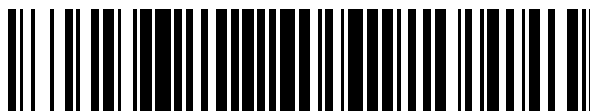


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 258**

51 Int. Cl.:

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04755413 .4**

96 Fecha de presentación: **15.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1633718**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Composiciones y métodos para inhibir TGF-s**

30 Prioridad:
17.06.2003 US 479488 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2012

73 Titular/es:
**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 LANDSDOWNE STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:
**PANDEY, ANJALI;
SCARBOROUGH, ROBERT, M. y
VENKATRAMAN, MEENAKSHI, S.**

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 389 258 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

Composiciones y métodos para inhibir TGF-s.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos que son útiles en la modulación de la ruta de señalización del factor de crecimiento transformante (TGF)- β .

10 **Antecedentes de la invención**

El TGF- β pertenece a una gran superfamilia de factores polipeptídicos multifuncionales. La familia del TGF- β incluye tres genes, TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3, que son moduladores pleotrópicos del crecimiento y diferenciación celular, desarrollo embrionario y óseo, formación de la matriz extracelular, hematopoyesis, respuestas inmunes e inflamatorias. Por ejemplo, el TGF- β 1 inhibe el crecimiento de muchos tipos celulares, incluyendo células epiteliales, pero estimula la proliferación de varios tipos de células mesenquimatosas.

Los genes TGF- β tienen alta homología entre sí. En mamíferos, la superfamilia del TGF- β incluye varios genes TGF- β , así como morfógenos embrionarios, tales como la familia de las activinas, inhibinas, "sustancia inhibidora mulleriana" y proteína morfogénica del hueso (BMP). Véase, Roberts y Sporn, "The Transforming Growth Factor- β s in Peptide Growth Factors and Their Receptors. I". *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 95/1, Springer-Verlag, Berlín, **1990**, pp. 419-472. Cada miembro de la familia TGF- β ejerce una amplia gama de efectos biológicos sobre una gran variedad de tipos celulares, por ejemplo, regulan el crecimiento celular, morfogénesis, diferenciación, producción de matriz y apoptosis. Lagna et al., *Nature*, **1996**, 383, 832-836. El TGF- β actúa como un inhibidor de crecimiento para muchos tipos celulares y se cree que desempeña un papel central en la regulación del desarrollo embrionario, regeneración tisular, inmunorregulación, así como en fibrosis y carcinogénesis.

Además, el TGF- β induce la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (MEC), modula la expresión de proteinasas e inhibidores de proteinasas de la matriz y cambia la expresión de las integrinas. La MEC es una superestructura dinámica de macromoléculas autoagregantes que incluye fibronectina, colágeno y proteoglicano. Se cree que la MEC es la característica patológica principal en enfermedades fibróticas. También se ha propuesto que el trastorno de la MEC desempeña un papel central en trastornos de patogénesis tales como enfermedad vascular hipertensiva y enfermedad renal diabética. Sato et al., *Am. J. Hypertens.*, **1995**, 8, 160-166 (1995); Schulick et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1988**, 95, 6983-6988. Además, TGF- β se expresa en grandes cantidades en muchos tumores. Derynck, *Trends Biochem. Sci.*, **1994**, 19, 548-553. Esta fuerte presencia en tejidos neoplásicos podría indicar que el TGF- β es un factor de crecimiento/morfogénesis estratégico que influye en las propiedades malignas asociadas con varias fases de la cascada metastásica. El TGF- β inhibe el crecimiento de células epiteliales normales y de carcinoma relativamente diferenciadas, mientras que las células tumorales no diferenciadas que carecen de muchas propiedades epiteliales en general son resistentes a inhibición del crecimiento por TGF- β . Hoosein et al., *Exp. Cell. Res.*, **1989**, 181, 442-453; Murthy et al., *Int'l. J. Cancer*, **1989**, 44, 110-115. Además, se cree que el TGF- β 1 potencia el potencial invasivo y metastásico de una línea celular de adenoma de mama (Welch et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1990**, 87, 7678-7682), lo que indica un papel de TGF- β 1 en la progresión tumoral.

Los efectos celulares del TGF- β se ejercen mediante la heterooligomerización inducida por ligando de dos receptores serina/treonina quinasa de tipo I y tipo II lejanamente relacionados, TGF- β R-I y TGF- β R-II, respectivamente. Lin et al., *Trends Cell Biol.*, **1993**, 11, 972-978; Massague et al., *Cancer Surv.*, **1996**, 27, 41-64; Dijke et al., *Curr. Opin. Cell Biol.*, **1996**, 8, 139-145. Los dos receptores, ambos se requieren para la señalización, actúan en secuencia: TGF- β R-I es un sustrato para la quinasa TGF- β R-II constitutivamente activa. Wrana et al., *Nature*, **1994**, 370, 341-347; Wieser et al., *EMBO J.*, **1995**, 14, 2199-2208. Tras la unión de TGF- β 1, el receptor de tipo II fosforila residuos de treonina en el dominio GS del receptor de tipo I ocupado por el ligando o quinasa similar a activina (ALK5), lo que produce la activación de los receptores de tipo I. El receptor de tipo I de TGF- β 1 a su vez fosforila las proteínas Smad2 y Smad3 que se translocan al núcleo y median la señalización intracelular. La inhibición de la fosforilación por ALK5 de Smad3 reduce la producción de matriz extracelular inducida por TGF- β 1. Kretzschmar et al., *Genes Dev.*, **1997**, 11, 984-995; Wu et al., *Mol. Cell. Biol.*, **1997**, 17, 2521-2528.

TGF- β también es un regulador inmune potente y esencial en el sistema vascular capaz de modular sucesos inflamatorios tanto en leucocitos como células endoteliales vasculares. Shull et al., *Nature*, **1992**, 359, 693-699. También está implicado en la patogénesis de enfermedades vasculares crónicas tales como aterosclerosis e hipertensión. Grainger & Metcalfe et al., *Bio. Rev. Cambridge Phil. Soc.*, **1995**, 70, 571-596; Metcalfe et al., *J. Human Hypertens.*, **1995**, 9, 679.

Estudios genéticos de rutas de señalización similares a TGF- β en *Drosophila* y *Caenorhabditis elegans* han llevado a la identificación de los genes madres contra dpp (Mad) y sma, respectivamente. Sekelsky et al., *Genetics*, **1995**, 139, 1347-1358; Savage et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, 93, 790-794. Los productos de estos genes relacionados realizan funciones esenciales posteriores a ligandos similares a TGF- β que actúan a través de

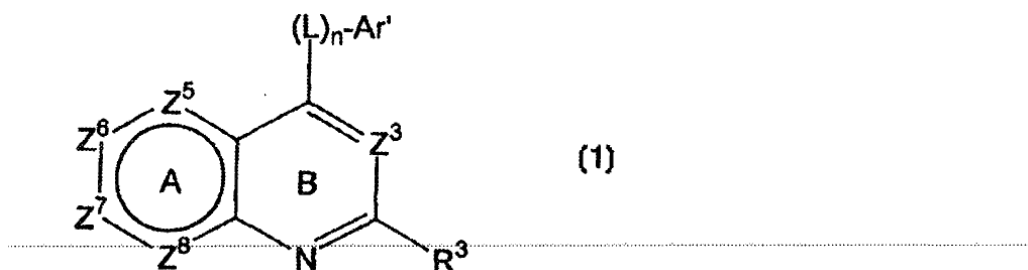
receptores serina/treonina quinasas en estos organismos. Wiersdorf et al., *Development*, **1996**, *122*, 2153-2163; Newfeld et al., *Development*, **1996**, *122*, 2099-2108; Hoodless et al., *Cell*, **1996**, *85*, 489-500.

5 Los homólogos en vertebrados de Mad y sma se han llamado genes Smads o MADR. Derynck et al., *Cell*, **1996**, *87*, 173; Wrana et al., *Trends Genet.*, **1996**, *12*, 493-496. Las proteínas Smad se han identificado como mediadores de señalización de la superfamilia de TGF- β . Hahn et al., *Science*, **1996**, *271*, 350-353. Se han encontrado alteraciones genéticas en Smad2 y Smad4/DPC4 en subconjuntos específicos de tumores, y por tanto, los Smads pueden funcionar como genes supresores de tumores. Hahn et al., *Science*, **1996**, *271*, 350-353; Riggins et al., *Nature Genet.*, **1996**, *13*, 347-349; Eppert et al., *Cell*, **1996**, *86*, 543-552. Las proteínas Smad comparten dos regiones de alta similitud, denominadas dominios MH1 y MH2, unidas por una secuencia rica en prolina variable. Massague, *Cell*, **1996**, *85*, 947-950; Derynck et al., *Curr. Biol.*, **1996**, *6*, 1226-1229. Se encontró que la parte C-terminal de Smad2, cuando se fusiona a un dominio de unión a ADN heterólogo, tenía actividad transcripcional. Liu et al., *Nature*, **1996**, *381*, 620-623; Meersseman et al., *Mech. Dev.*, **1997**, *61*, 127-140. La proteína Smad2 intacta cuando se fusiona a un dominio de unión a ADN, estaba latente, pero la actividad transcripcional se desenmascaró después de la estimulación con ligando. Liu et al., anteriormente.

20 El TGF- β inicia una ruta de señalización intracelular que finalmente produce la expresión de genes que regulan el ciclo celular, controlan respuestas proliferativas, o se relacionan a proteína de la matriz extracelular que median señalización exterior-interior celular, adhesión celular, migración y comunicación intercelular.

25 El TGF- β también es un importante mediador de nefropatía diabética, una complicación común en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2. Ziyadeh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2000**, *97*, 8015-8020 evaluaron el papel del TGF- β renal en el desarrollo de cambios estructurales y funcionales crónicos de la nefropatía diabética evaluando la respuesta de ratones *db/db* al tratamiento crónico con anti-TGF- β 1 neutralizante y aumento generalizado (tubular y glomerular) del receptor de tipo II de TGF- β . El anticuerpo previno eficazmente aumentos en la expresión renal de genes de matriz incluyendo colágeno de tipo IV y fibronectina y también puede haber estimulado rutas de degradación de la matriz porque el TGF- β suprime la actividad de metaloproteinasas y aumenta la expresión de inhibidores de proteasas tales como el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1).

30 El documento WO 00/12497 A divulga métodos para inhibir TGF- β y/o quinasa p38- α usando compuestos de fórmula (1)

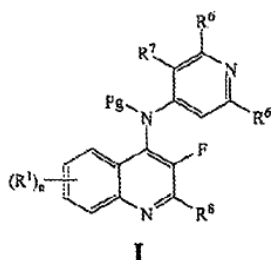


35 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R³ es un sustituyente no interferente; cada Z es CR² o N, en donde no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en donde dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N; cada R² es independientemente un sustituyente no interferente; L es un enlazador; n es 0 o 1; y Ar' es el residuo de un grupo alifático cíclico, heteroalifático cíclico, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con de 1-3 sustituyentes no interferentes.

40 Existe una necesidad para agentes terapéuticos eficaces para inhibir la actividad de TGF- β , así como para inhibir la fosforilación de smad2 o smad3 por receptores de tipo I de TGF- β o quinasa similar a activina (ALK5) y para prevenir y tratar estados de enfermedad mediados por la ruta de señalización de TGF- β en mamíferos. En particular, sigue habiendo una necesidad para compuestos que inhiban selectivamente TGF- β .

45 **Compendio de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos,

en donde

5

Pg es hidrógeno o alquilo;

n es un número entero de 0 a 2;

10 cada sustituyente R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R^2$, $-T-R^2$ y $V-T-R^2$;

en donde,

15 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C_{1-3} , hidroxilo, $-N(R^3)_2$, halo, ciano, $-OR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-SR^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^3)C(O)R^4$, $-N(R^3)CO_2R^4$, $-N(R^3)SO_2R^4$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$, $-OC(O)R^4$, fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 , heterociclilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 y heteroarilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 ;

20 cada T es independientemente alquilideno de C_{1-5} , que está opcionalmente interrumpido por $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-N(R^3)-$;

25 cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, o $-N(R^3)C(O)_2-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $C(O)N(R^3)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$, y $-OC(O)-$;

30 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático de C_{1-6} , $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$ y $-S(O)_2R^4$,

o dos R^3 en el mismo nitrógeno junto con su nitrógeno intermedio forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

35 cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C_{1-6} , fenilo o un heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros que de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) arilo, heteroarilo y cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 , y
- (b) alquilo;

40 en donde

45 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C_{1-6} , halo, $-OH$, $-N(R^3)_2$, ciano, $-OR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-SR^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^3)C(O)R^4$, $-N(R^3)CO_2R^4$, $-N(R^3)SO_2R^4$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)N(R^3)_2$, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros,

o dos R^5 adyacentes en un anillo arilo, cicloalquilo o heteroarilo se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-6 miembros que tiene de 0-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

50 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , monoalquilamino de C_{1-4} y dialquilamino de C_{1-4} ;

55 R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, $-OH$, $-N(R^3)_2$, ciano, $-OR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-SR^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^3)C(O)R^4$, $-N(R^3)CO_2R^4$, $-N(R^3)SO_2R^4$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ y $-OC(O)R^4$.

