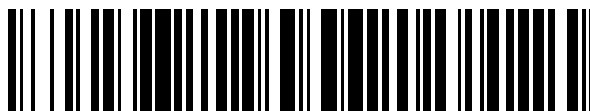


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 932**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07786024 .5**

96 Fecha de presentación: **12.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2044056**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Derivados de Pirimidina como inhibidores de ALK-5**

30 Prioridad:

14.07.2006 EP 06117227

25.08.2006 EP 06119564

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

02.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

02.01.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**LEBLANC, CATHERINE;
PIPET, MAUDE, NADINE, PIERRETTE;
FAIRHURST, ROBIN, ALEC;
ADCOCK, CLAIRE;
PULZ, ROBERT, ALEXANDER;
SHAW, DUNCAN y
STIEFL, NIKOLAUS, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 393 932 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

Derivados de Pirimidina Como Inhibidores de ALK-5

5 Esta invención se relaciona con compuestos orgánicos que se pueden utilizar como productos farmacéuticos, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, enfermedades musculares tales como atrofas musculares y distrofas musculares, y trastornos del sistema óseo tales como osteoporosis.

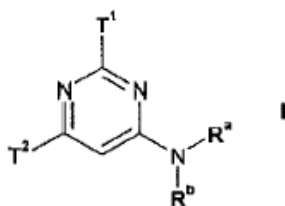
El documento WO 02/47690 se relaciona con 2-aril-4- arilaminopirimidinas sustituidas y análogos como activadores de caspasas e inductores de apoptosis.

10 El documento WO 2005/058883 se relaciona con 2,6 bisheteroaril-4-aminopirimidinas como antagonistas del receptor de adenosina.

El documento WO 2004/065392 se relaciona con piridinas y pirimidinas condensadas y su uso como ligandos del receptor ALK-5.

El documento WO 2004/111036 se relaciona con 4-(heterociclil-fenil fusionado)-3-(fenilo o pirid-2-il) pirazoles como inhibidores del receptor ALK-5.

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



en forma libre de sal o de solvato, donde

T¹ es un piridin-2-ilo opcionalmente sustituido en una posición por R¹;

20 T² es un grupo N- heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R₁, R₂, R₅, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ o ciano;

cualquiera de R^a y R^b son independientemente hidrógeno;

alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por R⁴;

cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halo, ciano, oxo, carboxi o nitro;

25 arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por halo, hidroxilo, amino, ciano, oxo, carboxi, nitro o R⁵;

pero R^a y R^b no son ambos hidrógeno;

R¹ es alquilo C₁-C₈;

30 R² es arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por halo, hidroxilo, R¹, R⁵, alquiltio C₁-C₈, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, ciano, carboxi, nitro, -O-arilo C₆-C₁₅, halo-alquilo C₁-C₈, -NR⁶R⁷, -alquilo C₁-C₈-NR⁶R⁷, -O-alquilo C₁-C₈-NR⁶R⁷, -alquilo C₁-C₈-R⁵, -O-R¹, -O-R⁵, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)-O-R¹, -O-C(=O)-R¹, -SO₂-NH₂, -SO₂-R¹ -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -C(=O)-NH-R⁵, -SO₂-arilo C₆-C₁₅, -SO₂-R⁵, -SO₂NR⁶R⁷ o por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por di(alquilo C₁-C₈)amino;

35 R⁴ es hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, halo, halo-alquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, ciano, carboxi, nitro, -N(H)-C(=NH)-NH₂, -N(H)-SO₂-R², -R², -C(=O)-R², -C(=O)-R⁵, -O-R², -O-R⁵, -N(H)-R⁵, -N(H)-R², -NR⁶R⁷, -C(=O)-R¹, -C(=O)-NH₂, -SO₂-R⁵, -C(=O)-O-R¹, -C(=O)-O-R², -C(=O)-O-R⁵, -SO₂-R² o -C(=O)-N(H)-alquilo C₁-C₈-C(=O)-N(H)-R²;

- o R⁴ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, dicho grupo es opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por hidroxilo, halo, oxo, ciano, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, carboxi, nitro, -N(H)R¹, -N(H)-SO₂-alquilo C₁-C₈, -N(H)-C(=O)-alquilo C₁-C₄-R², -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-N(H)-alquilo C₁-C₈-R⁶, -C(=O)-R², -C(=O)-R⁵, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-R¹, halo-alquilo C₁-C₈, R², -alquilo C₁-C₈-R², -R⁵, -SO₂-alquilo C₁-C₈, -SO₂-R², -SO₂-R⁵ o -SO₂NR⁶R⁷ o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;
- o R⁴ es arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -O-arilo C₆-C₁₅ o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;
- o R⁴ es cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido en una, dos o tres posiciones por hidroxilo, amino, halo, ciano, carboxi, nitro o alquilo C₁-C₈;
- R⁵ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por oxo, amino, halo, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, ciano, hidroxilo, carboxi, nitro, -R¹, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, -C(=O)-NH₂ o -SO₂-NH₂;
- y R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, -R¹, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, arilo C₆-C₁₅, -alquilo C₁-C₈-arilo C₆-C₁₅, R⁵ o -alquilo C₁-C₈-R⁵;
- en donde cicloalquilo C₃-C₁₀ denota un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico completamente saturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono en el anillo;
- y dado que cuando T¹ es piridin-2-ilo, T² es piridin-3-ilo y R^a es hidrógeno, entonces R^b no es 2(1H-indol-3-yl) etilo.
- Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados: "Opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones" como se utiliza aquí significa el grupo mencionado se puede sustituir en una, dos o tres posiciones por uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales listados adelante.
- Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados: "Halo" o "halógeno" como se utiliza aquí denota un elemento que pertenece al grupo 17 (anteriormente grupo VII) de la Tabla Periódica de Elementos, que puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo.
- "Alquilo C₁-C₈" como se utiliza aquí denota alquilo de cadena recta o ramificada que contiene uno a ocho átomos de carbono.
- "Alqueno C₂-C₈" como se utiliza aquí denota cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen dos a diez átomos de carbono y uno o más enlaces dobles carbono-carbono.
- "Alquino C₂-C₈" como se utiliza aquí denota cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen dos a ocho átomos de carbono y uno o más enlaces triple carbono-carbono.
- "Arilo C₆-C₁₅" como se utiliza aquí denota un grupo aromático que tiene 6 a 15 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupos arilo C₆-C₁₅ incluyen pero no se limitan a fenilo, fenileno, bencenotriilo, indanilo, naftilo, naftieno, naftalenotriilo y antrileno, "grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros" como se utiliza aquí denota un anillo heterocíclico de 4 a 14 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado. Ejemplos de grupos heterocíclico de 4 a 14 miembros incluyen pero no se limitan a furano, azetidina, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, tetrahydrotiopiran, tetrahydropiran, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, Indazol, quinolina, indol, tiazol, isoquinolina, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzofurano, dihydrobenzofurano, benzodioxol, bencimidazol, tetrahydronaftiridina, pirrolopiridina, tetrahydrocarbazol, benzotriazol y tetrahydrotiopiranoindol. El grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros puede ser sustituido o no sustituido.
- "Grupo N-heterocíclico" como se utiliza aquí denota un grupo heterocíclico en donde por lo menos uno de los átomos en el anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo N-heterocíclico puede ser sustituido o no sustituido.
- "Cicloalquilo C₃-C₁₀" denota un anillo carbocíclico completamente saturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclooctilo.

“Halo-alquilo C₁-C₈” como se utiliza aquí denota alquilo C₁-C₈ como se definió anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno.

“Alquilamino C₁-C₈” y “di(alquilo C₁-C₈)amino” como se utiliza aquí denotan amino respectivamente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈ como se definió anteriormente, que pueden ser los mismos o diferentes.

5 “Alquiltio C₁-C₈” como se utiliza aquí denota alquiltio de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono.

“Alcoxi C₁-C₈” como se utiliza aquí denota alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene 1 a 8 átomos de carbono.

10 “Alcoxicarbonilo C₁-C₈” como se utiliza aquí denota alcoxi C₁-C₈ como se definió anteriormente adherido a través del átomo de oxígeno a un grupo carbonilo.

A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se debe entender que la palabra “comprenden”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

15 Compuestos preferidos de la fórmula I incluyen compuestos en la forma libre o de sal o de solvato en donde T¹ es un grupo N-heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R¹;

T² es un grupo N-heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R¹, R², R⁵, alcoxi C₁-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₈ o ciano;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno;

20 alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R⁴;

cicloalquilo C₃-C₁₀; o

arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R⁵;

R¹ es alquilo C₁-C₈;

25 R² es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por halo, R⁵, -alquilo C₁-C₈-R⁵, -C(=O)-R⁵, -SO₂-NH₂, -SO₂-R¹, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -C(=O)-NH-R⁵ o por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por di(alquilo C₁-C₈) amino;

R⁴ es hidroxilo, -C(=O)-R⁵ o -SO₂-R²;

30 o R⁴ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, dicho grupo es opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, halo, ciano, amino, carboxilo, -N(H)-SO₂-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-R¹, R², -SO₂-alquilo C₁-C₈, R⁵ o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;

o R⁴ es arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -O-arilo C₆-C₁₅ o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo; y

R⁵ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por alquilo C₁-C₈.

35 Especialmente compuestos preferidos de la fórmula I incluyen compuestos en la forma libre o de sal o de solvato en donde

T¹ es un grupo N- heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una posición por R¹;

T² es un grupo N- heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R¹, R², R⁵, alcoxi C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ o ciano;

40 R^a es hidrógeno;

R^b es hidrógeno;

alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R⁴;

cicloalquilo C₃-C₆; o

arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido en una posición por R⁵;

5 R¹ es alquilo C₁-C₄;

R² es fenilo opcionalmente sustituido en una posición por halo, R⁵, alquilo C₁-C₄-R⁵, -C(=O)-R⁵, -SO₂-NH₂, -SO₂-R¹, -NHSO₂- alquilo C₁-C₄, -C(=O)-NH-R⁵ o por alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por di(alquilo C₁-C₄)amino;

R⁴ es hidroxilo, -C(=O)-R⁵ o -SO₂-R²;

10 o R⁴ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, dicho grupo es opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, halo, ciano, amino, carboxilo, -N(H)-SO₂-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-R¹, -SO₂-alquilo C₁-C₄, R⁵ o por alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;

o R⁴ es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, -O-arilo C₆-C₁₀ o por alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo; y

15 R⁵ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por alquilo C₁-C₄.

De acuerdo con la fórmula I, se pueden incorporar los siguientes aspectos adecuados, preferidos, más preferidos o mucho más preferidos de la invención independientemente, colectivamente o en cualquier combinación.

20 T¹ es adecuadamente un grupo N- heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una posición por alquilo C₁-C₈ (por ejemplo alquilo C₁-C₄, pero preferiblemente metilo). Por ejemplo T¹ es piridinilo no sustituido, especialmente piridin-2-ilo, o piridilo sustituido por alquilo C₁-C₄ (especialmente metilo), por ejemplo 6-metil- piridin-2-ilo o 3-metil- piridin-2-ilo.

25 T² es adecuadamente un grupo N- heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una posición por alcoxi C₁-C₄ o por arilo C₆-C₁₅ (especialmente fenilo) opcionalmente sustituido por halo, alcoxi C₁-C₄ (especialmente metoxi), R⁵, alquilo C₁-C₄- R⁵ o -C(=O)-R⁵. Por ejemplo T² es piridinilo no sustituido, especialmente piridin-3-ilo no sustituido, o T² es piridinilo sustituido por metoxi o por fenilo sustituido en una posición por alcoxi C₁-C₄ o R⁵.

R^a es adecuadamente hidrógeno.

30 R^b es adecuadamente alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por R⁴, y en donde R⁴ es especialmente cualquiera de (i) indolilo opcionalmente sustituido en una posición por halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o ciano, o (ii) fenilo opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.

Alternativamente R^b es adecuadamente cicloalquilo C₃-C₁₀, especialmente cicloalquilo C₃-C₅ es decir ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

R^a y R^b no son de forma adecuada hidrógeno.

R¹ es adecuadamente alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo o halo.

35 R² es adecuadamente arilo C₆-C₁₀, especialmente fenilo, opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por halo, -R¹, -alquilo C₁-C₄-R⁵, -C(=O)-R⁵, -SO₂-NH₂, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-NH-R⁵ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por di(alquilo C₁-C₄)amino.

R⁴ es adecuadamente un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros (especialmente indolilo) opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

40 R⁴ también es adecuadamente fenilo opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

R⁵ es adecuadamente un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros (especialmente un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros) opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por oxo o alquilo C₁-C₄. Por ejemplo R⁵ es piperazin-2-ona, piperizinilo (especialmente piperizin-1-ilo), morfolinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperazinilo o tetrahidropiranilo.

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

20 Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácido, por ejemplo grupos carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas conocidas en la técnica; dichas sales adecuadas incluyen sales de metal, particularmente sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina, N-metil glucamina, piperazina, trietanolamina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos de formación de sal conocidos. Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxilo también pueden existir como iones bipolares con el centro de amonio cuaternario.

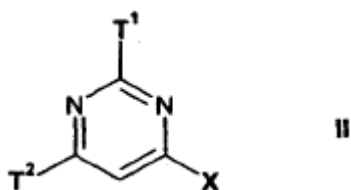
30 Los compuestos de la fórmula I en forma libre se pueden convertir en la forma de sal, y viceversa, en una forma convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para cristalización. Los compuestos de la fórmula I se pueden recuperar a partir de mezclas de reacción y purificar en una forma convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener en una forma convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida sustituidos asimétricamente, ópticamente activos.

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

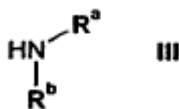
40 La invención incluye todas dichas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver entre sí mediante métodos convencionales, o se puede obtener cualquier isómero dado mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. En razón a que los compuestos de la invención están destinados para uso en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que cada uno preferiblemente se proporciona en forma sustancialmente pura, por ejemplo por 45 lo menos 60% pura, más adecuadamente por lo menos 75% pura y preferiblemente por lo menos 85%, especialmente por lo menos 98% pura (% es sobre un peso para la base de peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener por lo menos 1 %, más adecuadamente por lo menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

50 Los compuestos especialmente preferidos específicos de la invención son aquellos descritos adelante en los Ejemplos.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I que comprende (i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

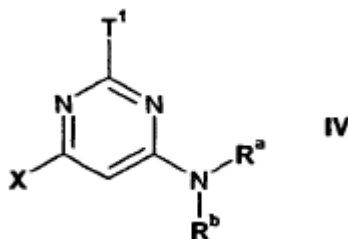


donde T^1 y T^2 son como se definió anteriormente y X es halo, con un compuesto de la fórmula III

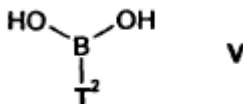


donde R^a y R^b son como se definió anteriormente; o

- 5 (B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



donde T^1 , R^a y R^b son como se definió anteriormente y X es halo, con un compuesto de la fórmula V



donde T^2 es como se definió anteriormente; y

- 10 (ii) recuperar el producto en la forma libre o de sal o de solvato.

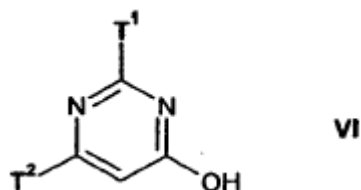
La variante de proceso (A) se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos al hacer reaccionar grupos heterocíclicos halogenados con aminas primarias o secundarias o de forma análoga como se describe adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente orgánico, por ejemplo N-

- 15 Las temperaturas de reacción adecuadas son temperaturas elevadas, por ejemplo de 100° C a 150° C, preferiblemente en el horno microondas a aproximadamente 120° C.

La variante de proceso (B) se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos al hacer reaccionar grupos heterocíclicos halogenados con ácidos heterocíclico borónicos en la presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio o de forma análoga como se describe adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF) o dimetiletilenglicol (DME), opcionalmente en la presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato de sodio. Las temperaturas de reacción adecuadas son temperaturas elevadas, por ejemplo de 100° C a 157° C, preferiblemente en el horno microondas a aproximadamente 150° C.

- 20

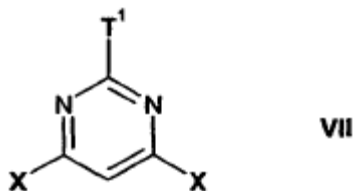
Se forman los compuestos de la fórmula II al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI



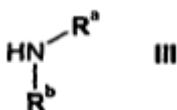
5 donde T¹ y T² son como se definió anteriormente con un agente de halogenación. Esto se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos para halogenar compuestos hidroxilo o de forma análoga como se describe adelante en los Ejemplos. El agente de halogenación es preferiblemente una combinación de un ácido de Lewis fuerte por ejemplo POCl₃ y PCl₅. Las temperaturas de reacción adecuadas son temperaturas elevadas, por ejemplo temperatura de reflujo.

Se conocen o se pueden preparar los compuestos de la fórmula III mediante procedimientos conocidos.

Se forman los compuestos de la fórmula IV al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



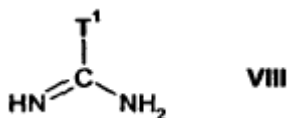
10 donde T¹ es como se definió anteriormente y X es halo, con un compuesto de la fórmula III



15 donde R^a y R^b son como se definió anteriormente. Esto se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos al hacer reaccionar grupos heterocíclicos halogenados con aminas primarias o secundarias o de forma análoga como se describe adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente orgánico, por ejemplo isopropanol, en la presencia de una base adecuada, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Las temperaturas de reacción adecuadas son temperaturas elevadas, por ejemplo de 100° C a 150° C, preferiblemente en el horno microondas a aproximadamente 130° C.

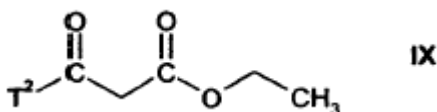
Se conocen o se pueden preparar los compuestos de la fórmula V mediante procedimientos conocidos.

Se forman los compuestos de la fórmula VI al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



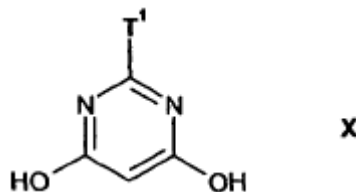
20

donde T¹ es como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula IX



25 donde T² es como se definió anteriormente. Esto se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos al hacer reaccionar amidina con a β-cetoéster o de forma análoga como se describe adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente orgánico, por ejemplo etanol, preferiblemente en la presencia de una base inorgánica hidróxido de sodio. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0° C a 50° C, convenientemente temperatura ambiente.

