

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 175**

51 Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2009 E 09738114 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2307402**

54 Título: **Derivados de imidazo-piridina como inhibidores de quinasa del receptor tipo activina (alk4 o alk5)**

30 Prioridad:

29.04.2008 EP 08155405

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.03.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LEBLANC, CATHERINE;
RITCHIE, CATHY;
SHAW, DUNCAN y
STIEFL, NIKOLAUS, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 399 175 T3

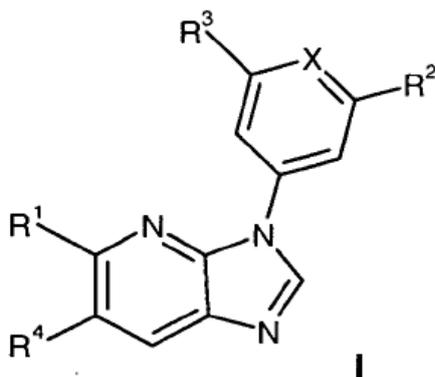
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 imidazo-piridina como inhibidores de quinasa del receptor tipo activina (alk4 o alk5)

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

En un aspecto, la invención provee un compuesto de Fórmula I:



en donde

10 X es CR^x o N;

R¹ es NR⁷R⁸;

R² se selecciona de arilo, heterociclil, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₅-C₁₀, C(O)NR⁵R⁶, halo, alcoxi C₁-C₇, alquiltio, hidroxilo, alquilcarbonilo C₁-C₇, carboxi, carbonilo, ciano y sulfonamida, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclil se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

15

R³ es H;

R⁴ es H, R^x se selecciona de H, OH y alcoxi C₁-C₃;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente seleccionado de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y alquilo C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₈;

20 R⁸ se selecciona de cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo heterocíclico de 5- o 6-miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, OH y alquilo C₁-C₆ sustituido por OH o NH₂;

En una modalidad de la invención como se define anteriormente en cualquier parte, R² se selecciona de C(O)NR⁵R⁶, alcoxi C₁-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, halógeno, heteroarilo de 5- o 6-miembros y arilo, en donde los grupos cicloalquenilo, heteroarilo y arilo se sustituyen opcionalmente por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. Opcionalmente, R² es heteroarilo de 5- o 6-miembros o arilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

25

En incluso otra modalidad de la invención, se provee un compuesto de Fórmula I, el cual se selecciona de:

30 4-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol, (1SR, 2SR)-2-[3-(2-Furan-3-ilpiridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

- {(1SR, 2SR)-2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexil}-metanol,
 (1SR, 2SR)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3SR)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-1-metil-ciclohexanol,
 5 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-(4-Fluorofenil)-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3SR)-3-[3-(2-(4-Fluorofenil)-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-1-metil-ciclohexanol,
 3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-5-ilamino]-adamantan-1-ol,
 Ciclohexil-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-5-il]-amina,
 10 (1SR, 3RS)-1-Metil-3-[3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-(3-Metil-pirazol-1-il) piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1RS, 3SR)-3-[3-(2-(3-Metil-pirazol-1-il) piridina-4-il)-3H-imidazo (4,5-b) piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 3-[3-(2-Pirazol)-1-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexano), (1SR, 3RS)-1-Metil-3-[3-(2-pirazol-
 1-il-piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol y
 15 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol.

En las modalidades mencionadas en este documento, en las que solo ciertas variables se definen, se pretende que el resto de las variables sean como se definen en cualquier modalidad en este documento. Por lo tanto, la invención provee la combinación de definiciones limitadas u opcionales de las variables.

Se pretende que, los siguientes términos como se utilizan en este documento tengan los siguientes significados:

- 20 "Opcionalmente sustituido" como se utiliza en este documento significa que el grupo mencionado puede ser no sustituido, o sustituido en una o dos o tres posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales enumerados a continuación.

"Halo" o "halógeno" como se utilizan en este documento significa flúor, cloro, bromo o yodo.

- 25 "Alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇ y similares, como se utilizan en este documento, indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que contiene uno a tres, seis o siete átomos de carbono (o el número relevante) y que puede ser sustituido como se define.

- 30 "Ariilo", como se utiliza en este documento, representa un sistema de anillo carbocíclico aromático que tiene de 6 a 15 átomos de carbono. Este puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede ser opcionalmente sustituido como se define. Ejemplos de grupos ariilo C₆-C₁₅ incluyen pero no se limitan a fenil, fenileno, bencenotriilo, indanilo, naftilo, naftileno, naftalenotriilo y antracenoilo.

- 35 "Heterociclilo" o "Heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico de 4- a 14- miembros que contiene al menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático (i.e. heteroarilo). Ejemplos de grupos heterocíclicos 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, piridinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indol, tiazol, tiofeno, isoquinolina, benzotiofeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzofurano, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzimidazol o tetrahidronaftiridina. "Heterociclilo" o "Heterocíclico" también incluye grupos heterocíclicos en puente
 40 tales como 3-hidroxi-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-8-il y sistemas de anillo fusionados. El grupo heterocíclico de 4- a 14- miembros puede ser no sustituido o sustituido.

"Heterociclilo" incluye grupos heteroarilo y heterocicloalquilo.

"Heteroarilo" es un sistema de anillo aromático que contiene de 5 a 15 átomos en el anillo uno o más de los cuales son heteroátomos seleccionados de O, N o S. Preferiblemente tiene uno o dos heteroátomos. Heteroarilo (arilo heterocíclico) representa, por ejemplo: piridil, indolil, quinoxalinil, quinolinil, isoquinolinil, benzotienil, benzofuranil, benzopiraniil, benzotiopiraniil, furanil, pirrolil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirazolil, imidazolil, tienil. El grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido.

"Cicloalquilo C₃-C₁₀" indica un anillo carbocíclico completamente saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclonoil o ciclodecil, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptil o biciclooctil. Diferentes números de átomos de carbono pueden ser especificados, con la definición que se modifica en consecuencia. El grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido.

"Cicloalqueno C₅-C₁₀" indica un anillo carbocíclico parcialmente saturado que tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopentenil o ciclohexenil, cicloheptenil, ciclooctenil o ciclonoenil, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptenil o biciclooctenil. El anillo o sistema de anillo puede contener más de un enlace doble carbono-carbono. Diferentes números de átomos de carbono pueden ser específicos, con la definición que se modifica en consecuencia.

El grupo cicloalqueno puede ser sustituido o no sustituido.

"Haloalquilo C₁-C₇" como se utiliza en este documento indica un alquilo C₁-C₇ como se define anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno. Diferentes números de átomos de carbono pueden ser específicos, con la definición que se modifica en consecuencia.

"Alquilamino C₁-C₇" como se utilizan en este documento indica amino sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₇ como se define anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. Diferentes números de átomos de carbono pueden ser específicos, con la definición que se modifica en consecuencia.

"Alcoxi C₁-C₇" como se utiliza en este documento indica alcoxi de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono. Diferentes números de átomos de carbono pueden ser específicos, con la definición que se modifica en consecuencia.

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

Los compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico son capaces de formar sales de adición de ácidos, particularmente sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I, incluyen aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrogenados tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, ácidos hidroxialifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-cloro- benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxiaromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-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-hidroxi-etanosulfónico, ácido (+) alcanfor-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 conocidos procedimientos de formación de sales. Los solvatos farmacéuticamente aceptables generalmente son hidratos.

Los compuestos de fórmula 1, que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas conocidas en la técnica; tales sales apropiadas incluyen sales de metales, particularmente sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoniaco 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 glutamina, piperazina, trietanol-amina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I,

mediante conocidos procedimientos de formación de sales. Los compuestos de fórmula I que contienen ácidos, por ejemplo grupos, carboxilo también pueden existir como zwitteriones con el centro de amonio cuaternario.

5 Los compuestos de fórmula I, en forma libre se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, de una manera 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 la cristalización. Los compuestos de fórmula I se pueden recuperar de las mezclas de reacción y purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica de materiales iniciales sustituidos asimétricamente de manera correspondiente, por ejemplo materiales iniciales activos ópticamente.

