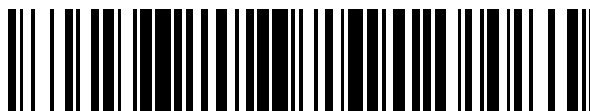


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 051**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01)	
A61K 31/4709	(2006.01)	
A61K 31/5025	(2006.01)	
A61K 31/519	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 7/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/US2013/032588**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14051698**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13840866 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2900238**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos condensados como inhibidores selectivos de BMP**

30 Prioridad:

28.09.2012 US 201261707661 P

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

20.03.2018

73 Titular/es:

**VANDERBILT UNIVERSITY (100.0%)
305 Kirkland Hall
Nashville, TN 37240, US**

72 Inventor/es:

**HOPKINS, COREY, R.;
HONG, CHARLES C.;
LINDSLEY, CRAIG W. y
ENGERS, DARREN W.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 660 051 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos condensados como inhibidores selectivos de BMP

5 **Antecedentes de la invención**

La señalización que implica la superfamilia de ligandos del factor β de crecimiento transformante (TGF- β) es importante para una amplia diversidad de procesos celulares, incluyendo crecimiento, diferenciación, y apoptosis celular. La señalización de TGF- β implica la unión de un ligando de TGF- β a un receptor de tipo II (una serina/treonina quinasa), que recluta y fosforila un receptor de tipo I. El receptor de tipo I fosforila a continuación un SMAD regulado por receptor (R-SMAD; por ejemplo, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5, SMAD8 o SMAD9), que se une a SMAD4, y el complejo de SMAD entra a continuación en el núcleo donde desempeña un papel en la regulación transcripcional. La superfamilia de ligandos TGF incluye dos ramas principales, caracterizadas por TGF- β /activina/nodal y proteínas morfogenéticas óseas (*Bone Morphogenetic Proteins*, BMP).

Las señales mediadas por los ligandos de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) sirven a diversos papeles en la vida de los vertebrados. Durante la embriogénesis, el eje dorsoventral se establece mediante gradientes de señalización de BMP formados por la expresión coordinada de ligandos, receptores, correceptores, y antagonistas solubles (Massague *et al.* Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 1:169-178, 2000). Una señalización excesiva de BMP causa ventralización, una expansión de las estructuras ventrales a costa de las estructuras dorsales, mientras que una señalización disminuida de BMP causa dorsalización, una expansión de las estructuras dorsales a costa de las estructuras ventrales (Nguyen *et al.* Dev. Biol. 199: 93-110, 1998; Furthauer *et al.* Dev. Biol. 214:181-196, 1999; Mintzer *et al.* Development 128:859-869, 2001; Schmid *et al.* Development 127:957-967, 2000). Las BMP son los reguladores principales de gastrulación, inducción del mesodermo, organogénesis, y formación ósea endocondral, y regulan los destinos de las poblaciones celulares multipotentes (Zhao, Genesis 35:43-56, 2003). Las señales de BMP también desempeñan papeles principales en la fisiología y la enfermedad, y están implicadas en hipertensión pulmonar primaria, síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria, fibrodisplasia osificante progresiva, y síndrome de poliposis juvenil (Waite *et al.* Nat. Rev. Genet. 4:763-773, 2003; Papanikolaou *et al.* Nat. Genet. 36:77-82, 2004; Shore *et al.* Nat. Genet. 38:525-527, 2006).

La familia de señalización de BMP es un subconjunto diverso de la superfamilia TGF- β (Sebald *et al.* Biol. Chem. 385:697-710, 2004). Más de veinte ligandos BMP conocidos se reconocen por parte de tres receptores distintos de tipo II (BMPRII, ActRIIa, y ActRIIb) y al menos tres receptores distintos de tipo I (ALK2, ALK3, y ALK6). Los ligandos dimericos facilitan el montaje de los heterómeros receptores, lo que permite que las serina/treonina quinasa receptoras de tipo II constitutivamente activas fosforilen las serina/treonina quinasa receptoras de tipo I. Los receptores de tipo I activados fosforilan los efectores SMAD (SMAD 1, 5, y 8) sensibles a BMP (BR-) para facilitar la translocación nuclear en un complejo con SMAD4, un co-SMAD que también facilita la señalización de TGF. Además, las señales de BMP pueden activar efectores intracelulares tales como MAPK p38 de forma independiente a SMAD (Nohe *et al.* Cell Signal 16:291-299, 2004). Los antagonistas de BMP solubles tales como nogina, cordina, gremlina, y follistatina limitan la señalización de BMP mediante el secuestro del ligando.