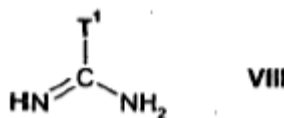
Se forman los compuestos de la fórmula VII al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X



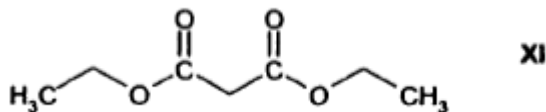
5 donde T¹ es como se definió anteriormente utilizando procedimientos conocidos para halogenar compuestos hidroxilo o de forma análoga como se describe adelante en los Ejemplos. El agente de halogenación es preferiblemente una combinación de un ácido de Lewis fuerte por ejemplo POCl₃ y PCl₅. Las temperaturas de reacción adecuadas son temperaturas elevadas, por ejemplo temperatura de reflujo.

Se conocen o se pueden preparar los compuestos de la fórmula VIII o IX mediante procedimientos conocidos.

Se forman los compuestos de la fórmula X al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



10 donde T¹ es como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula XI



15 Esto se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos al hacer reaccionar amidina con a β-cetoéster o de forma análoga como se describe adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente orgánico, por ejemplo metanol, preferiblemente en la presencia de una base inorgánica, por ejemplo metóxido de sodio, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo bajo argón). Las temperaturas de reacción adecuadas are de 10° C a 70° C, pero preferiblemente a aproximadamente 55° C.

Se conoce y se puede preparar el compuesto de la fórmula XI mediante procedimientos conocidos.

20 Los compuestos de la fórmula I en sal farmacéuticamente aceptable, en adelante denominados alternativamente como "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. De acuerdo con lo anterior la invención también proporciona un compuesto de la fórmula I en sal farmacéuticamente aceptable para uso como producto farmacéutico. Los agentes de la invención actúan como inhibidores de quinasa similar a activina ("ALK"). Por lo menos muchos agentes de la invención también actúan como inhibidores de ALK-4.

25 El TGF-β1 es el elemento prototipo de una familia de citoquinas que incluyen TGF-β, activinas, inhibinas, proteínas morfogénicas óseas y sustancia que inhibe la Mulleriana, que señala a una familia de receptores de serina/treonina de transmembrana sencilla. Estos receptores se pueden dividir en dos clases, el tipo I o receptores de quinasa similares a activina (ALK) y receptores tipo II. Los receptores de ALK se distinguen de los receptores tipo II en que los receptores de ALK (a) carecen de cola intracelular rica en serina/treonina, (b) poseen dominios de quinasa de serina/treonina que son muy homólogos entre los receptores tipo I, y (c) comparten un motivo de secuencia común denominado el dominio GS, que consiste de una región rica en residuos de glicina y serina. El dominio GS está en el extremo terminal amino del dominio de quinasa intracelular y es crítico para activación mediante el receptor tipo II. Diversos estudios han mostrado que la señalización de TGF-β requiere ambos receptores de ALK y tipo II. Específicamente, el receptor tipo II fosforila el dominio GS del receptor tipo I para TGF-β, ALK5, en la presencia de TGF-β. El ALK5, en cambio, fosforila las proteínas citoplasmáticas Smad2 y Smad3 en dos serinas del terminal carboxi. Las proteínas Smad fosforiladas se trasladan al núcleo y activan los genes que contribuyen a la producción de matriz extracelular. Por lo tanto, los compuestos preferidos de esta invención son selectivos en que inhiben el receptor tipo I.

30

35

Las activinas transducen las señales en una forma similar a TGF- β . Las activinas se unen a quinasa serina/treonina, el receptor tipo II de activina (ActRIIB), y el receptor tipo II activado hiperfosforila los residuos de serina/treonina en la región GS de ALK4. En cambio la ALK4 activada fosforila a Smad2 y Smad3. La consiguiente formación de un complejo hetero-Smad con Smad4 resulta en la regulación inducida por activina de transcripción de gen.

5 La activación del eje TGF- β 1 y la expansión de matriz extracelular son contribuyentes tempranos y persistentes en el desarrollo y progreso de enfermedad renal crónica y enfermedad vascular. Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. Adicionalmente, TGF- β 1 cumple una función en la formación de fibronectina e inhibidor de activador de plasminógeno -1, componentes de depósitos escleróticos, a través de la acción de fosforilación de Smad3 por el receptor ALK5 de TGF- β 1. Zhang Y., Y., et al, Nature, 1998; 394(6696), 909-13; Usui T., et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998; 39(11), 1981-9.

15 La fibrosis progresiva en el riñón y en el sistema cardiovascular es una causa principal de sufrimiento y muerte y un contribuyente importante en los costes del cuidado de la salud. El TGF- β 1 ha estado implicado en muchos trastornos fibróticos renales. Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. El TGF- β 1 se eleva en glomerulonefritis aguda y crónica Yoshioka K., et al, Lab. Invest., 1993; 68(2),154-63, nefropatía diabética Yamamoto, T., et al, 1993, PNAS 90, 1814-1818., rechazo de aloinjerto, nefropatía por VIH y nefropatía inducida por angiotensina Border W.A., et al, N. Engl. 5 J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. En estas enfermedades los niveles de expresión de TGF- β 1 coinciden con la producción de matriz extracelular. Tres líneas de evidencian sugieren una relación de causalidad entre TGF- β 1 y la producción de. Primero, se pueden inducir los glomérulos normales, células mesangiales y células no renales para producir proteína de matriz extracelular e inhibir la actividad de proteasa mediante TGF- β 1 exógeno in vitro. Segundo, neutralizar los anticuerpos contra TGF- β 1 puede evitar la acumulación de matriz extracelular en ratas nefríticas. Tercero, los ratones transgénicos TGF- β 1 o la transfección in vivo del gen TGF- β 1 en riñones de ratas normales resulta en el desarrollo rápido de glomerulosclerosis. Kopp J.B., et al, Lab. Invest., 1996; 74(6), 991 1003. Así, se indica la inhibición de la actividad TGF- β 1 como una intervención terapéutica en la enfermedad renal crónica.

25 Se incrementa el TGF- β 1 y sus receptores en los vasos sanguíneos lesionados y se indica formación neointima luego de angioplastia con balón Saltis J., et al, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23(3), 193-200. Además el TGF- β 1 es un potente estimulador de la migración de células del músculo liso ("SMC") in vitro y la migración de SMC en la pared arterial es un factor que contribuye en la patogenia de la aterosclerosis y reestenosis. Más aún, en el análisis multivariante de los productos de célula endotelial contra el colesterol total, el receptor ALK5 de TGF- β se correlaciona con colesterol total (P < 0.001) Blann A.D., et al, Atherosclerosis, 1996; 120(1-2), 221-6. Adicionalmente, el SMC derivado de lesiones ateroscleróticas humanas tiene un incremento en la relación del receptor tipo II de ALK5/ TGF- β . En razón a que el TGF- β 1 se sobreexpresa en lesiones vasculares fibroproliferativas, se les permitiría a la células variantes del receptor I crecer en una forma lenta pero no controlada, mientras que se sobreproducen los componentes de matriz extracelular McCaffrey t.a., et al, Jr., J. Clin.; Invest., 1995; 96(6), 2667-75. El TGF- β 1 se inmunolocaliza en macrófagos no espumosos en lesiones ateroscleróticas donde ocurre la síntesis de matriz activa, lo que sugiere que no pueden participar macrófagos espumosos que modulan la expresión de gen de matriz en remodelación aterosclerótica a través de un mecanismo dependiente de TGF- β . Por lo tanto, la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 también se indica en la aterosclerosis y reestenosis.

40 La fibrosis hepática es el resultado de la respuesta de cicatrización no balanceada a lesión hepática crónica activada por un número de agentes, tales como virus de hepatitis B y hepatitis C, alcohol o fármacos, y enfermedades autoinmunes. Finalmente, la fibrosis hepática puede conducir a cirrosis que amenaza la vida y cáncer de hígado (ver artículo de revista por Gressner et al (2006) J. Cell. Mol. Med. 2006, 10(1): 76-99).

Se sabe que diversas rutas de señalización se alteran luego de lesión hepática crónica.

45 La señalización TGF β , sus receptores y proteínas de señalización Smad asociadas son bien documentadas por estar presentes en los tipos de células involucradas en fibrogenia. Se ha encontrado que los niveles de circulación de TGF β se elevan en un número de modelos animales de enfermedades fibróticas que incluyen fibrosis hepática. Los ratones transgénicos con sobreexpresión de TGF β 1 desarrolla fibrosis en múltiples órganos que incluyen hígado, riñón, pulmones y corazón. Es evidente que está involucrada una señalización TGF β elevada en todos los tipos de enfermedades fibróticas que incluyen fibrosis hepática. Se ha validado adicionalmente esta noción en diversos estudios utilizando inhibidores de TGF β en modelos de fibrosis. El TGF β media su señal al unirse a dos receptores de quinasa ser/thr, TGF β RII y ALK5. Expresar un TGF β RII negativo dominante muestra efectos beneficiosos en un modelo de rata de fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina (ver Qi et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 2345-9 y Nakamura et al (2000) Hepatology 32: 247-55). Inhibir la expresión TGF β utilizando un método antisentido también reduce la fibrosis hepática inducida por ligamiento del conducto biliar (ver Arias et al (2003) BMC Gastroenterol. 3: 29). Recientemente, un inhibidor de molécula pequeña de ALK5, GW6604, cuando se administra terapéuticamente a ratas, tiene efecto significativo en el tratamiento de dimetilnitrosamina inducida por fibrosis hepática. Es bastante notable que el GW6604 evita el 40% de índice de mortalidad e inhibe la deposición de la matriz extracelular al 60%, una medición clave para la fibrosis. Es importante destacar que, no se notan efectos secundarios obvios durante el tratamiento de 3 3 semanas con GW6604 (ver De Gouville et al (2005) Br. J.

Pharmacol. 145: 166-77). En conjunto, estos estudios sugieren que la inhibición de la señalización TGF β puede ser un tratamiento efectivo para las enfermedades fibróticas hepáticas.

También se indica el TGF- β 1 en la curación de heridas. Se ha utilizado la neutralización de anticuerpos a TGF- β 1 en un número de modelos para ilustrar que la inhibición de la señalización TGF- β 1 es beneficiosa en la restauración de la función luego de lesión al limitar la formación excesiva de cicatrices durante el proceso de cicatrización. Por ejemplo, la neutralización de anticuerpos a TGF- β 1 y TGF- β 2 reduce la formación de cicatrices y mejora la citoarquitectura de la neodermis al reducir el número de monocitos y macrófagos así como también reducir la fibronectina dérmica y el depósito de colágeno en ratas Shah M., J. Cell. Sci., 1995,108, 985-1002. Más aún, los anticuerpos TGF- β también mejoran la cicatrización de heridas de córnea en conejos Moller-Pedersen T., Curr. Eye Res., 1998,17, 736-747, y acelera la cicatrización de heridas de úlceras gástricas en ratas, Ernst H., Gut, 1996, 39, 172-175. Estos datos sugieren fuertemente que limitar la actividad del TGF- β puede ser beneficioso en muchos tejidos y sugiere que cualquier enfermedad o elevación crónica de TGF- β sería beneficioso al inhibir las rutas de señalización de Smad2 y Smad3.

También se ha implicado al TGF- β en adherencias peritoneales Sand G.M., et al, Wound Repair Regeneration, 1999 Nov- Dec, 7(6), 504-510. Por lo tanto, los inhibidores de ALK5 serían beneficiosos en la prevención de adherencias fibróticas peritoneales y subcutáneas siguiendo los procedimientos quirúrgicos.

También se ha implicado al TGF- β en fotoenvejecimiento de la piel (ver Fisher et al, Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing, Archives of Dermatology, 138(11):1462- 1470, 2002 Nov. y Schwartz E. Sapidin AN. Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin- modulation by 25 topical tretinoin", Archives of Dermatological Research, 290(3):137-144, 1998 Mar.).

La señalización TGF- β también está implicada en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar (ver Morrell NW et al, Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hipertensión to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins Circulation. 2001 Aug 14;104(7):790-5 y Bhatt N et al, Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis, Curr Opin Pharmacol. 2006 Apr 28).

Los niveles de TGF- β 1 se incrementan en modelos de hipertensión pulmonar de animales (Mata-Greenwood E et al, Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hipertensión, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2003 Jul; 285(1):L209-21). Otros estudios han sugerido que el TGF- β 1 derivado de células endoteliales pulmonares puede estimular el crecimiento de células del músculo liso vascular pulmonar que pueden subyacer a la muscularización mejorada observada en la vasculatura pulmonar de individuos con hipertensión pulmonar (Sakao S et al, Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2006 Apr 14). Por lo tanto, la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 se indica como una intervención terapéutica en la hipertensión pulmonar.

Adicionalmente, también se ha implicado la señalización TGF- β regulada por dys de fibrosis pulmonar idiopática. La activación de ALK5 resulta en activación de Smad3 y modulación en dirección 5' de la expresión de genes involucrados en el proceso fibrótico tales como inhibidor de activador de plasminógeno 1, pro-colágeno 3A1, y factor de crecimiento del tejido conjuntivo. Se ha demostrado que los niveles de TGF- β 1 y sus mediadores pro-fibróticos con dirección 5' se regulan por aumento en el lavado broncoalveolar tomado de pacientes con fibrosis idiopática pulmonar (Hiwatari N et al, Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients, Tohoku J. Exp. Med. 1997 Feb; 181(2): 285-95) y en modelos animales de fibrosis idiopática pulmonar (Westergren-Thorsson G et al, Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis en ratas, J. Clin. Invest. 1993 Aug;92(2):632-7).

La sobreexpresión transitoria del TGF- β 1 activo en pulmones de murino, utilizando transferencia de gen mediada por vector adenovírico, resulta en fibrosis progresiva pulmonar en ratones tipo natural, mientras que no se observa fibrosis en los pulmones de ratones transgénicos hasta 28 días luego de inoculación de TGF- β 1 (Khalil N et al ,Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis, Exp. Lung. Res. 2002 Apr-May;28(3):233-50. Así, la inhibición de activación TGF- β 1 de ALK5 también se indica para fibrosis pulmonar.

La señalización de activina y sobreexpresión de activina se vincula a trastornos patológicos que involucran acumulación de matriz extracelular y fibrosis (por ejemplo, Matsuse, T. et al., Am. J. Respir Cell Mol. Biol. 13:17-24 (1995); Inoue, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comn. 205:441- 448 (1994); Matsuse, T. et al., Am. J. Pathol. 148:707-713 (1996); De Bleser et al., Hepatology 26:905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., J. Clin. Invest. 100:639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114:550-558 (1998); Munz, B. et al.,EMBOJ. 18:5205-5215 (1999)), respuestas inflamatorias (por ejemplo, Rosendahl, A. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 25:60-68 (2001), caquexia o deterioro progresivo (Matzuk M. M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., Mol. Endocrinol. 10:531 543 (1996); Cipriano, S. C. et al., Endocrinology 141:2319-2327 (2000)),

5 enfermedades o respuestas patológicas en el sistema nervioso central (por ejemplo, Logan, A. et al., *Eur. J. Neurosci.* 11:2367- 2374 (1999); Logan, A. et al., *Exp. Neurol.* 159:504-510 (1999); Masliah, E. et al., *Neurochem. Int.* 39:393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neural.* 58:174-187 (1999); John, G. R. et al., *Nat. Med.* 8:1115-1121 (2002)) e hipertensión (por ejemplo, Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Los estudios han mostrado que el TGF- β y la activina pueden actuar de forma sinérgica para inducir la producción de matriz extracelular (por ejemplo, Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998)).

10 De ello se deduce, por lo tanto, que la inhibición de fosforilación ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3 mediante los compuestos de la presente invención puede ser útil para tratar y prevenir trastornos que involucran estas rutas de señalización.

15 La señalización de activina también está implicada en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar. Por ejemplo, la expresión de activina A en muestras de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar intersticial demuestran fuerte expresión de activina A sobre el epitelio metaplásico, células hiperplásicas del músculo liso, células descamadas, y macrófagos alveolares. Las arterias pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria muestran activina A inmunoreactiva abundante sobre las células del músculo liso. Estos hallazgos sugieren una función potencial para este factor de crecimiento, activina A, en la patogenia de remodelación de tejido pulmonar asociada con fibrosis pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar (Matsuse T et al, Expression of immunoreactive activin A protein in remodeling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis, *Am. J. Pathol.* 1996 Mar; 148(3):707-13). Un incremento en fibroblastos y tejido conjuntivo asociado es una característica de la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que la activina A modula la actividad del fibroblasto de pulmón humano (HFL1), particularmente con respecto a la proliferación y su diferenciación en miofibroblasto, así la activina A tiene efectos potenciales sobre la proliferación de fibroblasto de pulmón y su diferenciación en miofibroblasto, y puede contribuir a la remodelación estructural observada en fibrosis pulmonar e hipertensión (Ohga E et al , Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 Nov 12;228(2):391-6). La inducción de fibrosis pulmonar mediada por inoculación de bleomicina en ratas resulta en la expresión de activina A regulada por aumento en macrófagos infiltrados en el pulmón, y se detecta en fibroblastos acumulados en el área fibrótica. La administración de follistatina, un antagonista de señalización de activina a ratas tratadas con bleomicina reducen significativamente el número de macrófagos y neutrófilos en lavado broncoalveolar y reducen el contenido de proteína. La follistatina reduce notablemente el número de células de infiltración, alivia la destrucción de arquitectura de pulmón, y atenúa la fibrosis pulmonar (Aoki F et al, Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 Sep 15;172(6):713-20). Por lo tanto, la inhibición de la señalización de activina a través de inhibición ALK4 puede también ser benéfica para el tratamiento de fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar.

35 Se ha demostrado recientemente que la reducción en la señalización TGF- β , a través de su efector Smad3, mejora las propiedades mecánicas y la concentración mineral de la matriz ósea, así como también la masa ósea, permitiendo que el hueso resista más a la fractura. Estos resultados sugieren que la reducción de señalización TGF- β se puede considerar como un objetivo terapéutico para tratar trastornos óseos. (Balooch G, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005 Dec 27; 102(52):18813-8). Sin embargo, también se indica la inhibición de activación TGF- β 1 de ALK5 para incrementar la resistencia de la densidad mineral y el contenido óseo y se puede utilizar para tratar una amplia variedad de afecciones, que incluyen por ejemplo, osteopenia, osteoporosis, fracturas y otros trastornos en los cuales la baja densidad mineral ósea es una característica distintiva de la enfermedad.

45 Con respecto a la inhibición de los receptores ALK-5 y/o ALK-4, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por los receptores ALK-5 y/o ALK-4. el tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Por lo tanto de acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto definido en el primer aspecto en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por la inhibición de ALK-5 o inhibición de ALK-4.

