

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 930**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009 E 09700452 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2231642**

54 Título: **Pirimidinas como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

11.01.2008 EP 08150194

10.06.2008 EP 08157985

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

14.02.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse, 35

4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

HUNT, PETER;

LEBLANC, CATHERINE;

PULZ, ROBERT ALEXANDER y

STIEFL, NIKOLAUS JOHANNES

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 442 930 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

Pirimidinas como inhibidores de cinasas

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

WO2004/013135 (Smithkline Beecham) describe derivados de 2-fenilpiridin-4-ilheterociclilo que son inhibidores de la ruta de señalización del factor de crecimiento transformante ("TGF")- β , en particular, la fosforilación de smad2 o smad3 por el receptor de TGF- β tipo I cinasa similar a activina ("ALK")-5, métodos para su preparación y su utilización en medicina, específicamente en el tratamiento y la prevención de un estado patológico mediado por esta ruta.

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

La presente invención se refiere a compuestos ("compuestos de la invención") seleccionados del grupo que incluye:

4-Benciloxi-6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidina,

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-{4-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanona,

4-{5-[4-(4-Isopropil-piperacin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidina,

3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-iloxi)-etil]-1H-indol,

3-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-iloxi]-etil}-1H-indol,

(4-{5-[6-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,

(4-{5-[6-Benciloxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-{5-[6-metoxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona,

(4-{5-[6-Hidroxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,

{4-[5-(6-Cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,

{4-[5-(6-Benciloxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,

{4-[5-(6-Isopropoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,

4-terc-Butil-6-{5-[4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidina,

Dimetil-((R)-1-{4-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-amina,

Dimetil-((R)-1-{3-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-amina,

(4-{5-[6-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(3-dimetilamonio-pirrolidin-1-il)-metanona,

(1-{4-[5-(6-Metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-dimetil-amina,

(4-{5-[6-Benciloxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-metanona,

4-terc-Butil-6-{5-[4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina,

y sus formas libre o de sal o de solvato.

Los compuestos de la invención que contienen un centro básico son capaces de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I incluyen las de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos 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, hidroxiácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido 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, hidroxiácidos aromáticos 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 (+)-canfor-10-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de la invención mediante procedimientos de formación de sales conocidos. Los solvatos farmacéuticamente aceptables son generalmente hidratos.

Los compuestos de la invención que contienen grupos ácidos, p. ej. carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas bien conocidas en la técnica. Sales adecuadas incluyen sales metálicas, particularmente sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas, o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina, N-metilglucamina, piperacina, trietanolamina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de la invención mediante procedimientos de formación de sales conocidos. Los compuestos de la invención que contienen grupos ácidos, p. ej. carboxilo, también pueden existir como iones híbridos con el centro de amonio cuaternario.

Los compuestos de la invención en forma libre se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, de modo convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la invención se pueden recuperar de mezclas de reacción y purificarse de modo convencional. Se pueden obtener isómeros, tales como enantiómeros, de modo convencional, p. ej. mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida asimétricamente sustituidos, p. ej. ópticamente activos, de forma correspondiente.

Muchos compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y así existen en formas isómeras ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, p. ej. como mezclas racémicas. En casos en los que existen centros asimétricos adicionales, la presente invención también abarca tanto isómeros ópticamente activos individuales como mezclas, p. ej. mezclas diastereoisómeras, de los mismos.

La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isómeras puras. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas. Puesto que los compuestos de la invención están destinados a la utilización en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% pura (los % son sobre un peso basado en peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

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

Ciertos compuestos de la invención isotópicamente marcados, por ejemplo lo que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección fáciles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida in vivo incrementada o requerimientos de dosificación reducidos, y de ahí se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato.

Los compuestos de la invención isotópicamente marcados generalmente se pueden preparar mediante técnicas convenciones conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado utilizado previamente.

- 5 Solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, p. ej. D₂O, d₆-acetona o d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, posteriormente denominados
 10 alternativamente en la presente memoria "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. Según esto, la invención también proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo para la utilización como un producto farmacéutico. Los agentes de la invención actúan como inhibidores de cinasa similar a activina ("ALK")-5. Al menos algunos agentes de la invención actúan además como inhibidores de ALK-4.

TGF-β1 es el miembro prototípico de una familia de citocinas que incluye los TGF-β, activinas, inhibinas, proteínas
 15 morfogenéticas óseas y sustancia inhibidora de los conductos de Müller, que se señalizan a través de una familia de receptores de serina/treonina cinasa transmembranarios individuales. Estos receptores se pueden dividir en dos clases, el tipo I o receptores de cinasa similar a activina (ALK) y receptores de tipo II. Los receptores de ALK se distinguen de los receptores de tipo II en que los receptores de ALK (a) carecen de la cola intracelular rica en serina/treonina, (b) poseen dominios de serina/treonina cinasa que son muy homólogos entre receptores de tipo I y (c) comparten un motivo de secuencia común denominado el dominio de GS, que consiste en una región rica en
 20 residuos de glicina y serina. El dominio de GS está en el extremo aminoterminal del dominio de cinasa intracelular y es crítico para la activación por el receptor de tipo II. Varios estudios han mostrado que la señalización de TGF-β requiere los receptores tanto de ALK como de tipo II. Específicamente, el receptor de tipo II fosforila el dominio de GS del receptor de tipo I para TGF-β, ALK5, en presencia de TGF-β. La ALK5, a su vez, fosforila las proteínas citoplásmicas Smad2 y Smad3 en dos serinas carboxiterminales. Las proteínas Smad fosforiladas se translocan al núcleo y activan genes que contribuyen a la producción de matriz extracelular. Por lo tanto, los compuestos
 25 preferidos de esta invención son selectivos ya que inhiben el receptor de tipo I.

Las activinas transducen señales de un modo similar al TGF-β. Las activinas se unen a serina/treonina cinasa, el
 receptor de tipo II de activina (ActRIIB), y el receptor de tipo II activado II hiperfosforila residuos de serina/treonina en la región de GS de la ALK4. La ALK4 activada fosforila a su vez Smad2 y Smad3. La formación consiguiente de un
 30 complejo de hetero-Smad con Smad4 da como resultado la regulación inducida por activina de la transcripción génica.

La activación del eje del TGF-β1 y la expansión de la matriz extracelular son factores contribuyentes tempranos y
 persistentes del desarrollo y el avance de la enfermedad renal y la enfermedad vascular crónicas. Border W.A. y
 cols., N. Engl. J. Med., 1994; 331 (19), 1286-92. Además, el TGF-β1 representa un papel en la formación de
 35 fibronectina y el inhibidor del activador del plasminógeno 1, componentes de los depósitos escleróticos, a través de la acción de la fosforilación de Smad3 por el receptor de TGF-β1 ALK5. Zhang Y. y cols., Nature, 1998; 394(6696), 909-13; Usui T. y cols., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998; 39(11), 1981-9.

La fibrosis progresiva en el riñón y el sistema cardiovascular es una causa principal de sufrimiento y muerte y un
 importante factor contribuyente al coste del sistema sanitario. El TGF-β1 se ha relacionado con muchos trastornos
 40 fibróticos renales. Border W.A. y cols., N. Engl. J. Med., 1994; 331 (19), 1286-92. El TGF-β1 está elevado en la glomerulonefritis aguda y crónica Yoshioka K. y cols., Lab. Invest., 1993; 68 (2), 154-63, la nefropatía diabética Yamamoto, T. y cols., 1993, PNAS 90, 1814-1818., el rechazo de aloinjertos, la nefropatía por VIH y la nefropatía inducida por angiotensina Border W.A. y cols., N. Engl. 5 J. Med., 1994; 331 (19), 1286-92. En estas enfermedades los niveles de expresión de TGF-β1 coinciden con la producción de matriz extracelular. Tres líneas de evidencia sugieren una relación causal entre el TGF-β1 y la producción de matriz. En primer lugar, los glomerulos normales,
 45 las células mesangiales y las células no renales pueden ser inducidos a producir proteína de matriz extracelular e inhibir la actividad de proteasas por TGF-β1 exógeno in vitro. En segundo lugar, los anticuerpos neutralizadores contra TGF-β1 pueden evitar la acumulación de matriz extracelular en ratas nefríticas. En tercer lugar, ratones transgénicos para TGF-β1 o la transfección in vivo del gen de TGF-β1 en riñones de ratas normales daban como resultado el desarrollo rápido de glomeruloesclerosis. Kopp J.B. y cols., Lab. Invest., 1996; 74 (6), 991 1003. Así, la
 50 inhibición de la actividad de TGF-β1 está indicada como una intervención terapéutica en la enfermedad renal crónica.

El TGF-β1 y sus receptores están incrementados en vasos sanguíneos lesionados y están indicados en la formación
 de la neointima después de la angioplastia con globo Saltis J. y cols., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23 (3),
 193-200. Además, el TGF-β1 es un potente estimulador de la migración de células de los músculos lisos ("SMC") in
 55 vitro y la migración de SMC en la pared arterial es un factor contribuyente en la patogénesis de la aterosclerosis y la reestenosis. Además, en el análisis multifactorial de los productos celulares endoteliales frente al colesterol total, el receptor de TGF-β ALK5 se correlacionaba con el colesterol total (P < 0,001) Blann A.D. y cols., Atherosclerosis, 1996; 120 (1-2), 221-6. Por otra parte, las SMC derivadas de lesiones ateroscleróticas humanas tienen una relación

incrementada de receptores de tipo II de ALK5/TGF- β .