También se ha sugerido un papel de las señales de BMP en la regulación de la expresión de hepcidina, una hormona peptídica y reguladora principal del equilibrio de hierro sistémico (Pigeon *et al.* J. Biol. Chem. 276:7811-7819, 2001; Fraenkel *et al.* J. Clin. Invest. 115:1532-1541, 2005; Nicolas *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:4596-4601, 2002; Nicolas *et al.* Nat. Genet. 34:97-101, 2003). La hepcidina se une a y estimula la degradación de la ferroportina, el único exportador de hierro en los vertebrados. La pérdida de actividad de ferroportina previene la movilización de hierro al torrente sanguíneo desde los almacenes intracelulares en los enterocitos, macrófagos, y hepatocitos (Nemeth *et al.* Science 306:2090-2093, 2004). La conexión entre la señalización de BMP y el metabolismo del hierro representa una diana potencial para compuestos terapéuticos.

Dada la enorme diversidad estructural de la superfamilia de BMP y TGF- β a nivel de ligandos (> 25 ligandos distintos en la actualidad) y receptores (tres receptores de tipo I y tres receptores de tipo II que reconocen las BMP), y la forma heterotetramérica de unión al receptor, los enfoques tradicionales para inhibir las señales de BMP a través de receptores solubles, inhibidores endógenos, o anticuerpos de neutralización no son prácticos ni eficaces. Los inhibidores endógenos tales como nogina y follistatina tienen una especificidad limitada para subclases de ligandos. Los receptores individuales tienen una afinidad limitada por el ligando, mientras que los heterotetrámeros exhiben una especificidad bastante precisa por ligandos particulares. Los anticuerpos de neutralización son específicos para ligandos o receptores particulares y también están limitados por la diversidad estructural de este sistema de señalización. De ese modo, existe la necesidad en la técnica de agentes farmacológicos que antagonicen de forma específica las rutas de señalización de BMP y que se pueden usar para manipular estas rutas en aplicaciones terapéuticas o experimentales, tales como las que se han enumerado anteriormente.

Los documentos de Patente WO 2013/016452, WO 2014/138088, WO2014/160203 desvelan inhibidores de BMP, y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas. Los documentos de Patente WO 2008/078100 y WO 2008/078091 desvelan compuestos derivados heterocíclicos bicíclicos adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer. Zhicai *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 909-912) desvela

imidazopiridinas 3,7-diarilsustituidas que inhiben la actividad de KDR quinasa. El documento de Patente EP2212323 desvela derivados de imidazo[1,2-a]piridina útiles como inhibidores de ALK. El documento de Patente WO 03/092595 desvela compuestos de imidazopiridina que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de tirosina quinasa. El documento de Patente WO 01/38326 desvela derivados de 3-fenilimidazo[1,2-a]piridina sustituidos en la posición *meta* del anillo de fenilo con un grupo alilo o heteroarilo opcionalmente sustituido que está directamente unido o forma un puente con un átomo de oxígeno o una unión -NH-, que son ligandos selectivos para receptores de GABA_A. Cross *et al.* (ACS Chem. Biol. 6(9) (2011) 952-962) desvela moléculas orgánicas pequeñas que tienen influencia en la ruta de señalización que regula los comportamientos epicardiales, incluyendo un análogo de dosomorfina (DMH1) que se dice que es un inhibidor de BMP.