50 Las enfermedades o afecciones mediadas por inhibición de ALK-5 o inhibición de ALK-4 incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal que resulta de complicaciones de exposición al fármaco, nefropatía asociada a VIH, nefropatía trasplante, fibrosis hepática debida a todas las etiologías, la disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por el alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debido a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardiaca post-infarto, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, reestenosis, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización de córnea, vitreoretinopatía proliferativa, cicatrices excesivas o hipertróficas o formaciones de queloides en la dermis que ocurre durante la cicatrización de heridas que resultan de un trauma o heridas quirúrgicas, adherencias peritoneales y subcutáneas, esclerodermia , fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis,

5 polimiositis, artritis, úlceras, función neurológica deteriorada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de la metástasis del tumor, fibrosis inducida por radiación, trombosis, y afecciones óseas tales como osteopenia y osteoporosis, que se asocian con resorción o agotamiento de calcio incrementado en los que es deseable la estimulación de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso

10 Las enfermedades o afecciones mediadas por inhibición de ALK-5 en particular incluyen enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, cicatrización de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, falla cardíaca congestiva, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, úlceras (que incluyen úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras duodenales), trastornos oculares, heridas de

15 córnea, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adherencia peritoneal o subcutánea, cualquier enfermedad en donde la fibrosis es un componente principal, que incluye, pero no se limita a fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, por ejemplo, virus de hepatitis B (HBV), virus de hepatitis C (HCV), hepatitis inducida por alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, quelooides, cáncer, función ósea anormal, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

20 Enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que la presente invención es aplicable incluyen asma de cualquier tipo o génesis que incluye asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica). También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancias y se diagnostican o sin diagnosticables como "lactantes con sibilancias", una categoría de pacientes establecida de preocupación médica importante y ahora a menudo identificados como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Por conveniencia, este estado asmático particular se denomina como "síndrome del lactante sibilante").

25 La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidente por la frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Se puede evidenciar adicionalmente por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente en particular en sujetos propensos a "depresión matutina". La "depresión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por

30 ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir en un momento normalmente substancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

35 Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias y afecciones a las que la presente invención es aplicable incluyen síndrome de dificultad respiratoria aguda/ del adulto (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vías respiratorias (COPD o COAD), que incluye bronquitis crónica, o disnea asociada con ella, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente a otra terapia con fármacos, en particular otra terapia de fármaco inhalado. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídic, catarral, bronquitis crupal, crónica o fitinoide. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias adicionales a las que la presente invención es aplicable incluyen neumooniosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente

40 ocupacional, enfermedad de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Preferiblemente la enfermedad o afección mediada por inhibición de ALK-5 o inhibición de ALK-4 es hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática o osteoporosis.

45 La hipertensión pulmonar a ser tratada de acuerdo con la invención incluye hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); familiar PPH; esporádico PPH; hipertensión pulmonar de precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar clases I a IV funcional; e hipertensión pulmonar asociada, relacionada con, o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad

50 valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, miocardiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso anómalo pulmonar, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad del colágeno vascular, cardiopatía congénita, infección por el virus del VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluramina, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a grandes alturas,

55 enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolo-capilar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conjuntivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

La hipertensión pulmonar a ser tratada de acuerdo con la invención es más particularmente hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, que incluye enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a grandes alturas, enfermedad pulmonar neonatal y displasia alveolo-capilar, pero especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La fibrosis pulmonar incluye en particular fibrosis pulmonar idiopática.

Los compuestos de la presente también se pueden utilizar para tratar enfermedades musculares que incluyen atrofas musculares (por ejemplo desuso), distrofias musculares (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cintura escapulohumeral, distrofia facioescapulohumeral), sarcopenia y caquexia.

El tratamiento de las enfermedades musculares tales como atrofas y distrofias musculares es una necesidad médica no satisfecha en gran medida. Hay sólo unos pocos compuestos aprobados para el uso en una variedad de trastornos musculares, principalmente en el área del cáncer inducido por el VIH y el deterioro progresivo muscular o caquexia, y algunos medicamentos más se utilizan en la etiqueta para estas indicaciones. Además, la mayoría de estos fármacos sólo se refieren a la pérdida de peso y no afectan específicamente el crecimiento y la función muscular. Por tanto, subsiste una necesidad de terapias eficaces para tratar deterioros funcionales asociados con enfermedades musculares relacionadas con caquexia (por ejemplo, en el cáncer, el VIH y COPD), atrofia por desuso, sarcopenia y distrofia.

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

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

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas. El síndrome osteoporótico tiene múltiples facetas, que abarcan trastornos primarios como osteoporosis postmenopáusica o relacionada con la edad y las condiciones secundarias que acompañan a los estados de enfermedad o medicamentos. Las propiedades mecánicas y la composición de la matriz ósea, junto con la masa ósea y la arquitectura, son determinantes críticos de la capacidad de un hueso para resistir a fracturas.

Así, en un aspecto adicional, la invención incluye un método para prevenir o tratar afecciones óseas que se asocian con agotamiento o resorción de calcio incrementado en los que es deseable la estimulación de formación ósea y fijación de calcio en el hueso en el que una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente, o un éster divisible y farmacéuticamente aceptable o sal de adición de ácido del mismo se administra a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

En un aspecto adicional la invención incluye una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de afecciones óseas que se asocian con agotamiento o resorción de calcio incrementado en los que es deseable la

estimulación de formación ósea y fijación de calcio en el hueso que comprende un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente, o un éster divisible y farmacéuticamente aceptable o sal de adición de ácido del mismo, en mezcla con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de los Ejemplos proporcionados adelante tienen valores IC_{50} por debajo de $2 \mu M$, y más por debajo de $1 \mu M$. por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1.1, 1.2, 1.3, 1.6, 1.15, 1.23, 1.29, 1.42, 1.48, 1.62, 1.77, 1.82, 2.2, 2.17, 2.31, 2.69, 2.70, y 2.71 tienen valores IC_{50} de 0.1, 0.03, 0.06, 0.02, 0.79, 0.57, 0.37, 0.31, 0.08, 0.15, 0.18, 0.10, 0.02, 0.08, 0.91, 0.42, 0.01 y $0.04 \mu M$ respectivamente.

10 La actividad quinasa de ALK5 se evalúa al medir incorporación de fosfato radiomarcado [^{33}P] en el sustrato genérico, caseína. El dominio de quinasa humana ALK5 (aminoácidos 200-503) se fusiona a una etiqueta de histidina de terminal N. La actividad quinasa de ALK5 se hace constitutiva a través de mutación puntual en el aminoácido 204 (modificación treonina a aspartato, ALK5 T204D) y la construcción de quinasa se diseña para ser expresada a partir de una construcción de expresión de baculovirus en células de insecto. La proteína ALK5 T204D purificada, expresada de forma recombinante, marcada con histidina se disuelve a 5.4 mg/ml en Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 150 mM , DTT 5 mM . Se disuelve ALK5 T204D a 2.5 mg/ml en regulador de ensayo (regulador de ensayo: 15 Tris-HCl 20 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM , $MnCl_2$ 2 mM) en el día de uso.

20 Los compuestos de prueba y compuestos de referencia se disuelven en regulador de ensayo sin DTT que contiene 5% (v/v) de DMSO. Las soluciones patrón de los compuestos de prueba y referencia se diluyen en regulador de ensayo con DTT (1.25 mM) que contiene 4.5% (v/v) de DMSO. Se agregan $10 \mu l$ de compuesto de prueba o referencia a los pozos apropiados de la placa de fondo en U de 96 pozos. Se determina la actividad de enzima total al medir actividad ALK5 T204D en la ausencia de compuestos de referencia de inhibidor de quinasa ALK5. La unión no específica (NSB) se determina al medir la actividad de ALK5 T204D en presencia de compuestos de referencia del inhibidor ALK5 de la quinasa. Se disuelven $10 \mu l$ de solución patrón de caseína desfosforilada (se disuelve la caseína desfosforilada en ddH_2O a 20 mg/ml) se agrega por pozo ($200 \mu g$ /concentración de ensayo final por pozo). 25 Se agrega $20 \mu l$ de ALK5 T204D ($2.5 \mu g/ml$ de solución) por pozo (50 ng/pozo de ensayo de concentración final). Las placas se dejan incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos.

30 Se agrega $10 \mu l$ de mezcla de ATP al pozo para iniciar la reacción ([^{33}P] ATP 0.66 nM / ATP no marcado $1 \mu M$ /concentración de ensayo final por pozo). La mezcla de ATP se prepara como sigue, ATP no marcado (3 mM) se disuelve en ddH_2O u se ajusta el pH a 7.4. La concentración de solución patrón de [^{33}P] ATP es $10 \mu Ci/\mu l$. El volumen apropiado de [^{33}P] ATP se agrega a una solución de ATP no marcado de tal manera que la concentración final de ensayo por pozo es de $0.1 \mu Ci$. Después de la adición de la mezcla de ATP, las placas se incuban a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción de la quinasa se finaliza mediante la adición de $50 \mu l$ de regulador de parada (Tris-HCl 20 mM pH 7,4, EDTA 10 mM).

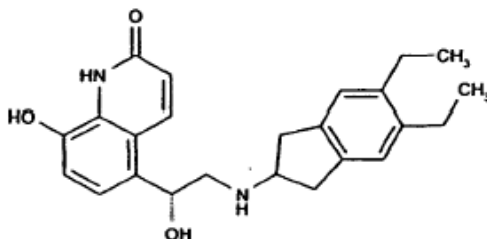
35 Se transfiere $75 \mu l$ /pozo de la placa de reacción a una placa Multiscreen-IP (las placas MultiScreen-IP se preparan al agregar $50 \mu l$ de 70% (v/v) de etanol por pozo y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se elimina el etanol mediante aspiración a través de una unidad de Múltiple de Vacío MultiScreen HTS (Millipore, Cat no: MSVMHT500). Las placas se lavan dos veces al agregar $200 \mu l$ /pozo ddH_2O). La placa MultiScreen-IP se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir la unión de la caseína a la placa. Las placas MultiScreen-IP se lavan tres veces al agregar $200 \mu l$ /pozo de solución de ácido fosfórico 100 mM y la empaquetadura se retira cuidadosamente de la parte posterior de la placa MultiScreen-IP y se seca la placa en el horno durante 30 minutos. La placa MultiScreen-IP se sella de nuevo, se agrega $50 \mu l$ de MicroscintTM20, luego las placas se sellan en la parte superior y se detecta y cuantifica la caseína radiomarcada sobre un lector de placa TopCountTM utilizando el protocolo de centelleo ^{33}P . 40

45 Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de fármaco tales como sustancias farmacológicas anti-inflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, descongestionante o antitusivas, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Un agente de la invención puede ser mezclado con uno o más 50 sustancias de fármacos en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia de fármaco (s).

Dichos fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides tales como budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida o mometasona, o esteroides descritos en los documentos WO02/88167, WO02/12266, WO02/100879 o WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), y agonistas esteroides no esteroides tales como aquellos descritos en los documentos WO 00/00531, WO02/10143, WO03/82280, WO03/82787, WO 03/104195 y WO 04/05229; 55 antagonistas de LTB4 tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 etanolamida, LY 293111, LY 255283,

CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247 y SC-53228, y aquellos descritos en los documentos 5451700 y WO 04/108720; antagonistas LTD4 tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640, Wy- 48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; agonistas del receptor de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y -hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi)-propil]-sulfonil]etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (el clorhidrato es Viozan® - AstraZeneca); inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKiine), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH- 351591 (Schering-Plough), Arofillina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) y GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), y aquellos descritos en los documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/00814, WO 04/00839 y WO 04/05258 (Merck), WO 04/18450, WO 04/18451, WO 04/18457, WO 04/18465, WO 04/18431, WO 04/18449, WO 04/18450, WO 04/18451, WO 04/18457, WO 04/18465, WO 04/019944, WO 04/19945, WO 04/45607, WO 04/37805, WO 04/63197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05/12252, WO 05/12253, WO05/13995, WO05/30212, WO05/30725, WO05/87744, WO05/87745, WO05/87749 and WO05/90345; agonistas A2a tales como aquellos descritos en los documentos EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO99/67264, WO99/67265, WO99/67266, WO00/23457, WO00/77018, WO00/78774, WO01/23399, WO01/27130, WO01/27131, WO01/60835, WO01/94368, WO02/00676, WO02/22630, WO02/96462, WO03/86408, WO04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 y WO 04/46083; y antagonistas A2b tales como aquellos descritos en los documentos WO 02/42298 y WO 03/42214.

Dichos fármacos broncodilatadores incluyen agonistas del beta-2 adrenoceptor. Agonistas del beta-2 adrenoceptor adecuados incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en la forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I del documento WO 00/75114, cuyo documento se incorpora aquí como referencia, preferiblemente compuestos de los Ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como también compuestos (en la forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I del documento WO 04/16601, y también los compuestos de los documentos EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US2005/272769, US2005/239778, US2005/215542, US2005/215590, US2006/19991, US2006/58530, WO93/18007, WO99/64035, WO01/42193, WO01/83462, WO02/66422, WO02/70490, WO02/76933, WO03/24439, WO03/42160, WO03/42164, WO03/72539, WO03/91204, WO03/99764, WO04/16578, WO04/22547, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO04/39762, WO04/39766, WO04/45618, WO04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 o WO 06/8173.

Dichos fármacos broncodilatadores también incluyen otros agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular formoterol, carmoterol, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropios, glucopirrolato, CHF 4226 (Chiesi) y SVT- 40776, y también aquellos descritos en los documentos EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 y WO 06/48225.

Dicho fármacos duales anti-inflamatorios y broncodilatadores adecuados incluyen agonistas beta-2 adrenoceptor/ antagonistas muscarínicos duales tales como aquellos descritos en los documentos 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Sustancias de fármaco antihistamínicas/antialérgicas adecuadas incluyen acetaminofen, activastina, astemizol, azelastina, bamipina, clorhidrato de cetirizina, cexclorofeniramina, clorfenoxamina, fumarato de clemastina,

desloratidina, dimenhidrinato, dimetinden, difenhidramina, doxilamina, ebastina, emedastina, epinastina, clorhidrato de fexofenadina, ketotifen, levocabastin, loratidina, meclizina, mizolastina, feniramina, prometazina y tefenadina, así como también aquellas descritas en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841 (que incluyen cualesquiera sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos que puedan existir).

5 De acuerdo con una realización adicional de la invención, los agentes de la invención se pueden emplear como complemento o adyuvante para otra terapia, por ejemplo una terapia que utiliza un inhibidor de la resorción ósea, por ejemplo como en terapia para osteoporosis, en particular una terapia que emplea calcio, una ealeitonina o un análogo o derivado, por ejemplo, calcitonina de salmón, anguila o humana, una hormona esteroide, por ejemplo, un estrógeno, un agonista de estrógeno parcial o combinación de estrógeno -gestágeno, un SERM (Moduladores Selectivos del Receptor De Estrógeno), por ejemplo raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial A), vitamina D o un análogo de la misma o PTH, un fragmento de PTH o un derivado de PTH por ejemplo PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ o PTS 893.

15 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, en necesidad de este un compuesto de la fórmula I, o a sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se describió anteriormente. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se describió anteriormente para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria.

20 Los agentes de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de soriasis; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de fiebre de heno; o, preferiblemente, mediante inhalación, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias. En particular, los agentes de la invención se pueden suministrar como una formulación que se puede inhalar para el tratamiento de COPD y asma.

25 En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I en la forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el arte. Así, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras atomizables o formulaciones en polvo seco

35 Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición de aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un frasco de aerosol provisto de una válvula adaptada para entregar una dosis medida, tal como 10 a 100 µl, por ejemplo, 25 a 50 µl, de la composición, es decir un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida. Los frascos de aerosol adecuados y procedimientos que contienen dentro de ellos composiciones de aerosol bajo presión son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica de la terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición de aerosol se puede administrar a partir de una lata recubierta, por ejemplo como se describe en el documento EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una nebulizable acuosa, dispersión orgánica o acuosa/orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, comúnmente 1 a 10 ml, de la dispersión, o un nebulizador portátil, a veces denominado como un inhalador de spray suave o de niebla suave, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como anAERx (Aradigm, EE.UU.) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como nebulizador aRESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo, 10 a 100 µl, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma particulada finamente dividida, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco desde una cápsula o blíster que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por actuación. La composición de polvo seco contiene preferiblemente un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad por ejemplo, estearato de magnesio. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco incluyen dispositivos descritos en el documento US 3991761 (que incluye el dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042, WO 97/20589 (que incluye el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER™) y WO 05/37353 (que incluye el dispositivo GYROHALER™).

La invención también incluye (A) un compuesto de la fórmula I como se describió anteriormente en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que

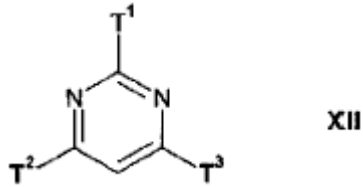
comprende dicho compuesto en la forma inhalable junto con un portador farmacéuticamente aceptable en la forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende dicho compuesto en la forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene dicho compuesto en forma inhalable.

5 Las dosificaciones empleadas de agentes de la invención en la práctica de la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, de la afección particular que se va a tratar, del efecto deseado y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración por inhalación son del orden de 0.0001 a 30 mg/kg, típicamente de 0.01 a 10 mg por paciente, mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.01 a 100 mg / kg.