Los compuestos de fórmula I, y las composiciones que comprenden los mismos, son útiles en una variedad de aplicaciones farmacéuticas. En particular, los compuestos de fórmula I son útiles en modular TGF- β .

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Según la presente invención y como se usan en el presente documento, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera.

“Alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que tiene de uno a doce, preferiblemente de uno a nueve y más preferiblemente de uno a seis, átomos de carbono. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, tert-butilo, pentilo y similares.

El término “alifático” como se usa en el presente documento, significa hidrocarburos de C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación pero que no son aromáticos. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alqueno o alquino lineales, ramificados o cicloalquilo sustituidos o sin sustituir e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno. Los grupos alifáticos preferidos son grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados opcionalmente sustituidos, siendo el grupo alquilo un grupo alifático particularmente preferido.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico pueden contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico incluyen los enumerados en el presente documento para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =N-, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo) o =NR*, donde cada R* se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático sin sustituir y un grupo alifático sustituido. Los ejemplos de sustituyentes del grupo alifático incluyen, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxilo y haloalquilo.

“Alquilideno” se refiere a una cadena carbonada divalente lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, alquilenilo, alqueno o alquino. Los sustituyentes opcionales son como se ha descrito en el presente documento para un grupo alifático. Un grupo alquilideno preferido es alquilenilo.

“Alcoxilo” se refiere a un grupo de la fórmula -OR^a, en donde R^a es alquilo como se ha definido en el presente documento.

“Alqueno” se refiere a una cadena monovalente lineal o ramificada que contiene de dos a doce átomos de carbono que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono.

“Alquino” se refiere a una cadena monovalente lineal o ramificada que contiene de dos a doce átomos de carbono que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono.

El término “cicloalquilo”, usado solo o como parte de un grupo mayor, incluye hidrocarburos de C₃-C₁₂ mono- o bicíclicos que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

“Arilo” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de anillo. Los grupos arilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracilo y similares. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido. Arilo también incluye un grupo en el que un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos, tal como en un indanilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión es en el anillo aromático.

Los términos “halo”, “haluro” y “halógeno” se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a flúor, cromo, bromo o yodo.

Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno” y “haloalcoxilo”, significan alquilo, alqueno o alcoxilo, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un grupo arilo o heteroarilo puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen un halógeno, -R^o, -OR^o, -SR^o, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, OH protegido (tal como aciloxilo), fenilo (Ph), Ph sustituido, -O(Ph), -O(Ph) sustituido, -CH₂(Ph), -CH₂(Ph) sustituido, -CH₂CH₂(Ph), -CH₂CH₂(Ph) sustituido, -NO₂, -CN, -N(R^o)₂, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, -NR^oCO₂R^o, -NR^oNR^oC(O)R^o, -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂, -NR^oNR^oCO₂R^o, -C(O)C(O)R^o, -C(O)CH₂C(O)R^o, -CO₂R^o, -C(O)R^o, -C(O)N(R^o)₂, -OC(O)N(R^o)₂, -S(O)₂R^o, -SO₂N(R^o)₂, -S(O)R^o, -NR^oSO₂N(R^o)₂, -NR^oSO₂R^o, -C(=S)N(R^o)₂, -

C(=NH)-N(R°)₂, -(CH₂)_yNHC(O)R°, -(CH₂)_yNHC(O) CH(V-R°)(R°); en donde cada R° se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo y heterocíclico sin sustituir, fenilo (Ph), Ph sustituido, -O(Ph), -O(Ph) sustituido, -CH₂(Ph) y -CH₂(Ph) sustituido; en donde y es de 0-6; y V es un grupo enlazador. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo alifático o el anillo de fenilo de R° incluyen

El término “grupo enlazador” o “enlazador” significa un grupo orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores típicamente comprenden un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, o una cadena de átomos, tal como una cadena alquilideno. La masa molecular de un enlazador típicamente está en el intervalo de 14 a 200, preferiblemente en el intervalo de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. Los ejemplos de enlazadores incluyen una cadena de alquilideno de C₁₋₆ saturada o insaturada que está opcionalmente sustituida, y en donde uno o más carbonos saturados de la cadena se cambian opcionalmente por -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -SO₂NH- o -NHSO₂-.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se ha definido en el presente documento que está sustituido con uno o más átomos halo iguales o diferentes, por ejemplo, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, y similares. El término “haloalquilo” también incluye esos grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno del alquilo se sustituyen por átomos de halógeno, tal como grupos perfluoroalquilo.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático monovalente mono-, bi- o tricíclico de cinco a veinte, preferiblemente de cinco a catorce, átomos de anillo que contienen de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, heteroátomos de anillo, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo N, O y S(O)_z (en donde el subíndice z es 0, 1 o 2), los restantes átomos del anillo son C. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-furazano, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, y similares. Heteroarilo también incluye un grupo en el que un anillo heteroatómico se fusiona con uno más anillos aromáticos o no aromáticos donde el punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[3,4-d]pirimidinilo. El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

“Heterociclilo” se refiere a un grupo no aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene de tres a veinte, preferiblemente de cinco a catorce, átomos de anillo en los que de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, y más preferiblemente uno dos átomos del anillo son heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo N, O y S(O)_z (en donde el subíndice z es 0, 1 o 2), los restantes átomos del anillo son C, con la condición de que el número de heteroátomos del anillo sea menor que el número total de átomos de anillo presente en el grupo heterociclilo. Los grupos heterociclilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, pirrolidinilo, 3-1H-benzimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-benzimidazol-3-ilo, 2-tetrahydrofuranilo, 3-tetrahydrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo y benzotianilo. También se incluye en el ámbito del término “heterociclilo” un grupo en el que un anillo que contiene un heteroátomo no aromático se fusiona con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo que contiene heteroátomo no aromático. El heterociclilo también puede estar opcionalmente sustituido.

“Excipiente (o soporte) farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es en general segura. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados los conoce bien el experto en la materia e incluyen excipientes que son aceptables para uso farmacéutico veterinario o humano.

“Grupo protector” se refiere a un grupo, excepto grupos alquilo, que cuando se unen a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene esa reactividad. Los ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999, y Harrison y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996), que se incorporan en el presente documento mediante referencia en su totalidad. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen grupos acilo, éteres de bencilo y tritilo, éteres de tetrahidropiranilo, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), tert-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsilil-

etanosulfonilo (SES), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOOC), nitroveratriloxicarbonilo (NVOC), y similares.

“Grupo saliente” tiene el significado convencionalmente asociado con él en química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo e incluye halo (tal como cloro, bromo y yodo), alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (por ejemplo, acetoxi), arilcarbonilo, mesilo, tosilo, trifluorometanosulfonilo, arilo (por ejemplo, 2,4-dinitrofenilo), metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino, y similares.

“Sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental o bien se sustituye por un ión metálico, por ejemplo ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Los términos “pro-fármaco” y “profármaco” se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco parental activo según la fórmula I *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de fórmula I típicamente se preparan modificando uno o más grupo(s) funcional(es) presente(s) en el compuesto de fórmula I de tal modo que la(s) modificación(es) se puede(n) cortar *in vivo* por proteasas para liberar el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I en donde un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo en un compuesto de fórmula I se une a cualquier grupo (por ejemplo, grupo protector) que se pueda cortar *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, ésteres (por ejemplo, derivados acetato, formato y benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, y amidas, carbamatos y derivados de urea de grupos funcionales amino, y similares. Las formas profármaco con frecuencia ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retrasada en el organismo mamífero (véase, Bundgard, *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 y Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA, 1992, todos los cuales se incorporan en el presente documento en su totalidad). Además, los derivados profármaco de la invención se pueden combinar con otras características que conoce el experto en la materia para aumentar la biodisponibilidad.

Como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “poner en contacto” y “reaccionar”, cuando se refieren a una reacción química, se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar necesariamente directamente de la combinación de dos o más reactivos que se añaden inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que por último produce la formación del producto indicado y/o deseado.

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, producir que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad, pero aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, es decir, parar o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o (3) mejorar la enfermedad, es decir, producir regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

“Una cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo de una variedad de factores, tales como el compuesto particular usado, la enfermedad y su gravedad, la edad, peso y otros factores del sujeto que se va a tratar.

Como se usa en el presente documento, los términos “como se define en el presente documento” y “como se ha definido anteriormente” cuando hacen referencia a una variable, incorpora mediante referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferida, más preferida y la más preferida, si hay alguna.

“Propiedad biológica” para los fines del presente documento significa un efector o actividad *in vivo* que se realiza directa o indirectamente por un compuesto de la invención que con frecuencia se muestran mediante ensayos *in vitro*. Las funciones efectoras incluyen unión a receptor o ligando, cualquier actividad enzimática o actividad

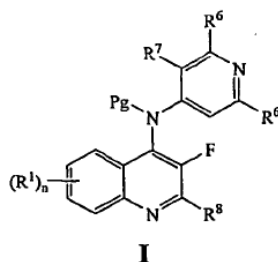
moduladora de enzimas, cualquier actividad de unión a soporte, cualquier actividad hormonal, cualquier actividad en el fomento o inhibición de adhesión de células a una matriz extracelular o moléculas de superficie celular, o cualquier papel estructural.

5 Una combinación de sustituyentes o variables es permisible solo si tal combinación produce un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o químicamente factible es uno en el que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

10 A menos que se indique de otra manera, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende que incluyan todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezcla enantioméricas y diastereoisoméricas de los compuestos presentes están dentro del ámbito de la invención. A menos que se indique de otra manera, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende que incluyan los compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes excepto para el cambio de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el cambio de un carbono por ¹³C o ¹⁴C están dentro del ámbito de esta invención.

20 Compuestos de la presente invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula:



25 en donde

Pg es hidrógeno, alquilo o un grupo protector de nitrógeno;

n es un número entero de 0 a 2;

30 cada sustituyente R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -R², -T-R² y V-T-R²;

en donde,

35 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C₁₋₃, hidroxi, -N(R³)₂, halo, ciano, -OR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -N(R³)C(O)R⁴, -N(R³)CO₂R⁴, -N(R³)SO₂R⁴, -C(O)N(R³)₂, -SO₂N(R³)₂, -N(R³)C(O)N(R³)₂, -OC(O)R⁴, fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵, heterociclilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵;

40 cada T es independientemente alquilideno de C₁₋₅, que está opcionalmente interrumpido por -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R³)-;

45 cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -N(R³)-, -N(R³)C(O)-, o -N(R³)C(O)₂-, -N(R³)S(O)₂-, C(O)N(R³)-, -S(O)₂N(R³)-, -N(R³)C(O)N(R³)-, y -OC(O)-;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático de C₁₋₆, -C(O)R⁴, -C(O)₂R⁴ y -SO₂R⁴,

50 o dos R³ en el mismo nitrógeno junto con su nitrógeno intermedio forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

55 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C₁₋₆, fenilo o un heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) arilo, heteroarilo y cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵, y
 (b) alquilo;

en donde

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C₁₋₆, halo, -OH, -N(R³)₂, ciano, -OR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -N(R³)C(O)R⁴, -N(R³)CO₂R⁴, -N(R³)SO₂R⁴, -C(O)N(R³)₂, -SO₂N(R³)₂, -N(R³)C(O)N(R³)₂, -OC(O)R⁴, -OC(O)N(R³)₂, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros,

o dos R⁵ adyacentes en un anillo arilo, cicloalquilo o heteroarilo se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-6 miembros que tiene de 0-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, monoalquilamino de C₁₋₄ y dialquilamino de C₁₋₄; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, -OH, -N(R³)₂, ciano, -OR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -N(R³)C(O)R⁴, -N(R³)CO₂R⁴, -N(R³)SO₂R⁴, -C(O)N(R³)₂, -SO₂N(R³)₂, -N(R³)C(O)N(R³)₂ y -OC(O)R⁴.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, todas las cuales se pretende que estén abarcadas dentro del ámbito de la invención. El ámbito de la presente invención también incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos e isómeros, particularmente estereoisómeros, de los compuestos de fórmula I. A menos que se indique de otra manera, el término "estereoisómero" incluye una forma quiral pura, una mezcla racémica y formas enantiomérica y/o diastereoisoméricamente enriquecidas. Además, algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas que también se pretende que estén abarcadas dentro del ámbito de la presente invención.

