánea, eluyendo con DCM/MeOH 9:1 para proporcionar la 3-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il-N-metil-benzamida como un sólido de color naranja; [M+H]<sup>+</sup> = 253

Etapa G: 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il)-N-metil-benzamida

3-Imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il-N-metil-benzamida (1 eq, 0.595 mmol, 150 mg) se disuelve en DMF (5 ml) a 0°C y se adiciona NBS (1.1 eq, 0.654 mmol, 116 mg). La mezcla de reacción se agita durante 1h a 0°C y entonces se diluye con EtOAc. La mezcla de reacción se lava con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora para producir la 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il)-N-metil-benzamida como un sólido de color amarillo pálido, que no requiere una purificación adicional; [M+H]<sup>+</sup> = 333

Intermedios B a L

Estos intermedios es decir,

- 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenol (Intermedio B)
- 3-Bromo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio C),
- N-[3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenil]-metanosulfonamida (Intermedio D),
- 3-Bromo-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio E),
- 5 N-[3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-fenil]-acetamida (Intermedio F),
- 3-Bromo-7-(3-fluoro-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio G),
- Ácido 4-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)- benzoico etil éster (Intermedio H),
- 7-(3-Benciloxi-fenil)-3-bromo-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio I),
- 3-Bromo-7-(3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-b]piridazina (Intermedio J),
- 10 Ácido 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)- benzoico etil éster (Intermedio K),
- [5-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina (Intermedio L),
- 3-Bromo-7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio M),
- 3-Bromo-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazina (Intermedio N),
- 15 se preparan mediante un método análogo al de la 3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-b]piridazin-7-il)-N-metil-benzamida (Intermedio A) reemplazando el ácido 3-(N-metilaminocarbonil) fenilborónico (Etapa C) con el correspondiente ácido borónico o borónico éster, a saber,
- Ácido 3 -Hidroxifenil borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 4-piridina borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 3-metilsulfonilaminofenil borónico (Combi Block),
- 20 Ácido 3-piridina borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 3-acetamidofenil borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 3-fluorofenil borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 4-etoxicarbonilfenil borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 3-benciloxifenil borónico (Sigma Aldrich),
- 25 Ácido 3-metoxifenil borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido 3-etoxicarbonilfenil borónico (Sigma Aldrich),
- Ácido (2-dimetilamino) piridina-5- borónico hidrato (Frontier Scientific),
- 2-Metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina (ABCR GmbH & Co. KG),
- Ácido 6-(Morfolin-4-il)piridina-3- borónico pinacol éster (Sigma Aldrich), respectivamente,
- 30 En los ejemplos anteriores, los nombres de la compañía dados como fuentes tienen los siguientes significados:
- Sigma Aldrich: Sigma Aldrich Corporation, St. Louis, USA;
- Combi Block: Combi-Blocks Inc., San Diego, California, USA;

Chembridge: Chembridge Corp., San Diego, California, USA;

Frontier Scientific: Frontier Scientific, Inc., Logan, Utah, USA;

ABCR GmbH & Co. KG: ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany.

**Ejemplo 61:** Formulación Farmacéutica:

- 5 Los comprimidos, que comprenden como ingrediente activo 100 mg de uno de los compuestos activos de los ejemplos precedentes, respectivamente, se preparan con la siguiente composición, siguiendo los procedimientos estándar:

Composición

Ingrediente activo	100 mg
Lactosa cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	5 mg
	447 mg

- 10 Fabricación: El ingrediente activo se mezcla con los materiales portadores y se comprime por medio de una máquina de comprimidos (Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm).

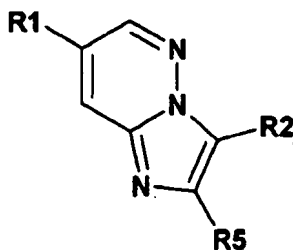
Avicel® es celulosa microcristalina (FMC, Philadelphia, USA).

PVPPXL es polivinilpolipirrolidona, reticulada (BASF, Ludwigshafen, Germany). Aerosil® es dióxido de silicio (Degussa, Germany).