10 La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

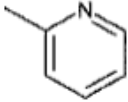
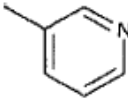
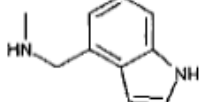
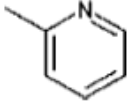
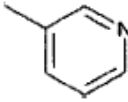
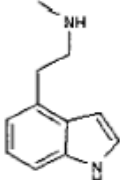
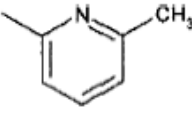
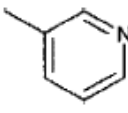
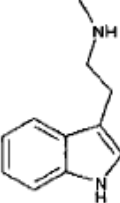
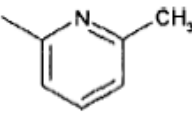
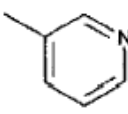
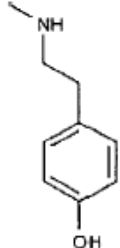
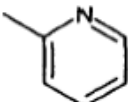
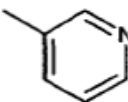
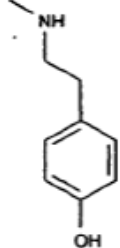
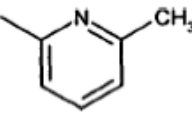
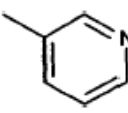
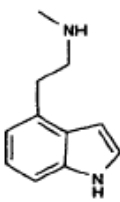
EJEMPLOS

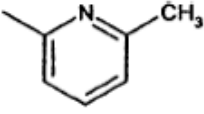
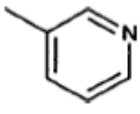
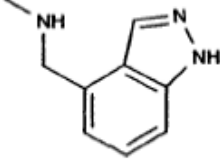
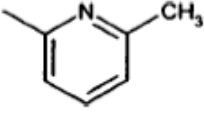
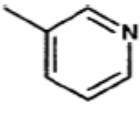
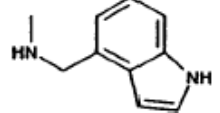
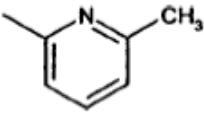
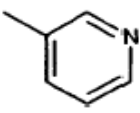
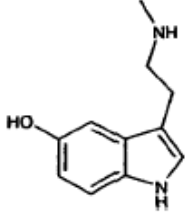
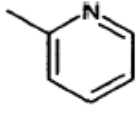
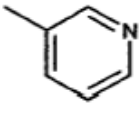
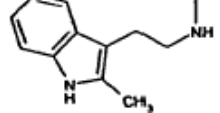
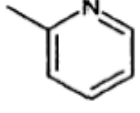
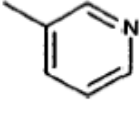
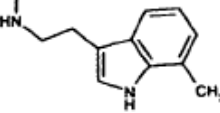
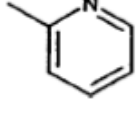
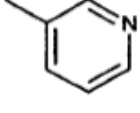
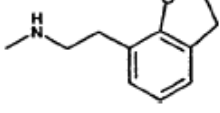
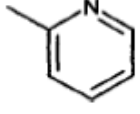
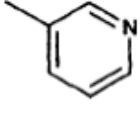
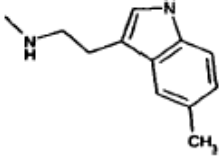
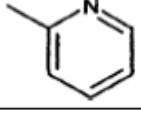
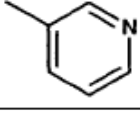
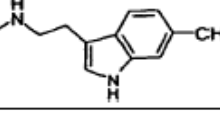
Los compuestos especialmente preferidos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula XII

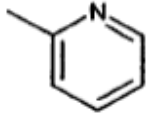
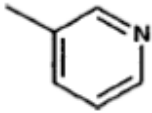
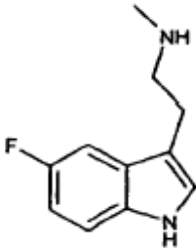
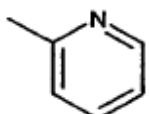
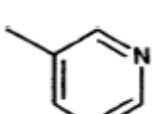
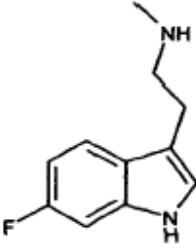
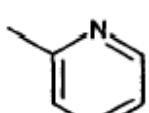
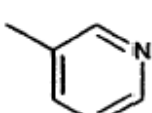
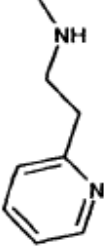
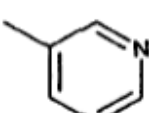
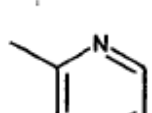
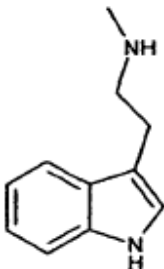
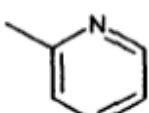
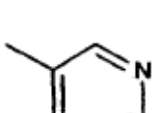
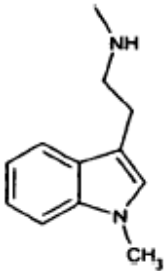


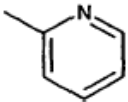
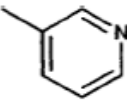
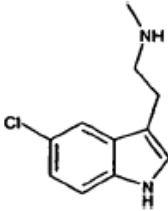
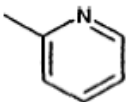
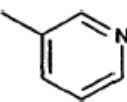
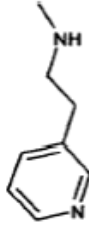
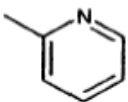
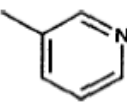
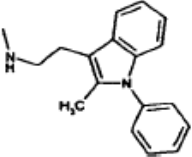
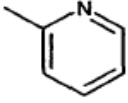
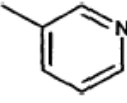
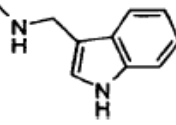
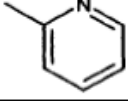
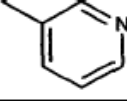
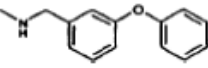
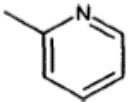
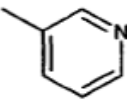
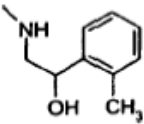
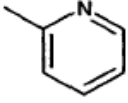
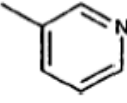
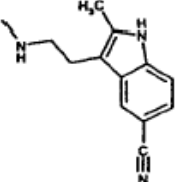
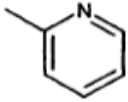
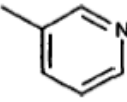
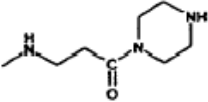
15 donde T¹, T² y T³ son como se muestran en la Tabla 1 y 2 adelante. El método de preparación se describe adelante. El Ejemplo 1.18 es un ejemplo de referencia.

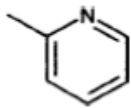
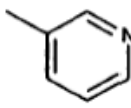
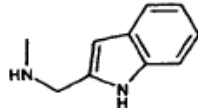
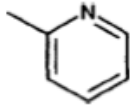
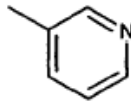
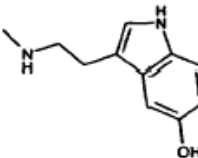
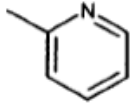
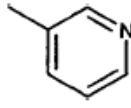
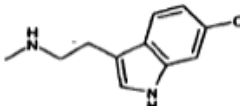
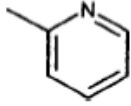
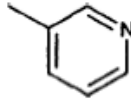
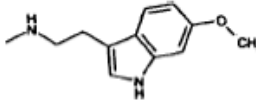
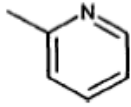
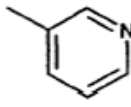
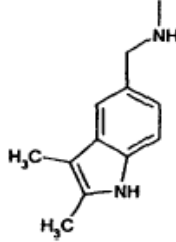
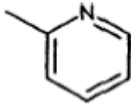
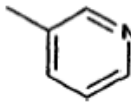
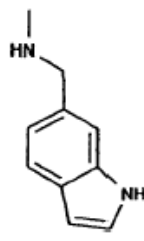
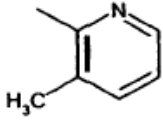
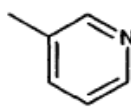
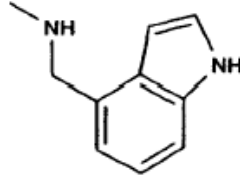
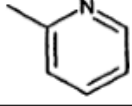
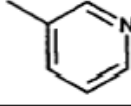
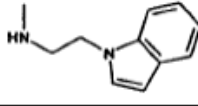
TABLA 1

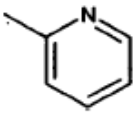
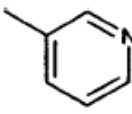
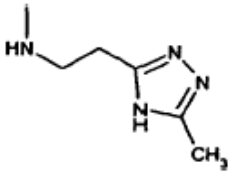
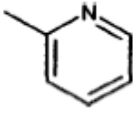
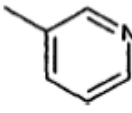
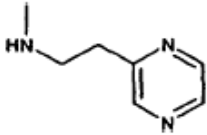
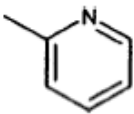
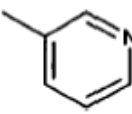
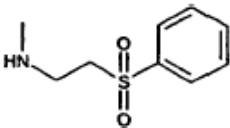
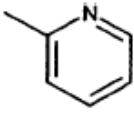
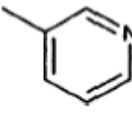
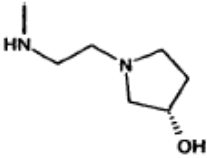
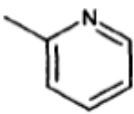
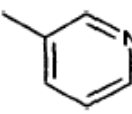
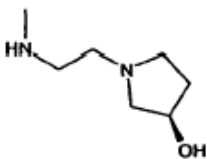
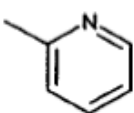
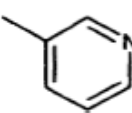
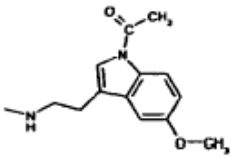
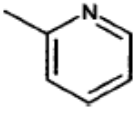
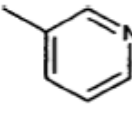
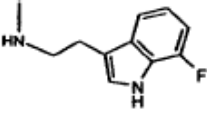
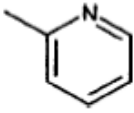
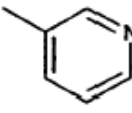
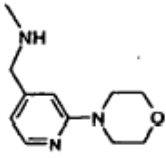
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.1				379
1.2				393
1.3				407
1.4				384
1.5				370
1.6				407

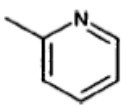
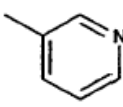
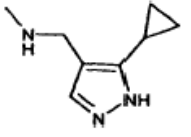
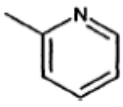
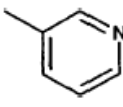
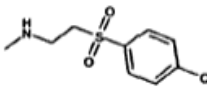
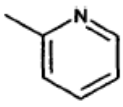
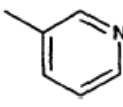
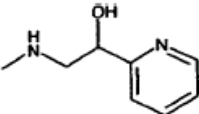
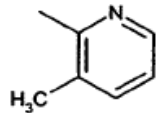
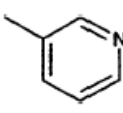
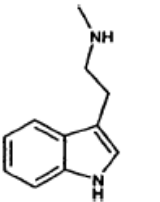
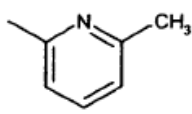
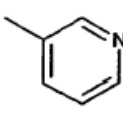
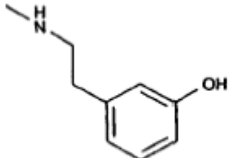
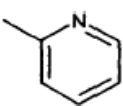
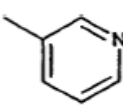
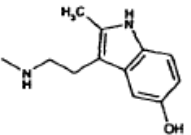
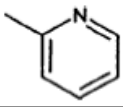
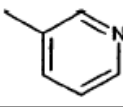
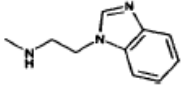
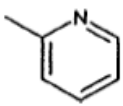
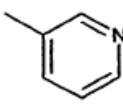
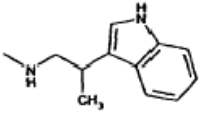
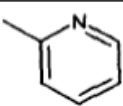
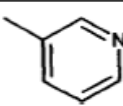
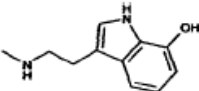
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.7				394
1.8				393
1.9				423
1.10				407
1.11				407
1.12				396
1.13				407
1.14				407

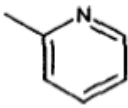
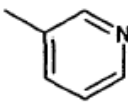
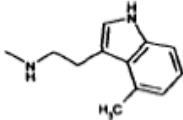
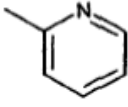
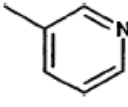
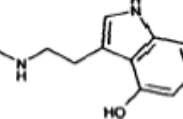
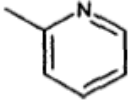
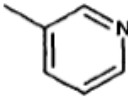
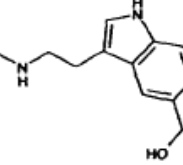
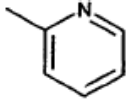
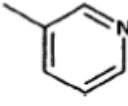
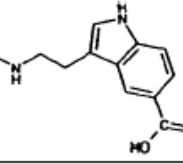
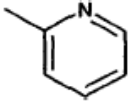
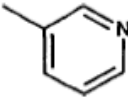
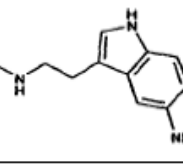
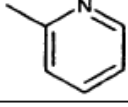
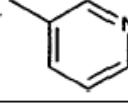
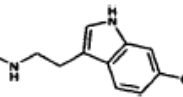
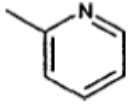
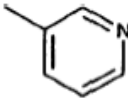
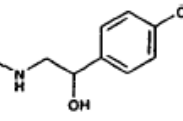
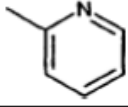
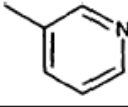
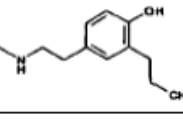
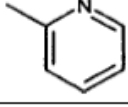
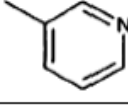
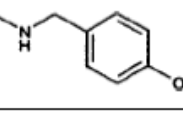
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.15				411
1.16				411
1.17				355
1.18				393
1.19				407

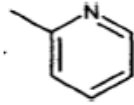
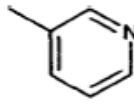
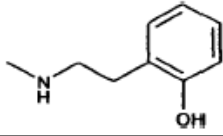
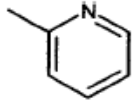
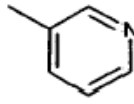
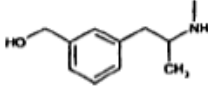
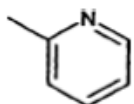
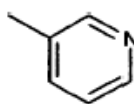
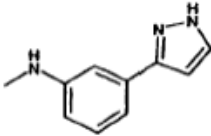
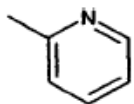
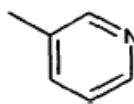
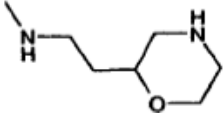
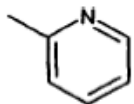
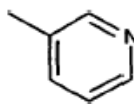
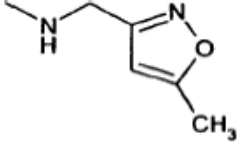
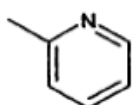
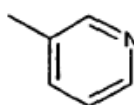
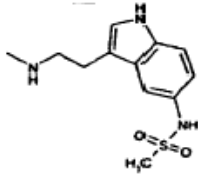
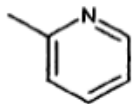
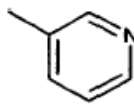
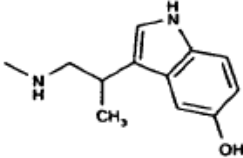
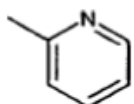
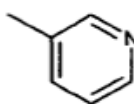
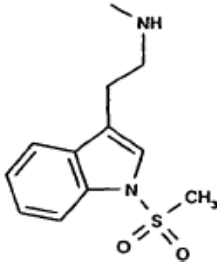
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.20				427/429
1.21				355
1.22				-
1.23				379
1.24				432
1.25				384 racemato
1.26				432
1.27				-

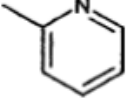
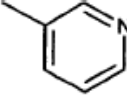
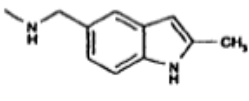
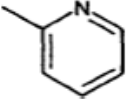
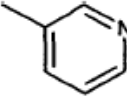
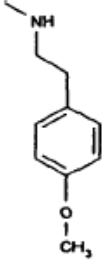
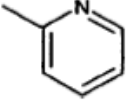
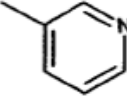
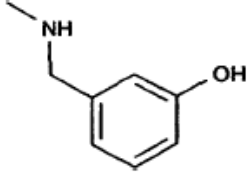
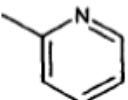
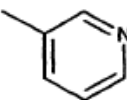
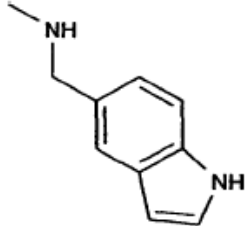
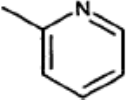
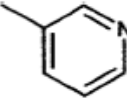
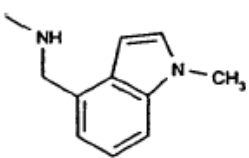
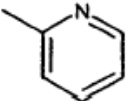
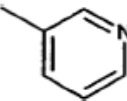
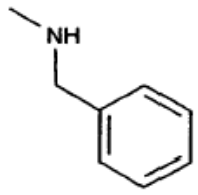
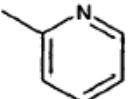
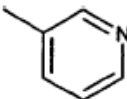
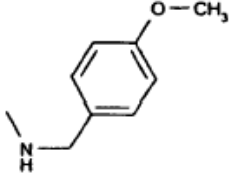
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.28				379
1.29				409
1.30				-
1.31				423
1.32				407
1.33				379
1.34				393
1.35				-

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.36				-
1.37				-
1.38				-
1.39				-
1.40				-
1.41				-
1.42				411
1.43				426

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.44				-
1.45				-
1.46				371
1.47				407
1.48				384
1.49				423
1.50				394
1.51				407
1.52				-

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.53				407
1.54				409
1.55				-
1.56				-
1.57				-
1.58				409
1.59				386
1.60				412
1.61				356

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.62				370
1.63				-
1.64				-
1.65				-
1.66				-
1.67				486
1.68				423
1.69				471

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.70				393
1.71				384
1.72				356
1.73				379
1.74				393
1.75				340
1.76				370