Sumario

De acuerdo con el fin o los fines de la invención, que se realizan y se describen ampliamente en el presente documento, la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, a los compuestos para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 11, y a métodos *in vitro* para la propagación, injerto o diferenciación de una célula progenitora de acuerdo con la reivindicación 12. Los compuestos son útiles como moduladores de la ruta de señalización de BMP.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de una patología asociada a la modulación de la ruta de señalización de BMP en un sujeto que comprende administrar al sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para tratar la patología en el sujeto, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para la modulación de la ruta de señalización de BMP que comprende administrar a un sujeto con necesidad de la misma al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para modular la señalización de BMP, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de anemia, incluyendo déficit de hierro, y anemia de enfermedad crónica, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para tratar la anemia, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para tratar la FOP, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para la inhibición de la oncogénesis, el crecimiento o la metástasis de tumores sólidos, incluyendo carcinomas de mama, próstata, hueso, pulmón, y células renales, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de la misma al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para inhibir la oncogénesis, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para el aumento de la respuesta inflamatoria o inmune mediante la administración a un sujeto con necesidad del mismo de al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para aumentar la respuesta, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de función ósea patológica mediante la administración a un sujeto con necesidad del mismo de al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para tratar la función ósea patológica, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de formación ósea ectópica o maladaptativa en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para tratar la formación ósea ectópica o maladaptativa, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad de la piel en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para tratar la enfermedad de la piel, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de hipertensión en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una

cantidad eficaces para tratar la hipertensión, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

5 Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de hipertrofia ventricular en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para tratar la hipertrofia ventricular, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10 Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de lesión y neuropatía de la médula espinal en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para tratar la médula espinal, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15 Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de aterosclerosis en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para modular la señalización de BMP, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

20 Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de leucemia megacarioblástica aguda, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para propagar una célula, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

25 Los compuestos se pueden usar para al menos uno de la estimulación o mejora de la restauración hepática de la masa hepática, el tratamiento de lesión hepática, el tratamiento de enfermedad hepática, o el tratamiento de sobredosis de acetaminofeno en un sujeto con necesidad de los mismos, que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de los mismos al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para propagar una célula, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

30 Los compuestos se pueden usar para al menos uno del tratamiento de enfermedad cardiaca, el tratamiento de lesión cardiaca, la estimulación, inducción, o mejora de la población de la activación epicardial y la transición de epitelio a mesénquima; o un método de inducción, mejora, o estimulación de formación de cardiomiocitos; que comprende administrar a un sujeto con necesidad de los mismos al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para propagar una célula, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las
35 reivindicaciones 1 a 8.

También se desvelan métodos *in vitro* para al menos uno de la propagación, el injerto, y la diferenciación de células progenitoras, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de los mismos al menos un compuesto en una dosificación y una cantidad eficaces para propagar una célula, teniendo el compuesto una estructura como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
40

También se desvelan compuestos y composiciones que comprenden los compuestos que se desvelan en el presente documento.

45 Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de al menos una de lesión isquémica de miocardio, retinopatía de la prematuridad, retinopatía diabética, y degeneración macular húmeda, calcificación de la válvula aórtica (tanto nativa como prostética), calcificación vascular, nefropatía diabética y fibrosis renal, paraplejias espásticas hereditarias, fenotipo distrófico en distrofia muscular de Duchenne, enfermedad inflamatoria del intestino, leucemias infantiles, metástasis de cáncer mediante dirección linfática y crecimiento del tumor principal; y métodos para la estimulación de la regeneración y curación hepática después de lesión aguda, incluyendo exposición a hepatotoxinas tal como sobredosis de Tylenol; por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto con la necesidad del mismo.
50

Las ventajas adicionales de la invención se expondrán en parte en la descripción que sigue a continuación, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la puesta en práctica de la invención. Las ventajas de la invención se realizarán y se obtendrán por medio de los elementos y las combinaciones que se señalan particularmente en las reivindicaciones finales. Se ha de observar que tanto la descripción general precedente como la siguiente descripción detallada únicamente son a modo de ejemplo y explicación y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindica.
60

Descripción

La presente invención se puede entender con mayor detalle por referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y a los Ejemplos que se incluyen en la misma.
65

Antes de que se desvelen y se describan los presentes compuestos, composiciones, artículos, sistemas,

dispositivos, y/o métodos, se ha de entender que no se limitan a métodos sintéticos específicos a menos que se indique de otro modo, o a reactivos particulares a menos que se indique de otro modo y, por supuesto, pueden variar como tales. También se ha de entender que la terminología que se usa en el presente documento es únicamente con el fin de describir aspectos particulares y no se pretende que sea limitante. Aunque se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los que se describen en el presente documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación se desvelan métodos y materiales.