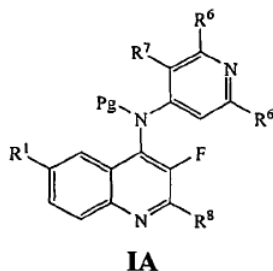
Algunos compuestos de fórmula I son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables. Como se ha indicado anteriormente, también se contempla que estas sales estén dentro del ámbito de la presente invención. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifático y aromático sulfónicos, etc. Tales sales incluyen sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como sales de arginato, gluconato y galacturonato y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *J of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19, que se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad).

Las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula I se pueden preparar poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la forma convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la forma convencional. Las formas de base libre pueden diferenciarse de sus formas de sal respectivas de alguna manera en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero de otra manera las sales son sustancialmente equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden formar con iones metálicos o aminas, tales como iones de metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de iones metálicos que se usan como cationes incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, clorocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína (véase, por ejemplo Berge et al., anteriormente).

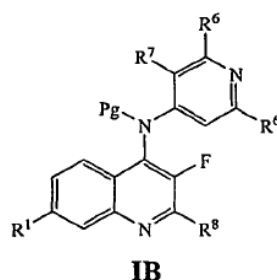
Las sales de adición de bases de compuestos ácidos se pueden preparar poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de la manera convencional. Las formas de ácido libre se pueden diferenciar de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tal como la solubilidad en solventes polares, pero de otra manera las sales son sustancialmente equivalentes a sus respectivo ácido libre para los fines de la presente invención.

En una forma de realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula:



En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula:

5



En aún otra forma de realización, R^8 en los compuestos de fórmulas **I**, **IA** y **IB** se selecciona de fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5), ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, y t-butilo. Cuando R^8 es un fenilo monosustituido, la posición del sustituyente preferida en el anillo de fenilo es la posición meta relativa al sistema de anillo de quinolina. Un R^8 particularmente preferido se selecciona de 2-fluorofenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, piridin-4-ilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-furan-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-furan-2-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2-metilsulfanilfenilo, 4-fluorofenilo, 2-metanosulfanilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 2-amidofenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, fenilo, 4-clorofenilo, ciclohexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 4-metilsulfanilfenilo, t-butilo, 4-amidofenilo, naftalen-2-ilo, 4-metanosulfanilfenilo y 2-bromofenilo.

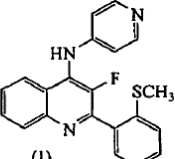
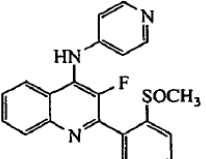
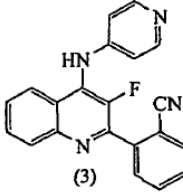
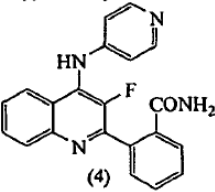
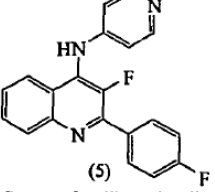
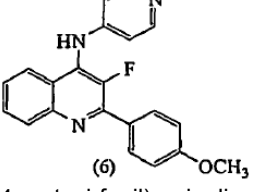
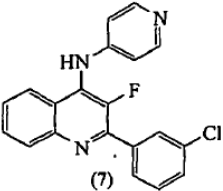
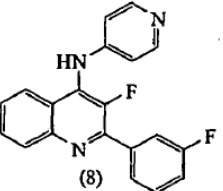
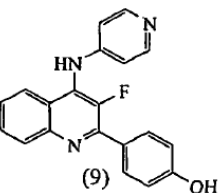
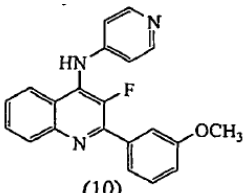
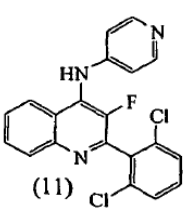
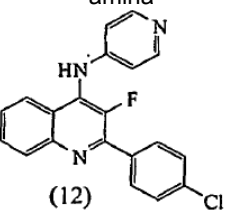
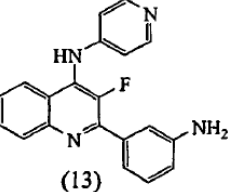
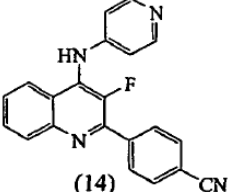
En otra forma de realización, R^8 en los compuestos de fórmulas **I**, **IA** y **IB** es un arilo o heteroarilo de 5-6 miembros seleccionado de fenilo, piridilo, tienilo, y furilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 .

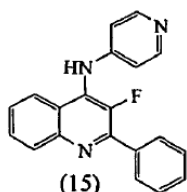
Aún en otra forma de realización, cada R^1 en los compuestos de fórmulas **I**, **IA** y **IB** se selecciona independientemente de tienilo, furilo, pirrolilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 ; halo; $-OR^4$; $-N(R^3)_2$; y $-N(R^3)-T-OR^4$. R^1 particularmente preferidos son los mostrados en compuestos representativos de fórmula **I** posteriormente, por ejemplo, metilamino, 2-metoxietilamino, furanilo, tiofenilo (es decir, tienilo), fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 , halógeno y metoxi. Un R^1 especialmente preferido se selecciona independientemente de metilamino, 2-metoxietilamino, furan-2-ilo, tiofen-3-ilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 , bromo y metoxi.

Aún más, las combinaciones de las diferentes formas de realización y grupos preferidos descritos en el presente documento formarán otras formas de realización y grupos preferidos. Por ejemplo, un grupo particularmente preferido de los compuestos de fórmula **I** son los representados por la fórmula **IA** en la que R^1 se selecciona de metilamino, 2-metoxietilamino, fenilo opcionalmente sustituido, furan-2-ilo y tifen-3-ilo. Aún en otra forma de realización particular, un grupo preferido de compuestos de fórmula **I** son los representados por la fórmula **IB** en la que R^1 se selecciona de metoxi, metilamino, 2-metoxietilamino y bromo. De esta manera, se incorporan una variedad de compuestos preferidos dentro de la presente invención.

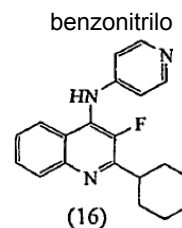
Algunos de los compuestos representativos de fórmula **I** se muestran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Compuestos representativos de fórmula I.

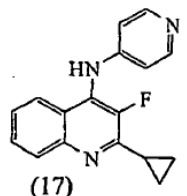
 <p>(1)</p> <p>[3-Fluoro-2-(2-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>	 <p>(2)</p> <p>[3-Fluoro-2-(2-metanosulfínil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>
 <p>(3)</p> <p>2-[3-Fluoro-4-(piridin-4-ilamino)-quinolin-2-il]-benzonitrilo</p>	 <p>(4)</p> <p>2-[3-Fluoro-4-(piridin-4-ilamino)-quinolin-2-il]-benzamida</p>
 <p>(5)</p> <p>[3-Fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>	 <p>(6)</p> <p>[3-Fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>
 <p>(7)</p> <p>[2-(3-Cloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>	 <p>(8)</p> <p>[3-Fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>
 <p>(9)</p> <p>4-[3-Fluoro-4-(piridin-4-ilamino)-quinolin-2-il]-fenol</p>	 <p>(10)</p> <p>[3-Fluoro-2-(3-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>
 <p>(11)</p> <p>[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>	 <p>(12)</p> <p>[2-(4-Cloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>
 <p>(13)</p> <p>[2-(3-Amino-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina</p>	 <p>(14)</p> <p>4-[3-Fluoro-4-(piridin-4-ilamino)-quinolin-2-il]-piridin-4-il-amina</p>



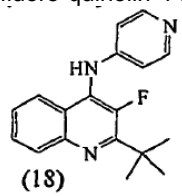
(3-Fluoro-2-fenil-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



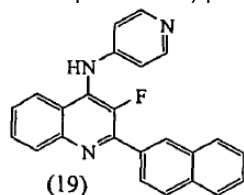
(2-Ciclohexil-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



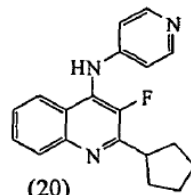
(2-Ciclopropil-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



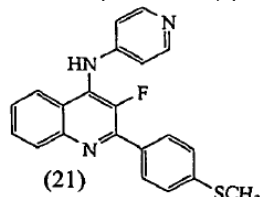
(2-*tert*-Butil-3-fluoro-quinonil-4-il)-piridin-4-il-amina



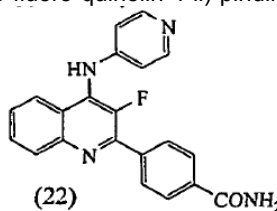
(3-Fluoro-2-naftalen-2-il-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



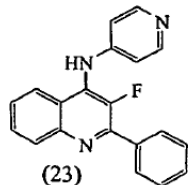
(2-Ciclopentil-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



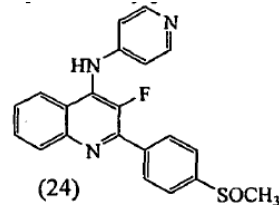
[3-Fluoro-2-(4-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



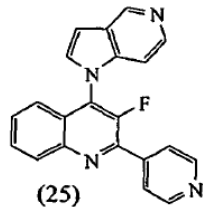
4-[3-Fluoro-4-(piridin-4-il-amino)-quinolin-2-il]-benzamida



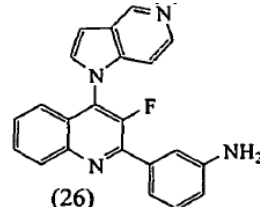
(3-Fluoro-2-fenil-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



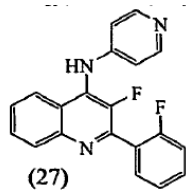
[3-Fluoro-2-(4-metanosulfinil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



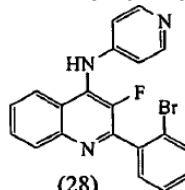
3-Fluoro-2-piridin-4-il-4-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il-quinolina



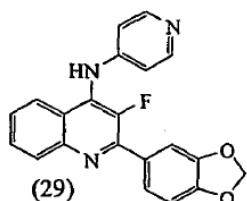
3-(3-Fluoro-4-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il-quinolin-2-il)-fenilamina



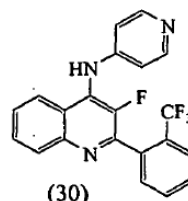
[3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



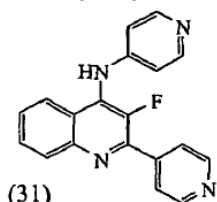
[2-(2-Bromo-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



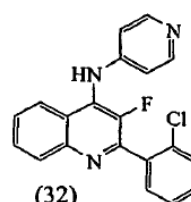
(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



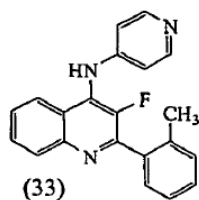
[3-Fluoro-2-(2-trifluorometil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



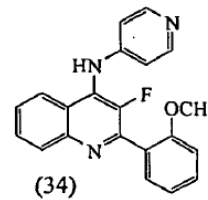
(3-Fluoro-2-piridin-4-il-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



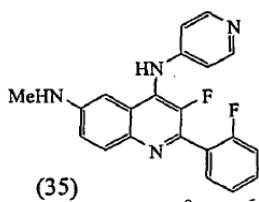
[2-(2-Cloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



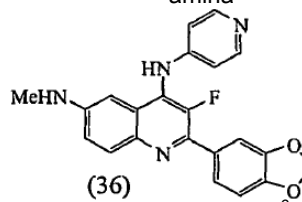
(3-Fluoro-2-o-tolil-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



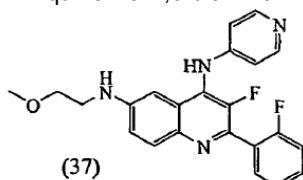
[3-Fluoro-2-(2-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