Debido a que el TGF- β 1 se sobreexpresa en lesiones vasculares fibroproliferativas, las células variantes para receptor-I se dejarían crecer de un modo lento pero descontrolado, mientras se sobreproducen componentes de la matriz extracelular McCaffrey T.A. y cols., Jr., J. Clin. Invest., 1995; 96(6), 2667-75. El TGF- β 1 se inmunolocalizaba en macrófagos no espumosos en lesiones ateroscleróticas en las que se produce síntesis activa de la matriz, sugiriendo que los macrófagos no espumosos pueden participar en la modulación de la expresión génica de la matriz en la remodelación aterosclerótica a través de un mecanismo dependiente de TGF- β . Por lo tanto, inhibir la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 también está indicado en la aterosclerosis y la reestenosis.

La fibrosis hepática es el resultado de una respuesta de curación de heridas desequilibrada para un daño hepático crónico activado por un número de agentes, tales como virus de la hepatitis B y hepatitis C, alcohol o fármacos, y enfermedades autoinmunes. Finalmente, la fibrosis hepática podría conducir a cirrosis y cáncer de hígado potencialmente mortales (véase el artículo revisado de Gressner y cols. (2006) J. Cell. Mol. Med. 2006, 10(1): 76-99).

Se sabe que varias rutas de señalización celular son alteradas durante el daño hepático crónico. Está bien documentado que la señalización de TGF β , sus receptores y proteínas de señalización de Smad asociadas están presentes en tipos de células implicados en la fibrogénesis. Se ha encontrado que los niveles en circulación de TGF β se elevan en un número de modelos animales de enfermedades fibróticas incluyendo la fibrosis hepática. Ratones transgénicos con sobreexpresión de TGF β 1 desarrollan fibrosis en múltiples órganos, incluyendo el hígado, el riñón, los pulmones y el corazón. Es evidente que una señalización de TGF β elevada está implicada en todos los tipos de enfermedades fibróticas incluyendo la fibrosis hepática. Esta noción se ha validado adicionalmente en varios estudios utilizando inhibidores de TGF β en modelos de fibrosis. El TGF β media su señal uniéndose a dos receptores de ser/thr cinasa, TGF β RII y ALK5. Expresar un TGF β RII negativo dominante mostraba efectos beneficiosos en un modelo en ratas de fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina (véase Qi y cols. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 2345-9 y Nakamura y cols. (2000) Hepatology 32: 247-55). Inhibir la expresión de TGF β utilizando un enfoque antisentido también reducía la fibrosis hepática inducida por ligación de los conductos biliares (véase Arias y cols. (2003) BMC Gastroenterol. 3: 29). Recientemente, un inhibidor de molécula pequeña de ALK5, GW6604, cuando se aportaba terapéuticamente a una rata, tenía un efecto significativo en el tratamiento de la fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina. Es bastante notable que GW6604 prevenía 40% de la tasa de muerte e inhibía la deposición de la matriz extracelular en 60%, una medida clave para la fibrosis. De forma importante, no se apreciaban efectos secundarios obvios durante el tratamiento de 3 semanas con GW6604 (véase De Gouville y cols. (2005) Br. J. Pharmacol. 145: 166-77). En conjunto estos estudios sugieren que inhibir la señalización de TGF β podía ser un tratamiento eficaz para enfermedades fibróticas hepáticas.

El TGF- β 1 también está indicado en la reparación de heridas. Neutralizar 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 para reparar la función después de una lesión limitando la formación de cicatrices excesiva durante el proceso de curación. Por ejemplo, neutralizar anticuerpos para TGF- β 1 y TGF- β 2 reducía la formación de cicatrices y mejoraba la citoarquitectura de la neodermis reduciendo el número de monocitos y macrófagos así como disminuyendo la deposición de fibronectina y colágeno dérmicos en ratas Shah M., J. Cell. Sci., 1995, 108, 985-1002. Además, los anticuerpos para TGF- β también mejoran la curación de heridas corneales en conejos Moller-Pedersen T., Curr. Eye Res., 1998, 17, 736-747, y aceleran la curación de heridas de úlceras gástricas en la rata, Ernst H., Gut, 1996, 39, 172-175. Estos datos sugieren intensamente que limitar la actividad de TGF- β sería beneficioso en muchos tejidos y sugieren que cualquier enfermedad con elevación crónica de TGF- β se beneficiaría inhibiendo las rutas de señalización de Smad2 y Smad3.

El TGF- β también está implicado en las adhesiones peritoneales Sand G.M. y cols., Wound Repair Regeneration, Nov-Dic 1999, 7 (6), 504-510. Por lo tanto, los inhibidores de ALK5 serían beneficiosos para prevenir adhesiones peritoneales y subdérmicas después de procedimientos quirúrgicos.

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

La señalización de TGF- β también está implicada en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar (véase Morrell NW y cols., 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. 14 Ag. 2001; 104 (7) : 790-5 y Bhatt N y cols., Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis, Curr Opin Pharmacol. 28 Abr. 2006).

Los niveles de TGF- β 1 se incrementan en modelos animales de hipertensión pulmonar (Mata-Greenwood E y cols.,

Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* Jul. 2003; 285 (1) : L209-21). Otros estudios han sugerido que TGF-β1 derivado de células endoteliales pulmonares puede estimular el crecimiento de células de músculos lisos vasculares pulmonares que pueden subyacer a la muscularización aumentada observada en la vasculatura pulmonar de individuos con hipertensión pulmonar (Sakao S y cols., Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 14 Abr 2006). Por lo tanto, inhibir la acción de TGF-β1 sobre ALK5 está indicado como una intervención terapéutica en la hipertensión pulmonar.

Adicionalmente, la señalización de TGF-β regulada por dys se ha relacionado con el desarrollo de la fibrosis pulmonar idiopática. La activación de ALK5 da como resultado la activación de Smad3 y la modulación aguas abajo de la expresión de genes implicados en el proceso fibrótico tales como el inhibidor del activador del plasminógeno 1, el procolágeno 3A1 y el factor de crecimiento de tejido conectivo. Se ha demostrado que los niveles de TGF-β1 y sus mediadores profibróticos aguas abajo están regulados al alza en lavado broncoalveolar tomado de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Hiwatari N y cols., Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients, *Tohoku J. Exp. Med.* Feb 1997; 181 (2) : 285-95) y en modelos animales de fibrosis pulmonar idiopática (Westergren-Thorsson G y cols., Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats, *J. Clin. Invest. Ag.* 1993; 92 (2) : 632-7).

La sobreexpresión transitoria de TGF-β1 activo en pulmones murinos, utilizando transferencia génica mediada por vectores adenovirales, daba como resultado fibrosis pulmonar progresiva en ratones naturales, mientras que no se observaba fibrosis en los pulmones de ratones inactivados para Smad3 hasta 28 días después de la estimulación con TGF-β1 (Khalil N y cols., 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.* Abr.-May. 2002; 28 (3) : 233-50. Así, la inhibición de la activación con TGF-β1 de ALK5 también está indicada para la fibrosis pulmonar.

El TGF-β1 también puede estar implicado en tumores y de ahí que los agentes de la invención puedan ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer gástrico, angiogénesis, metástasis, tumores, p. ej. en el tratamiento y/o la prevención del avance de tumores.

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

Por lo tanto, resulta que la inhibición de la fosforilación con ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3 por los compuestos de la presente invención puede ser útil para tratar y prevenir trastornos que implican estas rutas de señalización.

La señalización de activina también está implicada en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar. Por ejemplo, la expresión de activina A en muestras de pulmón procedentes de pacientes con fibrosis pulmonar intersticial demostraba una fuerte expresión de activina A en epitelio metaplástico, células del músculo liso hiperplásticas, células desescamadas y macrófagos alveolares. Las arterias pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar primaria o secundaria mostraban abundante activina A inmunorreactiva en células de los músculos lisos. 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 y cols., Expression of immunoreactive activin A protein in remodeling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis, *Am. J. Pathol.* 1996 Mar; 148 (3) : 707-13). Un incremento en los fibroblastos y el tejido conectivo asociado es una característica de la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que la activina A modula la actividad de fibroblastos pulmonares humanos (HFL1), particularmente con respecto a la proliferación y su diferenciación en miofibroblastos, así, la activina A tiene efectos potenciales sobre la proliferación del fibroblasto pulmonar y su diferenciación en miofibroblasto, y puede contribuir a la remodelación estructural observada en la fibrosis y la hipertensión pulmonares (Ohga E y cols., 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 estimulación con bleomicina en ratas da como resultado la expresión regulada al alza de activina A en macrófagos infiltrados en el pulmón, y se detectó en fibroblastos acumulados en la zona fibrótica. La administración de folistatina, un antagonista de la señalización de activina, a ratas tratadas con bleomicina reducía significativamente el número de macrófagos y neutrófilos en lavado broncoalveolar y reducía el contenido de proteína. La folistatina reducía notablemente el número de células infiltrantes, mejoraba la destrucción de la arquitectura pulmonar y atenuaba la fibrosis pulmonar (Aoki F y cols., Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005 Sep. 15; 172 (6) : 713-20).