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

15 La invención incluye todas esas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las formas isoméricas diferentes se puede separar o resolver una de la otra por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o; por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Dado que los compuestos de la invención tienen la intención de utilizar en composiciones farmacéuticas, será fácil entender que cada uno preferiblemente se provee en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% puro, más convenientemente al menos 75% puro y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% puro (el % está en una base de peso por 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 contendrían al menos 1 %, más convenientemente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

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

30 Ciertos compuestos de fórmula I, marcados de forma isotópica, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos de tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{15}N puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET), para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

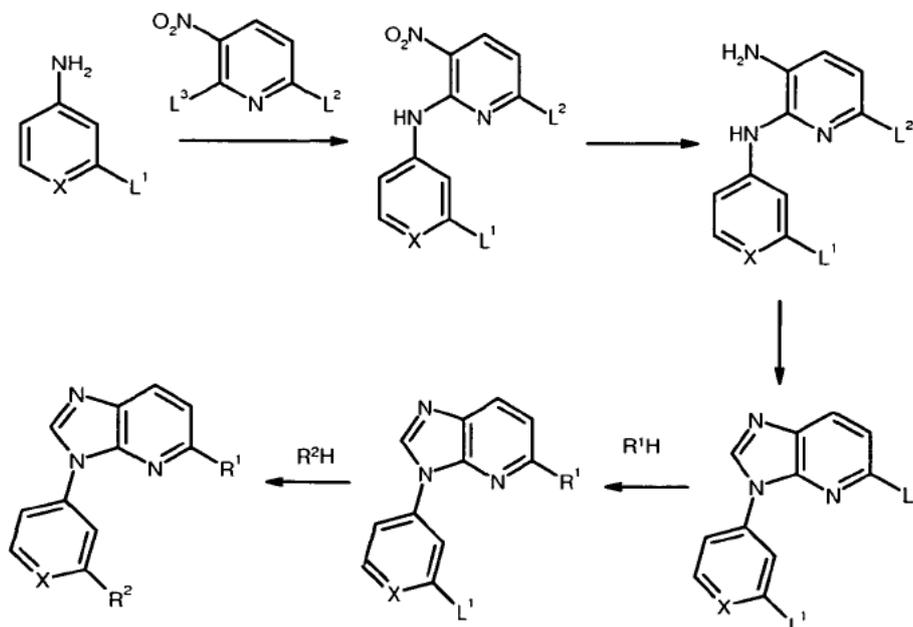
40 Los compuestos de fórmula I, marcados isotópicamente, por lo general se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos acompañantes, utilizando un apropiado reactivo marcado isotópicamente en lugar del reactivo no-marcado utilizado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser sustituido isotópicamente por ejemplo D_2O , d_6 -acetona o d_6 -DMSO.

45 Síntesis

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar, mediante la ruta de síntesis general a continuación, ejemplos específicos de los que se describen con más detalle en los Ejemplos.

Esquema I



5 El anterior esquema general, se puede utilizar para preparar los compuestos de Fórmula I, en donde R^3 y R^4 son ambos H. En el Esquema 1, L^1 , L^2 y L^3 todos son grupos salientes apropiados, tales como, por ejemplo, grupos halógeno. Adicionalmente, el experto apreciará que reactivos alternos a R^1H y R^2H se pueden utilizar, por ejemplo con diferentes grupos salientes o utilizando una forma de sal del reactivo. Los compuestos específicos deseados se pueden preparar mediante la selección de los materiales iniciales, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Los materiales iniciales y reactivos en el esquema anterior son todos disponibles comercialmente o se pueden preparar siguiendo los precedentes de literatura.

10 El esquema anterior muestra la síntesis de los compuestos de Fórmula I, en la cual R^3 y R^4 son ambos H. Sin embargo, el experto apreciará que los compuestos de Fórmula I, donde R^3 y R^4 son diferentes de H, se pueden sintetizar utilizando rutas de síntesis análogas mediante el uso del material inicial, los reactivos y las condiciones de reacción apropiados.

15 Los compuestos de Fórmula I, donde X es N se pueden sintetizar mediante el uso del material inicial piridinil apropiado y los compuestos de Fórmula 1, donde X es CR^4 se pueden sintetizar utilizando rutas de síntesis análogas mediante el uso del reactivo fenil apropiado en lugar del reactivo piridinil.

El experto apreciará que el orden de las últimas dos etapas se pueden invertir. Es decir, L^1 se puede reemplazar con R^2 antes L^2 se reemplaza con R^1 .

20 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas con detalle en los Ejemplos o modificaciones de estos. Las reacciones se pueden realizar en un solvente apropiado a los reactivos y materiales empleados y apropiados para las transformaciones que se realizan. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula sería consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema del proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto de la invención deseado.

30 Los diversos sustituyentes en los intermedios sintéticos y los productos finales mostrados en el esquema de la reacción anterior pueden estar presentes en sus formas elaboradas completamente, con los grupos protectores apropiados cuando sea necesario como se entiende por un experto en la técnica, o en formas precursoras que luego se puedan elaborar en sus formas finales por métodos familiares para un experto en la técnica. Los sustituyentes también se pueden adicionar a varias etapas en toda la secuencia sintética o después de la finalización de la secuencia sintética. En muchos casos, las manipulaciones del grupo funcional utilizadas comúnmente se pueden utilizar para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I. Ejemplos de tales manipulaciones son la conversión de un éster o una cetona a un alcohol; conversión de

un éster a una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchos otros. Los sustituyentes también se pueden adicionar utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenaciones u oxidación. Tales manipulaciones son bien conocidas en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para todas las manipulaciones.

5 Algunos trabajos de referencia que proporcionan ejemplos y referencias a la literatura primaria de síntesis orgánica para muchas manipulaciones del grupo funcional, así como otras transformaciones utilizadas comúnmente en la técnica de síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Síntesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). También será reconocido que otra principal consideración en la

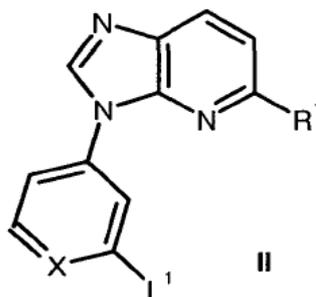
10 planeación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección acertada del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Los múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula se pueden elegir de tal manera que cada uno de estos grupos protectores pueden ser eliminados sin la eliminación de otros grupos protectores en la misma molécula, o

15 varios grupos protectores se pueden eliminar utilizando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una cuenta autorizada que describe muchas alternativas para el profesional cualificado es Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Síntesis, Wiley and Sons (1999).

Como otro aspecto de la presente invención, también se provee un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, en forma libre o de sal o solvato.

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

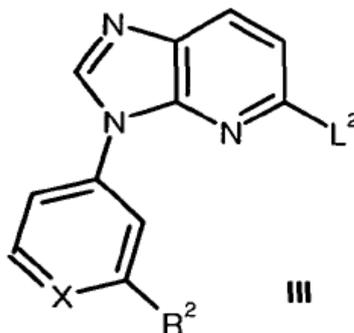
(a) reacción de un compuesto de Fórmula II



25 dónde X y R¹ son como se definen anteriormente en cualquier parte y L¹ es un grupo saliente apropiado, tal como por ejemplo un átomo de halógeno,

con un compuesto R²A² dónde R² es como se define anteriormente en cualquier parte y A² es un grupo reactivo apropiado, tal como por ejemplo H, un ácido borónico o anhídrido borónico; o

(b) reacción de un compuesto de Fórmula III



30 dónde X y R² son como se definen anteriormente en cualquier parte y L² es un grupo saliente apropiado, tal como por ejemplo un átomo de halógeno,

con un compuesto que tiene la fórmula R^1A^1 , donde R^1 es como se define anteriormente en cualquier parte y A^1 es un grupo reactivo apropiado, tal como por ejemplo H, un ácido borónico o anhídrido borónico.

5 En el anterior proceso, el término "grupo reactivo" tiene la intención de cubrir todos los grupos que son capaces de conferir a R^1 o R^2 la reactividad apropiada con el fin de que R^1 o R^2 desplacen L^2 o L^1 , según sea apropiado. Tales grupos reactivos incluyen, por ejemplo, ácidos borónico y anhídridos borónico en el caso de reacción de acoplamiento cruzada catalizada con paladio y átomos de hidrógeno, donde el reactivo se desprotona antes o durante la reacción para formar un grupo cargado negativamente.