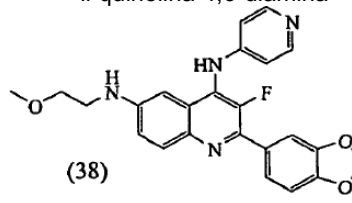
3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-N⁶-metil-N⁴-piridin-4-il-quinolina-4,6-diamina



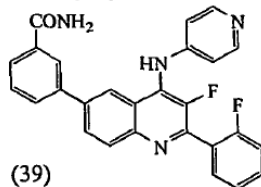
2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-N⁶-metil-N⁴-piridin-4-il-quinolina-4,6-diamina



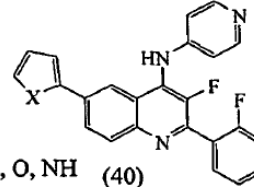
3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-N⁶-(2-metoxi-etil)-N⁴-piridin-4-il-quinolina-4,6-diamina



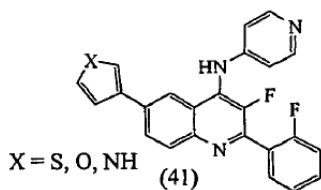
2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-N⁶-(2-metoxi-etil)-N⁴-piridin-4-il-quinolini-4,6-diamina



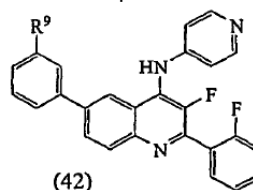
3-[3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-4-(piridin-4-ilamino)-quinolin-6-il]-benzamida



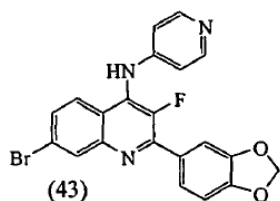
X = S, O, NH
Cuando X=O,
[3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-6-furan-2-il-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



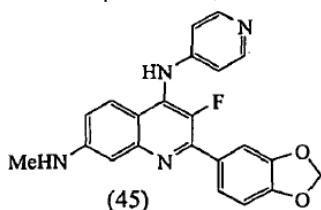
X = S, O, NH
Cuando X=S,
[3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-6-tiofen-3-il-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



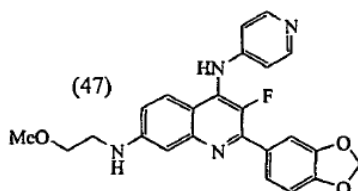
R⁹ = alquilo de C₁₋₃, halo, -OH, N(R³)₂, ciano o -OR⁴, donde R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento



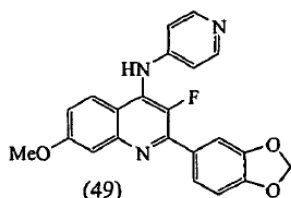
(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-bromo-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-quinolina-4,7-diamina



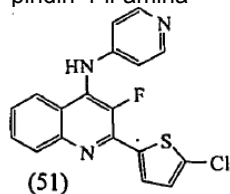
2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-N⁷-metil-N⁴-piridin-4-il-quinolina-4,7-diamina



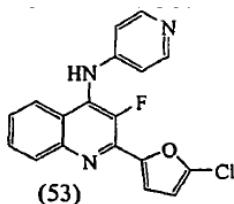
2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-N⁷-(2-metoxi-etil)-N⁴-piridin-4-il-quinolina-4,7-diamina



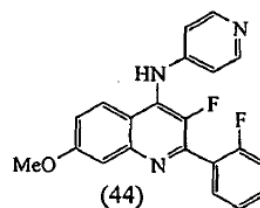
(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-7-metoxi-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina



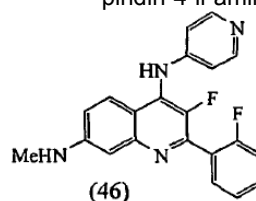
[2-(5-Cloro-tiofen-2-il)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



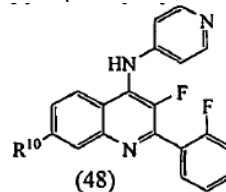
[2-(5-Cloro-furan-2-il)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



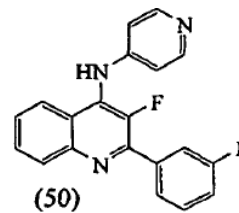
[3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



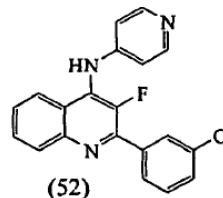
3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-N⁷-metil-N⁴-piridin-4-il-quinolina-4,7-diamina



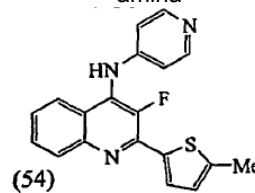
R¹⁰ se selecciona independientemente de tienilo, furilo, pirrolilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵; halo; -OR⁴; N(R³)₂; y -N(R³)-T-OR⁴, donde R³, R⁴, R⁵ y T son como se definen en el presente documento. R¹⁰ particularmente preferido es metilamino, 2-metoxietilamino, furanilo, tiofenilo (es decir, tienilo), fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵, halógeno o metoxi.



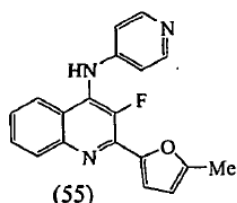
[3-Fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



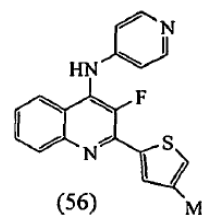
[2-(3-Cloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



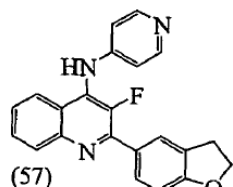
[3-Fluoro-2-(5-metil-tiofen-2-il)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



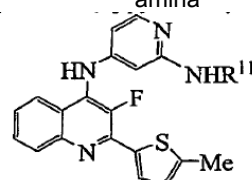
[3-Fluoro-2-(5-metil-furan-2-il)-quinolin-4-il]-metil-piridin-4-il-amina



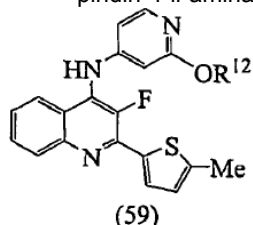
[3-Fluoro-2-(4-metil-tiofen-2-il)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



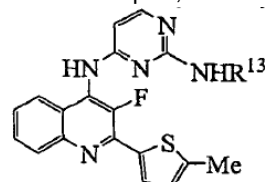
[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



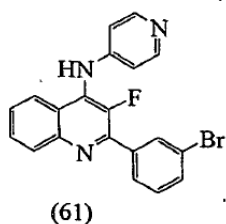
donde R¹¹ = alquilo, bencilo o fenilo



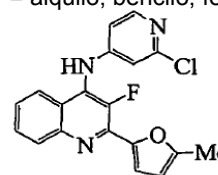
donde R¹² = H, Me o -CH₂CH₂-piperidina



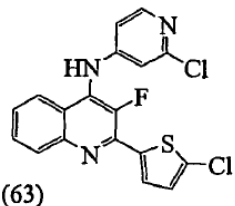
donde R¹³ = alquilo, bencilo, fenilo o alquiloxi



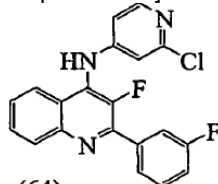
[2-(3-Bromo-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



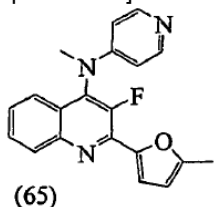
(2-Cloro-piridin-4-il)-[3-fluoro-2-(5-metil-furan-2-il)-quinolin-4-il]-amina



(2-Cloro-piridin-4-il)-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-fluoro-quinolin-4-il]-amina

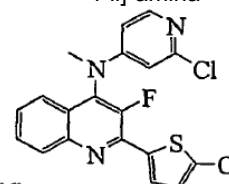


(2-Cloro-piridin-4-il)-[3-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-amina



[3-Fluoro-2-(5-metil-furan-2-il)-quinolin-4-il]-metil-piridin-4-il-amina

y



(2-Cloro-piridin-4-il)-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-fluoro-quinolin-4-il]-metil-amina

Síntesis

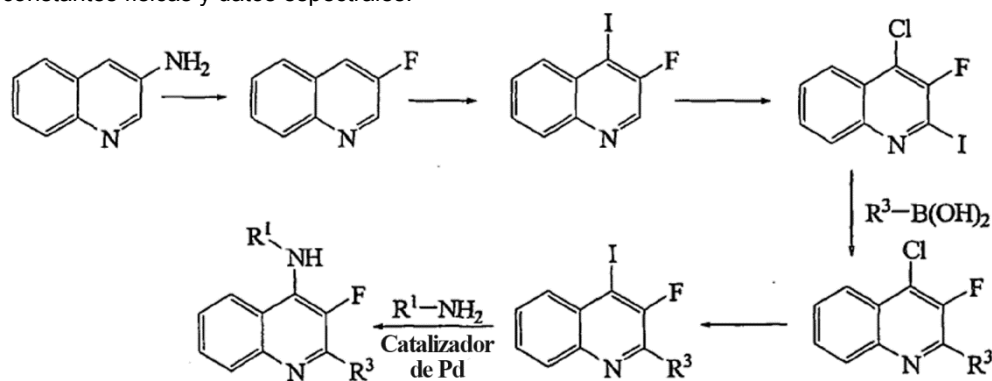
5 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante una variedad de métodos que conoce el experto en la materia o representados en los esquemas de reacciones de síntesis ilustrativos mostrados y descritos posteriormente. Los materiales de partida usados en cualquiera de estos métodos están comercialmente disponibles de vendedores químicos tales como Aldrich, Sigma, Nova Biochemicals, Bachem Biosciences, y similares, o se pueden preparar por métodos que conocen los expertos en la materia según los procedimientos explicados en

referencias tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, **1991**, Volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, **1991**, Volúmenes 1-40.

5 Se debe apreciar que los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son solamente ilustrativos de algunos métodos por los que se pueden sintetizar compuestos de la presente invención, y se pueden hacer varias modificaciones a estos esquemas de reacciones de síntesis y serán sugeridos a los expertos en la materia que se han referido a la divulgación contenida en esta solicitud.

10 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento preferiblemente se realizan en una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de reacción desde aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 150°C , más preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 125°C , y lo más preferible y convenientemente a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20°C .

15 Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de las reacciones de síntesis se pueden aislar y purificar, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitadas a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

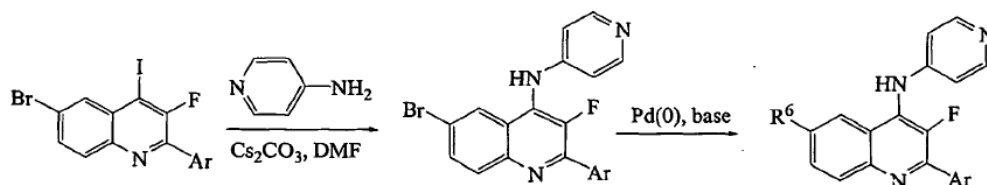


20

Esquema 1

25 Como se muestra en el esquema 1 anteriormente, 3-aminoquinolina se convierte en 3-fluoroquinolina. Esta conversión típicamente se logra convirtiendo el grupo amino a una sal de diazonio y desplazando el grupo diazonio con un ión fluoruro. La litiación de 3-fluoroquinolina con una base fuerte, por ejemplo diisopropilamida de litio, seguido por el tratamiento con yodo dio 3-fluoro-4-yodoquinolina. La desprotonación de 3-fluoro-4-yodoquinolina con una base, por ejemplo diisopropilamida de litio, y la reacción del grupo desprotonizado con hexafluoroetano dio 4-cloro-3-fluoro-2-yodoquinolina. La reacción de 4-cloro-3-fluoro-2-yodoquinolina con un derivado de ácido borónico $\text{R}^3\text{-B(OH)}_2$ dio el compuesto quinolina 2-sustituido. Una reacción de intercambio halógeno metal entre el compuesto de quinolina 2-sustituido y butil-litio seguido por extinción con yodo dio después un compuesto 2-sustituido-3-fluoro-3-yodoquinolina, que se sometió a una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio con un compuesto amina, por ejemplo $\text{R}^1\text{-NH}_2$, para dar el compuesto deseado.