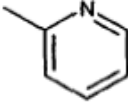
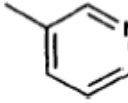
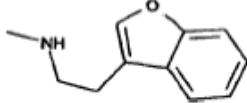
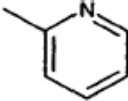
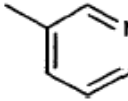
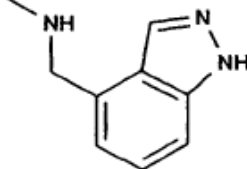
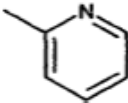
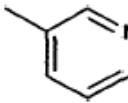
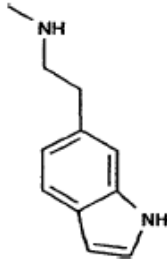
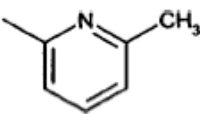
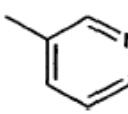
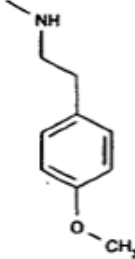
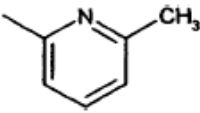
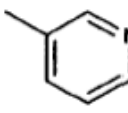
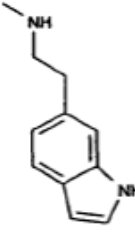
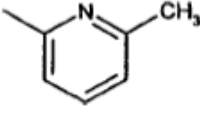
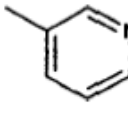
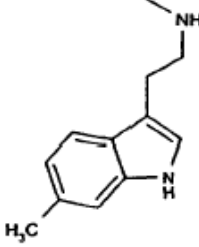
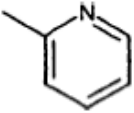
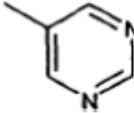
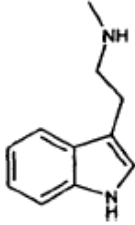
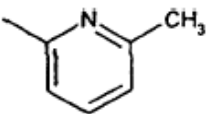
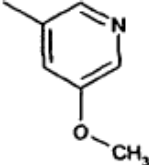
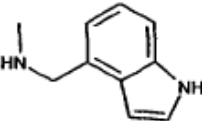
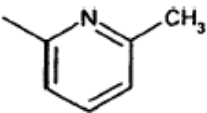
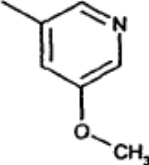
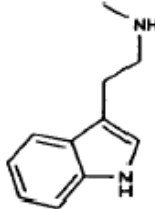
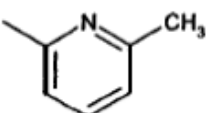
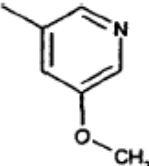
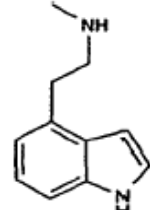
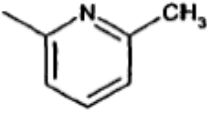
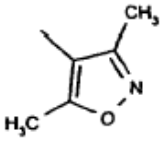
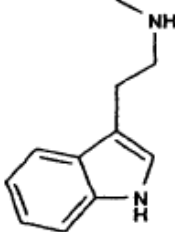
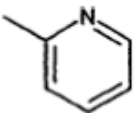
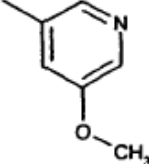
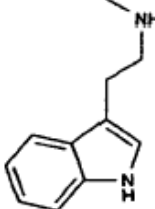
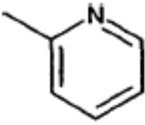
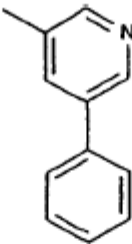
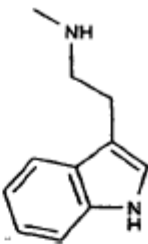
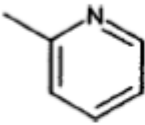
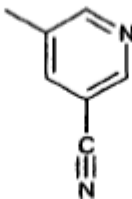
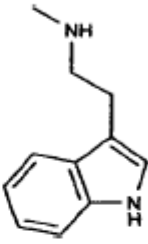
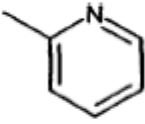
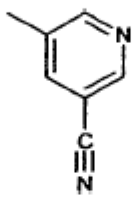
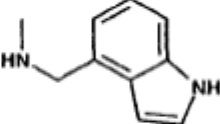
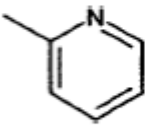
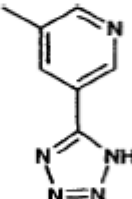
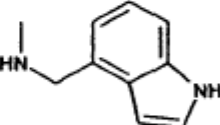
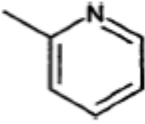
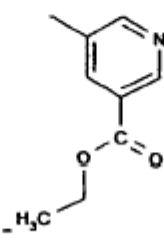
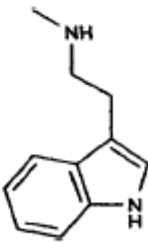
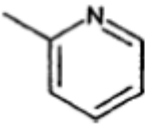
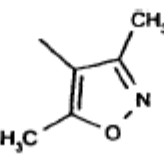
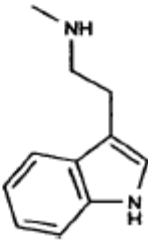
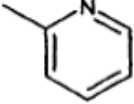
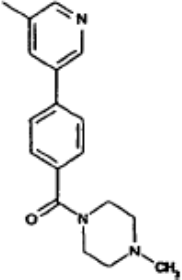

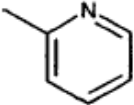
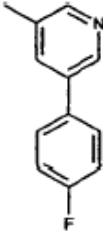
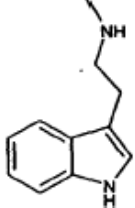
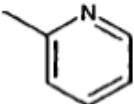
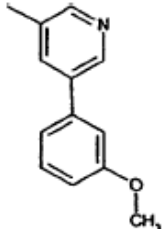

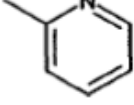
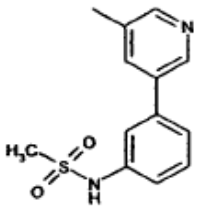

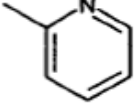
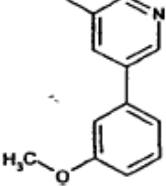
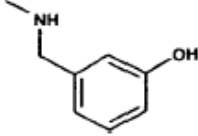
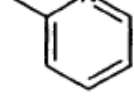
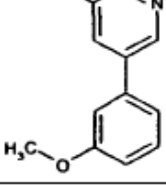
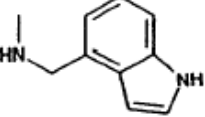
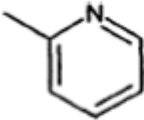
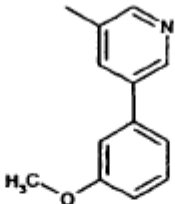
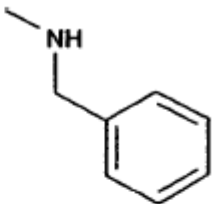
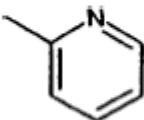
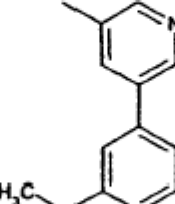
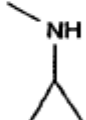
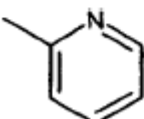
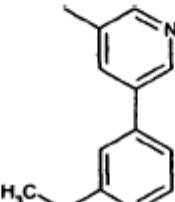
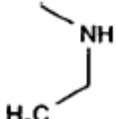
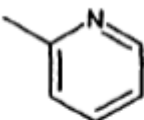
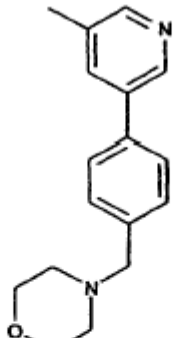
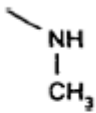
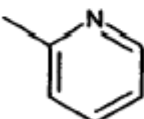
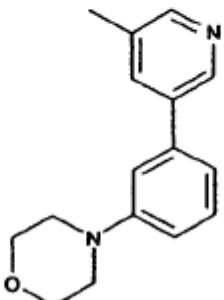
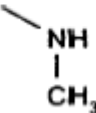
Ej.	T1	T2	T3	[M+H] ⁺
1.77				394
1.78				380
1.79				393
1.80				398
1.81				407
1.82				421

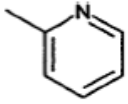
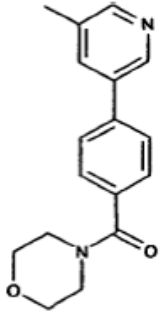
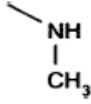
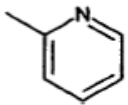
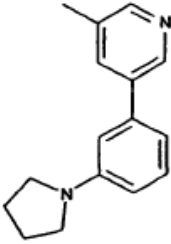
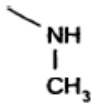
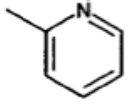
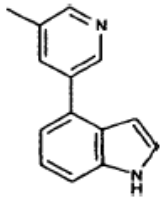
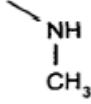
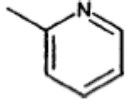
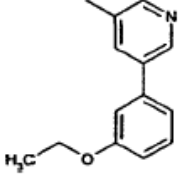
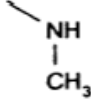
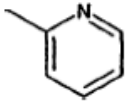
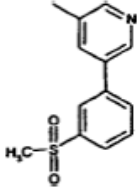
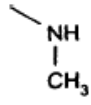
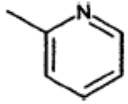
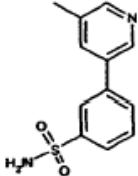
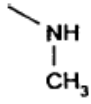
TABLA 2

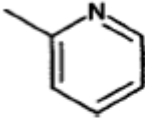
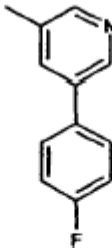
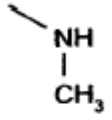
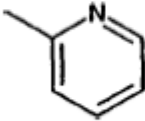
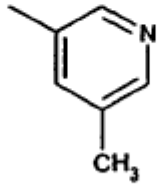
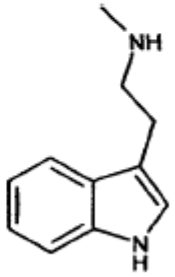
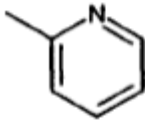
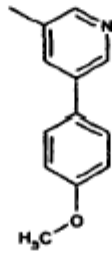
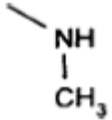
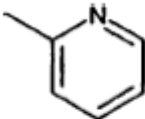
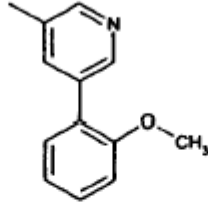
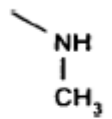
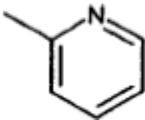
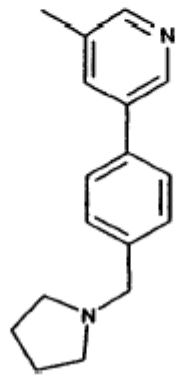
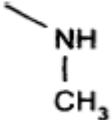
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.1				394
2.2				423
2.3				437
2.4				437
2.5				425
2.6				423

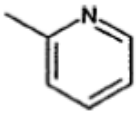
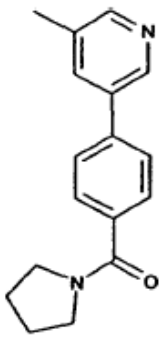
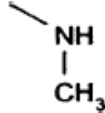
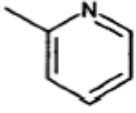
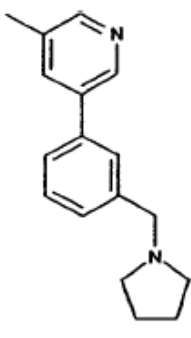
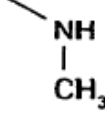
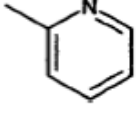
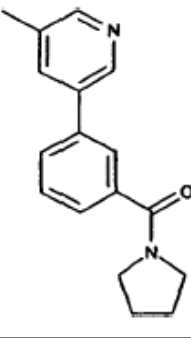
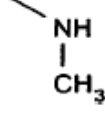
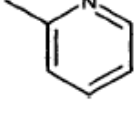
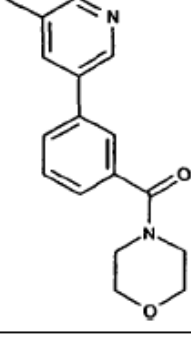
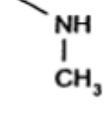
Ej.	T1	T2	T3	[M+H] ⁺
2.7				469
2.8				418
2.9				404
2.10				447
2.11				465
2.12				411

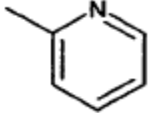
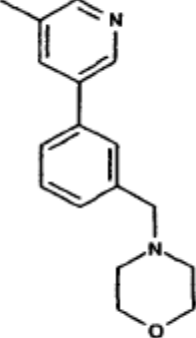
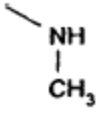
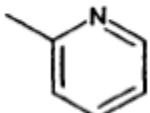
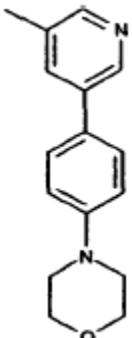
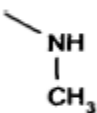
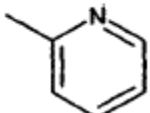
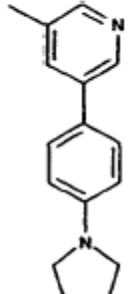
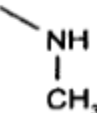
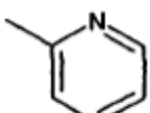
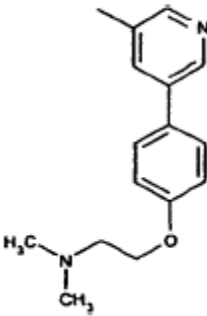
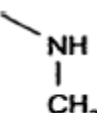
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.13				-
2.14				487
2.15				370
2.16				-
2.17				462
2.18				-

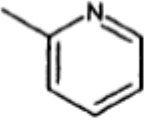
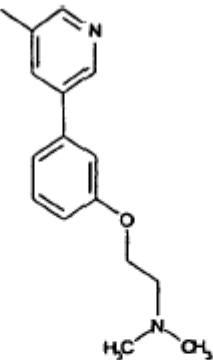
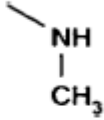
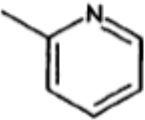
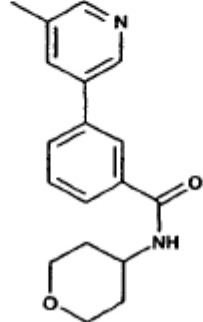
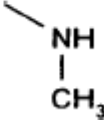
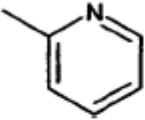
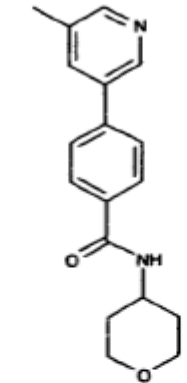
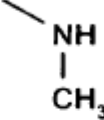
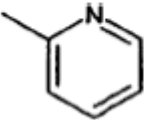
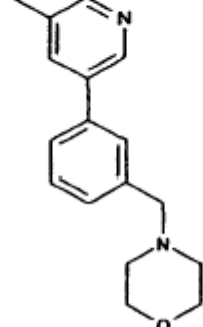
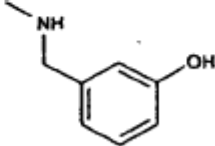
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.19				466
2.20				396
2.21				384
2.22				-
2.23				-

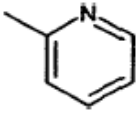
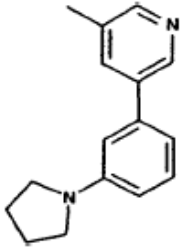
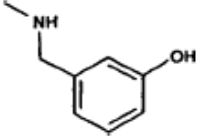
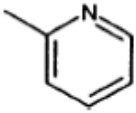
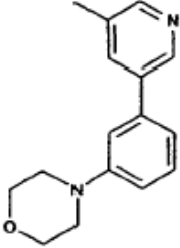
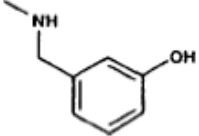
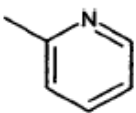
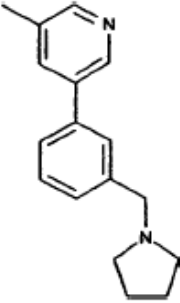
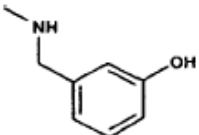
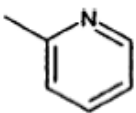
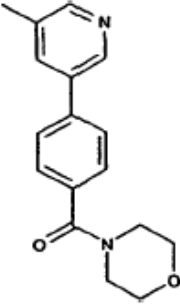
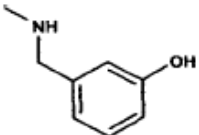
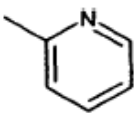
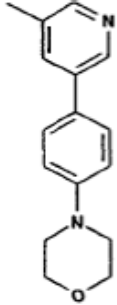
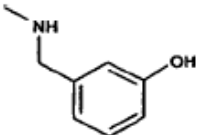
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.24				-
2.25				-
2.26				-
2.27				-
2.28				-
2.29				-

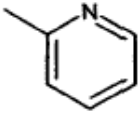
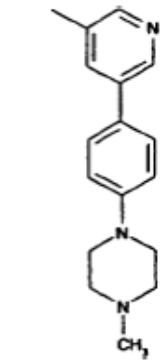
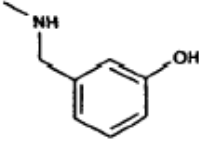
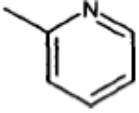
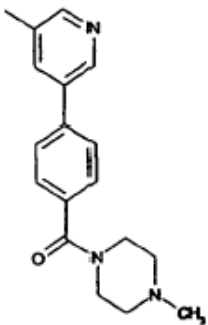
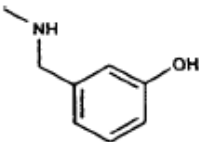
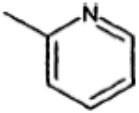
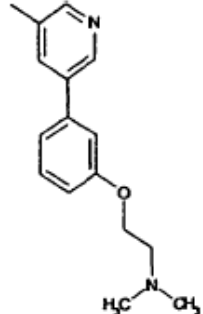
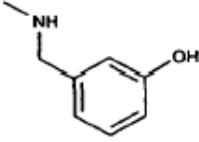
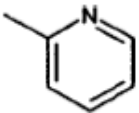
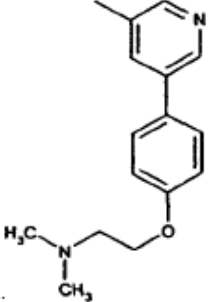
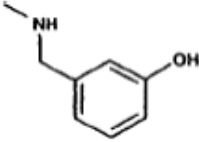
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.30				358
2.31				407
2.32				-
2.33				-
2.34				-