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

10 TGF- β 1 es el miembro prototípico de una familia de citoquinas que incluye los TGF- β s, las activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas del hueso y sustancia inhibidora de la Mulleriana, esta señal a través de una familia de receptores transmembrana únicos de serina/treonina quinasa. Estos receptores se pueden dividir en dos clases, receptores del tipo I o de quinasa similar a los receptores de la activina (ALK) y tipo II. Los receptores ALK se distinguen de los receptores del tipo II en que los receptores ALK (a) carecen de cola intracelular rica en serina/treonina, (b) poseen dominios serina/treonina quinasa que son muy homólogos entre los receptores del 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 amino terminal del dominio de quinasa intracelular y es crítico para la activación mediante el receptor del tipo II. Varios estudios han demostrado que la señalización de TGF- β necesita de ambos los receptores ALK y los del tipo II. Específicamente, el receptor del tipo II fosforila el dominio GS del receptor del tipo I para TGF- β , ALK5, en la presencia de TGF- β . El ALK5, a su vez, fosforila las proteínas citoplasmáticas smad2 y smad3 a dos serinas carboxi terminales. Las proteínas smad fosforiladas se trasladan en el núcleo y los genes activados que contribuyen a la producción de matriz extracelular. Por lo tanto, los compuestos preferidos de esta invención son selectivos en que inhiben el receptor del tipo I.

25 Las activinas transducen las señales de una manera similar a TGF- β . Las activinas se unen a una serina/treonina quinasa, el receptor de activina tipo II (ActRIIB), y el receptor del tipo II activado hiper-fosforila los residuos de serina/treonina en la región GS del ALK4.

El ALK4 activado a su vez fosforila Smad2 y Smad3. La posterior formación de un complejo hetero-Smad con Smad4 resulta en la regulación inducida de la activina de la transcripción génica.

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

35 La fibrosis progresiva en el riñón y el sistema cardiovascular es una causa importante de sufrimiento y muerte y un contribuyente importante para el costo del cuidado de la salud. TGF- β 1 se ha implicado en muchos trastornos fibróticos renales. Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19),1286-92. TGF- β 1 is elevated in acute and chronic glomerulonephritis Yoshioka K., et al, Lab. Invest., 1993; 68(2),154-63, diabetic nephropathy Yamamoto, T., et al, 1993, PNAS 90, 1814-1818., allograft rejection, HIV nephropathy and angiotensin-induced nephropathy Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. En estas enfermedades los niveles de expresión de TGF- β 1 coincide con la producción de matriz extracelular. Tres líneas de evidencia sugieren una relación causal entre TGF- β 1 y la producción de matriz. Primero, los glomerulos normales, células mesangiales y células no-renales se pueden inducir para producir proteína de matriz extracelular e inhibir la actividad de la proteasa mediante TGF- β 1 exógeno in vitro. Segundo, los anticuerpos neutralizantes contra TGF- β 1 pueden prevenir la acumulación de la matriz extracelular en ratas nefríticas. Tercero, ratones transgénicos de TGF- β 1 o transfección *in vivo* del gen de TGF- β 1 en riñones de ratas normales resultaron en el desarrollo rápido de glomeruloesclerosis. Kopp J.B., et al, Lab. Invest., 1996; 74(6), 991 1003. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de TGF- β 1 se indica como una intervención terapéutica en enfermedad renal crónica.

50 TGF- β 1 and its receptors are increased in injured blood vessels and are indicated in neointima formation following balloon angioplasty Saltis J., et al, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23(3),193-200. Además TGF- β 1 es un potente estimulador de la migración de la célula del músculo liso ("SMC") in vitro y la migración de SMC en la pared arterial es un factor contribuyente en la patogénesis de aterosclerosis y restenosis.

Adicionalmente, en análisis multivariante de los productos de célula endotelial contra el colesterol total, 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, SMC derivado de lesiones ateroscleróticas humanas tienen un aumento en la relación del receptor tipo II de ALK5/TGF- β . Because TGF- β 1 is over-expressed in fibroproliferative vascular lesions, receptor- I variant cells would be allowed to grow in a slow, but uncontrolled fashion, while overproducing extracellular matrix components McCaffrey T.A., et al, Jr., J. Clin.; Invest., 1995; 96(6), 2667-75. TGF- β 1 se inmunolocalizó para macrófagos no-espumosos en lesiones ateroscleróticas donde la síntesis de la matriz activa ocurre, lo que sugiere que los macrófagos no-espumosos pueden participar en la modulación de la expresión génica de la matriz en la remodelación aterosclerótica vía 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 restenosis.

La fibrosis hepática es el resultado de la respuesta de cicatrización de la herida no balanceada para lesión hepática crónica desencadenada por un número de agentes, tales como virus de la hepatitis B y la hepatitis C, alcohol o fármacos, y enfermedades autoinmunes. En última instancia, la fibrosis hepática podría conducir a cirrosis con peligro de muerte y cáncer de hígado (ver artículo de revisión por Gressner et al (2006) J. Cell. Mol. Med. 2006, 10(1): 76-99).

Varias rutas de señalización celular se conocen para ser alterados con lesión hepática crónica. La señalización de TGF β , sus receptores y proteínas de señalización Smad asociadas son bien documentados para estar presentes en tipos de células involucradas en la fibrogenesis. Se ha encontrado que los niveles de circulación de TGF β se elevan en un número de modelos de animales de enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática. Los ratones transgénicos con la sobre expresión de TGF β 1 desarrollaron fibrosis en múltiples órganos incluyendo hígado, riñón, pulmones y corazón. Es aparente que una señalización de TGF β elevada se involucra en todos los tipos de enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática. Además, esta noción se ha validado en varios estudios utilizando inhibidores de TGF β en modelos de fibrosis. TGF β media su señal mediante el enlace a dos receptores de ser/thr quinasa, TGF β RII y ALK5. La expresión de un TGF β RII negativo dominante mostró efectos benéficos en un modelo de rata de fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina (ver Qi et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 2345-9 y Nakamura et al (2000) Hepatology 32: 247-55). La inhibición de la expresión de TGF β utilizando una metodología antisentido también redujo la fibrosis hepática inducida por ligadura 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 rata, tuvo efecto significativo en el tratamiento de fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina. Es muy notable que GW6604 impidió el 40% de la tasa de mortalidad e inhibió la deposición de matriz extracelular en un 60%, una medida clave para la fibrosis. Es importante destacar que, no se observaron efectos secundarios evidentes durante el tratamiento de 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 de TGF β podría ser un tratamiento efectivo para enfermedades fibróticas hepáticas.

TGF- β 1 también se indica en la reparación de heridas. La neutralización de los anticuerpos para TGF- β 1 se ha utilizado en un número de modelos para ilustrar que la inhibición de la señalización de TGF- β 1 es beneficiosa en la restauración de la función después de la lesión mediante la limitación de la formación excesiva de cicatrices durante el proceso de cicatrización. Por ejemplo, la neutralización de anticuerpos para TGF- β 1 y TGF- β 2 redujo la formación de cicatrices y mejoró la citoarquitectura de la neodermis mediante la reducción del número de monocitos y macrófagos así como disminuyendo la fibronectina dérmica y deposición del colágeno en ratas Shah M., J. Cell. Sci., 1995,108, 985-1002. Adicionalmente, los anticuerpos de TGF- β también mejoran la cicatrización de heridas de la córnea en conejos Moller-Pedersen T., Curr. Eye Res., 1998,17, 736-747, y aceleran la cicatrización de heridas de úlceras gástricas en ratas, Ernst H., Gut, 1996, 39, 172-175. Estos datos sugieren fuertemente que la limitación de la actividad de TGF- β debería ser beneficiosa en muchos tejidos y sugieren que cualquier enfermedad con elevación crónica de TGF- β se beneficiaría por la inhibición de rutas de señalización de smad2 y smad3.