35



Esquema 2

40 Como se muestra en el esquema 2, en lugar de usar una reacción de acoplamiento cruzado mediada por un catalizador de paladio, el grupo yodo en la posición 4 del compuesto quinolina también se puede desplazar con un compuesto amina. Por ejemplo, la reacción de un compuesto 2-aryl-6-bromo-3-fluoro-4-yodoquinolina con 4-aminopiridina en presencia de una base dio un compuesto [2-aryl-6-bromo-3-fluoroquinolin-4-il]-piridil-4-il-amina, que se puede modificar adicionalmente haciéndolo reaccionar con varios compuestos amina, ácidos arilborónicos o ácidos heteroarilborónicos usando una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio para dar los
45 compuestos 6-sustituido-2-aryl-3-fluoroquinolina.

Utilidad

5 Los compuestos de la presente invención poseen una amplia variedad de actividades biológicas. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la modulación, especialmente inhibición, de la ruta de señalización de TGF- β . Según esto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un trastorno mediado por TGF- β . El tratamiento de tal paciente en general implica administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I al paciente en necesidad de tal tratamiento.

10 Como se usa en el presente documento, un sujeto o un paciente puede ser cualquier mamífero, siempre que el mamífero esté en necesidad de modulación de un proceso patológico o biológico mediado por compuestos de la presente invención. El término "mamífero" se define como una especie que pertenece a la clase Mammalia. Los ejemplos de mamíferos incluyen ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, cabras, caballos, osos, monos, perros, gatos y, preferiblemente, seres humanos. También se incluyen en esta definición organismos transgénicos que expresan TGF- β .

15 TGF- β es un potente regulador del ciclo celular en muchos tipos celulares incluyendo músculo liso vascular (VSM) y células endoteliales y, como resultado, se cree que el TGF- β desempeña un papel importante en procesos proliferativos vasculares tal como angiogénesis. Las afecciones patológicas asociadas con VSM incluyen restenosis, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, trombosis, infarto de miocardio, ictus, neoplasias de músculo liso tales como leiomioma y leiomiomasarcoma del intestino y útero, fibroide o fibroma uterino y enfermedades obstructivas de injertos vasculares y órganos trasplantados. Otras enfermedades vasculares incluyen angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, ictus, enfermedad vascular periférica, preeclampsia, trombosis venosa profunda, embolismo, coagulación intravascular diseminada o purpura citopénica trombótica. La lesión vascular incluye una lesión que surge por cualquier medio incluyendo, pero no limitado a, procedimientos tales como angioplastia, endarterectomía carótida, cirugía después de CABG (injerto de revascularización coronaria), cirugía de injerto vascular, colocación en endoprótesis o inserción de dispositivos endovasculares y prótesis.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar la proliferación celular de músculo liso. En una forma de realización particular, se usa un compuesto de la presente invención para inhibir o reducir la estenosis debida a la proliferación de células de músculo liso vascular después de una lesión traumática a los vasos tal como durante cirugía vascular. La presente invención también contempla la administración de un compuesto de fórmula I a células de músculo liso vascular para ejercer efectos inhibidores sobre un periodo de tiempo extendido.

25 La actividad de inhibición de TGF- β es útil en el tratamiento de enfermedades fibroproliferativas, tratamiento de trastornos vasculares de colágeno, tratamiento de enfermedades del ojo asociadas con afección fibroproliferativa, ventilación de cicatrización excesiva, tratamiento de afecciones neurológicas y otras afecciones que son dianas para los inhibidores de TGF- β y en la prevención de cicatrización excesiva que produce y acompaña la restenosis después de angioplastia coronaria, fibrosis cardíaca que se produce después de infarto e insuficiencia cardíaca progresiva, y en vasculopatía hipertensiva, y formación de queloides o cicatrices hipertróficas durante la cicatrización de heridas incluyendo heridas quirúrgicas y desgarros traumáticos. Las afecciones neurológicas caracterizadas por la producción de TGF- β incluyen lesión en el SNC después de lesiones traumáticas e hipóxicas, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

30 Otras afecciones que son dianas clínicas potenciales para los inhibidores de TGF- β incluyen mielofibrosis, engrosamiento de tejido resultante de tratamiento por radiación, poliposis nasal, cirugía de pólipos, cirrosis hepática y osteoporosis.

35 La frase "enfermedad por TGF- β " incluye esos estados, trastornos o enfermedades caracterizados por la actividad o expresión aberrante o indeseable de TGF- β . Los ejemplos de enfermedades asociadas a TGF- β incluyen, pero no están limitadas a, trastornos que implican o se asocian con enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía dilatada, miocarditis o estenosis vascular asociada con aterosclerosis, tratamiento por angioplastia, o incisiones quirúrgicas o traumatismo mecánico; enfermedades renales asociadas con fibrosis y/o esclerosis, incluyendo glomerulonefritis de todas las etiologías, nefropatía diabética, y todas las causas de fibrosis intersticial renal, incluyendo hipertensión, complicaciones de exposición a fármacos, tales como ciclosporina, nefropatía asociada a VIH, nefropatía por trasplante, obstrucción uretral crónica; enfermedades hepáticas asociadas con cicatrización excesiva y esclerosis progresiva, incluyendo cirrosis debida a todas las etiologías, trastornos del árbol biliar, y disfunción hepática atribuible a infecciones, tales como virus de la hepatitis o parásitos; síndromes asociados con fibrosis pulmonar con pérdida consiguiente de intercambio de gases o capacidad de mover eficazmente aire dentro y fuera de los pulmones, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, o fibrosis pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos tales como humo, agentes químicos, alérgenos o enfermedad autoinmune; todos los trastornos vasculares de colágeno de una naturaleza crónica o persistente incluyendo esclerosis progresiva sistémica, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, síndrome de Raynaud, o afecciones artríticas tal como artritis reumatoide; enfermedades oculares asociadas con estados fibroproliferativos incluyendo vitreorretinopatía proliferativa de cualquier etiología o fibrosis asociada con cirugía ocular tal como readhesión

retiniana, extracción de cataratas, o procedimientos de drenaje de cualquier tipo; formación de cicatriz excesiva o hipertrófica en la dermis que se produce durante la cicatrización resultante de traumatismo o heridas quirúrgicas; trastornos del aparato digestivo asociados con inflamación crónica, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa o formación de adhesión como resultado de traumatismo o heridas quirúrgicas, poliposis o estados tras la cirugía de pólipos; cicatrización crónica del peritoneo asociada con endometriosis, enfermedad del ovario, diálisis peritoneal o heridas quirúrgicas; afecciones neurológicas caracterizadas por la producción de TGF- β o sensibilidad aumentada a TGF- β , incluyendo estados postraumáticos o lesión hipóxica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; y enfermedades de las articulaciones que implican la cicatrización suficiente para impedir la movilidad o producir dolor, incluyendo estados posmecánicos o traumatismo quirúrgico, artrosis y artritis reumatoide.

La modulación de los sistemas inmune y de inflamación por TGF- β incluye la estimulación del reclutamiento de leucocitos, producción de citoquinas, y función efectora de linfocitos e inhibición de la proliferación de subconjuntos de células T, proliferación de células β , formación de anticuerpos, y explosión respiratoria monocítica. Wahl et al., *Immunol Today*, **1989**, *10*, 258-61. El TGF- β desempeña un papel importante en la patogénesis de la fibrosis pulmonar que es una causa principal de sufrimiento y muerte vista en medicina pulmonar basada en su fuerte efecto inductor de la matriz extracelular. La asociación de TGF- β con trastornos fibróticos pulmonares humanos se ha demostrado en fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades pulmonares autoinmunes y fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. Nakao et al., *J. Clin. Inv.*, **1999**, *104*, 5-11.

Otros estados de enfermedad por TGF- β incluyen inhibición de la ruta de señalización intracelular tal como enfermedades fibroproliferativas, incluyendo trastornos renales asociados con actividad de TGF- β desregulada y fibrosis excesiva, incluyendo glomerulonefritis (GN), tal como GN proliferativa mesangial, GN inmune y GN en crecientes. Otras afecciones renales que se pueden tratar mediante inhibidores de la ruta de señalización intracelular de TGF- β incluyen nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal en pacientes trasplantados que reciben ciclosporina y nefropatía asociada a VIH. Los trastornos vasculares de colágeno que se pueden tratar mediante inhibidores de la ruta de señalización intracelular de TGF- β incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, morfea, o los asociados con la aparición de síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares resultantes de la actividad excesiva de TGF- β incluyen síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial con frecuencia asociada con trastornos autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, contacto químico o alergias. Otro trastorno autoinmune asociado con características fibroproliferativas es la artritis reumatoide. Las enfermedades oculares asociadas con una afección fibroproliferativa incluyen la cirugía de readhesión retiniana que acompaña a la vitreorretinopatía proliferativa, extracción de cataratas con implante intraocular de lentes y cirugía de drenaje después de glaucoma.

Además de los estados de enfermedad anotados anteriormente, otras enfermedades tratables o prevenibles por la administración de compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, formación de trombos coronarios oclusivos resultantes de terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea, formación de trombos en la vasculatura venosa, coagulopatía intravascular diseminada, una afección en donde hay un consumo rápido de factores de coagulación y coagulación sistémica que produce la formación de trombos potencialmente mortales que se producen en toda la microvasculatura lo que lleva a una insuficiencia de órganos extendida, ictus hemorrágico, diálisis renal, oxigenación sanguínea y cateterismo cardíaco.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en terapias vasculares transcáteter (TVT) incluyendo angioplastia, por ejemplo, procedimientos de angioplastia por laser y angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) que emplean catéteres de globo, y catéteres permanentes; injertos vasculares usando materiales naturales o sintéticos, tal como en injertos de revascularización coronaria en la vena safena, injertos de dracón y venosos usados para reconstrucción arterial periférica, etc.; colocación de una derivación mecánica, tal como una derivación de hemodiálisis de PTFE usada para las comunicaciones arteriovenosas; colocación de una endoprótesis vascular, que puede ser metálica, de plástico o de un polímero biodegradable; o administración de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a la luz de un vaso a través de un catéter antes, durante o después de angioplastia. Véase Schatz, patente en EE UU 5.195.984; Palmaz, patente en EE UU 4.739.762, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento mediante referencia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden incorporar como un recubrimiento en dispositivos médicos, tales como endoprótesis vasculares, para prevenir la formación de trombos y para controlar la proliferación de células de músculo liso.

La endoprótesis o derivación útil en el método de la presente invención puede comprender un recubrimiento biodegradable o recubrimiento no biodegradable poroso, en el que se ha dispersado una forma farmacéutica de liberación sostenida del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como agente terapéutico. En una forma de realización alternativa, una endoprótesis o derivación biodegradable también puede tener el agente terapéutico impregnado en la matriz de la endoprótesis o derivación. También se contempla el uso de una endoprótesis o derivación biodegradable con el agente terapéutico impregnado en la misma que está además recubierto con un recubrimiento biodegradable o con un recubrimiento no biodegradable poroso que tiene una forma

farmacéutica de liberación sostenida dispersada en el mismo. Esta forma de realización de la invención proporciona una velocidad de liberación diferencial del agente terapéutico, es decir, hay una liberación más rápida del agente terapéutico del recubrimiento seguido por una liberación retrasada del agente terapéutico que se impregnó en la matriz de la endoprótesis o derivación tras la degradación de la matriz de la endoprótesis o derivación. La endoprótesis o derivación intravascular proporciona un medio mecánico para mantener o proporcionar un aumento en el área luminal de un vaso, y el agente antiproliferativo inhibe la respuesta proliferativa de células de músculo liso vascular inducida por la endoprótesis o derivación, que puede producir la oclusión del flujo sanguíneo e insuficiencia coronaria.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para inhibir la proliferación de células de músculo liso vascular asociada con traumatismo vascular de procedimiento debido a trasplante de órgano, cirugía vascular, angioplastia, colocación de una derivación, colocación de endoprótesis o injertos vasculares. Este aspecto de la invención en general comprende administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que se somete al traumatismo de procedimiento una cantidad antiproliferativa eficaz de un compuesto de fórmula I. La administración del compuesto de fórmula I puede ser sistémica, como mediante administración oral o parenteral, o local, como en el sitio del traumatismo vascular, o ambas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o diagnósticos. En ciertas formas de realización preferidas, los compuestos de la invención se coadministran con otros compuestos típicamente prescritos para estas afecciones según la práctica médica generalmente aceptada tal como agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos, u otros antitrombóticos, incluyendo inhibidores de la agregación de plaquetas, activadores del plasminógeno tisular, uroquinasa, prouroquinasa, estreptoquinasa, heparina, aspirina o warfarina. Los compuestos de la presente invención pueden actuar de una forma sinérgica para prevenir la reoclusión después de una terapia trombolítica con éxito y/o reducir el tiempo hasta la reperusión. En algunos casos, los compuestos de la presente invención permiten que se usen dosis reducidas de los agentes trombolíticos, y por tanto minimizan los potenciales efectos secundarios hemorrágicos.