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

Se ha demostrado recientemente que la reducción de la señalización de TGF- β , a través de su efector Smad3, mejora las propiedades mecánicas y la concentración de minerales de la matriz ósea, así como la masa ósea, permitiendo que el hueso resista mejor una fractura. Estos resultados sugieren que la reducción de la señalización de TGF- β se podría considerar como un objetivo terapéutico para tratar trastornos óseos. (Balooch G y cols. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 27 Dic. 2005; 102 (52) : 18813-8). Así, la inhibición de la activación por TGF- β 1 de ALK5 también está indicada para incrementar la densidad mineral, la resistencia y el contenido de hueso y se puede utilizar para tratar una amplia variedad de afecciones, incluyendo, por ejemplo, osteopenia, osteoporosis, fracturas y otros trastornos en los que la densidad mineral ósea es un distintivo de la enfermedad.

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

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

Enfermedades o afecciones mediadas por la inhibición de ALK-5 o la inhibición de ALK-4 incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis por lupus, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal resultante de complicaciones de exposición a fármacos, nefropatía asociada a VIH, necropatía por trasplante, fibrosis hepática debida a todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca posterior al infarto, fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, reestenosis, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización corneal, vitreoretinopatía proliferativa, formación de cicatrices o queloides excesiva o hipertrófica en la dermis que se produce durante la curación de heridas resultante de trauma o heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, escleroderma, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, úlceras, función neurológica deteriorada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumorales, fibrosis inducida por radiación, trombosis, y afecciones óseas tales como osteopenia y osteoporosis, que están asociadas con un agotamiento o una reabsorción de calcio incrementados o en las que es deseable la estimulación de la formación de huesos y la fijación de calcio en el hueso.

Enfermedades o afecciones mediadas por la inhibición de ALK-5 incluyen en particular enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, fallo cardíaco congestivo, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, úlceras (incluyendo úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas y úlceras duodenales), trastornos oculares, heridas corneales, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adhesión peritoneal y subdérmica, cualquier enfermedad en la que la fibrosis sea un componente principal, incluyendo, pero no limitada 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 alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anormal, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

Enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo de génesis incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica). Se entiende además que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, p. ej. de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiban síntomas de sibilación y diagnosticados o diagnosticables como "niños sibilantes", una categoría de pacientes establecida de importancia médica principal y ahora identificada a menudo como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Por comodidad, esta afección asmática particular se denomina "síndrome del niño sibilante".)

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará por la frecuencia o gravedad reducidas de ataque sintomático, p. ej. de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad de las vías respiratorias mejorada. Se puede evidenciar además por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para o destinada a restringir o suprimir un ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo antiinflamatoria (p. ej. corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente en particular en sujetos tendentes a la "crisis matinal" ("morning dipping"). La "crisis matinal" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, p. ej. entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir en un momento normalmente sustancialmente alejado de cualquier terapia sintomática para el asma previamente administrada.

Otras enfermedades y afecciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen síndrome de dificultad respiratoria del adulto/agudo (ARDS), enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias obstructiva crónica (COPD o COAD), incluyendo bronquitis crónica, o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de las vías respiratorias consecuyente a otra terapia farmacológica, en particular otra terapia farmacológica inhalada. La invención también es aplicable al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, p. ej., bronquitis aguda, araquídica, catarral, pseudomembranosa, crónica o fitoide. Enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias adicionales a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente laboral, de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la repetida inhalación de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

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

La hipertensión pulmonar que se va a tratar según la invención incluye hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión pulmonar arterial (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional de clases 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 mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, colagenopatía vascular, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada durante el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, drepanocitosis, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomas capilar pulmonar.

La hipertensión pulmonar que se va a tratar según la invención es lo más particularmente hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada durante el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal y displasia alveolar-capilar, pero especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La fibrosis pulmonar incluye en particular fibrosis pulmonar idiopática.

Los compuestos de la presente también se pueden utilizar para tratar enfermedades musculares incluyendo atrofas musculares (p. ej. inactividad), distrofias musculares (p. ej. distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cintura-extremidades, distrofia facioescapulohumeral), sarcopenia y caquexia.

El tratamiento de enfermedades musculares tales como atrofas y distrofias musculares es una necesidad médica no cumplida en mucho tiempo. Existen solo unos pocos compuestos aprobados para la utilización en diversos trastornos musculares, principalmente en el área de la consunción muscular o caquexia inducidas por cáncer o debidas a VIH, y unos pocos fármacos más se utilizan extraoficialmente para estas indicaciones. Además, la mayoría de estos fármacos solo se dirige a la pérdida de peso y no afecta específicamente al crecimiento y la función musculares. Por lo tanto, existe una necesidad de terapias eficaces para tratar deterioros funcionales asociados con enfermedades musculares relacionadas con la caquexia (p. ej. en el cáncer, VIH y COPD), atrofia por inactividad, sarcopenia y distrofia.

La miostatina, un miembro de la familia de factores de crecimiento transformantes β (TGF β), es un regulador negativo clave de la masa de los músculos esqueléticos. En ganado vacuno con doble musculatura y en un cuerpo humano con hipertrofia de los músculos esqueléticos, se detectaron diferentes mutaciones en el gen de la miostatina (McPherron y cols. (1997) Nature 387: 83-90; Schuelke y cols. (2004) N. Eng. J. Med. 350: 2682-2688). El

importante papel de la miostatina en el crecimiento y los trastornos de los músculos esqueléticos se confirmaba en una amplia variedad de estudios in vivo e in vitro. Por ejemplo, la sobreexpresión específica para los músculos de miostatina en ratones provoca pérdida de masa muscular (Reisz-Porszasz y cols. (2003) *AJP-Endo*. 285: 876-888), mientras que los ratones con inactivación completa de miostatina tienen una masa de músculos esqueléticos incrementada y grasa corporal reducida (Lin y cols. (2002) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 291: 701-706). Según esto, la administración sistémica de miostatina induce caquexia (Zimmers y cols. (2002) *Science* 296: 1486-1488), mientras que la inhibición de miostatina mediante, por ejemplo, el anticuerpo neutralizador de miostatina JA16 incrementa la masa y la resistencia musculares en ratones naturales y mdx distróficos (Bogdanovich y cols. (2002) *Nature* 420: 418-421.2002; Wagner y cols. (2002) *Ann. Neurol.* 52: 832-836; Wolfman y cols. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100 (26) : 15842-15846). Además, se han observado niveles de miostatina elevados en atrofas musculares tanto experimentales como clínicas, tal como en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer o cirrosis hepática así como en la sarcopenia de la vejez y bajo tratamiento con glucocorticoides (Ma y cols. (2003) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E363-371; Gonzales-Cadavid y cols. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 14938-14943; véase también Reisz-Porszasz y cols. (2003) *AJP-Endo*. 285: 876-888 y Jespersen y cols. (2006) *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 16: 74-82). Estos hallazgos muestran el alto potencial de los inhibidores de miostatina como tratamientos para atrofas y distrofas musculares.

El modo de acción de la miostatina todavía está bajo investigación. Está relativamente bien establecido que la miostatina se señala a través de Smad2/3 (Lee S. J. (2004) *Ann. Rev. Dev. Biol.* 20: 61-86). Por otra parte, se ha observado que la miostatina actúa a través de receptores de activina tipo IIb y cinasa similar al receptor de activina (ALK) en adipocitos (Rebbarpragada y cols. (2003) *Mol. Cell. Biol.* 23: 7230-7242). Sin embargo, no se describen hallazgos respectivos en células de músculos esqueléticos. Se cree que la miostatina inhibe la diferenciación y provoca atrofia a través de señalización de ALK. Por otra parte, la inhibición de la señalización de ALK promueve la diferenciación de skMC y provoca hipertrofia de skMC.

La osteoporosis es un trastorno esquelético sistémico caracterizado por una masa ósea baja y un deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con un incremento consiguiente en la fragilidad de los huesos y la propensión a fracturas. El síndrome osteoporótico tiene múltiples facetas, que abarcan trastornos primarios tales como osteoporosis posmenopáusica o relacionada con la edad, y afecciones secundarias que acompañan a estados patológicos o medicaciones. Las propiedades mecánicas y la composición de la matriz ósea, junto con la masa y la arquitectura óseas, son factores determinantes críticos de la capacidad del hueso para resistir una fractura.

Así, en un aspecto adicional la invención incluye un método para prevenir o tratar afecciones óseas que están asociadas con un agotamiento o una reabsorción de calcio incrementados o en las que es deseable la estimulación de la formación de hueso y la fijación de calcio en el hueso, en el que una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según se define anteriormente, o un éster farmacéuticamente aceptable y escindible, o una sal de adición de ácido del mismo se administra a un paciente que necesite tal tratamiento.