TGF- β también se implica en adhesiones peritoneales Sand G.M., et al, Wound Repair Regeneration, 1999 Nov-Dec, 7(6), 504-510. Por lo tanto, los inhibidores de ALK5 deberían ser beneficiosos para prevenir adhesiones fibróticas peritoneales y subdérmicas después de procedimientos quirúrgicos.

TGF- β también se implica en el fotoenvejecimiento de la piel (ver Fisher GJ. Kang SW. Varani J. Bata-Csorgo Z. Wan YS. Data S. Voorhees J J., Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing, Archives of Dermatology, 138 (11):1462- 1470, 2002 Nov. and Schwartz E. 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 de TGF- β también se implica en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar (ver Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, Trembath RC., Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. Circulation. 2001 Aug 14;104(7):790-5. Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB., Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis. Curr Opin Pharmacol. 2006 Apr 28).

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

Adicionalmente, la señalización de TGF- β dis-regulada también se ha implicado en el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática. La activación de ALK5 da lugar a la activación de Smad3 y modulación en dirección 3' de la expresión de genes involucrados en el proceso fibrótico tales como inhibidor-1 del activador del plasminogen, pro-colágeno 3A1, y factor de crecimiento del tejido conectivo. Los niveles de TGF- β y sus mediadores pro-fibróticos en dirección 3' han demostrado que favorecen la expresión en el lavado broncoalveolar tomado de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Hiwatari N, Shimura S, Yamauchi K, Nara M, Hida W, Shirato K. Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Toboku J. Exp. Med.* 1997 Feb; 181(2): 285-95) y en modelos de animales de fibrosis pulmonar idiopática (Westergren-Thorsson G, Hernmas J, Sarnstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.* 1993 Aug;92(2):632-7).

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

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

La señalización por la activina y la sobre expresión de activina están vinculadas con trastornos patológicos que involucran acumulación de la 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., *EMBO J.* 18:5205-5215 (1999), respuestas inflamatorias (por ejemplo, Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25:60-68 (2001), caquexia o pérdida (Matzuk7 M. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol.* 10:531 543 (1996); Cipriano, S. C. et al., *Endocrinology*, 141:2319-2327 (2000)), enfermedades o respuestas patológicas en el sistema nervioso central (por ejemplo, Logan, A. et al., *Eur. J. Neascosci.* 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. Regal. Integr Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Estudios han demostrado que TGF- β y activina pueden actuar sinérgicamente para inducir la producción de la matriz extracelular (por ejemplo, Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114; 550-558 (1998)).

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

La señalización por la activina también se implica 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 demostró una fuerte expresión de activina A en el epitelio metaplásico, células del músculo liso hiperplásicas, células descamadas, y macrófagos alveolares. Las arterias pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar primaria o secundaria mostraron abundante activina A inmunoreactiva en células del músculo liso. Estos hallazgos sugieren un papel potencial para este factor de crecimiento, activina A, en la patogénesis de la remodelación de tejido pulmonar asociada con fibrosis pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar (Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, Hosoi T, Oka T, Kida K, Fukayama M, Inoue S, Nagase T, Ouchi Y, Fukuchi Y. Expression of immunoreactive activin A protein in remodeling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1996 Mar;148 (3):707-13). Un aumento en fibroblastos y tejido conectivo asociado es una característica de fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que la activina A modula la

actividad del fibroblasto de pulmón humano (HFL1), particularmente en relación con la proliferación y su diferenciación en miofibroblasto, de esta manera la activina A tiene efectos potenciales en la proliferación de fibroblastos pulmonares y su diferenciación en miofibroblasto, y pueden contribuir a la remodelación estructural observada en fibrosis pulmonar e hipertensión (Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Nagase T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 Nov 12;228 (2):391-6). La inducción de fibrosis pulmonar mediada por el desafío con bleomicina en ratas da lugar a la expresión inducida de la activina A en macrófagos infiltrados en el pulmón, y se detectó en fibroblastos acumulados en el área de fibrosis. La administración de folistatina, un antagonista de señalización por la activina para ratas tratadas con bleomicina redujo significativamente el número de macrófagos y neutrófilos en lavado broncoalveolar y redujo el contenido de proteína. La folistatina redujo notablemente el número de células infiltrantes, mejoró la destrucción de arquitectura pulmonar, y fibrosis pulmonar atenuada (Aoki F, Kurabayashi M, Hasegawa Y, Kojima I. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 Sep 15;172(6):713-20).

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

Recientemente se ha demostrado que la reducción en la señalización de TGF- β , a través de su efector Smad3, mejora las propiedades mecánicas y la concentración mineral de la matriz ósea, así como la masa ósea, lo que le permite al hueso resistir mejor la fractura. Estos resultados sugieren que la reducción de señalización de TGF- β se podría considerar como una diana terapéutica para tratar trastornos óseos. (Balooch G, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005 Dec 27; 102(52):18813-8). Por lo tanto, la inhibición de activación de TGF- β 1 de ALK5 también se indica para aumentar la fuerza de la densidad mineral y el contenido de hueso y se puede utilizar para tratar una amplia variedad de condiciones, que incluyen por ejemplo, osteopenia, osteoporosis, fracturas y otros trastornos en los cuales la baja densidad mineral del hueso son un sello de la enfermedad.

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

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

Las enfermedades o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5 o la inhibición de ALK-4 incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por la hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal que resultan de las complicaciones de exposición al fármaco, nefropatía asociada con VIH, nefropatía del trasplante, fibrosis hepática debido a todas la etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por el alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de diestres respiratorio en adultos, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca después del infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, restenosis, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización de la córnea, vitreoretinopatía proliferativa, cicatriz excesiva o hipertrófica o formación de queloides en la dermis que ocurre durante la cicatrización de heridas resultando de heridas traumáticas o quirúrgicas, adhesión sub-dérmica y peritoneal, escleroderma, fibrosclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, úlceras, función neurológica alterada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, fibrosos inducida por la radiación, trombosis, y condiciones óseas tales como osteopenia y osteoporosis, que se asocian con el aumento de la resorción o depleción del calcio o en las cuales la estimulación de formación del hueso y la fijación del calcio en el hueso es deseable.

Las enfermedades o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5, en particular incluyen enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, la cicatrización de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, úlceras (incluyendo úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras duodenales), trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, función neurológica alterada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, peritoneal y adhesión sub-dérmica, cualquier enfermedad en donde la fibrosis es un componente principal, incluyendo, pero no limitando a fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, por ejemplo, virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), hepatitis inducida por el alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función anormal del hueso, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

Las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias para las cuales la presente invención es aplicable incluyen asma de cualquier tipo o génesis que incluye tanto asma intrínseca (no-alérgica) como asma

extrínseca (alérgica). El tratamiento de asma también se debe entender que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, que muestran síntomas de sibilancia y diagnosticada o diagnosticable como "niños con sibilancia", una categoría de paciente establecida de principal preocupación médica y en la actualidad por lo general identificada como asmáticos de fase temprana o incipiente. (Por conveniencia, esta condición asmática particular se denomina como "síndrome del niño sibilante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada mediante la reducción de la frecuencia o severidad del ataque sintomático, por ejemplo de ataque broncoconstrictor o asmático agudo, mejora en la función pulmonar o mejora de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Además se puede evidenciar por el requerimiento reducido de otra, terapia sintomática, i.e. terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando este ocurre, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en asma en particular puede ser aparente en sujetos propensos a "morning dipping". "Morning dipping" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque asmático, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, i.e. en un momento por lo general distante sustancialmente de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

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

Preferiblemente la enfermedad o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5 o la inhibición de ALK-4, es la hipertensión pulmonar, la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, las enfermedades musculares, el cáncer o la osteoporosis.

La hipertensión pulmonar que se trata de acuerdo con la invención incluye hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje anómalo venoso pulmonar, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad congénita del corazón, infección del virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad congénita del corazón, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración desordenada durante el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud alta, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolo- capilar, anemia falciforme, otro trastorno de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad de tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

La hipertensión pulmonar que se trata de acuerdo con la invención es más particularmente hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración desordenada durante el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud alta, enfermedad pulmonar neonatal y displasia alveolo- capilar, pero especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La fibrosis pulmonar incluye fibrosis pulmonar idiopática en particular.