En una forma de realización particular, los compuestos preferidos de fórmula I son los que inhiben la fosforilación de smad2 o smad3 modulando el receptor de TGF- β de tipo I o quinasa de tipo activina (ALK5). Un grupo particularmente preferido de compuestos de fórmula I son los que tienen una CI_{50} de aproximadamente 100 μ M o menos, siendo los que tienen una CI_{50} de aproximadamente 10 μ M o menos más particularmente preferidos. Los compuestos especialmente preferidos de fórmula I son los que tienen una CI_{50} de aproximadamente 1 μ M o menos.

Administración y composición farmacéutica

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención junto con al menos un soporte (o excipiente) farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Los soportes (o excipientes) farmacéuticamente aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Por ejemplo, se pueden usar solución salina y solución salina tamponada con fosfato estériles a pH fisiológico. Se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes de sabor en la composición farmacéutica. Por ejemplo, se pueden añadir benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención puede variar ampliamente dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Las dosis terapéuticamente eficaces se pueden determinar por métodos *in vitro* o *in vivo*. Para cada compuesto particular de la presente invención, se pueden hacer determinaciones individuales para determinar la dosis óptima requerida. El intervalo de dosis terapéuticamente eficaces está influido por una variedad de factores, tales como la vía de administración, los objetivos terapéuticos, la naturaleza de la afección, la gravedad de la afección, el sujeto particular que se va a tratar, y el juicio del médico.

La formulación también dependerá del modo de administración. Puesto que los compuestos de la presente invención son moléculas pequeñas, se administran convenientemente por vía oral mezclándolos con excipientes farmacéuticos adecuados para proporcionar comprimidos, cápsulas, jarabes y similares. Las formulaciones adecuadas para la administración oral también pueden incluir componentes secundarios tales como tampones, agentes de sabor y similares. Típicamente, la cantidad de principio activo en las formulaciones estará en el intervalo del 5%-95% de la formulación total, pero se permite una amplia variación dependiendo del soporte. Los soportes adecuados incluyen sacarosa, pectina, estearato de magnesio, lactosa, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares.

Para inyección por aguja hipodérmica, se puede asumir que la dosis se administra en los líquidos corporales. Para otras vías de administración, la eficacia de absorción típicamente se determina para cada compuesto individual por métodos bien conocidos en farmacología. Según esto, puede ser necesario que el terapeuta titule la dosis y

modifique la vía de administración según se requiera para obtener el efecto terapéutico deseado. La determinación de niveles de dosis eficaces, es decir, los niveles de dosis necesarios para alcanzar el resultado deseado, la puede determinar fácilmente el experto en la materia. Típicamente, las aplicaciones del compuesto comienzan a niveles de dosis más bajos, aumentándose los niveles de dosis hasta que se alcanza el efecto deseado.

Los compuestos útiles en la invención también se pueden administrar mediante supositorios u otros vehículos transmucosa. Típicamente, tales formulaciones incluyen excipientes que facilitan el paso del compuesto a través de la mucosa tales como detergentes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos también se pueden administrar por vía tópica, para afecciones tópicas, o en una formulación que se pretende que penetre en la piel. Estas incluyen lociones, cremas, pomadas y similares que se pueden formular por métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante inyección, incluyendo inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Las formulaciones típicas para tal uso son formulaciones líquidas en vehículos isotónicos tales como solución de Hank o solución de Ringer. Las formulaciones alternativas incluyen aerosoles nasales, formulaciones de liposomas, formulaciones de liberación lenta, y similares, como se sabe en la técnica.

Las dosis de los compuestos de la invención dependen de un número de factores que pueden variar de paciente a paciente. Sin embargo, se cree que en general, la dosis oral diaria utilizará de 0,001-100 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de 0,01-50 mg/kg y más preferiblemente aproximadamente de 0,01 mg/kg-10 mg/kg. Sin embargo, la pauta de dosis variará probablemente dependiendo de las afecciones que se tratan y el juicio del médico. Se debe advertir que los compuestos de fórmula I se pueden administrar como principios activos individuales, o como mezclas de varias formas de realización de esta fórmula. Además, los inhibidores de TGF- β se pueden usar como agentes terapéuticos únicos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los fármacos que se podrían combinar útilmente con estos compuestos incluyen corticosteroides naturales o sintéticos, particularmente prednisona y sus derivados, anticuerpos monoclonales que se dirigen a células del sistema inmune, anticuerpos o receptores solubles o proteínas de fusión de receptores que se dirigen a citoquinas inmunes o no inmunes, e inhibidores de molécula pequeña de la división celular, síntesis de proteínas o transcripción o traducción de ARNm, o inhibidores de diferenciación o activación de células inmunes.

Las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención se pueden caracterizar fácilmente por métodos que se conocen bien en la técnica tales como, por ejemplo, mediante ensayos de actividad proteasa *in vitro* y estudios *in vivo* para evaluar la eficacia antitrombótica, y los efectos sobre hemostasia y parámetros hematológicos, tal como se ilustra en los ejemplos.

Las aplicaciones diagnósticas de los compuestos de la invención típicamente utilizarán formulaciones en forma de soluciones o suspensiones. En el tratamiento de trastornos tromboticos, los compuestos de la invención se pueden utilizar en composiciones tales como comprimidos, cápsulas o elixires para la administración oral, supositorios, soluciones o suspensiones estériles o administración inyectable, y similares, o incorporados en artículos con forma. A los sujetos en necesidad de tratamiento (típicamente mamíferos) que usan los compuestos de la invención se les pueden administrar dosis que proporcionarán un efecto óptimo. La dosis y método de administración variarán de sujeto a sujeto y dependerán de tales factores como el tipo de mamífero que se trata, su sexo, peso, dieta, medicación concurrente, estado clínico global, los compuestos particulares empleados, el uso específico para el que se emplean estos compuestos, y otros factores que reconocerán los expertos en las artes médicas.

Las formulaciones de los compuestos de esta invención se preparan para su almacenamiento o administración mezclando el compuesto que tiene el grado de pureza deseado con los soportes, excipientes, estabilizantes, etc., fisiológicamente aceptables, y se pueden suministrar en formulaciones de liberación sostenida o liberación diferida. Los soportes o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en el campo farmacéutico y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Tales materiales son no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos, antioxidantes tales como ácido ascórbico, péptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente diez residuos) tales como poliarginina, proteínas tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas, polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina, monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas, agentes quelantes tales como EDTA, azúcar alcohólicos tales como manitol o sorbitol, contraiones tales como sodio y/o tensioactivos no iónicos tales como Tween, Pluronic o polietilenglicol. Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía parenteral en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg, preferiblemente aproximadamente de 0,5 a 50 mg/kg y más preferiblemente aproximadamente de 1 a 20 mg/kg en una pauta en un dosis única o dividida en 2 a 4 y/o infusión continua.

Típicamente, se mezcla aproximadamente de 5 a 500 mg de un compuesto o mezcla de compuestos de esta invención, como la forma ácido o base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un vehículo, soporte, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, colorante, aroma, etc., fisiológicamente aceptable como exige la

práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de principio activo en estas composiciones es tal que se obtiene una dosis adecuada en el intervalo indicado.

Los adyuvantes típicos que se pueden incorporar en comprimidos, cápsulas y similares son aglutinantes tales como goma arábica, almidón de maíz o gelatina, y excipientes tales como celulosa microcristalina, agentes disgregantes como almidón de maíz o ácido algínico, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes edulcorantes tales como sacarosa o lactosa o agentes saborizantes. Cuando una forma farmacéutica es una cápsula, además de los materiales anteriores también puede contener soportes líquidos tales como agua, solución salina o un aceite graso. Se pueden usar otros materiales de varios tipos como recubrimientos o como modificadores de la forma física de la forma farmacéutica. Las composiciones estériles para inyección se pueden formular según la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, se puede desear la disolución o suspensión del principio activo en un vehículo tal como un aceite o un vehículo graso sintético como oleato de etilo, o en un liposoma. Se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares según la práctica farmacéutica aceptada.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención que se van a usar para la administración terapéutica deben ser estériles. La esterilidad se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas estériles tales como membranas de 0,2 micrómetros, o por otros métodos convencionales. Las formulaciones típicamente se almacenarán en forma liofilizada o como una solución acuosa. El pH de las preparaciones de esta invención típicamente será de 3-11, más preferiblemente de 5-9 y lo más preferiblemente de 7-8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, soportes o estabilizantes anteriores producirá la formación de sales polipeptídicas cíclicas. Mientras que la vía de administración preferida es mediante inyección, también se anticipan otros métodos de administración tales como por vía oral, intravenosa (bolo y/o infusión), subcutánea, intramuscular, colónica, rectal, nasal, transdérmica o intraperitoneal, que emplean una variedad de formas farmacéuticas tales como supositorios, pellas o cilindros pequeños implantados, aerosoles, formulaciones farmacéuticas orales y formulaciones tópicas tales como pomadas, gotas y parches dérmicos. Los compuestos de esta invención se incorporan deseablemente en artículos con forma tales como implantes que pueden emplear materiales inertes tales como polímeros biodegradables o silicona sintética, por ejemplo, Silastic, goma de silicona u otros polímeros comercialmente disponibles.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

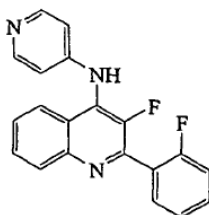
Los compuestos de esta invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, factores de crecimiento, hormonas u otros grupos de direccionamiento, a los que acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de esta invención también se pueden acoplar con polímeros adecuados como soportes de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de esta invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en alcanzar liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros entrecruzados o anfipáticos en bloque de hidrogeles. Los polímeros y matrices poliméricas semipermeables se pueden formar en artículos con forma, tales como válvulas, endoprótesis, tubos, prótesis y similares.

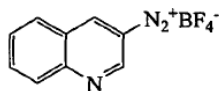
Ejemplos

Objetos adicionales, ventajas y nuevas características de esta invención serán aparentes a los expertos en la materia tras el examen de los siguientes ejemplos de la misma. Se debe apreciar que estos ejemplos no se deben considerar como limitantes del ámbito de la invención, sino solamente como que son ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo 1

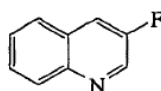
Preparación de [3-fluoro-2-(fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina



Paso A: Preparación de 3-diazoquinolina:

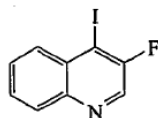
5 Se disolvió 3-aminoquinolina (10 g, 69 mmoles) en 70 ml de HCl concentrado en un matraz de fondo redondeado de 250 ml y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota nitrito de sodio (9,6 g, 139 mmoles) en 20 ml de agua durante 0,5 horas mientras que se mantenía la temperatura de reacción entre 0-5°C. Después de agitar durante otras 0,5 horas, se añadió ácido fluorobórico (20 ml) y la agitación siguió durante otras 0,5 horas. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (15,2 g, 90%).

10

Paso B: Preparación de 3-fluoroquinolina:

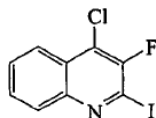
15 La sal de tetrafluoroborato del paso A se resuspendió en 100 ml de tolueno en un matraz de fondo redondeado de 250 ml equipado con un agitador magnético y se calentó a 110°C. Se produjo una reacción exotérmica y el matraz se mantuvo a esa temperatura hasta que la formación de gas paró. El solvente se eliminó y el residuo se basificó a pH 7 usando carbonato de potasio. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un evaporador de rotación. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano:acetato de etilo 9:1 para dar el compuesto del título (6,3 g, 68%). MS (ES) 148,1 (M+H)⁺.