En un aspecto adicional más la invención incluye una composición farmacéutica para prevenir o tratar afecciones óseas que están asociadas con un agotamiento o una reabsorción de calcio incrementados o en las que es deseable la estimulación de la formación de hueso y la fijación de calcio en el hueso, que comprende un compuesto de fórmula I, según se define anteriormente, o un éster farmacéuticamente aceptable y escindible, o una sal de adición de ácido del mismo, mezclado con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

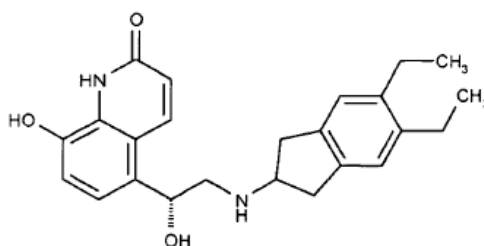
Los compuestos de los Ejemplos posteriores de la presente memoria tienen generalmente valores de IC₅₀ por debajo de 2 µM, y principalmente por debajo de 1 µM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 3, 6, 8 y 11 tienen valores de IC₅₀ de 0,335, 0,592, 0,261, 0,265 y 0,024 µM, respectivamente.

La actividad como cinasa de ALK5 se determina midiendo la incorporación de fosfato radiomarcado [³³P] en el sustrato genérico caseína. El dominio de cinasa de ALK5 humana (aminoácidos 200-503) está fusionado a una etiqueta de histidina N-terminal. La actividad como cinasa de ALK5 se convierte en constitutiva a través de una mutación puntual en el aminoácido 204 (modificación de treonina en aspartato, ALK5 T204D) y la construcción de cinasa se manipula para expresarse a partir de una construcción de expresión de baculovirus en células de insecto. La proteína ALK5 T204D etiquetada con histidina, expresada recombinantemente, purificada se disuelve a 5,4 mg/ml en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, DTT 5 mM. La ALK5 T204D se disuelve hasta 2,5 µg/ml en tampón de ensayo (Tampón de ensayo: Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM) el día de la utilización.

Los compuestos de prueba y los compuestos de referencia se disuelven en tampón de ensayo sin DTT que contiene DMSO al 5% (v/v). Soluciones de reserva de los compuestos de prueba y de referencia se diluyen en tampón de ensayo con DTT (1,25 mM) que contiene DMSO al 4,5% (v/v). Se añaden 10 µl de compuesto de prueba o de referencia a los pocillos apropiados de una placa de 96 pocillos con fondo en U. La actividad enzimática total se determina midiendo la actividad de ALK5 T204D en ausencia de compuestos de referencia inhibidores de cinasa ALK5. La unión no específica (NSB) se determina midiendo la actividad de ALK5 T204D en presencia de compuestos de referencia inhibidores de cinasa ALK5. Se añaden 10 µl de solución de reserva de caseína desfosforilada (la caseína desfosforilada se disuelve en ddH₂O en 20 mg/ml) por pocillo (200 µg/concentración de

ensayo final del pocillo). Se añaden 20 µl de ALK5 T204D (solución de 2,5 µg/ml) por pocillo (50 ng/concentración de ensayo final del pocillo). Se deja que las placas se incuben a temperatura ambiente durante 10 minutos.

- Se añaden al pocillo 10 µl de mezcla de ATP para iniciar la reacción ($[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 0,66 nM /ATP no marcado 1 µM/ concentración de ensayo final del pocillo). La mezcla de ATP se prepara como sigue, ATP no marcado (3 mM) se disuelve en ddH₂O y el pH se ajusta hasta 7,4. La concentración de reserva de $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ es 10 µCi/µl. El volumen apropiado de $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ se añade a solución de ATP no marcado de modo que la concentración de ensayo final por pocillo sea 0,1 µCi. Después de la adición de mezcla de ATP, las placas se incuban a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción de cinasa se termina mediante la adición de 50 µl de tampón de parada (Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, EDTA 10 mM).
- Se transfieren 75 µl/pocillo desde la placa de reacción hasta una placa Multiscreen-IP (las placas MultiScreen-IP se preparan añadiendo 50 µl de etanol al 70% (v/v) por pocillo e incubando durante 5 minutos a temperatura ambiente). El etanol se retira mediante aspiración a través de una unidad de tubería de vacío MultiScreen HTS (Millipore, N° cat.: MSMHT500). Las placas se lavan dos veces añadiendo 200 µl/pocillo de ddH₂O). La placa MultiScreen-IP se incubaba a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir la unión de caseína a la placa. Las placas MultiScreen-IP se lavan tres veces añadiendo 200 µl/pocillo de solución de ácido fosfórico 100 mM y la junta elástica se retira cuidadosamente del reverso de la placa MultiScreen-IP y la placa se seca en el horno durante 30 minutos. La placa MultiScreen-IP se sella por la parte posterior, se añaden 50 µl de Microscint™20, a continuación las placas se sellan por la parte superior y la caseína radiomarcada se detecta y se cuantifica en un lector de placas TopCount™ utilizando el protocolo de centelleo para ³³P.
- Los agentes de la invención también son útiles como coagentes terapéuticos para la utilización en combinación con otras sustancias farmacológicas tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, decongestivas o antitusivas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente en la presente memoria, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con una o más de otras sustancias farmacológicas en una composición farmacéutica fija o se puede administrar separadamente, anteriormente, simultáneamente con o después de la otra sustancia o sustancias farmacológicas.
- Tales fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida o mometasona, o los esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879 o WO 02/00679 (especialmente los de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), y agonistas no esteroideos o esteroideos tales como los descritos en WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/104195 y WO 04/05229; antagonistas de LTB₄ tales como BIL 284, CP-195543, DPC11870, etanolamida de LTB₄, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247 y SC-53228, y los descritos en US 5451700 y WO 04/108720; antagonistas de LTD₄ tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, acolato, SR2640, Wy-48, 252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; agonistas de receptores de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-fenil-etoxi)-propil]-sulfonil]etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (siendo el hidrocloreuro Viozan®-Astra-Zeneca); inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID (TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) y GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), y los descritos en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/00814, WO 04/00839 and WO 04/05258 (Merck), WO 04/18450, WO 04/18451, WO 04/18457, WO 04/18465, WO 04/18431, WO 04/18449, WO 04/18450, WO 04/18451, WO 04/18457, WO 04/18465, WO 04/019944, WO 04/19945, WO 04/45607, WO 04/37805, WO 04/63197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05/12252, WO 05/12253, WO 05/13995, WO 05/30212, WO 05/30725, WO 05/87744, WO 05/87745, WO 05/87749 y WO 05/90345; 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 03/86408, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 y WO 04/46083; y antagonistas de A_{2b} tales como los descritos en WO 02/42298 y WO 03/42214.
- Tales fármacos broncodilatadores incluyen agonistas de adrenorreceptores β-2. Agonistas de adrenorreceptores β-2 adecuados incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol y, especialmente, formoterol, carmoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de WO 00/75114, documento que se incorpora en la presente memoria mediante referencia, preferiblemente compuestos de sus Ejemplos, especialmente un compuesto de fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de WO 04/16601, y también 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 2005/215590, 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.

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

Fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen agonistas de adrenorreceptores β -2/antagonistas muscarínicos dobles tales como los divulgados en US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Sustancias farmacológicas antihistamínicas/antialérgicas adecuadas incluyen acetaminofeno, activastina, astemizol, azelastina, bamipina, hidroclicloruro de cetirizina, cexclorfeniramina, clorfenoxamina, fumarato de clemastina, desloratidina, dimenhidrinato, dimetindeno, difenhidramina, doxilamina, ebastina, emedastina, epinastina, hidroclicloruro de fexofenadina, ketotifeno, levocabastina, loratidina, meclizina, mizolastina, feniramina, prometacina y tefenadina, así como las divulgadas en JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841 (incluyendo cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables que pueda existir).

Según una realización adicional de la invención, los agentes de la invención se pueden emplear como auxiliar o adyuvante de otra terapia, p. ej. a una terapia que utiliza un inhibidor de la reabsorción ósea, por ejemplo como en la terapia de la osteoporosis, en particular una terapia que emplea calcio, una ealeitonina o un análogo o derivado de la misma, p. ej. calcitonina de salmón, anguila o ser humano, una hormona esteroidea, p. ej. un estrógeno, un agonista parcial de estrógeno o una combinación de estrógeno-gestágeno, un SERM (modulador de receptor de estrógeno selectivo), p. ej. raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolone (Livial A), vitamina D o un análogo de la misma o PTH, un fragmento de PTH o un derivado de PTH, p. ej. PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ o PTS 893.

Según lo precedente, la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, que lo necesite un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe anteriormente en la presente memoria. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe anteriormente en la presente memoria, para la utilización en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada, p. ej. oralmente, por ejemplo en la forma de un comprimido o una cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de la psoriasis; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de la fiebre del heno; o, preferiblemente, mediante inhalación, particularmente en el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias. En particular, los agentes de la invención se pueden aportar como una formulación inhalable para el tratamiento de COPD y asma.