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

El tratamiento de enfermedades musculares tales como atrofas y distrofias musculares es una necesidad médica no satisfecha en gran medida. Solo existen pocos compuestos aprobados para el uso en una variedad de trastornos musculares, principalmente en el área de caquexia o desgaste muscular por VIH e inducida por el cáncer, y unos pocos fármacos más se utilizan al margen de las especificaciones para estas indicaciones. Además, la mayoría de estos fármacos solo se refieren a la pérdida de peso y no afectan específicamente la función y el crecimiento muscular. Por tanto existe una necesidad de terapias efectivas para tratar trastornos funcionales asociados con

enfermedades musculares relacionados con caquexia (por ejemplo en cáncer, HIV y COPD), atrofia por inactividad, sarcopenia y distrofia.

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

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

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

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

En incluso otro aspecto la invención incluye un método para prevenir o tratar condiciones óseas que se asocian con el aumento de la resorción o depleción del calcio o en el cual es deseable la estimulación de formación de huesos y la fijación del calcio en el hueso, en el cual se administra a un paciente con necesidad de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un agente de la invención, o un éster farmacéuticamente aceptable y escindible, o sal de adición de ácido de este.

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

En incluso otro aspecto, la invención incluye el uso de un agente de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una condición ósea.

Los compuestos de los Ejemplos en este documento, a continuación generalmente tienen valores de IC₅₀ por debajo de 10 μ M, por lo general por debajo de 1 μ M. Por ejemplo, los siguientes Ejemplos tienen los valores de IC₅₀ indicados.

| Ejemplo | IC ₅₀ (μ M) |
|---------|-----------------------------|
| 1.1 | 0.013 |
| 1.5 | 0.006 |
| 1.9 | 0.318 |
| 1.13 | 0.038 |
| 1.17 | 0.056 |

La actividad quinasa de ALK5 se evalúa mediante la medición de la incorporación del fosfato radiomarcado [³³P] en el sustrato genérico, caseína. El dominio quinasa de ALK5 humano (aminoácidos 200-503) se fusiona a una histidina N-terminal tag. La actividad quinasa de ALK5 se presenta constitutiva vía mutación puntual en el aminoácido 204 (treonina en la modificación del aspartato, ALK5 T204D) y la construcción de la quinasa está diseñada para ser expresada a partir de una construcción de la expresión del baculovirus en células de insecto. La proteína T204D histidina etiquetada expresada recombinantemente, purificada se disuelve a 5.4 mg/ml en Tris-HCl 50 mM pH 8.0, NaCl 150 mM, DTT 5 mM. T204D ALK5 se disuelve a 2.5 μ g/ml en solución reguladora de ensayo (Solución reguladora de ensayo: Tris-HCl 20 mM pH 7.4, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM) en el día de uso.

Los compuestos de prueba y los compuestos referencia se disuelven en solución reguladora de ensayo sin DTT que contiene 5% (v/v) de DMSO. Las soluciones stock de los compuestos de prueba y referencia se diluyen en solución reguladora de ensayo con DTT (1.25 mM) que contiene 4.5% (v/v) DMSO. 10 μ l del compuesto de prueba y referencia se adicionan a los pozos apropiados de placa de fondo en U de 96 pozos. La actividad enzimática total se determina mediante la medición de la actividad de ALK5 T204D, en la ausencia de compuestos referencia del inhibidor de quinasa ALK5. El enlace no-específico (NSB) se determina mediante la medición de la actividad de ALK5 T204D en la presencia de los compuestos referencia del inhibidor de quinasa ALK5. Se adicionan 10 μ l de solución stock de caseína desfosforilada (caseína desfosforilada disuelta en ddH₂O a 20 mg/ml) por pozo (concentración final del ensayo 200 μ g/pozo). Se adicionan 20 μ l de ALK5 T204D (solución 2.5 μ g/ml) por pozo (concentración final del ensayo 50 ng/pozo). Las placas se dejan incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos.

10 μ l de mezcla de ATP se adicionan al pozo, para iniciar la reacción (concentración final del ensayo 0.66 nM [³³P]ATP/1 μ M de ATP sin marcar/pozo). La mezcla de ATP se prepara de la siguiente manera, ATP sin marcar (3 mM) se disuelve en ddH₂O y se ajusta el pH a 7.4. La concentración stock de [³³P]ATP es 10 μ Ci/ μ l. El volumen apropiado de [³³P]ATP se adiciona a la solución de ATP sin marcar, de tal manera que la concentración final del ensayo por pozo es 0.1 μ 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 termina mediante la adición de 50 μ L de Solución Reguladora de Parada (Tris-HCl 20 mM pH 7.4, EDTA 10 mM).

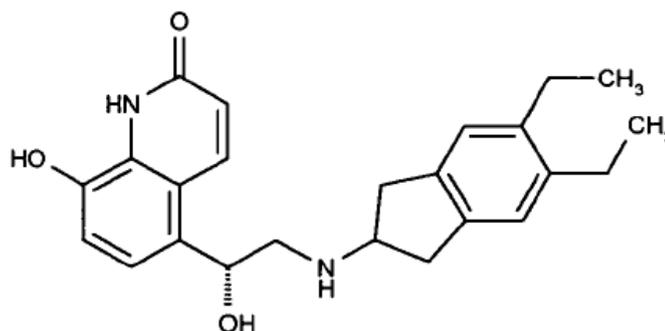
75 μ l/pozo de la placa de reacción se transfieren a una placa Multiscreen-IP (las placas MultiScreen-IP se preparan mediante la adición de 50 μ L de etanol al 70% (v/v) por pozo y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente. El etanol se retira por aspiración vía una unidad Manifold de Vacío MultiScreen HTS (Millipore, Cat no: MSVMHT500). Las placas se lavan dos veces mediante la adición de 200 μ l/pozo ddH₂O). La placa MultiScreen-IP se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir el enlace de caseína a la placa. Las placas MultiScreen-IP se lavan tres veces mediante la adición de 200 μ l/pozo de solución de ácido fosfórico 100 mM y la junta se retira cuidadosamente de la parte posterior de la placa MultiScreen-IP y la placa se seca en el horno durante 30 minutos. La placa MultiScreen-IP se vuelve a sellar, se le adiciona 50 μ L de Microscint™20, a continuación las placas se sellan en la parte superior y la caseína radiomarcada se detecta y cuantifica en un lector de placa TopCount™ utilizando el protocolo de centelleo ³³P.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para utilizar en combinación con otras sustancias farmacéuticas tales como sustancias farmacéuticas anti-inflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicos, descongestionantes o anti-tusivos, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente en este documento, por ejemplo como potenciadores de actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación necesaria o los potenciales efectos secundarios de tales fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con

una o más otras sustancias farmacéuticas en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después de la(s) otra(s) sustancia(s) farmacéutica(s).

Tales fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o fluorato de mometasona, o los esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 [Novartis] (especialmente los de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas de receptor glucocorticoide no-esteroidal, tales como los descritos en DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 y WO 05/05452; antagonistas de LTB₄ tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y los descritos en US 54_51700 y WO 04/108720; antagonistas de LTD₄ tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolate, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; agonistas del receptor de la Dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi)-propil] sulfonil] etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de estos (siendo el clorhidrato Viozan® - AstraZeneca); PDE4 inhibidores tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04/005258 (Merck), WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345 así como los descritos en WO 98/18796 y WO 03/39544. agonistas de A_{2a} tales como los descritos en 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, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO04/045618 y WO 04/046083; y antagonistas de A_{2b} tales como los descritos en WO 02/42298 y WO 03/042214.

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



y las sales farmacéuticamente aceptables de este, así como los compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula I de WO 04/16601 o de fórmula I de WO 04/087142. Otros agonistas β -2-adrenoreceptor apropiados incluyen los compuestos, tales como los descritos en y también los compuestos de 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, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/21_5590, US 2006/19991, US 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO

05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 o WO 06/8173.

5 Tales fármacos broncodilatadores también incluyen otros agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi) y SVT-40776, pero también los descritos en 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.