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

5 en forma libre o de sal o de solvato, en donde

R1 es un arilo o heterociclilo,

R1 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos R3 independientemente seleccionados de: hidroxilo, carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, sulfonilamino, carbonilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halo, carboxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, benciloxi, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, aminosulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ciano, sulfonilo, sulfanilo, sulfóxido, arilo, heterociclilo, carboniloxi, amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> y cicloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; y cuando R3 incluye dos grupos, tales grupos R3 pueden estar unidos juntos para formar un anillo el cual se fusiona con R1;

15 en donde R3 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, arilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, ciano, halo, sulfonilo, sulfanilo, sulfóxido, di alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>;

R2 es un arilo, heteroarilo, heteroarilo-arilo, heteroarilo-heterociclilo, arilo-heterociclilo, biarilo, heterociclilo-heterociclilo;

20 R2 que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos R4 independientemente seleccionados de arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, carboxi, carbonilo, ciano, sulfonamida y a partir de cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>; y cuando R4 incluye dos grupos, tales grupos R4 pueden estar unidos juntos para formar un anillo el cual se fusiona con R2;

25 en donde R4 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, arilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, ciano, halo, sulfonilo, sulfanilo, sulfóxido;

R5 es H o NH<sub>2</sub>;

en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, cuando se menciona indica un alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene uno a siete átomos de carbono; y

en donde heterociclilo se refiere a un heteroarilo o heterocicloalquilo.

30 2. Un compuesto en forma libre o de sal o de solvato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R1 es un arilo o heterociclilo

R1 que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos R3 independientemente seleccionados de: hidroxilo, carbonilo, aminocarbonilo,

35 alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, sulfonilamino, carbonilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halo, carboxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, benciloxi, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, aminosulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-

C<sub>7</sub>, ciano, sulfonilo, sulfanilo, sulfóxido, arilo, heterociclilo, carbonilo, amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> y alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>; y cuando R3 incluye dos grupos, tales grupos R3 pueden estar unidos juntos para formar un anillo el cual se fusiona con R1;

5 en donde R3 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, arilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo, ciano, halo, sulfonilo, sulfanilo, sulfóxido, di alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) amino, hidroxilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>;

y R2 se define como en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 es opcionalmente sustituido por un fenilo o piridinilo.

10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R2 es opcionalmente sustituido por un fenilo o piridinilo;

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o de sal o de solvato, seleccionado del grupo que consiste de

3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida,

15 3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazin-il]-N-metil-benzamida,

3-[3-(2-furan-2-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-metil-benzamida,

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b] piridazina,

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b] piridazina.

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida,

20 3-{4-[7-{3-metanosulfonilamino-fenil}-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-piridin-2-il}-benzamida,

7-(3-fluoro-fenil)-3-(2-tiofen-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina,

7-(3-fluoro-fenil)-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina,

7-(3-fluoro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina,

3-{4-[7-(3-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-piridin-2-il}-benzamida,

25 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina,

7-(3-benciloxi-fenil)-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina,

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-7-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina,

7-(3-metoxi-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazina,

4-[7-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-[2,4'] bipiridinil.

30 Ácido 3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster,

Ácido 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster,

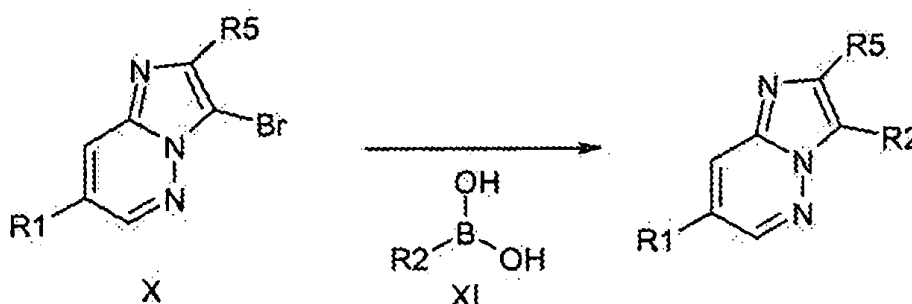
dimetil-{5-[3-(2-tiofen-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina,

dimetil-(5-{3-[2-(5-metil-furan-2-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il)-amina,