5 En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o en la forma de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la especialidad galénica. Así, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica puede tomar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de aporte transdérmico, p. ej. parches. Las composiciones para inhalación puede comprender un aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

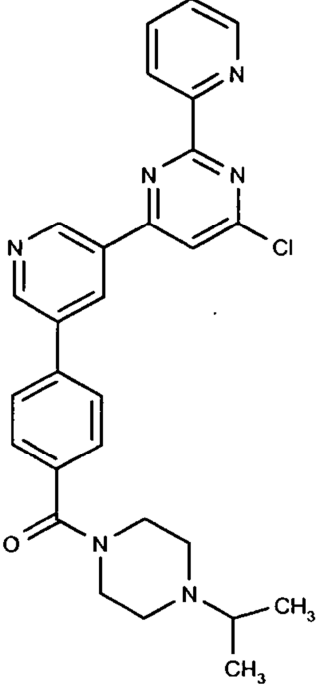
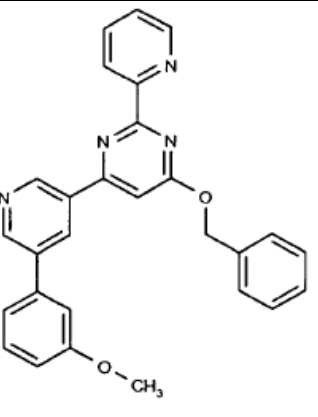
10 Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial para aerosol provisto de una válvula adaptada para aportar una dosis medida, tal como de 10 a 100 μ l, p. ej. de 25 a 50 μ l, de la composición, es decir un dispositivo conocidos como un inhalador de dosis medida. Tales viales para aerosol adecuados y procedimientos para contener dentro de ellos composiciones en aerosol bajo presión son muy conocidos por los expertos en la especialidad de la terapia por inhalación. Por ejemplo, una composición en aerosol se puede administrar a partir de un bote revestido, por ejemplo como el descrito en EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa, orgánica o acuosa/orgánica nebulizable, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, comúnmente de 1 a 10 ml, de la dispersión; o un nebulizador de mano, a veces denominado un inhalador de bruma suave o de pulverización suave, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm, EE. UU.) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho menores, p. ej. de 10 a 100 μ l, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma en partículas finamente divididas, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para aportar polvo seco desde una cápsula o ampolla que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco de múltiples dosis (MDPI) adaptado para aportar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por accionamiento. La composición en polvo seco contiene preferiblemente un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del comportamiento del producto debido a la humedad, p. ej. estearato magnésico. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco adecuados incluyen dispositivos divulgados en US 3991761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042, WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER™) y WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER™).

35 La invención también incluye (A) un compuesto de fórmula I según se describe anteriormente en la presente memoria en forma libre, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende tal compuesto en forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende tal compuesto en forma inhalable asociado con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene tal compuesto en forma inhalable.

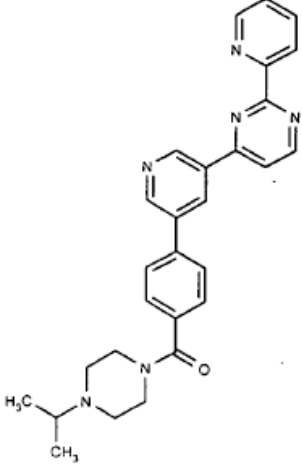
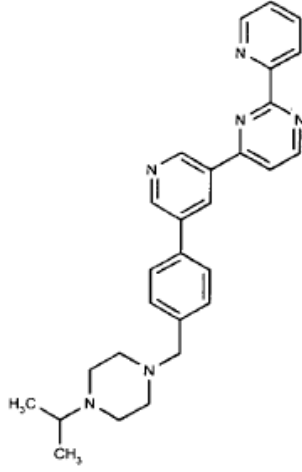
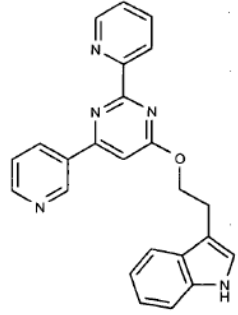
40 Las dosificaciones de los agentes de la invención empleadas al poner en práctica la presente invención, por supuesto, vararán dependiendo, por ejemplo, de la afección particular que se ha de tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0,0001 a 30 mg/kg, típicamente de 0,01 a 10 mg por paciente, mientras que para la administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,01 a 100 mg/kg.

EJEMPLOS

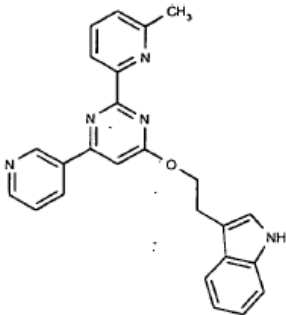
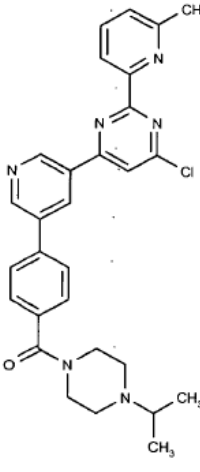
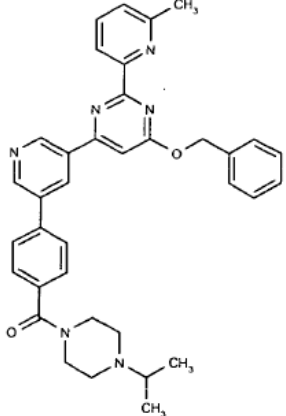
TABLA 1

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
1	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)c3ccc(cc3)c4ccncc4c5cnc(Cl)c5c6ccncc6</chem>	499/501
2	 <chem>COc1ccc(cc1)c2cnc(Oc3ccccc3)c2c4ccncc4c5ccncc5</chem>	447

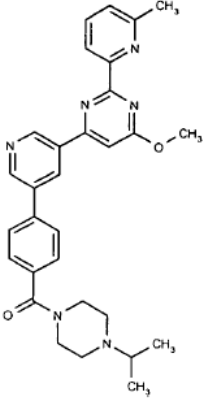
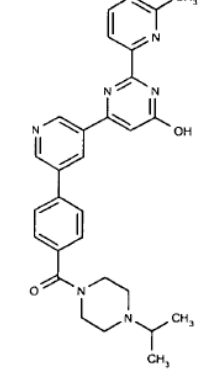
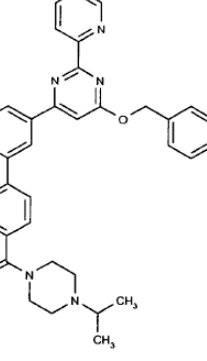
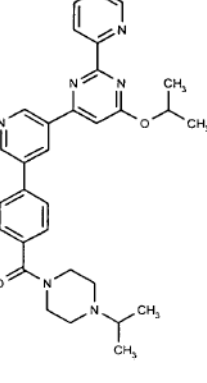
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
3	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)c3ccncc3c4ccncc4c5ccccc5n6</chem>	465
4	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)c3ccncc3c4ccncc4c5ccccc5n6</chem>	451
5	 <chem>c1ccc2c(c1)c[nH]2Oc3nc4ccncc4nc3c5ccncc5</chem>	394

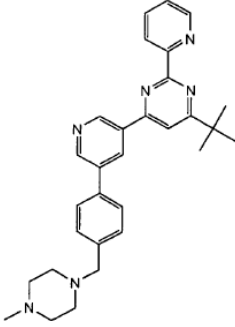
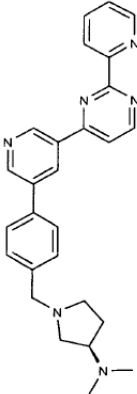
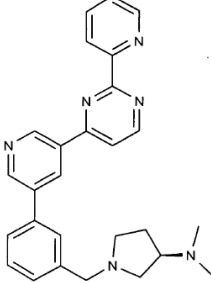
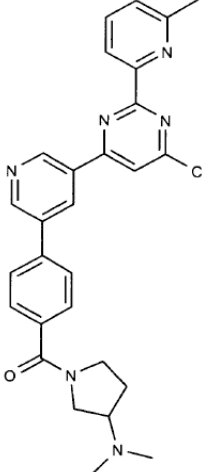
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
6		408
7		513/515
8		585

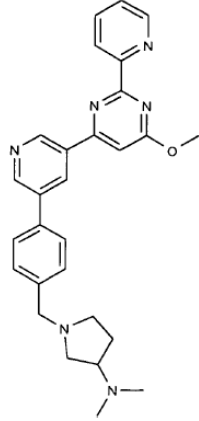
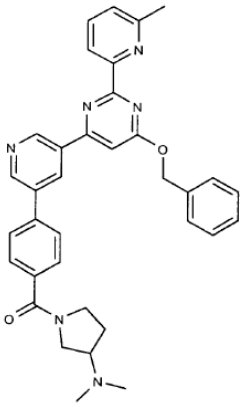
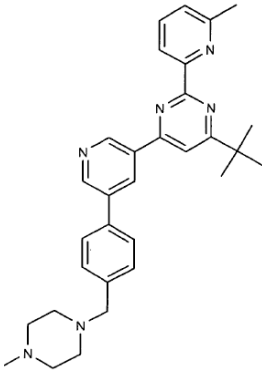
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
9	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)N2CCN(C)CC2)cc1-c1ccc(N2C=NC(OC)=N2-c3ccc(C)cn3)cc1</chem>	509
10	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)N2CCN(C)CC2)cc1-c1ccc(N2C=NC(O)=N2-c3ccc(C)cn3)cc1</chem>	495
11	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)N2CCN(C)CC2)cc1-c1ccc(N2C=NC(OCC3=CC=CC=C3)=N2-c3ccc(C)cn3)cc1</chem>	571
12	 <chem>CC(C)OC1=NC2=C(N1)N=CN2-c3ccc(C)cn3-c4ccc(NC(=O)N5CCN(C)CC5)cc4</chem>	523

(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
13		479
14		437
15		437
16		499

(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
17		467
18		571
19		493

Condiciones Generales:

Los espectros de masas se desarrollan en sistemas de LCMS utilizando ionización por electropulverización. Son combinaciones bien de HPLC Agilent 1100/espectrómetro de masas Micromass Platform o bien de UPLC Acquity de Waters con espectrómetro de masas SQD. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.