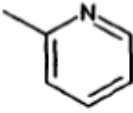
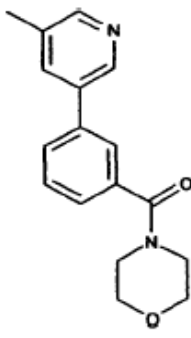
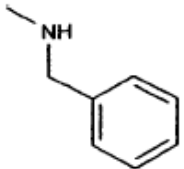
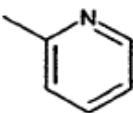
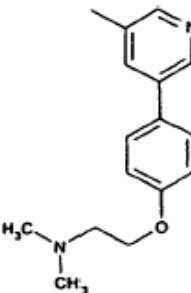
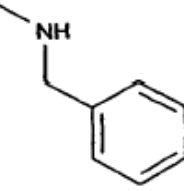
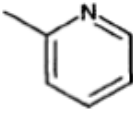
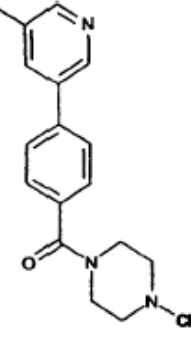
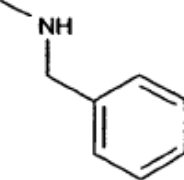
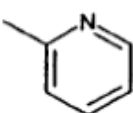
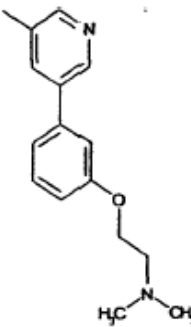
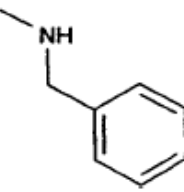
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.35				-
2.36				-
2.37				-
2.38				-

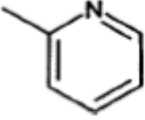
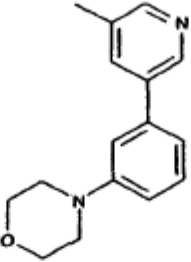
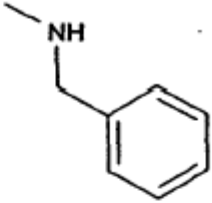
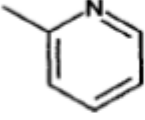
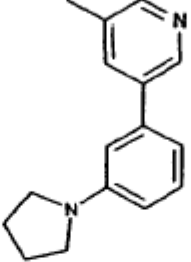
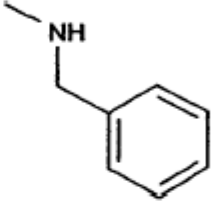
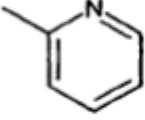
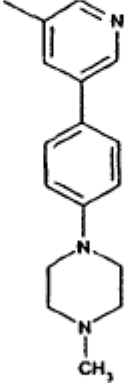
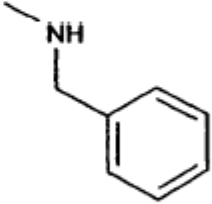
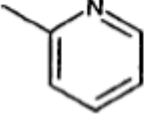
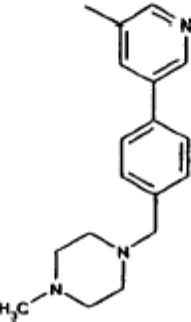
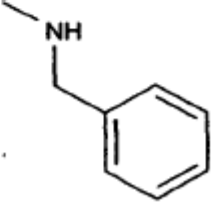
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.39				-
2.40				-
2.41				-
2.42				-

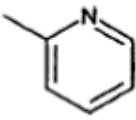
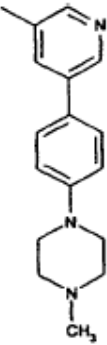
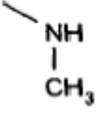
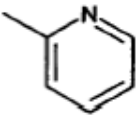
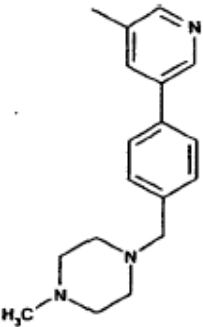
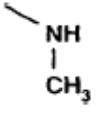
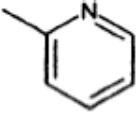
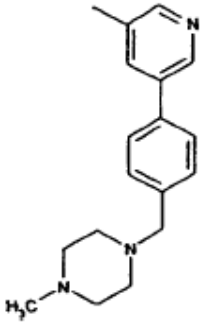
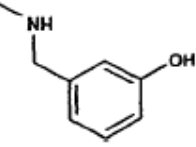
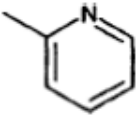
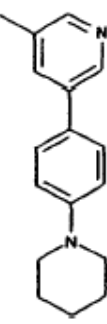
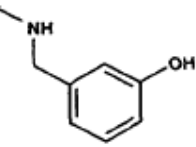
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.43				-
2.44				-
2.45				-
2.46				-

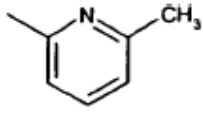
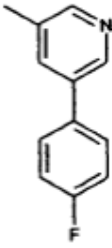
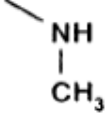
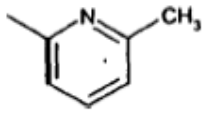
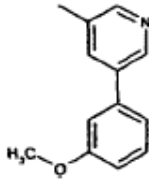
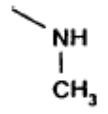
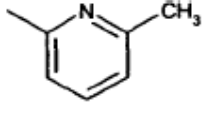
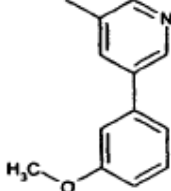
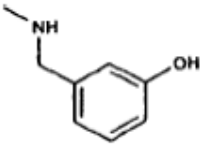
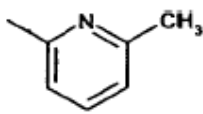
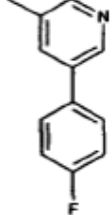
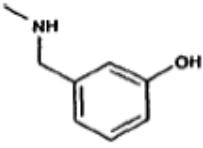
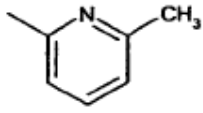
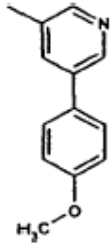
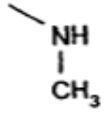
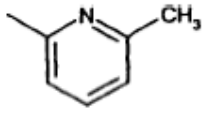
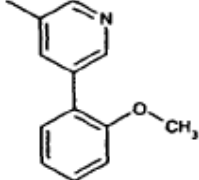
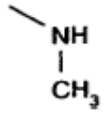
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.47				-
2.48				-
2.49				-
2.50				-
2.51				-

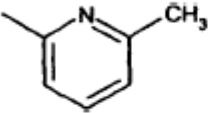
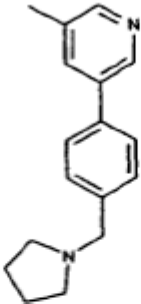
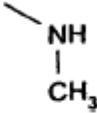
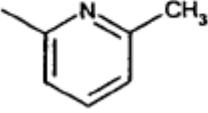
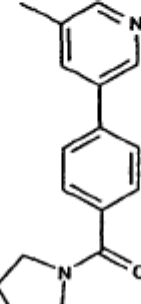
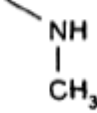
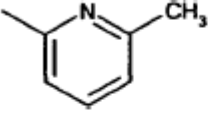
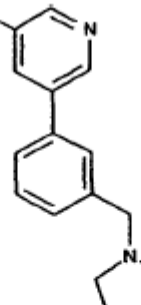
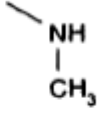
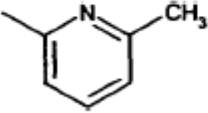
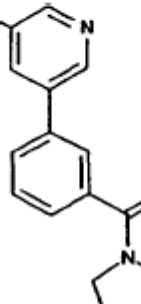
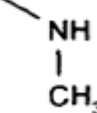
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.52				-
2.53				-
2.54				-
2.55				-

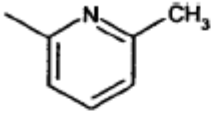
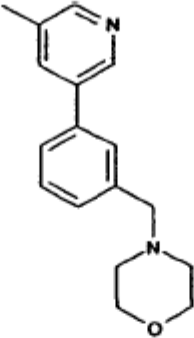
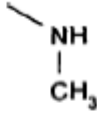
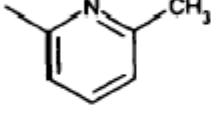
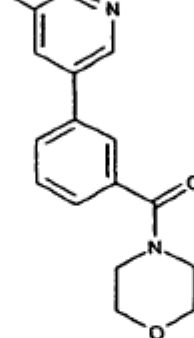
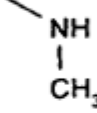
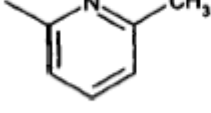
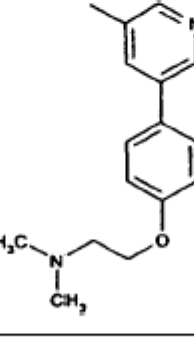
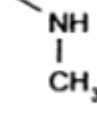
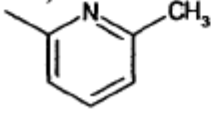
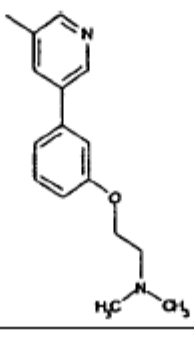
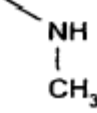
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.56				-
2.57				-
2.58				-
2.59				-

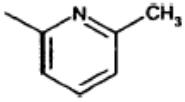
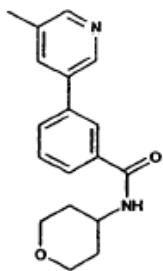
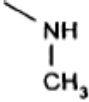
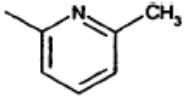
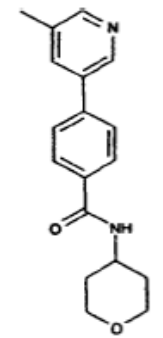
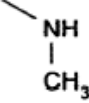
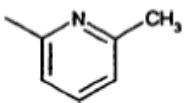
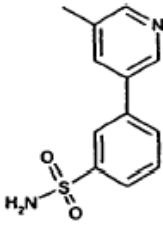
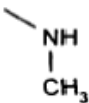
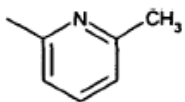
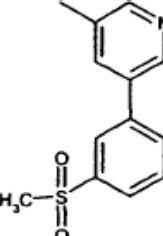
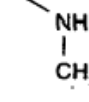
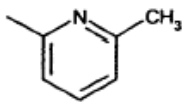
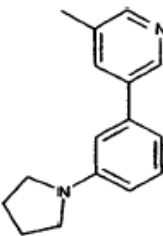
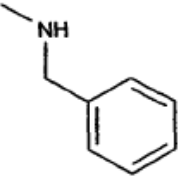
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.60				-
2.61				-
2.62				-
2.63				-

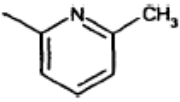
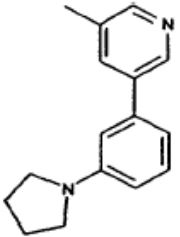
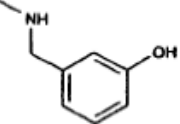
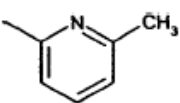
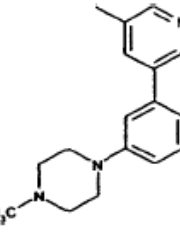
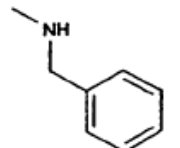
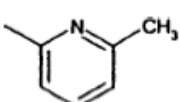
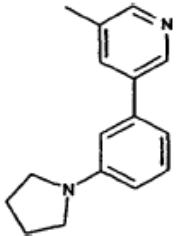
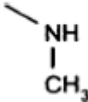
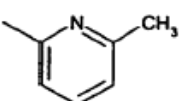
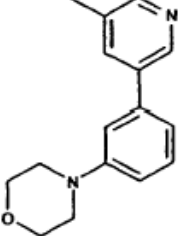
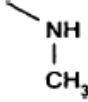
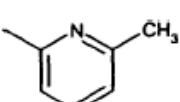
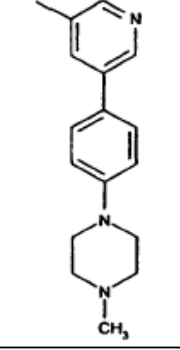
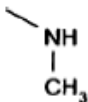
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.64				-
2.65				-
2.66				-
2.67				-

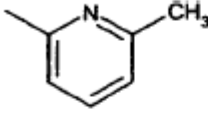
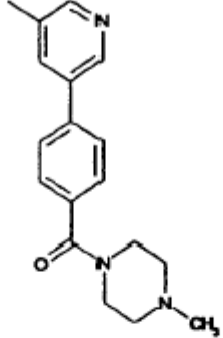
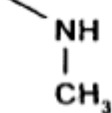
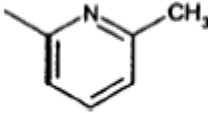
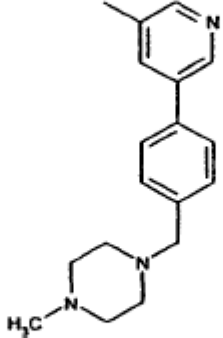
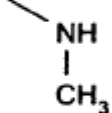
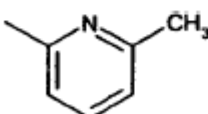
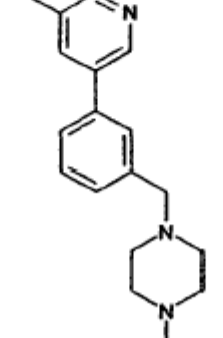
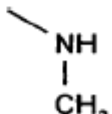
Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.68				372
2.69				384
2.70				476
2.71				464
2.72				-
2.73				-

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.74				-
2.75				-
2.76				-
2.77				-

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.78				-
2.79				-
2.80				-
2.81				-

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.82				-
2.83				-
2.84				-
2.85				-
2.86				-

Ej.	T1	T2	T3	[M+H] ⁺
2.87				-
2.88				-
2.89				-
2.90				-
2.91				-

Ej.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.92				-
2.93				-
2.94				-

Preparación de compuestos finales

Condiciones Generales: se corren espectros de masa sobre un acceso de apertura Aguas 600/ZQ HPLC/sistema de espectrómetro de masa utilizando ionización por electropulverizado. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin purificación adicional.

Las abreviaturas utilizadas tienen los siguientes significados: DCM es diclorometano, DIPEA es N,N-diisopropiletilamina, DME es dimetiletilenglicol, DMF es dimetilformamida, Et₃N es trietilamina, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, H₂O es agua, HPLC es cromatografía de alto desempeño, iPrOH es iso-propanol, K₂CO₃ es carbonato de potasio, MeCN es acetonitrilo, MeOH es metanol, MgSO₄ es sulfato de magnesio, NaBH(OAc)₃ es triacetoxiborohidruro de sodio, NaOH es hidróxido de sodio, NaOMe es metóxido de sodio, NH₃ es amoníaco, NMP es N-metil-2-pirrolidinona, Pd es paladio, PdCl₂(dppf).DCM es complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano, SCX-2 es intercambio de catión fuerte, TFA es ácido trifluoroacético, y THF es tetrahidrofurano.

15 Ejemplo 1.1

(1H-indol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

Una solución de 4-cloro-6-piridin-3-il-2- piridin-2-il- pirimidina (Intermedio A) (1 eq, 0.2 g), C-(1H-indol- 4- il)-metilamina (1.1 eq, 0.12 g) y K_2CO_3 (3eq, 0.308 g) en NMP (6 ml) se calienta utilizando radiación de microondas a 120° C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre EtOAc/agua y la porción orgánica se separa, se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra en vacío. El residuo crudo se purifica mediante HPLC preparativo dirigido a masa eluyendo con acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío. El residuo resultante se carga sobre un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentran en vacío y se secan bajo vacío para producir el compuesto del título $[M+H]^+ = 379$.

Ejemplo 1.2

10 [2-(1H-indol4-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin4-il)-amina

Se trata 4-Cloro-6-piridin-3-il-2- piridin-2-il- pirimidina (Intermedio A) (1 eq, 50 mg) en NMP (1 ml) con 2-(1H-indol- 4- il) -etilamina (1.1 eq, 33 mg) seguido por K_2CO_3 (5 eq, 178 mg). La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 120° C durante 45 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre EtOAc/agua y la porción orgánica se separa, se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra en vacío. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío. El residuo resultante se carga sobre un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentran en vacío y se secan bajo vacío para producir el compuesto del título $[M+H]^+ = 393$.

20 Ejemplo 1.3

[2-(1H-indol- 3-il)-etil]- [2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina

Una solución de 4-cloro-2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il- pirimidina (Intermedio D) (1 eq, 50 mg), 3-(2-aminoetil)indol (1.0 eq, 28.3 mg) y K_2CO_3 (1.0 eq, 24.4 mg) en NMP (1 ml) se calienta utilizando radiación de microondas a 120° C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre EtOAc/agua y la porción orgánica se separa, se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra en vacío. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío. El residuo resultante se disuelve en MeOH y se carga en un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentran en vacío y el residuo se disuelve en DCM y se concentra en vacío una vez de nuevo. El sólido resultante se seca bajo vacío para producir el compuesto del título $[M+H]^+ = 407$.

Ejemplo 1.4

4-{2- [2-(6-Metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil}- fenol

Una solución de 4-cloro-2-(6-metil- piridin-2-il)- 6-piridin-3-il- pirimidina (Intermedio D) (1 eq, 40 mg), 4-(2- amino-etil)-fenol (1.0 eq, 19.4 mg) y K_2CO_3 (2.0 eq, 39 mg) en NMP (1 ml) se calienta utilizando radiación de microondas a 120° C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre DCM/agua y la porción orgánica se separa y se concentra en vacío. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-30% de acetonitrilo en agua - 0.1% de TFA) y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío. El residuo resultante se disuelve en MeOH y se carga en un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentran en vacío y el residuo se disuelve en DCM y se concentra en vacío una vez de nuevo. El sólido resultante se seca undervacuumto afford the titlecompuesto $[M+H]^+ = 384$.

Ejemplo 1.5

4-[2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]- fenol

4-Cloro-6-piridin-3-il-2- piridin-2-il- pirimidina (Intermedio A)(1 eq, 0.74 mmol, 200 mg) y 4-(2-aminoetil)- fenol (1.2 eq, 0.89 mmol, 123 mg) se disuelven en iPrOH (3 ml). Luego se agrega DIPEA (2 eq, 1.49 mmol, 196 mg) y la mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 130° C durante 20 min. El solvente se elimina en vacío y el residuo crudo se purifica mediante cromatografía flash eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM produciendo el compuesto del título $[M+H]^+ = 370$.