Las publicaciones que se discuten en el presente documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud.

A. Definiciones

Los intervalos se pueden expresar en el presente documento como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, un aspecto adicional incluye de un valor particular y/o al otro valor particular. De forma análoga, cuando se expresan valores en forma de aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se ha de entender que el valor particular forma un aspecto adicional. Además, se ha de entender que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto con respecto al otro punto final, como independientemente del otro punto final. También se ha de entender que existen cierta cantidad de valores que se desvelan en el presente documento y que cada valor también se desvela en el presente documento como "aproximadamente" ese valor particular además del propio valor. Por ejemplo, si se desvela el valor "10", entonces también se desvela "aproximadamente 10". Se ha de entender que también se desvela cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se desvelan 10 y 15, entonces también se desvelan 11, 12, 13, y 14.

Como se usa en el presente documento, los términos "opcional" o "opcionalmente" significan que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente puede suceder o no suceder, y que la descripción incluye los casos en los que dicho suceso o circunstancia sucede y los casos en los que no sucede.

Como se usa el presente documento, el término "sujeto" se refiere a una diana de administración. El sujeto de los métodos que se desvelan en el presente documento puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un pájaro, un reptil, insecto, o un anfibio. De ese modo, el sujeto de los métodos que se desvelan en el presente documento puede ser un ser humano, un primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o sexo particular. De ese modo, se pretende que se incluyan sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, ya sean macho o hembra. Un paciente se refiere a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

En algunos aspectos de los métodos que se desvelan, el sujeto se ha diagnosticado con la necesidad de un tratamiento que incluye la modulación de la ruta de señalización de BMP.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere al control médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar, o prevenir una enfermedad, afección patológica, o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, el tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, y también incluye el tratamiento causal, es decir, el tratamiento dirigido hacia la retirada de la causa de la enfermedad, afección patológica, o trastorno asociado. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, es decir, el tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de la curación de la enfermedad, afección patológica, o enfermedad; el tratamiento preventivo, es decir, el tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica, o trastorno asociado; y el tratamiento de apoyo, es decir, el tratamiento que se emplea para apoyar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, afección patológica, o trastorno asociado.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a impedir, prevenir, eludir, evitar, u obstaculizar que algo suceda, especialmente mediante una acción anticipada. Se entiende que cuando se usen reducir, inhibir o prevenir en el presente documento, a menos que se indique específicamente de otro modo, también se desvela de forma expresa el uso de las otras dos palabras.

Como se usa en el presente documento, el término "diagnosticado" significa que se ha sometido a un examen físico por parte de una persona experta, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección que se puede diagnosticar o tratar mediante los compuestos, las composiciones, o los métodos que se desvelan en el presente documento. Por ejemplo, "diagnosticado con un trastorno tratable por inhibición de la actividad de proteínas morfogenéticas óseas" significa que se ha sometido a un examen físico por parte de una persona experta, por ejemplo, un médico, y se ha descubierto que tiene una afección que se puede diagnosticar o tratar mediante un compuesto o composición que puede inhibir favorablemente BMP o la actividad de BMP. A modo de ejemplo adicional, "diagnosticado con la necesidad de inhibición de BMP o la actividad de BMP" se refiere a que se ha sometido a un examen físico por parte de una persona experta, por ejemplo, un médico, y se ha descubierto que tiene una afección caracterizada por actividad anómala de BMP. Tal diagnóstico puede ser con respecto a un trastorno, tal como fibrodisplasia osificante progresiva, y similar, como se discute en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, la expresión "identificado por estar en necesidad de tratamiento para un trastorno", o similar, se refiere a la selección de un sujeto basándose en la necesidad del tratamiento del trastorno. Por ejemplo, se puede identificar que un sujeto tiene la necesidad de tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, un trastorno relacionado con la actividad anómala de BMP) basándose en un diagnóstico temprano por parte de una persona experta y después de eso someterse a tratamiento para el trastorno. En un aspecto, se contempla que la identificación se puede llevar a cabo por parte de una persona diferente que la persona que realiza el diagnóstico. En un aspecto adicional, también se contempla que la administración se puede llevar a cabo por parte del que llevó a cabo posteriormente la administración.