20

Paso C: Preparación de 3-fluoro-4-yodo-quinolina

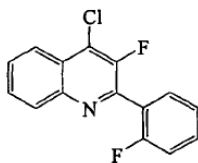
25 A una solución a 0°C de diisopropilamina (2,8 ml, 27 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió gota a gota butil-litio (8,1 ml, solución 2,5 M en hexano, 27 mmoles). Después de 10 minutos, el matraz se enfrió a -78°C y se añadió 3-fluoroquinolina del paso B (3 g, 20 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano durante un periodo de 15 minutos. La agitación siguió durante 4 horas adicionales, después de lo cual se añadió yodo (5,4 g, 21 mmoles) en 10 ml de THF (tetrahidrofurano) y la temperatura de reacción se mantuvo a -78°C durante 2 horas adicionales. La reacción se extinguió añadiendo una mezcla de agua y tetrahidrofurano (25 ml, 1:9), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera. La purificación en columna de gel de sílice dio el compuesto del título (2,26 g, 40%). MS (ES) 148,1 (M+H)⁺.

35

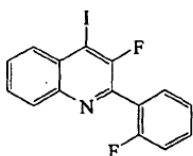
Paso D: Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-yodo-quinolina

40 A una solución a 0°C de diisopropilamina (0,215 ml, 2,1 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota una solución de butil-litio (0,615 ml, solución 2,5 M en hexano, 2,1 mmoles). Después de 10 minutos, el matraz se enfrió a -78°C y se añadió una solución 3-fluoro-4-yodo-quinolina (del paso C, 0,412 g, 1,5 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano durante 5 minutos. La agitación siguió durante 2 horas adicionales, después de lo cual se añadió una solución de hexafluoroetano (0,356 g, 1,5 mmoles) en 1 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas adicionales. La reacción se diluyó con una mezcla de agua y tetrahidrofurano (10 ml, 1:9), y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,318 g, 70%). MS (ES) 308,1 (M+H)⁺.

45

Paso E: Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-quinolina

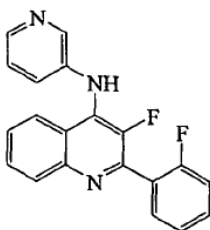
- 5 A una solución de 4-cloro-3-fluoro-2-yodo-quinolina (del paso D, 0,3 g, 0,9 mmoles) en tolueno (5 ml) se añadieron n-butanol (2 ml), agua (3 ml) y carbonato de cesio (1,14 g, 3,5 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 minutos y se añadieron tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (5 mg, 5% molar) y ácido 2-fluorofenilbromico (0,286 g, 2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 horas, después de lo cual se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y concentró en un evaporador de rotación. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,160 g, 48%). MS (ES) 336,1 (M+H)⁺.

Paso F: Preparación de 3-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-4-yodo-quinolina

- 15 A una solución de 4-cloro-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-quinolina (del paso E, 0,160 g, 0,47 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) a -78°C se añadió butil-litio (0,6 ml, 2,5 M en hexano, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas y se añadió yodo (0,148 g, 0,58 mmoles) en 0,8 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Las fases orgánicas se
- 20 combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,148 g, 84%). MS (ES) 368,1 (M+H)⁺.

Paso G: Preparación de [3-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina

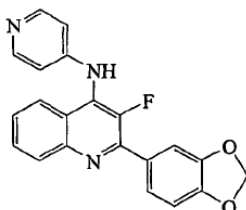
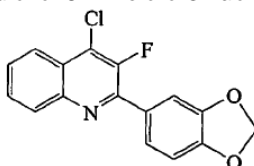
- 25 A una solución de 3-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-4-yodo-quinolina (del paso F, 0,02 g, 0,05 mmoles) en tolueno (1 ml) se añadieron S-BINAP (0,007 g, 0,01 mmoles), tert-butoxido de sodio (0,105 g, 1 mmol) y 4-aminopiridina (0,015 g, 0,05 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 minutos, después de lo cual se añadió tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (0,0025 g, 0,0025 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 48 y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se
- 30 concentró en un evaporador de rotación. El residuo se purificó usando HPLC sobre un gradiente de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1% para dar el compuesto deseado (0,012 g, 65%). MS (ES) 334,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 2Preparación de [3-fluoro-2-(fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-3-il-amina

- 40 A una solución de 3-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-4-yodo-quinolina (del ejemplo 1, paso F, 0,02 g, 0,05 mmoles) en dioxano (1 ml) se añadieron carbonato de cesio (0,05 g, 0,15 mmoles) y xantfos (0,0045 g, 0,001 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 minutos y se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,0025 g, 0,0025 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas, después de lo cual se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador de rotación. El residuo se purificó usando HPLC sobre un gradiente de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al
- 45 0,1% para dar el compuesto deseado (0,012 g, 65%). MS (ES) 334,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3Preparación de (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina

5

*Paso A: Preparación de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-cloro-3-fluoro-quinolina*

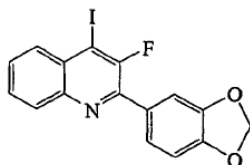
10

15

A una solución de 4-cloro-3-fluoro-2-yodo-quinolina (del ejemplo 1, paso D, 0,127 g, 0,41 mmoles) en tolueno (5 ml) se añadieron n-butanol (2 ml), agua (3 ml) y carbonato de cesio (0,404 g, 1,2 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 minutos, después de lo cual se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,002 mg, 5% molar) y ácido benzo[1,3]dioxol-5-borónico (0,086 g, 0,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 horas y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y concentró en un evaporador de rotación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,070 g, 57%). MS (ES) 302 (M+H)⁺.

Paso B: Preparación de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-4-yodo-quinolina

20



25

30

A una solución a -78°C de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-cloro-3-fluoro-quinolina (del paso A, 0,073 g, 0,24 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió butil-litio (0,36 ml, 2,5 M en hexano, 0,6 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas, después de lo cual se añadió una solución de yodo (0,06 g, 0,24 mmoles) en 0,8 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales y se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,046 g, 48%). MS (ES) 393,8 (M+H)⁺.

Paso C: Preparación de (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina

35

40

A una solución de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-4-yodo-quinolina (del paso B, 0,04 g, 0,1 mmoles) en dioxano (1 ml) se añadieron carbonato de cesio (0,1 g, 0,3 mmoles) y xantfos (0,0045 g, 0,001 mmoles). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos y después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,0025 g, 0,0025 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador de rotación. El residuo se purificó mediante HPLC sobre una columna de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1% para dar el compuesto deseado (0,009 g, 24%). MS (ES) 360,0 (M+H)⁺.

Métodos de ensayo

Se usaron los siguientes métodos de ensayo para evaluar los compuestos de la presente invención.

45

La autofosforilación de GST-ALK5 se desarrolló para el cribado primario de los compuestos que inhiben la señalización de TGF-β mediante interacción con ALK-5. El ensayo de HA-ALK5 es un ensayo de cribado secundario para confirmar los compuestos inhibidores que se seleccionaron del cribado primario, y también para la determinación de la CI₅₀ para cada compuesto.

Ensayo de autofosforilación de GST-ALK5

5 El dominio citoplásmico de ALK5 se fusionó a glutatión S-transferasa (GST) y la proteína de fusión GST-ALK5 se expresó en un sistema de expresión de baculovirus. GST-ALK5 se aisló con bolas de glutatión Sepharosa 4B (Pharmacia Biotech, Suecia) y se almacenó a -80°C hasta su uso.

10 Para la detección de la autofosforilación de GST-ALK5 y cribado de los compuestos inhibidores, se añadió una alícuota de GST-ALK5 en tampón quinasa 1x incluyendo [³²P]-γ-ATP a placas de 96 pocillos en presencia o ausencia de los compuestos. La mezcla se incubó entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos y se transfirió a cada pocillo de una placa de filtrado con vacío. La placa de filtrado se lavó después 3 veces y la radioactividad de cada pocillo se contó en un Packard TopCount.

Quinasa in vitro de HA-ALK5

15 Se transfectó una construcción de expresión que contenía ALK5 de longitud completa etiquetada en C-terminal con HA en células COS7, y se aisló HA-ALK5 por inmunoprecipitación con anticuerpos anti-HA. Se añadieron alícuotas de HA-ALK5 inmunoprecipitada en tampón quinasa 1x más [³²P]-γ-ATP a placas de 96 pocillos en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de los compuestos de prueba, y se incubó a temperatura ambiente durante 20 60 minutos. La mezcla de reacción se transfirió después de una placa de filtrado. La placa se lavó después 3 veces y la radioactividad de cada pocillo se contó. Se determinó la CI₅₀ para cada compuesto usando el programa Prism3.

Ensayo ELISA para la fosforilación de Smad2 estimulada por TGF-β

25 Se trataron fibroblastos de pulmón humano normal (NHLF) deprivados de suero en placas de 24 pocillos con o sin diferentes concentraciones de los compuestos de prueba durante 30 minutos. Las células se estimularon después con TGF-β durante una hora. Después de fijar, permeabilizar y bloquear, las células se incubaron con anticuerpos específicos de fosfo-Smad2 seguido por anticuerpo secundario conjugado con HRP. El grado de fosforilación de Smad2 se detectó después usando un sustrato de HRP y se leyó con un lector de placas de ELISA. Se determinó la 30 CI₅₀ para cada compuesto de prueba usando el programa PRISM3.

Ensayo ELISA para la secreción de PAI-1 estimulada por TGF-β

35 Se trataron NHLF deprivados de suero en placas de 24 pocillos con o sin diferentes concentraciones de los compuestos de prueba durante 30 minutos. Las células se estimularon después con TGF-β y se incubaron en un incubador de 37°C durante 24 horas. Los medios se recogieron y añadieron a placas de 96 pocillos recubiertos con anticuerpos anti-PAI-1. El PAI-1 secretado se detectó entonces con otro anticuerpo específico de PAI-1 seguido por anticuerpo secundario conjugado a HRP. La secreción de PAI-1 se detectó después usando un sustrato de HRP y se leyó con un lector de placas de ELISA. Se determinó la 40 CI₅₀ para cada compuesto usando el programa PRISM3.

Ensayo de colágeno SIRCOL para células estimuladas con TGF-β

45 Se trataron NHLF deprivados de suero en placas de 24 pocillos con o sin diferentes concentraciones de los compuestos de prueba durante 30 minutos. Las células se estimularon después con TGF-β y se incubaron durante 24 horas. Los medios se recogieron y se añadió el reactivo colorante SIRCOL. Después de centrifugar y lavar, los precipitados se resuspendieron en reactivo alcalino y se leyeron con un lector de placas de ELISA. Se determinó la 50 CI₅₀ para cada compuesto usando el programa PRISM3.

Detección de expresión de fibronectina estimulada por TGF-β

50 Se trataron NHLF deprivados de suero en placas de 24 pocillos con o sin diferentes concentraciones de los compuestos de prueba durante 30 minutos. Las células se estimularon después con TGF-β y se incubaron durante 24 horas. Después de lavar y fijar, la fibronectina secretada se incubó con anticuerpos específicos de fibronectina, seguido por incubación con anticuerpo secundario marcado con biotina, estreptavidina-peroxidasa y sustrato de 55 HRP. La señal se detectó después usando un lector de ELISA. Se determinó la CI₅₀ para cada compuesto usando el programa PRISM3.

Resultados

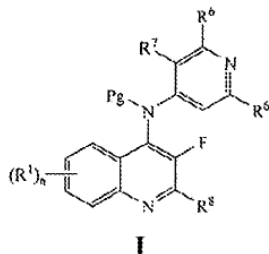
60 Algunos compuestos representativos que tienen un valor de CI₅₀ de < 10 μM para la fosforilación de TGF-β (ALK5) en ensayos celulares incluyen los compuestos números 7, 51, 55 y 62-66 en la tabla 1. Además, estos compuestos mostraron selectividad de > 50-100 veces para ALK5 (TGF-β) frente a las quinastas estrechamente relacionadas ALK6 y p38.