¹H-NMR: Desarrollada bien en un espectrómetro Bruker Ultrashield™ 400 (400 MHz) o bien se desarrolla en espectrómetros de NMR Bruker AVANCE 400 utilizando ICON-NMR. Los espectros se miden a 298K y se mencionan utilizando el pico de disolvente, los desplazamientos químicos (valores -) se presentan en ppm, las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz, los patrones de desdoblamiento espectral se denominan singlete (*s*), doblete (*d*), triplete (*t*), cuádruplete (*q*), multiplete o señales más solapadas (*m*), señal ancha (*an*), el disolvente se da

entre paréntesis.

Las abreviaturas utilizadas tienen los siguientes significados:

5 AcOH es ácido acético, DCM es diclorometano, DME es dimetiletilenglicol, DMF es dimetilformamida, TEA es trietilamina, Et₂O es éter dietílico, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, HATU es hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio, h es hora, HPLC es cromatografía de alta resolución, MeCN es acetonitrilo, MgSO₄ es sulfato magnésico, NaBH(OAc)₃ es triacetoxiborohidruro sódico, NaOMe es metóxido sódico, NMP es N-metil-2-pirrolidiona, PdCl₂(dppf).DCM es complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, PdCl₂(PPh₃)₂ es diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II), PS es polímero soportado, TA es temperatura ambiente, SCX-2 es intercambio catiónico fuerte (p. ej. columnas Isolute® SCX-2 de Biotage), TFA es ácido trifluoroacético y THF es tetrahidrofurano.

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

{4-[5-(6-Cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona

15 Una solución de (4-isopropilpiperacina-1-il)(4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-fenil)-metanona (P. Int. I) (1,5 eq, 402 mg) en DME (1 ml) y carbonato sódico 2M (0,62 ml) se trata con 4,6-dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina (P. Int. C) (1 eq, 139 mg) y se pone bajo una atmósfera de argón. Se añade PdCl₂(dppf).DCM (0,1 eq, 45 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 90°C durante 90 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se reparte entre DCM/agua y la porción orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 499/501 como un sólido.

Ejemplo 2

4-Benciloxi-6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidina

Etapa: 4-Cloro-6-[5-(3-metoxifenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidina

25 Una solución de hidrocloreuro de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-piridinborónico (P. Int. D) (1 eq, 59 mg) en DME (1 ml) y carbonato sódico 2M (0,4 ml) se trata con 4,6-dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina (P. Int. C) (1 eq, 50 mg) y se pone bajo una atmósfera de argón. Se añade PdCl₂(dppf).DCM (0,1 eq, 16 mg) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 90° C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se reparte entre EtOAc/agua y la porción orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío.

30 El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna en fase inversa (Isolute™ C18, acetonitrilo al 0-100% en agua-TFA al 0,1%) y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran a vacío. El residuo se carga en un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentran a vacío y se secan bajo vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 375/377.

35 Etapa 2: 4-Benciloxi-6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidina

Se añade alcohol bencílico (2 eq, 7,2 ml) a una suspensión de terc-butóxido potásico (2 eq, 18,6 mg) en DMF (1 ml) bajo una atmósfera inerte de argón. Después de agitar a TA durante 15 minutos, la mezcla se trata gota a gota con una solución de 4-cloro-6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidina (1 eq, 31 mg) y a continuación se deja agitar a TA durante 5 horas. La reacción se extingue con agua (4 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se carga en un cartucho SCX-2 (1 g) eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentran a vacío y se secan bajo vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 447 como un aceite.

Ejemplo 3

45 **(4-Isopropil-piperacina-1-il)-{4-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanona**

Una solución agitada de ácido 4-(4-isopropilpiperacina-1-carbonil)fenilborónico (P. Int. E) (1,2 eq, 53 mg) y solución de carbonato sódico 2M (2 eq, 2 ml) en DME (1 ml) bajo una atmósfera inerte de N₂ se trata con 4-(5-bromopiridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidina (P. Int. H) (1 eq, 50 mg) seguido por PdCl₂(dppf).DCM (0,1 eq, 13 mg). La mezcla se

calienta utilizando radiación de microondas a 90°C durante 90 minutos y a continuación se deja enfriar hasta TA. La mezcla se extrae con DCM y los extractos orgánicos se lavan con agua. El disolvente se retira a vacío y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna en fase inversa (Isolute™ C18, acetonitrilo al 0-80% en agua-TFA al 0,1%) y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran a vacío. El residuo se carga en un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentran a vacío y se secan bajo vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 465 como un sólido amarillo.

Ejemplo 4

4-{5-[4-(4-Isopropil-piperacina-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidina

Este compuesto se prepara análogamente al Ejemplo 3 reemplazando el ácido 4-(4-isopropilpiperacina-1-carbonil)fenilborónico (P. Int. E) por ácido 4-((4-isopropilpiperacina-1-il)metil)fenilborónico (P. Int. F): [M+H]⁺ = 451 como un sólido amarillo.

Ejemplo 5

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

Etapa 1: Mezcla de 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-iloxi)-etil]-1H-indol y 2-[1-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-1H-indol-3-il]-etanol

La mezcla del epígrafe se prepara a partir de 4-cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina (P. Int. A) y 3-(2-hidroxietil)indol análogamente al Ejemplo 2.

Etapa 2: 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-iloxi)-etil]-1 H-indol

La mezcla de la Etapa 1 (1 eq, 111,7 mg) en DCM (8 ml) se trata con PS-cloruro de tosilo (8 eq, 1,44 g) seguido por piridina (16 ml). La mezcla se bate a TA durante 48 horas y a continuación se filtra y se lava con DCM (3 veces) y THF (3 veces). El filtrado se concentra a vacío y el residuo bruto resultante se purifica mediante cromatografía en columna en fase inversa (C18, acetonitrilo al 0-100% en agua-TFA al 0,1%) y las fracciones apropiadas se combinan y se concentran a vacío. El residuo se carga en un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se combinan y se concentran a vacío y se secan bajo vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 394 como una goma.

Ejemplo 6

3-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-iloxi]-etil}-1H-indol

Este compuesto se prepara a partir de 4-cloro-2-(3-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidina (P. Int. G) análogamente al Ejemplo 5: [M+H]⁺ = 408 como un aceite.

Ejemplo 7

(4-{5-[6-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona

Este compuesto se prepara a partir de 4,6-dicloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina (P. Int. B) y (4-isopropilpiperacina-1-il)(4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)fenil)metanona (P. Int. I) análogamente al Ejemplo 1: [M+H]⁺ = 513/515 como un sólido marrón.

Ejemplo 8

(4-{5-[6-Benciloxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona

Este compuesto se prepara a partir de (4-{5-[6-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona (Ej. 7) análogamente al Ejemplo 2: [M+H]⁺ = 585 como un sólido amarillo.

40

Ejemplo 9**(4-Isopropil-piperacina-1-il)-(4-{5-[6-metoxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona**

Este compuesto se prepara a partir de (4-{5-[6-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona (Ej. 7) y metanol análogamente al Ejemplo 2: $[M+H]^+ = 509$ como un sólido blanco.

5 **Ejemplo 10****(4-{5-[6-Hidroxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona**

Una solución de (4-{5-[6-benciloxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona (Ejemplo 8) (1 eq, 30 mg) en DCM seco (0,6 ml) bajo una atmósfera de N_2 se trata con yoduro de trimetilsililo (12 eq, 83,6 μ l). Después de agitar a TA durante la noche, la reacción se extingue mediante la adición de MeOH (5 ml) y la agitación continúa durante 45 minutos. El disolvente se retira a vacío y el residuo se carga en un cartucho SCX-2 (1 g) eluyendo con MeOH seguido por NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se combinan y se concentran a vacío y se secan bajo vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe $[M+H]^+ = 495$ como un sólido blanco.