Como se usa en el presente documento, los términos "administrar" y "administración" se refieren a cualquier método para proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Tales métodos se conocen bien por los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal, y administración parenteral, incluyendo administración inyectable tal como administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular, y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En varios aspectos, una preparación se puede administrar de forma terapéutica; es decir, se puede administrar para tratar una enfermedad o afección existente. En varios aspectos más, una preparación se puede administrar de forma profiláctica; es decir, se puede administrar para la prevención de una enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para conseguir el resultado deseado o para tener un efecto en una afección no deseada. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado o para tener un efecto en síntomas no deseados, pero es generalmente insuficiente para causar efectos secundarios adversos. El nivel específico de la dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la ruta de administración; la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos que se usan en combinación o son coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las artes médicas. Por ejemplo, está bien establecido en las habilidades de la técnica iniciar las dosis de un compuesto a niveles inferiores que los que se requieren para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis con fines de administración. Por lo tanto, las composiciones de dosis individual pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas que componen la dosis diaria. La dosificación se puede ajustar por parte del médico individual en el caso de cualquier contraindicación. La dosificación puede variar, y se puede administrar en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días. Se pueden encontrar directrices en la bibliografía de las dosificaciones apropiadas para clases dadas de productos farmacéuticos. En varios aspectos adicionales, una preparación se puede administrar en una "cantidad profilácticamente eficaz"; es decir, una cantidad eficaz para la prevención de una enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas, así como a polvos estériles para la reconstitución en soluciones o suspensiones inyectables estériles justo antes de su uso. Algunos ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y las mezclas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de estilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes de emulsión y agentes de dispersión. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similar. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede provocar mediante la inclusión de agentes, tales como monoestearato de aluminio y gelatina, que retrasan la absorción. Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan mediante la formación de matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Dependiendo de la proporción del fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables se puede esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de filtros de retención bacteriana o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes de su uso. Los vehículos inertes adecuados pueden incluir azúcares tales como lactosa. De forma deseable, al menos un 95 % en peso de las partículas del ingrediente activo tiene un tamaño de partícula eficaz en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros.

Un resto de una especie química, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones finales, se refiere al resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o la formulación posterior del producto químico, independientemente de si el resto se obtiene realmente a partir de la especie química. De este modo, un resto de etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades de $-OCH_2CH_2O-$ en el poliéster, independientemente de si el etilenglicol se usó para preparar el poliéster. De forma análoga, un resto de ácido sebácico en un poliéster se refiere a uno o más restos $-CO(CH_2)_8CO-$ en el poliéster, independientemente de si el resto se obtuvo por reacción de ácido sebácico o un éster del mismo para obtener el poliéster.

Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, y aromáticos y no aromáticos, de los compuestos orgánicos. Algunos sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los que se describen posteriormente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la presente divulgación, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos que se describen en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. La presente divulgación no pretende quedar limitada en modo alguno por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. Además, el término "sustitución" o la expresión "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como consultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta de forma espontánea una transformación tal como trasposición, ciclación, eliminación, etc.

En la definición de diversos términos, "A¹", "A²", "A³", y "A⁴" se usan en el presente documento como símbolos genéricos para representar diversos sustituyentes específicos. Estos símbolos puede ser cualquier sustituyente, no limitado a los que se desvelan en el presente documento, y cuando se define que son ciertos sustituyentes en un caso, se pueden definir, en otro caso, como otros sustituyentes.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y similares. El grupo alquilo puede ser cíclico o acíclico. El grupo alquilo puede estar ramificado o sin ramificar. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describen en el presente documento. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (por ejemplo, de uno a cuatro) átomos de carbono.