Ejemplos 1.6 a 1.82

Estos ejemplos a saber, [2-(1H-indol- 4-il)-etil]- [2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]- amina, (1H-Indazol-4-ilmetil)-[2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, (1H-indol- 4-ilmetil)- [2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, 3-[2- [2-(6-Metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4- ilamino]-etil]-1H-indol-5-ol, [2-(2-Metil-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2- (7-Metil-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(2,3-Dihidro-benzofuran-7-il)- etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(5-Metil-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(6-Metil-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(5- Fluoro-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin- 3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Piridin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1-Metil-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)- etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Piridin-3-il-etil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-amina, [2-(2-Metil-1-fenil-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (1H-indol-3-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (3-Fenoxi-bencil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-amina, 2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-1-o-tolil-etanol, 2-Metil-3-[2-(6-piridin-3-il- 2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-5-carbonitrilo, 1-Piperazin-1-il-3-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-propan-1- ona, (1H-indol- 2-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[2-(6-Piridin- 3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-5-ol, [2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin- 2-il-pirimidin-4-il)-amina,

[2-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2,3-Dimetil-1H-indol- 5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (1H-indol- 6-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-amina, (1H-indol- 4-ilmetil)-(2-(3-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Indol-1- il-etil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(5-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Pirazin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Bencenosulfonil- etil)-(2-piridin-2-il-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina, (S)-1-(2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4- ilamino)-etil)-pirrolidin-3-ol, (R)-1-[2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-pirrolidin-3-ol, 1-(5- Metoxi-3-(2-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil)-indol-1-il)-etanona, [2-(7-Fluoro-1H-indol-3- il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin- 2-il-pirimidin-4-il)-amina, (5-Ciclopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)- amina, [2-(4-Cloro-bencenosulfonil)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 1-Piridin-2-il-2-(6-piridin- 3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etanol, [2-(1H-indol- 3-il)-etil]- [2-(3-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[2- [2-(6-Metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]- fenol, 2-Metil-3-[2- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-5-ol, (2-Benzoimidazol-1-il-etil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1H-indol- 3-il)-propil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[2-(6- Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-7-ol, [2-(4-Metil-1H-indol-3-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-4-ol, {3-[2-(6- Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-5-il}-metanol, ácido 3-[2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin- 4-ilamino)-etil] -1H-indol-5- carboxílico, 3-[2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol- 5-ilamina, 3-[2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-6-ol, 4-[1-Hidroxi-2-(6-piridin- 3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]- fenol, 2-Propil-4-[2-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)- etil]- fenol, 4-[(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, 2- [2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2- il-pirimidin-4-ilamino)-etil]- fenol, [3-[2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2- il-pirimidin-4-ilamino)-propil]-fenil]-metanol, [3-(1H-Pirazol-3-il)-fenil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Morfolin-2-il-etil)-(6-piridin- 3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (5-Metil-isoxazol-3-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)- amina, N-{3-[2-(6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-5-il}- metanosulfonamida, 3-[1-Metil- 2-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil] -1H-indol-5-ol, [2-(1- Metanosulfonil-1H-indol-3-il)- etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Metil-1H-indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-amina, [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[(6-Piridin-3- il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, (1H-indol- 5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4- il)-amina, (1-Metil-1H-indol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Bencil-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (4-Metoxi-bencil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Benzofuran- 3-il-etil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (1H-Indazol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2- il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1H-indol- 6-il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 2-(4-Metoxifenil)- etil]- [2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, [2-(6-Metil-1H-indol-3-il)-etil]- (2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin- 3-il-pirimidin-4-il)-amina se preparan a partir de cualquiera de 4-cloro-6-piridin-3-il-2- piridin-2-il- pirimidina (Intermedio A), 4- cloro-2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il- pirimidina (Intermedio D) o 4-cloro-2-(3-metil- piridin-2-il)-6-piridin- 3-il- pirimidina (Intermedio H) de forma análoga al Ejemplo 1.1 al reemplazar C-(1H-indol- 4-il)- metilamina con la amina apropiada.

Ejemplo 2.1

Trifluoroacetato de [2-(1H-indol- 3-il)-etil]- (2-piridin-2-il-[4,5']bipirimidinil-6-il)-amina

Etapas 1: (6-Cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-[2-(1H-indol- 3-il)-etil]-amina:

Se disuelven 4,6-Dicloro-2-piridin-2-il- pirimidina (Intermedio F) (1 eq, 8.85 mmol, 2.0 g) y 2-(1H-indol- 3-il) -etilamina (1 eq, 8.85 mmol, 1.42 g) en iPrOH(10 ml). Se agrega DIPEA (2 eq, 17.7 mmol, 2.29 g) y la mezcla resultante se

calienta utilizando radiación de microondas a 130° C durante 20 min. La mezcla de reacción se agrega a agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran en vacío. El residuo crudo se cristaliza a partir de EtOAc proporcionando el compuesto del título [M+H]⁺ = 350.

5 Etapa 2: trifluoroacetato de [2-(1H-indol-3-il)-etil]- (2-piridin-2-il-[4,5']bipirimidinil-6-il)-amina:

Bajo una atmósfera de argón se disuelven (6-cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina (1 eq, 0.57 mmol, 200 mg) y ácido 5-pirimidinilborónico (2 eq, 1.14 mmol, 142 mg) en MeCN (2 ml). Se agregan Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.05 eq, 0.029 mmol, 34 mg) y Na₂CO₃ 2M (4 eq, 2.3 mmol, 1.1 ml) y la mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 150° C durante 20 min. La mezcla de reacción se agrega a agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran en vacío. El residuo crudo se purifica cromatografía de fase inversa proporcionando el compuesto del título [M+H]⁺ = 394.

Ejemplo 2.2

(1H-indol-4-ilmetil)-[6-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina

15 Etapa 1: [6-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]- (1H-indol-4-ilmetil)-amina:

Una solución de 4,6-dicloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina (Intermedio E) (1 eq, 0.417 mmol, 0.1 g) y C-(1H-indol-4-il)-metilamina (1 eq, 0.417 mmol, 61 mg) y K₂CO₃ (1eq, 0.417 mmol, 58 mg) en NMP (1 ml) se calienta utilizando radiación de microondas a 120° C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se somete a partición entre DCM/agua y la porción orgánica se separa y se concentra en vacío. El aceite marrón crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con 100% de DCM y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío. El aceite resultante se disuelve en MeOH y se carga en un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentran en vacío y el residuo se disuelve en DCM y se concentra en vacío una vez de nuevo. El sólido resultante se seca bajo vacío para producir el compuesto del título [M+H]⁺ = 350/352.

25 Etapa 2: (1H-indol-4-ilmetil)-[6-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina:

Una solución de pinacoléster de ácido 5-metoxipiridina-3-borónico (1.2 eq, 0.24 mmol, 56.4 mg) en DME (1 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con carbonato de sodio 2M (2eq, 0.4 mmol, 0.2 ml) y luego se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta mezcla se agrega [6-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]- (1H-indol-4-ilmetil)-amina (1 eq, 0.2 mmol, 70 mg) seguido por PdCl₂(dppf). DCM (0.1 eq, 0.02 mmol, 16.3 mg) y la mezcla de reacción se calienta a 80° C durante 90 minutos. La mezcla se disuelve en DCM y se lava con agua. El solvente se elimina en vacío y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran en vacío. El residuo resultante se carga sobre un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentran en vacío y se secan bajo vacío para producir el compuesto del título [M+H]⁺ = 423.

35 Ejemplos 2.3 y 2.4

Estos compuestos a saber, [2-(1H-indol-3-il)-etil]- [6-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina y [2-(1H-indol-4-il)-etil]- [6-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina se preparan de forma análoga al Ejemplo 2.2 al reemplazar C-(1H-indol-4-il)-metilamina (etapa 1) con la amina apropiada.

Ejemplo 2.5

40 [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]- [2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina

Este compuesto se prepara de forma análoga al Ejemplo 2.2 al reemplazar C-(1H-indol-4-il)-metilamina (etapa 1) con 2-(1H-indol-3-il)-etilamina y al reemplazar pinacoléster de ácido 5-metoxipiridina-3-borónico (etapa 2) con el éster borónico apropiado.

Ejemplos 2.6 a 2.9

45 Estos ejemplos a saber, 2-(1H-indol-3-il)-etil]- [6-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina, [2-(1H-indol-3-il)-etil]- [6-(5-fenil-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina, 5-(6-[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo, 5-{6-[(1H-indol-4-ilmetil)-amino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo, se preparan a partir de 4,6-dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina (Intermedio F) de forma análoga al Ejemplo 2.2 al reemplazar C-(1H-

indol- 4-il)- metilamina (etapa 1) con la amina apropiada y al reemplazar pinacolésterde ácido 5-metoxipiridina- 3-borónico (etapa 2) con el ácido borónico apropiado.

Ejemplo 2.10

(1H-indol- 4-ilmetil)- {2-piridin-2-il-6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina

- 5 Una solución de 5-[6-[(1H-indol- 4-ilmetil)-amino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo (Ej. 2.9) (50 mg, 0.124 mmol) en DME (2 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con azida de trimetilsililo (5 eq, 70 mg, 0.248) y óxido de dibutilestano (0.3 eq, 9.3 mg). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Al enfriar, se precipita un sólido que se recolecta mediante filtración, se lava con MeOH y se seca en vacío a 40° C durante la noche para producir el compuesto del título $[M+H]^+ = 447$.

10 Ejemplos 2.11 a 2.67

- Estos compuestos a saber, éster de etilo de ácido 5-[6-[2-(1H-indol- 3-il)-etilamino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-nicotínico, [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]- [2-(1H-indol- 3-il)-etil]-amina, {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}- (4-metil-piperazin-1-il)- metanona, {6-[5-(4-Fluoro-fenil)- piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-[2-(1H-indol- 3-il)-etil]-amina, {6-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, N-{3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}- metano sulfonamida, 3-[(6-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, (1H-indol- 4-ilmetil)- {6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Bencil-{6-[5-(3-metoxi- fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Ciclopropil-{6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Etil-{6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Metil-{6-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Metil-{6-[5-(3-morfolin- 4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il- metanona, Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, {6-[5-(1H-indol- 4-il)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, {6-[5-(3-Etoxfenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, {6-[5-(3-Metanosulfonyl-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin- 2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, 3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida, {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, [2-(1H-indol- 3-il)-etil]- [6-(5- metil- piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, {6-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-metil-amina, {6-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, Metil-{2- piridin-2-il-6-[5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2- il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirrolidin-1-il- metanona, Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetilfenil)- piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, {3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}- pirrolidin-1-il- metanona, {3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il- metanona, Metil-{6-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Metil-{6-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(4-pirrolidin- 1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, (6-[5-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin- 2-il-pirimidin-4-il)-metilamina, (6-[5-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4- il)- metilamina, 3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-N- (tetrahidro-piran-4-il)- benzamida, 4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)- benzamida, 3-[(6-[5-(3-Morfolin- 4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, 3-[(2-Piridin-2-il-6-[5-(3- pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, 3-[(6-[5-(3-Morfolin-4-il-fenil)-piridin-3- il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, 3-[(2-Piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin- 3-il]-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, (4-[5-[6-(3-Hidroxi-bencilamino)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-piridin-3- il)-fenil]-morfolin-4-il- metanona, 3-[(6-[5-(4-Morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4- ilamino)-metil]- fenol, 3-[(6-[5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin- 2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, (3-[5-[6-(3-Hidroxi-bencilamino)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-piridin-3-il)-fenil)-(4- metilpiperazin- 1-il)- metanona, 3-[(6-[5-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4- ilamino)-metil]- fenol, 3-[(6-[5-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)- metil]- fenol, {3-[5-(6-Bencilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il- metanona, Bencil-(6-[5-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (4-[5-(6- Bencilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)- metanona, Bencil-(6- [5-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Bencil-{6-[5-(3-morfolin-4- il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Bencil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin- 3-il]-pirimidin-4-il)- amina, Bencil-(6-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Metil-(6-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Metil-(6-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[(6-[5-[4-(4-Metil-piperazin- 1-ilmetil)-fenil]- piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol, y 3-[(6-[5-(4-Piperidin-1-ilfenil)- piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]- fenol se preparan a partir de 4,6-dicloro-2-piridin-2-ilpirimidina (Intermedio F) de forma análoga al Ejemplo 2.2 al reemplazar C-(1H-indol- 4-il)- metilamina (etapa 1) con la amina apropiada (etapa 1) y al reemplazar pinacoléster de ácido 5-metoxipiridina-3-borónico (etapa 2) con el ácido borónico apropiado.

Ejemplos 2.68 y 2.94

Estos ejemplos a saber, [6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]- metilamina, [6-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina, 3-[[6-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]- fenol, 3-[[6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]- fenol, [6-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina, [6-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina, Metil-{2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina, (4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-pirrolidin-1-il- metanona, Metil-(2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, (3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-pirrolidin-1-il- metanona, Metil-{2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-irimidin-4-il}-amina, (3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-morfolin-4-il- metanona, [6-[5-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)- fenil]-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina, [6-[5-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)- fenil]-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina, 3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-N-(tetrahidropiran-4-il)- benzamida, 4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-N-(tetrahidropiran-4-il)- benzamida, 3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencenosulfonamida, [6-[5-(3-Metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina, Bencil-{2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}- amina, 3-((2-(6-Metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-ilamino)-metil)- fenol, Bencil-[6-[5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina, Metil- {2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina, Metil-{2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina, Metil-[6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina, (4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)- metanona, Metil-[6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina y Metil-[6-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina se preparan a partir de 4,6-dicloro-2-(6-metilpiridin- 2-il)- pirimidina (Intermedio E) de forma análoga al Ejemplo 2.2 al reemplazar C-(1H-indol- 4-il)- metilamina (etapa 1) con la amina apropiada (etapa 1) y al reemplazar pinacoléster de ácido 5-metoxipiridina-3-borónico con el ácido borónico apropiado.

Preparación de los compuestos intermedios

Intermedio A

30 4-Cloro-6-piridin-3-il-2- piridin-2-il- pirimidina

Etapa 1: 6-Piridin-3-il-2- piridin-2-il-3H-pirimidin-4- ona:

Se trata la piridina -2- carboxamida (1.2 eq, 3.76 g) en agua (13 ml) lentamente con una solución de NaOH (1.5 eq, 1.6 g) en agua (5 ml). Luego se agrega lentamente acetato de etil-3-piridoilo (1 eq, 3.76 g) en EtOH (5 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión que resulta se recolecta mediante filtración y se lava con un volumen mínimo de agua (aproximadamente 5 ml). El sólido se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título $[M+H]^+ = 251$.

35

Etapa 2: 4-Cloro-6-piridin-3-il-2- piridin-2-il- pirimidina:

A 6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-3H-pirimidin-4- ona (1eq, 0.26 mmol, 0.035 g) bajo atmósfera inerte, se agrega en forma de gota oxocloruro de fósforo (15 eq, 3.9mmol, 0.36 ml) seguido por adición cautelosa de pentacloruro de fósforo (1eq, 0.26 mmol, 0.054 g). Después de 4 horas a reflujo, la mezcla de reacción se agrega lentamente a hielo/agua. El pH se ajusta a pH 7 utilizando NaHCO_3 y la porción acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se separan, se lavan con solución salina, se secan (MgSO_4) y se concentran en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash eluyendo con 0-100% de MeOH en DCM para producir 4-cloro-6-piridin-3-il-2- piridin-2-il- pirimidina como un sólido blanco; $[M+H]^+ = 269/271$.

45 Intermedio B

6-Metil- piridina-2- carboxamidina

Etapa 1: N-Metoxi -6-metil- piridina-2- carboxamidina:

A una solución de 6-metil-2 -piridinacarbonitrilo (1 eq, 42.3 mmol, 5.00 g) en MeOH seco (20 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se agrega metóxido de sodio 0.5M en MeOH (1.1 eq, 46.6 mmol, 93.1 ml) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentra en vacío. El residuo se disuelve en DCM y se lava con agua. La porción orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra en vacío para producir el compuesto del título como un sólido naranja; $[M+H]^+ = 151$.

50

Etapa 2: 6-Metil- piridina-2- carboxamida:

5 A una solución de N-Metoxi-6-metil- piridina-2- carboxamida (1 eq, 32.9 mmol, 4.94 g) en EtOH (40 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente se agrega cloruro de amonio (1 eq, 32.9 mmol, 1.76 g). La mezcla resultante se calienta a 80° C durante 4 horas y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina en vacío para producir el compuesto del título que se utiliza en las etapas posteriores sin purificación adicional. $[2M+H]^+ = 271$

Intermedio C

3-Metil- piridina-2- carboxamida

10 Este compuesto se prepara de forma análoga al Intermedio B al reemplazar 6-metil-2-piridinacarbonitrilo con 3-metil- piridina-2-carbonitrilo

Intermedio D

4-Cloro-2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il- pirimidina

Este compuesto se prepara de forma análoga al Intermedio A al reemplazar piridina-2- carboxamida (etapa 1) con 6-metil- piridina-2- carboxamida (Intermedio B); $[M+H]^+ = 283$.

15 Intermedio E

4,6-Dicloro- 2-(6-metil- piridin-2-il)- pirimidina

Etapa 1: 2-(6-Metil- piridin-2-il)- pirimidina-4,6-diol:

20 Una solución de 6-metil- piridina-2- carboxamida (Intermedio B) (1.2 eq, 8.23 mmol, 1.41 g) en MeOH (5 ml) bajo una atmósfera inerte de argón, a temperatura ambiente se trata con malonato de dimetilo (1 eq, 6.86 mmol, 1.04 ml) y metóxido de sodio 0.5 M en MeOH (3eq, 20.6 mmol, 41.2 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se agrega sílice y el solvente se elimina en vacío. La purificación mediante cromatografía flash eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo pálido; $[M+H]^+ = 204/205$.

Etapa 2: 4,6-Dicloro-2-(6-metil- piridin-2-il)- pirimidina:

25 2-(6-Metil- piridin-2-il)- pirimidina-4,6-diol (1 eq, 4.23 mmol, 859 mg) bajo una atmósfera inerte de argón, se trata con oxiclورو de fósforo (10 eq, 42.3 mmol, 3.87ml) seguido por pentacloruro de fósforo (1 eq, 4.23 mmol, 879 mg) a temperatura ambiente. La suspensión amarilla resultante se calienta a 105° C durante 6 horas y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez fría, la mezcla se agrega en forma de gota a agua helada. El pH se ajusta a pH 7 utilizando NaHCO_3 y la porción acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan (MgSO_4) y se concentran en vacío. El residuo crudo se carga seco sobre sílice y la purificación mediante cromatografía flash eluyendo con 100% de DCM proporciona el compuesto del título como un sólido marrón; $[M+H]^+ = 274$.

30

Intermedio F 4,6-Dicloro-2-piridin-2-il- pirimidina

Este compuesto se prepara a partir de piridina-2- carboxamida de forma análoga al Intermedio E.

35 Intermedio G

Ácido 5-(3-Metoxi-fenil)-piridina borónico

Etapa 1: 3-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-piridina:

40 Una solución de ácido 3-metoxi-fenilborónico (1.0 eq, 300 mg, 1.27 mmol) en DME(3 ml) y solución de carbonato de sodio 2M (1.2 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con 3,5-bromopiridina (300 mg, 1.27 mmol) seguido por $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.1 eq, 93 mg) y luego se calienta utilizando radiación de microondas a 90° C durante 30 minutos. La mezcla se disuelve en DCM y se lava con agua. El solvente se elimina en vacío y el producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-30% EtOAc en iso-hexano para producir el compuesto del título. $[M+H]^+ = 265$.