65 Los ensayos de P-Smad2, PAI-1, colágeno y fibronectina son ensayos celulares que se usan para la determinación de actividades funcionales de los compuestos del cribado secundario. Puesto que todas las moléculas son dianas de

la señalización de TGF- β , los datos demostraron que los compuestos inhiben específicamente la transducción de señales mediada por TGF- β .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente del mismo,

en donde

10

Pg es hidrógeno o alquilo;

n es un número entero de 0 a 2;

15

cada sustituyente R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R^2$, $-T-R^2$ y $V-T-R^2$;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C_{1-3} , hidroxi, $-N(R^3)_2$, halo, ciano, $-OR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-SR^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^3)C(O)R^4$, $-N(R^3)CO_2R^4$, $-N(R^3)SO_2R^4$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$, $-OC(O)R^4$, fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 , heterociclilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 y heteroarilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 ;

20

cada T es independientemente alquilideno de C_{1-5} , que está opcionalmente interrumpido por $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-N(R^3)-$;

25

cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, o $-N(R^3)C(O)_2-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $C(O)N(R^3)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$, y $-OC(O)-$;

30

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático de C_{1-6} , $-C(O)R^4$, $-C(O)_2R^4$ y $-SO_2R^4$,

o dos R^3 en el mismo nitrógeno junto con su nitrógeno intermedio forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

35

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C_{1-6} , fenilo o un heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

40

R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) arilo, heteroarilo y cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 , y
(b) alquilo;

45

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C_{1-6} , halo, $-OH$, $-N(R^3)_2$, ciano, $-OR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-SR^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^3)C(O)R^4$, $-N(R^3)CO_2R^4$, $-N(R^3)SO_2R^4$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)N(R^3)_2$, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros,

50

o dos R^5 adyacentes en un anillo arilo, cicloalquilo o heteroarilo se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-6 miembros que tiene de 0-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

55

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , monoalquilamino de C_{1-4} , y dialquilamino de C_{1-4} ; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, -OH, -N(R³)₂, ciano, -OR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -N(R³)C(O)R⁴, -N(R³)CO₂R⁴, -N(R³)SO₂R⁴, -C(O)N(R³)₂, -SO₂N(R³)₂, -N(R³)C(O)N(R³)₂ y -OC(O)R⁴.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Pg es hidrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo y t-butilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste en 2-fluorofenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, piridin-4-ilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-furan-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-furan-2-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2-metilsulfanilfenilo, 4-fluorofenilo, 2-metanosulfonilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 2-amidofenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, 3-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, fenilo, 4-clorofenilo, ciclohexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 4-metilsulfanilfenilo, t-butilo, 4-amidofenilo, naftalen-2-ilo, 4-metanosulfonilfenilo y 2-bromofenilo.

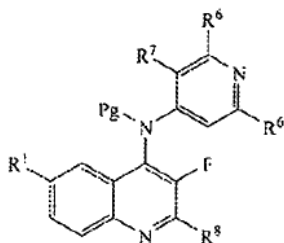
5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde R⁶ es hidrógeno.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde R⁷ es hidrógeno.

7. El compuesto según la reivindicación 6, en donde cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

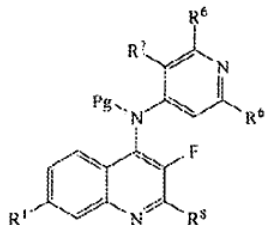
- (a) tienilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵;
- (b) furilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵;
- (c) pirrolilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵;
- (d) fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵;
- (e) halo;
- (f) -OR⁴;
- (g) -N(R³)₂; y
- (h) -N(R³)-T-OR⁴.

8. El compuesto según la reivindicación 7 de la fórmula:



9. El compuesto según la reivindicación 8, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en furilo, pirrolilo, tienilo, fenilo que está opcionalmente sustituido con R⁵ y -N(R³)-T-OR⁴.

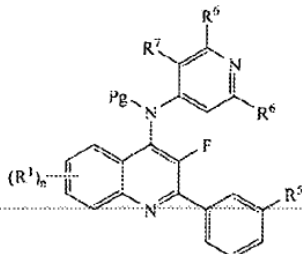
10. El compuesto según la reivindicación 7 de la fórmula:



11. El compuesto según la reivindicación 10, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, -OR⁴, -N(R³)₂; y -N(R³)-T-OR⁴.

12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 , ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo y t-butilo.

- 5 13. El compuesto según la reivindicación 12 de la fórmula:



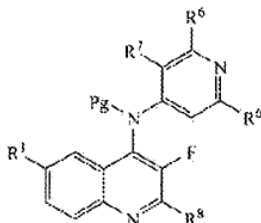
14. El compuesto según la reivindicación 12, en donde Pg, R^6 y R^7 son hidrógeno.

- 10 15. El compuesto según la reivindicación 14, en donde cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 15 (a) tienilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 ;
 (b) furilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 ;
 (c) pirrolilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 ;
 (d) fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 ;
 (e) halo;
 (f) $-OR^4$;
 (g) $-N(R^3)_2$; y
 20 (h) $-N(R^3)-T-OR^4$.

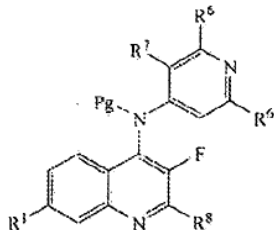
16. El compuesto según la reivindicación 15, en donde n es 1.

17. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula:



25

18. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula:



19. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

30

- [3-Fluoro-2-(2-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [3-Fluoro-2-(2-metanosulfinil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 2-[3-Fluoro-4-(piridin-4-il-amino)-quinolin-2-il]-benzonitrilo
 2-[3-Fluoro-4-(piridin-4-il-amino)-quinolin-2-il]-benzamida,
 35 [3-Fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [3-Fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [2-(3-Cloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [3-Fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 4-[3-Fluoro-4-(piridin-4-il-amino)-quinolin-2-il]-fenol,
 40 [3-Fluoro-2-(3-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,

[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [2-(4-Cloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [2-(3-Amino-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 4-[3-Fluoro-4-(piridin-4-il-amino)-quinolin-2-il]-benzonitrilo,
 (3-Fluoro-2-fenil-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 (2-Ciclohexil-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 (2-Ciclopropil-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 (2-tert-Butil-3-fluoro-quinonil-4-il)-piridin-4-il-amina,
 (3-Fluoro-2-naftalen-2-il-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 (2-Ciclopentil-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 [3-Fluoro-2-(4-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 4-[3-Fluoro-4-(piridin-4-il-amino)-quinolin-2-il]-benzamida,
 [3-Fluoro-2-(4-metanosulfinil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 (2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 (3-Fluoro-2-piridin-4-il-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 (3-Fluoro-2-o-tolil-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 [2-(2-Bromo-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [3-Fluoro-2-(2-trifluorometil-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [2-(2-Cloro-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 [3-Fluoro-2-(2-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-N6-metil-N4-piridin-4-il-quinolina-4,6-diamina,
 3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-N6-(2-metoxi-etil)-N4-piridin-4-il-quinolina-4,6-diamina,
 [3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-6-tiofen-3-il-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-N6-metil-N4-piridin-4-il-quinolina-4,6-diamina,
 2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-N6-(2-metoxi-etil)-N4-piridin-4-il-quinolini-4,6-diamina,
 [3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-6-furan-2-il-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 (2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-bromo-3-fluoro-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-N7-metil-N4-piridin-4-il-quinolina-4,7-diamina,
 2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-N7-(2-metoxi-etil)-N4-piridin-4-il-quinolina-4,7-diamina,
 (2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-fluoro-7-metoxi-quinolin-4-il)-piridin-4-il-amina,
 [3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 3-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-N7-metil-N4-piridin-4-il-quinolina-4,7-diamina,
 [2-(3-Bromo-fenil)-3-fluoro-quinolin-4-il]-piridin-4-il-amina,
 (2-Cloro-piridin-4-il)-[3-fluoro-2-(5-metil-furan-2-il)-quinolin-4-il]-amina,
 (2-Cloro-piridin-4-il)-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-fluoro-quinolin-4-il]-amina,
 (2-Cloro-piridin-4-il)-[3-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-quinolin-4-il]-amina,
 [3-Fluoro-2-(5-metil-furan-2-il)-quinolin-4-il]-metil-piridin-4-il-amina, y
 (2-Cloro-piridin-4-il)-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-fluoro-quinolin-4-il]-metil-amina.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 13 a 15 en donde n es un número entero de 0 a 1.
21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por TGF- β seleccionado del grupo que consiste en una enfermedad cardiovascular, una enfermedad fibroproliferativa y cáncer.
22. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por TGF- β seleccionado del grupo que consiste en una enfermedad cardiovascular, una enfermedad fibroproliferativa y cáncer.
23. El compuesto para su uso según la reivindicación 21 o el uso de la reivindicación 22, en donde el trastorno es una enfermedad cardiovascular seleccionada del grupo que consiste en aterosclerosis, trombosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía dilatada, estenosis vascular asociada con aterosclerosis, tratamiento por angioplastia, incisiones quirúrgicas y traumatismo mecánico.
24. El compuesto para su uso según la reivindicación 21 o el uso de la reivindicación 22, en donde el trastorno es una enfermedad fibroproliferativa seleccionada del grupo que consiste en: enfermedades renales asociadas con fibrosis y/o esclerosis, glomerulonefritis de todas las etiologías, nefropatía diabética y fibrosis intersticial renal, hipertensión, complicaciones de exposición a fármacos, nefropatía asociada a VIH, nefropatía de trasplante, obstrucción uretral crónica; enfermedades hepáticas asociadas con cicatrización excesiva y esclerosis progresiva, cirrosis debida a todas las etiologías, trastornos del árbol biliar, y disfunción hepática atribuible a infecciones tales como virus de la hepatitis o parásitos; síndromes asociados con fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar; trastornos vasculares de colágeno; síndrome de Raynaud, o afecciones artríticas; enfermedades oculares asociadas con estados fibroproliferativos, trastornos del aparato digestivo asociados con inflamación crónica;

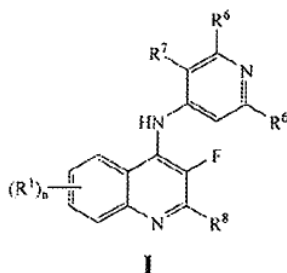
enfermedad de Crohn y cicatrización crónica del peritoneo asociada con endometriosis, enfermedades ováricas, diálisis peritoneal o heridas quirúrgicas.

25. Una composición farmacéutica que comprende:

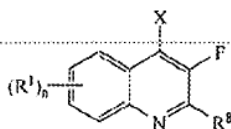
- (a) un soporte farmacéuticamente aceptable; y
 (b) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

26. Un dispositivo médico recubierto con un recubrimiento biodegradable que tiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

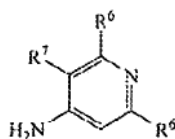
27. Un método para producir un compuesto quinolina 4-sustituido de la fórmula:



dicho método comprende poner en contacto un compuesto quinolina 4-halogenado de la fórmula:



con un compuesto aminopiridinilo de la fórmula:



en presencia de un catalizador de acoplamiento en condiciones suficientes para producir dicho compuesto quinazolina 4-sustituido,

en donde,

n es un número entero de 0 a 2;

cada sustituyente R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R^2$, $-T-R^2$ y $V-T-R^2$;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C_{1-3} , hidroxilo, $-N(R^3)_2$, halo, ciano, $-OR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-SR^4$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^3)C(O)R^4$, $-N(R^3)CO_2R^4$, $-N(R^3)SO_2R^4$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$, $-OC(O)R^4$, fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 , heterociclilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 y heteroarilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^5 ;

cada T es independientemente alquilideno de C_{1-5} , que está opcionalmente interrumpido por $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-N(R^3)-$;

cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)-$, o $-N(R^3)C(O)_2-$, $-N(R^3)S(O)_2-$, $C(O)N(R^3)-$, $-S(O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$, y $-OC(O)-$;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático de C_{1-6} , $-C(O)R^4$, $-C(O)_2R^4$ y $-SO_2R^4$,

o dos R^3 en el mismo nitrógeno junto con su nitrógeno intermedio forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C_{1-6} , fenilo o un heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 (a) arilo, heteroarilo y cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵, y
 (b) alquilo;

10 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático de C₁₋₆, halo, -OH, -N(R³)₂, ciano, -OR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -N(R³)C(O)R⁴, -N(R³)CO₂R⁴, -N(R³)SO₂R⁴, -C(O)N(R³)₂, -SO₂N(R³)₂, -N(R³)C(O)N(R³)₂, -OC(O)R⁴, -OC(O)N(R³)₂, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros,

15 o dos R⁵ adyacentes en un anillo arilo, cicloalquilo o heteroarilo se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-6 miembros que tiene de 0-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

15 cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, monoalquilamino de C₁₋₄ y dialquilamino de C₁₋₄; y

20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, -OH, -N(R³)₂, ciano, -OR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -N(R³)C(O)R⁴, -N(R³)CO₂R⁴, -N(R³)SO₂R⁴, -C(O)N(R³)₂, -SO₂N(R³)₂, -N(R³)C(O)N(R³)₂ y -OC(O)R⁴.

28. El método de la reivindicación 27, en donde X es yodo.
- 25 29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en terapia.
30. El método de la reivindicación 27 en donde n es un número entero de 0 a 1.