{5-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina,

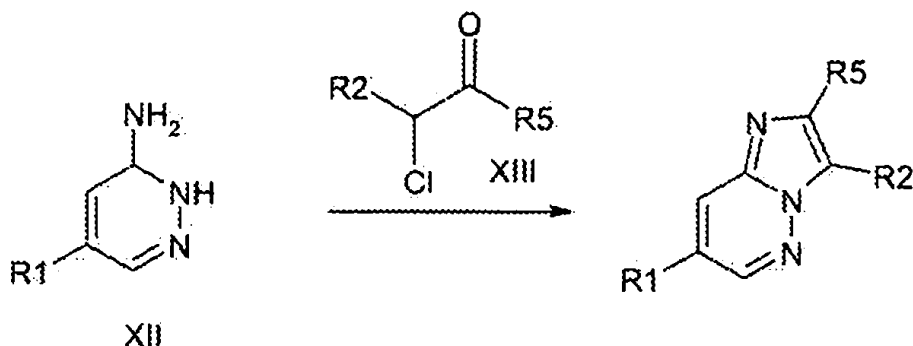
- dimetil-{5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina,  
 Ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster,  
 N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida,  
 Ácido 4-[7-(3-metilcarbamoil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-piridina-2- carboxílico metilamida,
- 5 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenol,  
 4-[7-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]- 2-metoxi-fenol,  
 3-(2-cloro-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b] piridazina,  
 2-metoxi-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-fenol,  
 N-{3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-1-il]-fenil}-metanosulfonamida,
- 10 4-[7-(3-metanosulfonilamino-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-benzamida,  
 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b] piridazina,  
 3-(7-piridina-3-il- imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)-benzamida,  
 2-metoxi-4-(7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)-fenol,  
 Ácido 3-(7-piridina-3-il- imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)- benzoico,
- 15 1-[3-(7-piridin-3-il-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-fenil]-etanona,  
 N-{3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenil}-acetamida,  
 3-[7-(3-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-benzamida,  
 7-(3-fluoro-fenil)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina,  
 4-[7-(3-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metoxi-fenol,
- 20 7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-[2-(1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazina,  
 7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina,  
 Ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster,  
 2-metoxi-4-[7-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-fenol,  
 Ácido 3-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico etil éster,
- 25 dimetil-{5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-piridin-2-il}-amina,  
 N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-benzamida,  
 N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]-benzamida,  
 {3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-fenil}-metanol,  
 Ácido 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzoico
- 30 Ácido 3-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-7-il]- benzoico,  
 3-(2-amino-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-N-metil-benzamida

- N-(3-dimetilamino-propil)-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida,  
 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida,  
 N-metil-N-(2-metilamino-etil)-3-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida,  
 N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzamida,
- 5 N-butil-3-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]- benzamida y  
 1-(3-piperidin-1-il-propil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-1H-piridin-2-ona.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la N-metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-benzamida.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la 3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-b]piridazin-7-il}-Nmetil-benzamida.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para utilizar como un producto farmacéutico.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en mezcla con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 10. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones óseas que se asocian con un aumento de la resorción o depleción del calcio o en la cual la estimulación de la formación de huesos y la fijación del calcio en el hueso es deseable.
- 20 11. Un proceso de preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende la etapa de:
- (i) reacción de un compuesto de fórmula X con un reactivo de acoplamiento Suzuki de fórmula XI:



bajo las condiciones de trabajo y de acoplamiento de Suzuki. Las condiciones apropiadas incluyen, por ejemplo, un catalizador de PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente apropiado; o

- 25 (ii) condensación de un compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XIII:



bajo las condiciones de reacción convenientes, por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$  en un solvente apropiado;

en donde R1, R2 y R5 son como se definen anteriormente en relación con la fórmula I, en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

- 5 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para utilizar en el tratamiento de hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, cicatrización de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, alteración de la función neurológica, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adherencias peritoneales y sub-cutáneas, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis inducida por el alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función anormal de los huesos, trastornos inflamatorios, cicatrices y fotoenvejecimiento de la piel.
- 10
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para utilizar en el tratamiento de hipertensión pulmonar.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para utilizar en el tratamiento de fibrosis pulmonar o fibrosis hepática.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para utilizar en el tratamiento de la osteoporosis.
- 20 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad muscular.
17. Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con otras sustancias farmacéuticas.
18. Una composición fija del producto farmacéutico que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 mezclado con una o más otras sustancias farmacéuticas.