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

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

15 De acuerdo con otra modalidad de la invención, los agentes de la Invención se pueden emplear como auxiliar o adyuvante a otra terapia, por ejemplo una terapia utilizando un inhibidor de la resorción del hueso, por ejemplo como en terapia de osteoporosis, en particular una terapia que emplea calcio, una calcitonina o un análogo o derivado de este, por ejemplo calcitonina de salmón, anguila o humana, una hormona esteroide, por ejemplo un estrógeno, un agonista parcial de estrógeno o combinación estrógeno-gestagen, un SERM (Modulador del Receptor del Estrógeno Selectivo) por ejemplo raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolone (Livial A), vitamina D o un análogo de esta 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.

25 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también provee un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que comprende la administración a un sujeto, particularmente un sujeto humano, con necesidad de un agente de la invención, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente. En otro aspecto, la invención provee un agente de la invención, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente para utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

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

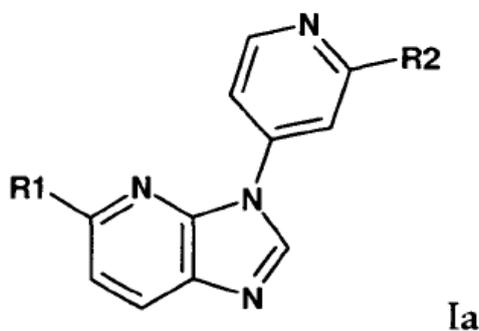
35 En otro aspecto, la invención también provee una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en forma libre o en la forma de una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador para este farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por lo tanto 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.

45 Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol provisto con una válvula adaptada un administrador de una dosis fija, tal como 10 a 100 μ l, por ejemplo 25 a 50 μ l, de la composición, i.e. un dispositivo conocido como un inhalador de dosis fija. Tales viales de aerosol y procedimientos apropiados para contener dentro de ellos composiciones en aerosol bajo presión son bien conocidas por los expertos en la técnica de terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición en aerosol se puede administrar de una lata cubierta, por ejemplo como se describe en EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa nebulizable, orgánica o acuosa/orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador air-jet, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, comúnmente de 1 a 10 ml, de la dispersión; o un nebulizador portátil, algunas veces denominado como un inhalador de niebla suave o spary suave, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo 10 a 100 μ l, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma de partículas divididas finamente, el dispositivo de inhalación puede ser,

- 5 por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para administrar polvo seco de una cápsula o blíster que contiene un polvo seco que comprende una dosificación unitaria de (A) y/o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (MDPI) adaptado para administrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que comprende una dosificación unitaria de (A) y/o (B) por actuación. La composición de polvo seca preferiblemente contiene un diluyente o portador, tal como lactosa, y un compuesto que ayude 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 apropiados incluyen los dispositivos revelados en US 3991761 (que incluye el dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042, WO 97/20589 (que incluyen el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (que incluye el dispositivo TWISTHALER™) y WO 05/37353 (que incluye el dispositivo GYROHALER™).
- 10 La invención también incluye (A) un agente de la invención en forma libre, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende dicho compuesto en forma inhalable junto con un portador en forma inhalable farmacéuticamente aceptable; (C) un producto farmacéutico que comprende dicho compuesto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene dicho compuesto en forma inhalable.
- 15 Las dosificaciones de agentes de la invención empleados en la práctica la presente invención por supuesto variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se trata, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias apropiadas para administración por inhalación son del orden de 0.0001 a 30 mg/kg, por lo general de 0.01 a 10 mg por paciente, mientras que para la administración oral las dosis diarias apropiadas son del orden de 0.01 a 100 mg/kg.
- 20 La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

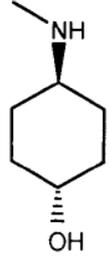
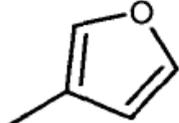
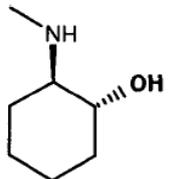
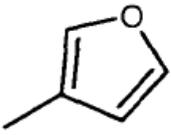
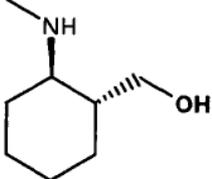
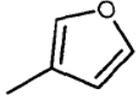
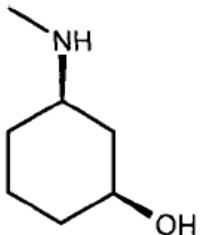
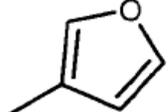
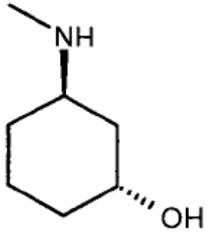
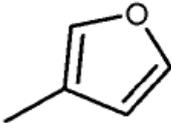
EJEMPLOS

Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula la

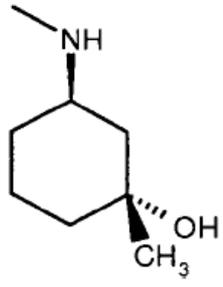
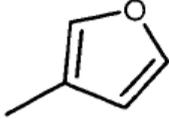
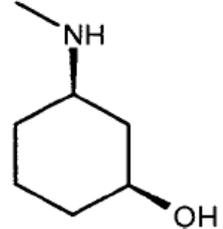
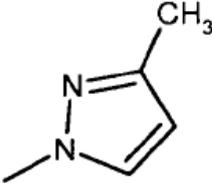
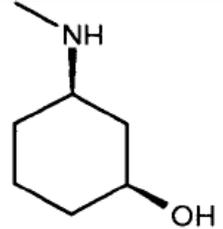
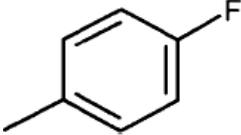
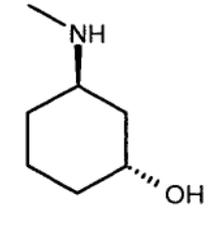
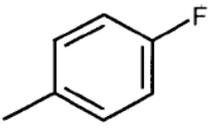
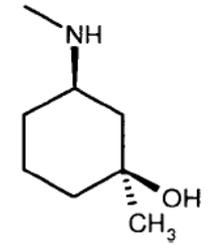
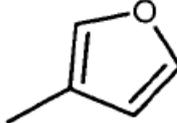


que se muestran en la Tabla 1 a continuación, el método de preparación que se describe de ahora en adelante.

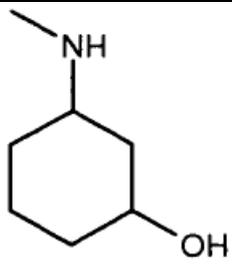
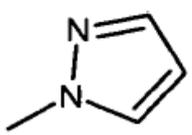
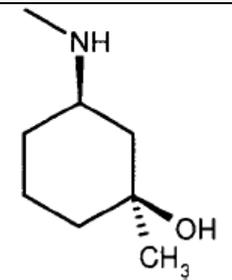
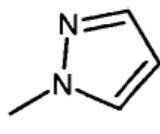
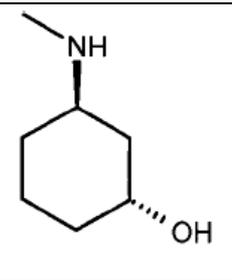
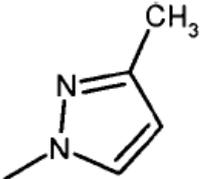
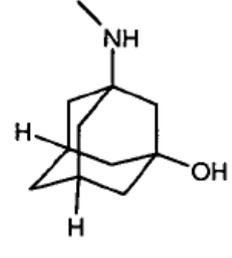
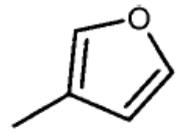
TABLA 1

| Ej. | R ¹ | R ² | [M+H] ⁺ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1.1 |  |  | 376.1 |
| 1.2 |  |  | 375.9 |
| 1.3 |  |  | 390.4 |
| 1.4 |  |  | 376 |
| 1.5 |  |  | 376 |