Ejemplo 1115 **{4-[5-(6-Benciloxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona**

Este compuesto se prepara a partir de {4-[5-(6-cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona (Ej. 1) análogamente al Ejemplo 2: $[M+H]^+ = 571$ como un sólido amarillo.

1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 9,39 (d, 2,04 Hz, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,98 (d, 2,20 Hz, 1 H), 8,78 (m, 1 H), 8,64 (m, 1 H), 8,05 (t, 1 H), 7,97 (d, 8,36 Hz, 2H), 7,66-7,55 (m, 5H), 7,42-7,39 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 4,59 (an, 1H), 3,60 (protuberancia an, 4H), 3,00 (protuberancia an, 4H), 1,25 (d, 6,44 Hz, 6H) .

Ejemplo 12**{4-[5-(6-Isopropoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona**

Este compuesto se prepara a partir de {4-[5-(6-cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona (Ej. 1) e isopropanol análogamente al Ejemplo 2: $[M+H]^+ = 523$ como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 13**4-terc-Butil-6-{5-[4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidina**Etapa A: 3-Bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina:

Se añaden yoduro de cobre (I) (0,1 eq, 406 mg, 2,09 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 eq, 1,5 g, 2,09 mmol) a una solución de 3, 5-dibromopiridina (1,0 eq, 5,0 g, 20,9 mmol) en TEA (100 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añade trimetilsililacetileno (1,2 eq, 3,6 ml, 25 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retira a vacío y el residuo se reparte entre agua y DCM. La porción orgánica se separa y se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se seca ($MgSO_4$) y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano/DCM) da el compuesto del epígrafe; $[M+H]^+ = 254/256$.

35 Etapa B: 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4,4-dimetil-pent-1-in-3-ona:

Se disuelven 3-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (1,0 eq, 1,22 g, 4,78 mmol), cloruro de pivaloilo (1,1 eq, 0,647 ml, 5,26 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,2 eq, 95 mg, 0,96 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 30 min. La mezcla se filtra y se lava con EtOAc. El filtrado se concentra a vacío y se reparte entre solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. La porción orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$) y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe; $[M+H]^+ = 266/268$.

Etapa C: 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-terc-butyl-2-piridin-2-il-pirimidina:

Se añaden piridin-2-carboxamida (1,5 eq, 684 mg, 4,34 mmol) y Na_2CO_3 (2,4 eq, 736 mg, 6,94 mmol) a una

5 solución de 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4,4-dimetil-pent-1-in-3-ona (1 eq, 770 mg, 2,89 mmol) en THF (12 ml). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas durante 1 h a 150°C. El disolvente se retira a vacío y el residuo se reparte entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. La porción orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. El residuo resultante se purifica utilizando cromatografía en columna (DCM/MeOH) para dar el compuesto del epígrafe; [M+H]⁺ = 369/371.

Etapa D: 4-terc-Butil-6-{5-[4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidina:

10 Se añade ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-fenil-borónico (1,1 eq, 174 mg, 0,596 mmol), solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 3 eq, 0,812 ml, 1,63 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq, 31 mg, 0,027 mmol) a una solución de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-6-terc-butil-2-piridin-2-il-pirimidina (1 eq, 200 mg, 0,542 mmol) en EtOH/DME (2 ml, 1: 1). La mezcla resultante se calienta usando radiación de microondas durante 20 min. a 140°C. La mezcla se filtra, se lava con DCM y se concentra a vacío. El residuo se reparte entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en fase inversa dando el compuesto del epígrafe; [M+H]⁺ = 479. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,26 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 8,87 (m, 1 H), 8,66 (t, 1 H), 8,62 (m, 1 H), 7,88 (td, 1H), 7,77 (s, 1 H), 7,64 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,41 (ddd, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,60-2,43 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 1,51 (s, 9H) .

Ejemplo 14-15

20 Estos compuestos, a saber, dimetil-((R)-1-{4-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidina-3-il)-amina (Ej. 14) y dimetil-((R)-1-{3-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidina-3-il)-amina (Ej. 15), se preparan análogamente al Ejemplo 4 utilizando el ácido borónico apropiado. Estos ácidos borónicos se pueden preparar análogamente al Producto Intermedio F utilizando los compuestos de partida disponibles comercialmente apropiados.

Ejemplo 16

(4-{5-[6-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-il)-metanona

25 Este compuesto se prepara análogamente al Ejemplo 7 reemplazando la 4-isopropilpiperacina-1-il(4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)fenil)metanona (P. Int. I) por el éster de boronato apropiado. El éster de boronato se prepara análogamente al Producto Intermedio I con la amina apropiada; [M+H]⁺ = 499.

Ejemplo 17

(1-{4-[5-(6-Metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidina-3-il)-dimetil-amina

30 Este compuesto se prepara análogamente al Ejemplo 9 reemplazando el ácido 4-(4-isopropilpiperacina-1-carbonil)fenilborónico (P. Int. E) por el ácido borónico apropiado y reemplazando la 6-metil-piridin-2-carboxamida por piridin-2-carboxamida. El ácido borónico se prepara análogamente al Producto Intermedio F con la amina apropiada; [M+H]⁺ = 467.

Ejemplo 18

35 **(4-{5-[6-Benciloxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-il)-metanona**

Este compuesto se prepara a partir de (4-{5-[6-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-il)-metanona (Ej. 16) y alcohol bencílico análogamente al Ejemplo 8; [M+H]⁺ = 571.

Ejemplo 19

4-terc-Butil-6-{5-[4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina

40 Este compuesto se prepara análogamente al Ejemplo 13 reemplazando la piridin-2-carboxamida (Etapa C) por 6-metil-piridin-2-carboxamida (P. Int. B. etapa 2) ; [M+H]⁺ = 493

Preparación de compuestos intermedios**Producto Intermedio A****4-Cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina**Etapa 1: 6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-3H-pirimidin-4-ona:

5 Se trata lentamente piridin-2-carboxamida (1,2 eq, 3,76 g) en agua (13 ml) con una solución de NaOH (1,5 eq, 1,6 g) en agua (5 ml). A continuación se añade lentamente acetato de etil-3-piridoilo (1 eq, 3,76 g) en EtOH (5 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión que resulta se recoge mediante filtración y se lava con un volumen mínimo de agua (aprox. 5 ml). el sólido se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe $[M+H]^+ = 251$.

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

Se añade gota a gota oxocloruro de fósforo (15 eq, 3,9 mmol, 0,36 ml) a 6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-3H-pirimidin-4-ona (1 eq, 0,26 mmol, 0,035 g) bajo una atmósfera inerte, seguido por la adición cuidadosa de pentacloruro de fósforo (1 eq, 0,26 mmol, 0,054 g). Después de 4 horas a 100°C, la mezcla de reacción se añade lentamente a hielo/agua. El pH se ajusta hasta pH 7 utilizando NaHCO_3 y la porción acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se separan, se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4) y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con MeOH al 0-100% en DCM para proporcionar 4-cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina como un sólido blanco $[M+H]^+ = 269/271$.

Producto Intermedio B**4,6-Dicloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina**20 Etapa 1: N-Metoxi-6-metil-piridin-2-carboxamida

Se añade metóxido sódico 0,5 M en MeOH (1,1 eq, 46,6 mmol, 93,1 ml) a una solución de 6-metil-2-piridincarbonitrilo (1 eq, 42,3 mmol, 5,00 g) en MeOH seco (20 ml) bajo una atmósfera inerte de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se concentra a vacío. El residuo se disuelve en DCM y se lava con agua. La porción orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido naranja $[M+H]^+ = 151$.

Etapa 2: 6-Metil-piridin-2-carboxamida

Se añade cloruro amónico (1 eq, 32,9 mmol, 1,76 g) a una solución de N-metoxi-6-metil-piridin-2-carboxamida (1 eq, 32,9 mmol, 4,94 g) en EtOH (40 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calienta hasta 80°C durante 4 horas y a continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retira a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe que se utiliza en etapas posteriores sin purificación adicional $[2M+H]^+ = 271$

Etapa 3: 2-(6-Metil-piridin-2-il)-pirimidina-4,6-diol

Una solución de 6-metil-piridin-2-carboxamida (etapa 2) (1,2 eq, 8,23 mmol, 1,41 g) en MeOH (5 ml) bajo una atmósfera inerte de argón, a temperatura ambiente, se trata con malonato de dimetilo (1 eq, 6,86 mmol, 1,04 ml) y metóxido sódico 0,5 M en MeOH (3 eq, 20,6 mmol, 41,2 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante la noche y a continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se carga en seco sobre sílice y la cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM proporciona el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro $[M+H]^+ = 204$.

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

40 Se trata 2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina-4,6-diol (1 eq, 4,23 mmol, 859 mg) bajo una atmósfera inerte de argón con oxocloruro de fósforo (10 eq, 42,3 mmol, 3,87 ml) seguido por pentacloruro de fósforo (1 eq, 4,23 mmol, 879 mg) a temperatura ambiente. La suspensión amarilla resultante se calienta a 105°C durante 6 horas y a continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez fría, la mezcla se añade gota a gota a agua de hielo. El pH se ajusta hasta pH 7 utilizando NaHCO_3 y la porción acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4) y se concentran a vacío. El residuo bruto se carga en seco sobre sílice y la purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con DCM al 100% proporciona el compuesto del epígrafe como un sólido marrón $[M+H]^+ = 240/242$.