Etapa 2: clorhidrato de ácido 5-(3-Metoxi-fenil)-piridina borónico:

5 Una solución de 3-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-piridina (180 mg, 0.68 mmol) en THF seco (3 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con borato de tri-isopropilo y luego se enfría a -78°C . La mezcla de reacción se trata en forma de gota con n-BuLi (2.5 M en hexanos) y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detiene mediante adición lenta de HCl 2M. La porción acuosa se lava con EtOAc y luego se concentra en vacío, hasta que se precipita un sólido. El sólido se filtra y se lava con agua (1 ml) para producir el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 230$

Se pueden preparar los ácidos borónicos adicionales requeridos para la síntesis de los Ejemplos descritos aquí de forma análoga al Intermedio G utilizando los compuestos de partida comercialmente disponibles apropiados.

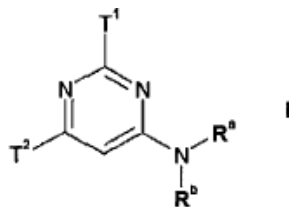
10 Intermedio H

4-Cloro-2-(3-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il- pirimidina

Este compuesto se prepara de forma análoga al Intermedio A al reemplazar piridina-2- carboxamida (etapa 1) con 3-metil- piridina-2- carboxamidina (Intermedio C)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en forma libre de sal o de solvato, donde

- 5 T¹ es un piridin-2-ilo opcionalmente sustituido en una posición por R¹;
- T² es un grupo N- heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R¹, R², R⁵, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ o ciano;;
- cualquiera de R^a y R^b son independientemente hidrógeno;
- alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por R⁴;
- 10 cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halo, ciano, oxo, carboxi o nitro; o
- arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por halo, hidroxilo, amino, ciano, oxo, carboxi, nitro o R⁵;
- pero R^a y R^b no son ambos hidrógeno;
- 15 R¹ es alquilo C₁-C₈;
- R² es arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por halo, hidroxilo, R¹, R⁵, alquiltio C₁-C₈, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, ciano, carboxi, nitro, -O-arilo C₆-C₁₅, halo-alquilo C₁-C₈, -NR⁶R⁷, -alquilo C₁-C₈-NR⁶R⁷, -O-alquilo C₁-C₈-NR⁶R⁷, -alquilo C₁-C₈-R⁵, -O-R¹, -O-R⁵, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)-O-R¹, -O-C(=O)-R¹, -SO₂-NH₂, -SO₂-R¹, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -C(=O)-NH-R⁵, -SO₂-arilo C₆-C₁₅, -SO₂-R⁵, -SO₂NR⁶R⁷ o por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por di(alquilo C₁-C₈)amino;
- 20 R⁴ es hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, halo, halo-alquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, ciano, carboxi, nitro, -N(H)-C(=NH)-NH₂, -N(H)-SO₂-R², -R², -C(=O)-R², -C(=O)-R⁵, -O-R², -O-R⁵, -N(H)-R⁵, -N(H)-R², -NR⁶R⁷, -C(=O)-R¹, -C(=O)-NH₂, -SO₂-R⁵, -C(=O)-O-R¹, -C(=O)-O-R², -C(=O)-O-R⁵, -SO₂-R² o -C(=O)-N(H)-alquilo C₁-C₈-C(=O)-N(H)-R²;
- 25 o R⁴ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, dicho grupo es opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por hidroxilo, halo, oxo, ciano, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, carboxi, nitro, -N(H)R¹, -N(H)-SO₂-alquilo C₁-C₂, -N(H)-C(=O)-alquilo C₁-C₄-R², -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-N(H)-alquilo C₁-C₈-R⁶, -C(=O)-R², -C(=O)-R⁵, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-R¹, halo-alquilo C₁-C₈, R², -alquilo C₁-C₈-R², -R⁵, -SO₂-alquilo C₁-C₈, -SO₂-R², -SO₂-R⁵ o -SO₂NR⁶R⁷ o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;
- 30 o R⁴ es arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -O-arilo C₆-C₁₅ o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;
- o R⁴ es cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido en una, dos o tres posiciones por hidroxilo, amino, halo, ciano, carboxi, nitro o alquilo C₁-C₈;
- 35 R⁵ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones por oxo, amino, halo, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, ciano, hidroxilo, carboxi, nitro, -R¹, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, -C(=O)-NH₂ o -SO₂-NH₂];

y R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, -R¹, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, arilo C₆-C₁₅, -alquilo C₁-C₈-arilo C₆-C₁₅, R⁵ o -alquilo C₁-C₈-R⁵;

en donde cicloalquilo C₃-C₁₀ denota un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico completamente saturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono en el anillo; y

5 dado que cuando T¹ es piridin-2-ilo, T² es piridin-3-ilo y R¹ es hidrógeno, entonces R^b no es 2(1H-indol-3-il)etilo.

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

T¹ es un piridin-2-ilo opcionalmente sustituido en una posición por R¹;

T² es un grupo N- heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R¹, R², R⁵, alcoxi C₁-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₈ o ciano;

10 R^a y R^b son independientemente hidrógeno;

alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R⁴;

cicloalquilo C₃-C₁₀; o

arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R⁵;

pero R^a y R^b no son ambos hidrógeno;

15 R¹ es alquilo C₁-C₈;

R² es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por halo, R⁵, alquilo C₁-C₈-R⁵, -C(=O)-R⁵, -SO₂-NH₂, -SO₂-R¹, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₈, -C(=O)-NH-R⁵ o por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por di (alquilo C₁-C₈)amino;

R⁴ es hidroxilo, -C(=O)-R⁵ o -SO₂-R²;

20 o R⁴ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, dicho grupo es opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, halo, ciano, amino, carboxilo, -N(H)-SO₂-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-R¹, R², -SO₂-alquilo C₁-C₈, R⁵ o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;

o R⁴ es arilo C₆-C₁₅ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -O-arilo C₆-C₁₅ o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;

25 y R⁵ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por alquilo C₁-C₈.

3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

T¹ es un piridin-2-ilo opcionalmente sustituido en una posición por R¹;

30 T² es un grupo N- heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por R¹, R², R⁵, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ o ciano;

R^a es hidrógeno;

R^b es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por -R⁴;

cicloalquilo C₃-C₆; o

arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido en una posición por -R⁵;

35 R¹ es alquilo C₁-C₄;

R² es fenilo opcionalmente sustituido en una posición por halo, R⁵, alquilo C₁-C₄-R⁵, -C(=O)-R⁵, -SO₂-NH₂, -SO₂-R¹, -NHSO₂- alquilo C₁-C₄, -C(=O)-NH-R⁵ o por alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por di(alquilo C₁-C₄)amino;

R⁴ es hidroxilo, -C(=O)-R⁵ o -SO₂-R²;

5 o R⁴ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, dicho grupo es opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, halo, ciano, amino, carboxilo, -N(H)-SO₂-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-R¹, fenilo, -SO₂-alquilo C₁-C₄, R⁵ o por alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo;

o R⁴ es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, -O-arilo C₆-C₁₀ o por alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por hidroxilo; y

10 R⁵ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por alquilo C₁-C₄.

4. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de (1H-indol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1H-indol-4-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 4-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil}-fenol, 4-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-etil]-fenol, [2-(1H-indol-4-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (1H-Indazol-4-ilmetil)-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, (1H-indol-4-ilmetil)-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, 3-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-indol-5-ol, [2-(2-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(7-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(5-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(6-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Piridin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Piridin-3-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(2-Metil-1-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (1H-indol-3-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (3-fenoxi-bencil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-1-o-tolil-etanol, 2-Metil-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-carbonitrilo, 1-Piperazin-1-il-3-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-propan-1-ona, (1H-indol-2-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, [2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2,3-Dimetil-1H-indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (1H-Indol-6-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (1H-indol-4-ilmetil)-[2-(3-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, (2-Indol-1-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(5-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Pirazin-2-iletil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Bencenosulfonil-etil)-(2-piridin-2-il-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina, (S)-1-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-pirrolidin-3-ol, (R)-1-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-pirrolidin-3-ol, 1-(5-Metoxi-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-indol-1-il)-etanol, [2-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (5-Ciclopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(4-Cloro-bencenosulfonil)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 1-Piridin-2-il-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etanol, (2-(1H-indol-3-il)-etil)-[2-(3-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, 3-(2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil)-fenol, 2-Metil-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, (2-Benzoimidazol-1-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1H-indol-3-il)-propil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-7-ol, [2-(4-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-4-ol, {3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-il}-metanol, ácido 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-carboxílico, 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ilamina, 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-6-ol, 4-[1-Hidroxil-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol, 2-Propil-4-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol, 4-[(6-niridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)metil]-fenol, 2-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol, {3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-metanol, [3-(1H-Pirazol-3-il)-fenil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Morfolin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (5-Metil-isoxazol-3-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, N-{3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida, 3-[1-Metil-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, [2-(1-Metanosulfonil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Metil-1H-indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 3-[(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol, (1H-indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (1-Metil-1H-indol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Bencil-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (4-Metoxi-bencil)-(6-

piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (2-Benzofuran-3-il-etil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-amina, (1H-Indazol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1H-Indol- 6- il)-etil]- (6-piridin-3-il-2- piridin-2-
 il-pirimidin-4-il)-amina, 2-(4-Metoxi-fenil)-etil]- [2-(6-metil- piridin-2- il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, [2-(1H-indol-
 6-il)-etil]- [2-(6-metil- piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin- 4-il]-amina, [2-(6-Metil-1H-indol-3-il)-etil]- [2-(6-metil- piridin-2-
 5 il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, trifluoroacetato de [2-(1H-indol- 3-il)-etil]- (2-piridin-2-il-[4,5']bipirimidinil-6-il)-
 amina, (1H-indol- 4-ilmetil)-[6-(5- metoxi-piridin-3-il)-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina, [2-(1H-indol- 3-il)-etil]-
 [6-(5-metoxi-piridin- 3-il)-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina, [2-(1H-indol- 1-4-il)-etil]- [6-(5-metoxi-piridin-3-il)-
 2-(6- metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina, [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4- il]- [2-(1H-
 10 indol- 3-il)-etil]- amina, 2-(1H-indol- 3-il)-etil]- [6-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4- il]-amina, [2-(1H-indol-
 3-il)- etil]- [6-(5-fenil-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina, 5-{6-[2-(1H-indol- 3-il)-etilamino]-2-piridin-2-il-
 pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo, 5-{6-[(1H-indol- 4-ilmetil)-amino]-2-piridin-2-il-pirimidin- 4-il}-nicotinonitrilo, (1H-indol- 4-
 ilmetil)-(2-piridin-2-il-6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-pirimidin-4- il)-amina, éster de etilo de ácido 5-{6-[2-(1H-indol-
 3-il)-etilamino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}nicotínico, [6-(3,5-Dimetil- isoxazol-4-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]- [2-(1H-
 15 indol- 3-il)-etil]-amina, {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2- il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]- fenil}- (4-metilpiperazin-3-il)-
 metanona, {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2- il-pirimidin-4-il)-[2(1H-indol- 3-il)-etil]-amina, {6-[5-(3-Metoxi-
 fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin- 4-il}-metil-amina, N-{3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-
 fenil}-metano sulfonamida, 3-({6-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil)- fenol, (1H-
 indol- 4-ilmetil)- {6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amino, Bencil-6-[5-(3-metoxi-
 20 piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Ciclopropil-(6-[5-(3-metoxi-fenilo).piridin.3.il]. 2"piridin.2.il-pirimidin-4-il)-
 amina, Etil-{6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4- il)-amina, Metil-{6-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
 piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Metil- {6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina, {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2- il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il- metanona, Metil-{2-piridin-2-il-6-
 [5-(3-pirrolidin-1-il- fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)- amina, {6-[5-(1H-indol- 4-il)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 25 metilamina, {6-[5-(3-Etoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, {6-[5-(3-Metanosulfonilfenil)-
 piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, 3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4- il)-piridin-3-il]-
 bencenosulfonamida, {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)- metilamina, [2-(1H-indol- 3-il)-etil]-
 [6-(5-metil- piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina, {6-[5-(4-Metoxifenil)- piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 metil-amina, {6-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin- 2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(4-
 30 pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin- 4-il)-amina, {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-
 fenil}-pirrolidin-1-ilmetanona, Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, {3-[5-
 (6-Metilamino- 2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirrolidin-1-ilmetanona, {3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2- il-
 pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-ilmetanona, Metil-{6-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin- 3-il]-2-piridin-2-il-
 pirimidin-4-il)- amina, Metil-{6-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-amina, Metil-{2-piridin-2-il-
 6-[5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, (6- {5-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]- piridin-3-il]-2-piridin-
 35 2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina, (6-{5-[3-(2- Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina,
 3-[5-(6-Metilamino-2- piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)- benzamida, 4-[5-(6-Metilamino-2-
 piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-piridin-3-il]-N-(tetrahidro-py- ran-4-il)- benzamida, 3-({6-[5-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin- 3-
 il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)- metil)- fenol, 3-({2-Piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin- 3-il]-pirimidin-4-
 ilamino)-metil)- fenol, 3-({6-[5-(3-Morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin- 4-ilamino)-metil)- fenol, 3-({2-
 40 Piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4- ilamino)-metil)- fenol, (4-[5-[6-(3-Hidroxi-
 bencilamino)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-piridin-3-il)-fenil)-morfolin- 4-il- metanona, 3-([6-[5-(4-Morfolin-4-il-fenil)-
 piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil)- fenol, 3-([6-[5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-
 2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil)- fenol, (3-[5-[6-(3-Hidroxi-bencilamino)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-fenil)-
 (4-
 45 metil-piperazin- 1-il)- metanona, 3-([6-[5-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-
 metil]- fenol, 3-([6-[5-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)- fenil]-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil)- fenol, (3-[5-
 (6-Bencilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-morfolin-4-ilmetanona, Bencil-(6-[5-[4-(2-dimetilamino-
 etoxi)-fenil]-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (4-[5-(6- Bencilamino- 2- piridin- 2- il- pirimidin- 4- il)-piridin-
 3- il]-fenil)-(4- metil- piperazin- 1- il)- metanona, Bencil-(6-[5-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-
 50 pirimidin-4-il)-amina, Bencil- {6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)amina, Bencil-{2-piridin-
 2-il-6-[5-(3-pirrolidin- 1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, Bencil-(6-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il]-2-
 piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, Bencil-(6-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il)-2-piridin- 2-il-
 pirimidin-4-il)-amina, Metil-(6-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin- 4-il)-amina, Metil-(6-
 {5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-irimidin-4- il)-amina, 3-([6-[5-[4-(4-Metil-piperazin-1-
 55 ilmetil)-fenil]-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil)- fenol, 3-([6-[5-(4-Piperidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-2-
 piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil)- fenol, [6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-
 amina, [6-[5-(3-Metoxi-fenil)- piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]- metilamina, 3-([6-[5-(3-Metoxi-fenil)-
 piridin-3-il]- 2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil)- fenol, 3-([6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-
 60 metilpiridin- 2-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil)- fenol, [6-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2- il)-pirimidin-4-
 il]- metilamina, [6-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4- il]- metilamina, Metil-{2-(6-metil-
 piridin-2-il)-6-[5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4- il)-amina, (4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-
 pirimidin-4-il]-piridin-3-il)-fenil}-pirrolidin-1-il- metanona, Metil-[2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-
 65 piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, (3-[5-[6-Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-fenil)-pirrolidin-1-
 il- metanona, Metil-{ 2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-irimidin-4-il)-amina, (3-[5-[6-
 Metilamino-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il)-fenil)-morfolin-4-il- metanona, [6-[5-[4-(2- Dimetilamino-
 etoxi)-fenil]-piridin-3-il]- 2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il)-metil-amina, [6-[5-[3-(2- Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-
 3-il)-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina, 3-[5-[6-Metilamino- 2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-

3-il)-N-(tetrahidropiran-4-il)- benzamida, 4-{5-[6-Metilamino- 2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il)-N-(tetrahidropiran-4-il)- benzamida, 3-{5-[6-Metilamino- 2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il)-bencenosulfonamida, [6-[5-(3-Metanosulfonil-fenil)- piridin-3-il]-2-(5-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina, Bencil-{2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3- pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, 3-({2-(6-Metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)- piridin-3-il]-pirimidin-4-il-amino)-metil)- fenol, Bencil-[6-[5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3- il)-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina, Metil-{2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)- piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina, Metil-{2-(6-metil- piridin-2-il)-6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3- il]-pirimidin-4-il)-amina, Metil-[6-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2- il)-pirimidin-4-il]-amina, (4-{5-[6-Metilamino- 2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il)-fenil)-(4- metil-piperazin-1-il)- metanona, Metil-[6-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il]-2-(6-metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il)-amina; Metil-[6-[5-[3-(4-metil-piperazin-1- ilmetil)-fenil]- piridin-3-il]-2-(6- metil- piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina;

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con otra sustancia de fármaco que es una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, descongestionante o antitusiva.

6. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como producto farmacéutico.

7. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado.

8. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por el receptor ALK-5 o el receptor ALK-4.

9. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, cicatrización de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, falla cardiaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas de córnea, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adherencia peritoneal o subcutánea, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis inducida por alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, quelooides, cáncer, función ósea anormal, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

10. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión pulmonar.

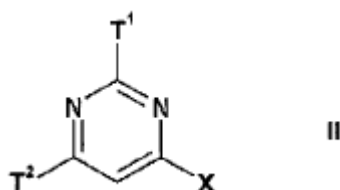
11. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis pulmonar o fibrosis hepática.

12. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis.

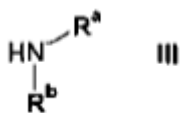
13. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad muscular.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende

(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

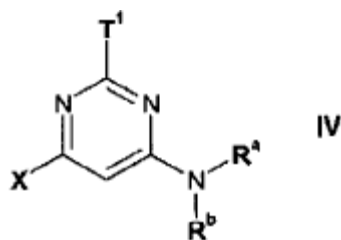


donde T¹ y T² son como se define en reivindicación 1 y X es halo, con un compuesto de la fórmula III

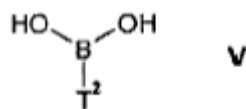


donde R^a y R^b son como se define en reivindicación 1; o

(B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



5 donde T^1 , R^a y R^b son como se define en reivindicación 1 y X es halo, con un compuesto de la fórmula V



donde T^2 es como se define en reivindicación 1; y

(ii) recuperar el producto en la forma libre o de sal o de solvato.