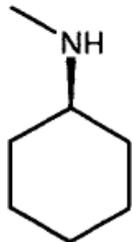
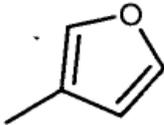
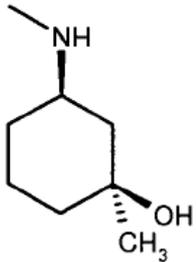
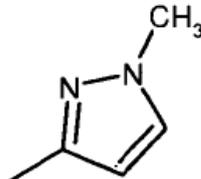
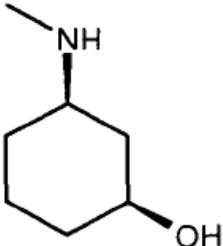
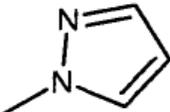
(continuación)

| Ej. | R1 | R2 | [M+H] ⁺ |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1.6 |  |  | 389 |
| 1.7 |  |  | 390 |
| 1.8 |  |  | 404 |
| 1.9 |  |  | 404 |
| 1.10 |  |  | 390 |

(continuación)

| Ej. | R1 | R2 | [M+H] ⁺ |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1.11 |  |  | 376 |
| 1.12 |  |  | 390 |
| 1.13 |  |  | 390 |
| 1.14 |  |  | 428 |

(continuación)

| Ej. | R1 | R2 | [M+H] ⁺ |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1.15 |  |  | 360 |
| 1.16 |  |  | 404 |
| 1.17 |  |  | 376 |

5 Haciendo referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las modalidades preferidas se sintetizan utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que se conocen en la técnica.

Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las modalidades preferidas pueden mostrar el fenómeno de tautomería. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación pueden solo representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las modalidades preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

10 Se entiende que la invención no se limita a las modalidades expuestas en este documento para la ilustración, sino que abarca todas las formas de estas que entran dentro del alcance de la divulgación anterior.

Condiciones Generales:

15 Los espectros de masas se realizan en sistemas LCMS utilizando ionización por electrospray. Estos pueden ser combinaciones HPLC Agilent 1100 /Espectrómetro de Masas Micromass Platform o UPLC Waters Acquity con Espectrómetro de Masas SQD. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos.

Abreviaturas:

En la sección experimental las siguientes abreviaturas se han utilizado:

RT temperatura ambiente

THF tetrahidrofurano

20 MeOH metanol

DCM diclorometano

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

LCMS cromatografía líquida-espectrometría de masas

5 HPLC cromatografía líquida de alta resolución

IPA Isopropanol

BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

SCX-2 es intercambio catiónico fuerte (por ejemplo columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)

Preparación de los compuestos finales

10 Ejemplo 1.1

4-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol

Etapa 1: 4-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-5-ilamino]-ciclohexanol

15 Una mezcla que comprende 5-bromo-3-(2-cloro-piridin-4-il)-3-H-imidazo [4,5-b] piridina (Intermedio A) (1eq, 0.323 mmol, 100 mg), BINAP (0.025 mmol, 40 mg) y Pd₂(dba)₃ (0.0125 mmol, 25mg) se suspende en dioxano bajo una atmósfera inerte de N₂ y se calienta a 85°C. En un matraz separado 4-amino-ciclohexano (2eq, 0.647 mmol, 74 mg) y terbutóxido de sodio (2.5eq, 0.809 mmol, 77 mg) se disuelven en dioxano y se calientan a 50°C, antes se adicionan a la mezcla de reacción. La mezcla combinada se calentó durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purifica por cromatografía sobre sílica eluyendo con DCM: amoníaco en MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto base que se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación; [M+H]⁺ 310.

20 Etapa 2: 4-[3-(2-furano-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b]piridin-5-ilamino]-ciclohexanol

25 A 4-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-ilamino]-ciclohexanol (1 eq, 100 mg, 0.29 mmol), ácido 3-furil borónico (1.05 eq, 0.3 mmol, 34 mg), Na₂CO₃ (2 eq, 0.58 mmol, 62 mg) en EtOH (2 ml) y H₂O (0.7 ml) bajo atmósfera inerte de N₂, se le adiciona tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.1 eq, 0.029 mmol, 21 mg). La reacción se calienta con radiación utilizando microondas a 80°C durante 2 horas. La mezcla se diluye con H₂O (5 ml) y se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre sílica eluyendo con 0-2.5% de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto base; [M+H]⁺ 375. NMR(400 MHz, MeOD): 8.53 (1H, d), 8.48 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.61-7.54 (2H, m), 6.96 (1H, s), 6.40 (1H, d), 3.78-3.67 (1H, m), 3.52-3.45 (1H, m), 2.12-2.05 (2H, m), 1.94-1.84 (2H, m) y 1.38-1.12 (4H, m)

30 Los siguientes ejemplos, a saber:

Ej. 1.2 (1SR, 2SR)-2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-,5-ilamino]-ciclohexanol,

Ej. 1.3 {(1SR, 2SR)-2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexil)-metanol,

Ej. 1.4 (1SR, 2SR)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

Ej. 1.5 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

35 Ej. 1.6 (1SR, 3SR)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-1-metil-ciclohexanol,

Ej. 1.8 (1SR, 3RS)-3-{3-[2-(4-Fluorofenil)-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexano),

Ej. 1.9 (1SR, 3SR)-3-{3-[2-(4-Fluorofenil)-piridin-4-il)-3H-imidazo [4, S-b] piridin-S-ilamino]-ciclohexanol,

Ej. 1.10 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-1-metil-ciclohexanol,

Ej. 1.14 3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-5-ilamino]-adamantan-1-ol,

Ej. 1.15 Ciclohexil-[3-(2-furano-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-5-il]-amina y

Ej. 1.16 (1SR, 3RS)-1-Metil-3-{3-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridina-4-il]-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol.

- 5 se preparan de 5-bromo-3-(2-cloro-piridin-4-il)-3-H-imidazo [4,5-b]piridina (Intermedio A) análogamente al Ejemplo 1.1 reemplazando el 4-amino-ciclohexanol con la amina apropiada en la etapa 1 y el ácido 3-furano-2-il borónico con el ácido borónico apropiado en la etapa 2.

Ejemplo 1.13

(1SR, 3RS)-3-{3-[2-(3-Metil-pirazol-1-il) piridina-4-il]-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol

10 Etapa 1: (1SR, 3SR)-3-{3-[2-(3-cloro-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-5-il aminociclohexanol

5-Bromo-3-(2-cloro-piridin-4-il)-3-H-imidazo [4,5-b] piridina (Intermedio A) (1eq, 0.323 mmol, 100 mg), BINAP (0.025 mmol, 40 mg) y Pd₂(dba)₃ (0.0125 mmol, 25 mg) se suspenden en dioxano bajo una atmósfera inerte de N₂ y se calientan a 85°C. En un matraz separado (1SR, 3SR)-3-aminociclohexanol (2eq, 0.647 mmol, 83 mg) y terbutóxido de sodio (2.5eq, 0.809 mmol, 77 mg) se disuelven en dioxano y se calientan a 50°C. Una vez a temperatura, la mezcla se adiciona a la mezcla de reacción y se calienta durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purifica por cromatografía sobre silica eluyendo con DCM: amoníaco 2M en MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto base que se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación; [M+H]⁺ 310.

15

Etapa 2: (1SR, 3SR)-3-{3-[2-(3-Metil-pirazol-1-il)piridina-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino]-ciclohexanol

20 Una mezcla que comprende 3-[3-(2-cloro-piridin-4-imidazo [4,5-b] piridina-5-il hexanol (1eq, 0.12 mmol, 40mg), 3-metilpirazol (5eq, 0.73 mmol, 50mg) y carbonato de cesio (3eq, 0.368 mmol, 119mg) en DMF (2ml) se calienta utilizando radiación de microondas a 145°C, durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se carga en un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentran *in vacuo* y el aceite resultante se purifica por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en) y las fracciones apropiadas se combinan y concentran *in vacuo* para proporcionar el compuesto base; [M+H]⁺= 390.