Producto Intermedio C**4,6-Dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina**

Este compuesto se prepara a partir de piridin-2-carboxamida análogamente al Producto Intermedio B.

Producto Intermedio D5 **Ácido 5-(3-metoxi-fenil)-piridinborónico**Etapa 1: 3-Bromo-5-(3-metoxi-fenil)-piridina

Una solución de ácido 3-metoxi-fenilborónico (1,0 eq, 300 mg, 1,27 mmol) en DME (3 ml) y solución de carbonato sódico 2M (1,2 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con 3,5-dibromopiridina (300 mg, 1,27 mmol) seguido por PdCl₂(dppf).DCM (0,1 eq, 93 mg) y a continuación se calienta utilizando radiación de microondas a 90°C durante 10 30 minutos. La mezcla se extrae con DCM y los extractos orgánicos se lavan con agua. El disolvente se retira a vacío y el producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc 0-30% en iso-hexano para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 265.

Etapa 2: Hidrocloruro de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-piridinborónico

Una solución de 3-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-piridina (180 mg, 0,68 mmol) en THF seco (3 ml) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con borato de triisopropilo y a continuación se enfría hasta -78°C. La mezcla de reacción se trata gota a gota con n-BuLi (2,5 M en hexanos) y a continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. La reacción se extingue mediante la adición lenta de HCl 2M. La porción acuosa se lava con EtOAc y a continuación se concentra a vacío, hasta que precipita un sólido. El sólido se filtra y se lava con agua (1 ml) para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 230

20 **Producto Intermedio E****Ácido 4-(4-isopropilpiperacina-1-carbonil)fenilborónico**

Una solución de ácido 4-carboxifenilborónico (1 eq, 213 mg) en DMF (5 ml) se trata con 1-isopropilpiperacina (1 eq, 155 mg) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 10 minutos. Se añaden TEA (1,2 eq, 0,202 ml) y HATU (2,4 eq, 1,104 g) y la mezcla resultante se agita a TA durante la noche. La reacción se extingue mediante la adición de 25 agua y la mezcla se extrae con DCM (2 veces). Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se seca a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe que se utiliza sin purificación adicional [M+H]⁺ =277

Producto Intermedio F**Ácido 4-((4-isopropilpiperacina-1-il)metil)fenilborónico**

Una solución enfriada (0°C) de ácido 4-formaldehidofenilborónico (1 eq, 1 g) en DCM (25 ml) se trata con isopropilpiperacina (1,2 eq, 1,03 g) seguido por AcOH (1,2 eq, 0,48 ml) y NaBH(OAc)₃ (1,6 eq, 2,27 g). Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. A continuación, la mezcla se enfría (0°C) y se extingue con agua (alrededor de 25 ml). La porción acuosa se lava con DCM (2 veces) y se 35 concentra a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se seca a vacío a 40°C durante la noche y a continuación se tritura con DME (alrededor de 50 ml) para dar un sólido que se filtra y se seca para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 263.

Ácidos borónicos adicionales requeridos para sintetizar los Ejemplos descritos en la presente memoria se pueden preparar análogamente al Producto Intermedio D, E y F utilizando los compuestos de partida disponibles comercialmente apropiados.

40 **Producto Intermedio G****4-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidina**

Este compuesto se prepara análogamente al Producto Intermedio A reemplazando la piridin-2-carboxamida (etapa 1) por 6-metil-piridin-2-carboxamida (P. Int. B, etapa 2).

Producto Intermedio H**4-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidina**Etapa 1: (E)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-3-dimetilamino-propenona

- 5 Se calientan 3-acetil-5-bromopiridina (1 eq, 0,2 g) y dimetoximetil-dimetil-amina (2,5 eq, 133 ml) a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta TA, se añade Et₂O/iso-hexano (10 ml de una mezcla 1:1), lo que da como resultado la formación de un precipitado amarillo. El sólido se filtra y se lava con Et₂O/iso-hexano (20 ml de una mezcla 1:1). El sólido resultante se seca a vacío a TA durante 3 horas para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido beige [M+H]⁺ = 255/257.

Etapa 2: 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidina

- 10 Una solución de NaOMe (2,6 eq, 56 mg) en MeOH seco (3 ml) se agita bajo N₂ a TA durante 10 minutos y a continuación se trata con piridin-2-carboxamida (1 eq, 63 mg). Después de agitar a TA durante 20 minutos, se añade (E)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-3-dimetilamino-propenona (Etapa 1) (1 eq, 0,1 g) y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Se deja que la mezcla de reacción se enfríe hasta TA y a continuación el disolvente se retira a vacío. El residuo se tritura con Et₂O (alrededor de 10 ml) y el sólido beige resultante se filtra y se lava con Et₂O para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 313/315.
- 15

Producto Intermedio I**(4-Isopropilpiperacín-1-il)-(4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)fenil)-metanona**Etapa 1: (4-Isopropilpiperacín-1-il)-(4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il) fenil)-metanona

- 20 Se trata éster de boronato de 4-carboxifenilo (1 eq, 0,5 g) en DMF (5 ml) con HATU (2,4 eq, 1,82 g), TEA (1,2 eq, 334 ml) y N-isopropilpiperacina (1,2 eq, 343 ml) y se agita a TA durante 90 minutos. La mezcla resultante se reparte entre agua y DCM y la porción orgánica se separa. La porción acuosa se extrae con DCM (3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El residuo se seca a vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido marrón [M+H]⁺ = 359.

Etapa 2: (4-(5-Bromopiridin-3-il)fenil)-(4-isopropilpiperacín-1-il)-metanona

- 25 Una solución de (4-isopropilpiperacín-1-il)-(4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)fenil)-metanona (etapa 1) (1,0 eq, 778 mg) en DME (4 ml) y solución de carbonato sódico 2M (2 eq, 2,2 ml) se trata con 3, 5-dibromopiridina (1 eq, 514 mg) seguido por PdCl₂(dppf).DCM (0,1 eq, 159 mg). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 90°C durante 1 h. La mezcla se extrae con DCM y los extractos orgánicos se lavan con agua. El disolvente se retira a vacío y el producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al
- 30 0-100% en iso-hexano seguido por MeOH al 0-5% en DCM para proporcionar el compuesto del epígrafe [M+H]⁺ = 388/390.

Etapa 3: (4-Isopropilpiperacín-1-il)-(4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)fenil)-metanona

- 35 Una suspensión de (4-(5-bromopiridin-3-il)fenil)-(4-isopropilpiperacín-1-il)-metanona (1 eq, 440 mg) (etapa 2) en DME (2 ml) bajo una atmósfera de N₂ se trata con acetato potásico seco (2 eq, 222 mg). Una mezcla de bis-(pinacolato)diboro (1,2 eq, 345 mg) y PdCl₂(dppf).DCM (0,04 eq, 33 mg) en DME (2 ml) se añade a la suspensión y la mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla se filtra a través de Celite® (material filtrante) y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe que se utiliza sin purificación adicional [M+H]⁺ = 354.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que incluye:

- 4-Benciloxi-6-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidina,
 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-{4-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanona,
 5 4-[5-[4-(4-Isopropil-piperacin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidina,
 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-iloxi)-etil]-1H-indol,
 3-[2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-iloxi]-etil]-1H-indol,
 (4-[5-[6-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,
 (4-[5-[6-Benciloxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,
 10 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-[5-[6-metoxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-fenil)-metanona,
 (4-[5-[6-Hidroxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,
 {4-[5-(6-Cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,
 {4-[5-(6-Benciloxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,
 {4-[5-(6-Isopropoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona,
 15 4-terc-Butil-6-[5-[4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidina,
 Dimetil-((R)-1-{4-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-amina,
 Dimetil-((R)-1-{3-[5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-amina,
 (4-[5-[6-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-fenil)-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-metanona,
 (1-{4-[5-(6-Metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-dimetil-amina,
 20 (4-[5-[6-Benciloxi-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-fenil)-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-metanona,
 4-terc-Butil-6-[5-[4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina,

y formas libres o de sal o de solvato de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en combinación con otra sustancia farmacológica que es un antiinflamatorio, un broncodilatador, un antihistamínico, un descongestivo o una sustancia farmacológica antitusiva.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, para la utilización como un producto farmacéutico.

4. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado.

5. La utilización de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por el receptor de ALK-5 o el receptor de ALK-4, en donde la afección se selecciona del hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, fallo cardíaco congestivo, úlceras, trastornos oculares, heridas corneales, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adhesión peritoneal y subdérmica, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis inducida por alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anormal, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

6. La utilización según la reivindicación 5, en la que la afección es hipertensión pulmonar.
7. La utilización según la reivindicación 5, en la que la afección es fibrosis pulmonar o fibrosis hepática.
8. La utilización según la reivindicación 5, en la que la afección es osteoporosis.