25 NMR (400 MHz, MeOD), 8.96 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.58-8.55 (2H, m), 7.93(1H, dd), 7.79 (1H, d), 6.65 (1h, d), 6.40 (1H, s), 4.02 (1H, ddd), 3.71 (1H, ddd), 2.42(3H, s), 2.42-2.32 (1H, m), 2.17-2.09 (1H, m), 1.97-1.91 (1H, m), 1.86-1.78 (1H, m), 1.47-1.38 (1H, m) y 1.29-1.15 (3H, m)

Los siguientes ejemplos, a saber:

30 Ej. 1.7 (1RS, 3SR)-3-{3-[2-(3-Metil-pirazol-1-il) piridina-4-il]-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

Ej. 1.11 3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

Ej. 1.12 (1SR, 3RS)-1-Metil-3-{3-(2-pirazol-1-il-piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol

y

Ej. 1.17 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b]piridin-5-ilamino]-ciclohexanol

- 35 se preparan de 5-bromo-3-(2-cloro-piridin-4-il)-3-H-imidazo[4,5-b]piridina (Intermedio A) análogamente al Ejemplo 1.13, reemplazando el (1SR, 3RS)-3-aminociclohexanol con la amina apropiada en la etapa 1 y el 3-metilpirazol con el apropiado heterociclo en la etapa 2.

Preparación de compuestos intermedios

Intermedio A

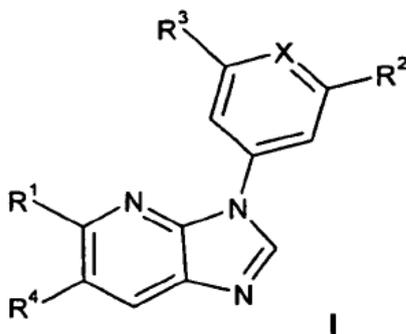
40 5-Bromo-3-(2-cloro-piridin-4-il)-3-H-imidazo[4,5-b]piridina

Etapa 1: (6-Bromo-3-nitro-piridin-2-il)-(2-cloro-piridin-4-il)-amina

- 5 2-Cloro-piridin-4-ilamina (1eq, 6.6 mmol, 850 mg) y 2,6-dibromo-3-nitro piridina (2eq, 13.2 mmol, 3.85 g) se disuelven en IPA (15 ml) y se calientan utilizando radiación de microondas a 150°C, durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le adiciona trietilamina (1 eq) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. La mayoría del solvente se elimina *in vacuo* y el residuo se diluye utilizando 6% de DCM en iso-hexano (75ml). El solvente se decantó completamente y el proceso se repite 3 veces. El sólido de color marrón resultante se disuelve en DCM y exceso amina se recupera utilizando resina SCX-2 (6 g) y se descartó. El sólido se tritura en hexano, DCM y IPA (50 ml de una mezcla 58:40:2) y el sólido de color amarillo resultante se recolecta por filtración. El sólido se disuelve en DCM y se lava con agua. La porción orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto base; [M+H]⁺ 330.
- 10 Etapa 2: 6-Bromo-N*2*-(2-cloro-piridin-4-il)-piridina-2,3-diamina
- 15 (6-Bromo-3-nitro-piridin-2-il)-(2-cloro-piridin-4-il) amina (etapa 1) (1eq, 0.303 mmol, 100 mg) se disuelve en MeOH/THF (6 ml de una mezcla 1:1) y se agita durante 5 minutos a RT. Zinc (22eq, 6.6 mmol 350mg) se adiciona y la mezcla de reacción se agita durante otros 20 minutos. Se adiciona cloruro de amonio acuoso saturado (0.8 ml) a la mezcla de reacción y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtra a través de Celite® y el filtrado se diluye con agua (10 ml) y se extrae con EtOAc (2x10 ml). Las porciones orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo* para proporcionar el compuesto base; [M+H]⁺ 300.
- Etapa 3: 5-Bromo-3-(2-cloro-piridin-4-il)-3-N-imidazo[4,5-b]piridina
- 20 6-Bromo-N*2*-(2-cloro-piridin-4-il)-piridina-2,3-diamina (etapa 2) (1eq, 1.22 mmol, 634 mg) se disuelve en EtOH (15 mL) y se trata con acetato de formamida (5eq, 6.105 mmol, 634 mg). La reacción se calienta a reflujo durante 3 horas se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con EtOAc (3x 10 ml). Las porciones orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. La purificación del residuo por cromatografía instantánea en sílica eluyendo a 5-10% de EtOAc en hexano proporciona el compuesto base; [M+H]⁺ = 310.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I,



o solvatos, hidratos o sales de este farmacéuticamente aceptables, en donde

5 X es CR^x o N;

R¹ es NR⁷R⁸;

R² se selecciona de arilo, heterociclil, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₅-C₁₀, C(O)NR⁵R⁶, halo, alcoxi C₁-C₇, alquiltio, hidroxilo, alquilcarbonilo C₁-C₇, carboxi, carbonilo, ciano y sulfonamida, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclil opcionalmente se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

R³ es H;

R⁴ es H;

R^x se selecciona de H, OH y alcoxi C₁-C₃;

15 R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente seleccionado de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y alquilo C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₈;

R⁸ se selecciona de cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo heterocíclico de 5- o 6-miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, OH y alquilo C₁-C₆ sustituido por OH o NH₂.

20 **2.** Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R² se selecciona de C(O)NR⁵R⁶, alcoxi C₁-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, halógeno, heteroarilo de 5- o 6-miembros y arilo, en donde los grupos cicloalquenilo, heteroarilo y arilo opcionalmente se sustituyen por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

25 **3.** Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde R² es heteroarilo de 5- o 6-miembros o arilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado de:

4-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

(1SR, 2SR)-2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

{(1SR, 2SR)-2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexil}-metanol,

30 (1SR, 2SR)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

(1SR, 3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,

- (1SR, 3SR)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-1-metil-ciclohexanol,
 (1SR, 3RS)-3-[3-[2-(4-Fluorofenil)-piridin-4-il]-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3SR)-3-[3-[2-(4-Fluorofenil)-piridin-4-il]-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-1-metil-ciclohexanol,
 5 3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-5-ilamino]-adamantan-1-ol, Ciclohexil-[3-(2-furano-3-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-5-il]-amina,
 (1SR, 3RS)-1-Metil-3-[3-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridina-4-il]-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3RS)-3-[3-[2-(3-Metil-pirazol-1-il) piridina-4-il]-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1RS, 3SR)-3-[3-[2-(3-Metil-pirazol-1-il) piridina-4-il]-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 10 3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol,
 (1SR, 3RS)-1-Metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-5-ilamino]-ciclohexanol y
 (1SR, 3RS)-3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b]piridin-5-ilamino]-ciclohexanol.

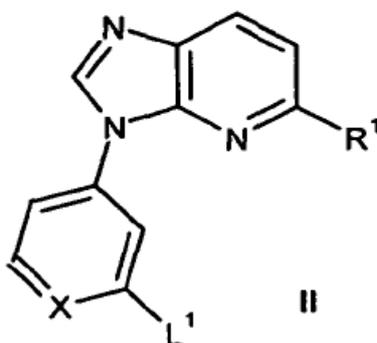
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 para utilizar como un producto farmacéutico.

- 15 6. Una composición farmacéutica incluyendo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 y uno o más excipientes, diluentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

7. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición seleccionado de hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, enfermedades musculares, cáncer y osteoporosis.

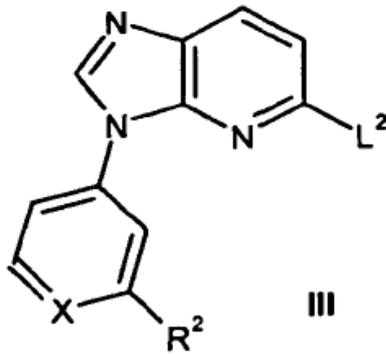
- 20 8. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la etapa de:

(a) reacción de un compuesto de Fórmula II



- 25 dónde X y R¹ son como se definen anteriormente en cualquier parte y L¹ es un grupo saliente apropiado con un compuesto R²A² dónde R² es como se define anteriormente en cualquier parte y A² es un grupo reactivo apropiado;
 o

(b) reacción de un compuesto de Fórmula III



dónde X y R² son como se definen anteriormente en cualquier parte y L² es un grupo saliente apropiado, con un compuesto que tiene la fórmula R¹A¹, dónde R¹ es como se define anteriormente en cualquier parte y A¹ es un grupo reactivo apropiado.

- 5 **9.** Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más agentes terapéuticamente activos.