En la memoria descriptiva "alquilo" se usa generalmente para referirse tanto al grupos alquilo sin sustituir como a grupos alquilo sustituidos; sin embargo, también se hace referencia en el presente documento específicamente a los grupos alquilo sustituidos mediante la identificación del sustituyente o sustituyentes específicos del grupo alquilo. Por ejemplo, la expresión "alquilo halogenado" se refiere específicamente a un grupo alquilo que esta sustituido con uno o más haluros, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo. El término "alcoxi alquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxi, como se describen a continuación. El término "alquilamino" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos amino, como se describen a continuación, y similares. Cuando se usa "alquilo" en un caso y se usa un término específico tal como "alquiloalcohol" en otro, no pretende implicar que el término "alquilo" no se refiera también a términos específicos tales como "alquiloalcohol" y similares.

Esta práctica también se usa para otros grupos que se describen en el presente documento. Es decir, aunque un término tal como "cicloalquilo" se refiere a restos cicloalquilo tanto sin sustituir como sustituidos, además los restos sustituidos se pueden identificar específicamente en el presente documento; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido particular se puede denominar, por ejemplo, "alquilcicloalquilo". De forma análoga, un alcoxi sustituido se puede denominar específicamente, por ejemplo, "alcoxi sustituido", un alqueno sustituido particular puede ser, por ejemplo, un "alqueno alcohol", y similares. De nuevo, no se pretende que la práctica del uso de un término general, tal como "cicloalquilo", y un término específico, tal como "alquilcicloalquilo", implique que los términos generales no incluyan también el término específico.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol como se describen en el presente documento.

La expresión "grupo polialquileno" como se usa en el presente documento es un grupo que tiene dos o más grupos CH₂ unidos entre sí. El grupo polialquileno puede estar representado por una fórmula -(CH₂)_a-, donde "a" es un número entero de 2 a 500.

5 Los términos "alcoxi" y "alcoxilo" como se usan en el presente documento se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de una unión éter; es decir, un grupo "alcoxi" se puede definir como -OA¹ donde A¹ es alquilo o cicloalquilo como se ha definido anteriormente. "Alcoxi" también incluye los polímeros de los grupos alcoxi como se describe a continuación; es decir, un alcoxi puede ser un poliéter tal como -OA¹-OA² o -OA¹-(OA²)_a-OA³, donde "a" es un número entero de 1 a 200 y A¹, A², y A³ son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

10 El término "alqueno" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Se pretende que las estructuras asimétricas tales como (A¹A²)C=C(A³A⁴) incluyan los isómeros tanto E como Z. esto se puede suponer en las fórmulas estructurales en el presente documento en las que esté presente un alqueno asimétrico, o se puede
15 indicar de forma explícita mediante el símbolo de enlace C=C. El grupo alqueno puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describen en el presente documento.

20 El término "cicloalqueno" como se usa en el presente documento es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, es decir, C=C. Algunos ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno, norborneno, y similares. El término "heterocicloalqueno" es un tipo de grupo cicloalqueno como se ha definido anteriormente, y está incluido dentro del
25 significado del término "cicloalqueno", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalqueno y el grupo heterocicloalqueno pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalqueno y el grupo heterocicloalqueno pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol como se describen en el presente
30 documento.

El término "alquino" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquino puede estar
35 sin sustituir o sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describen en el presente documento.

40 El término "cicloalquino" como se usa en el presente documento es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquino incluyen, pero no se limitan a, cicloheptino, ciclooctino, ciclononino, y similares. El término "heterocicloalquino" es un tipo de grupo cicloalqueno como se ha definido anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalquino", donde al menos uno de los átomos de carbono del
45 anillo se reemplaza con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalquino y el grupo heterocicloalquino pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquino y el grupo heterocicloalquino pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol como se describen en el presente documento.
50

El término "arilo" como se usa en el presente documento es un grupo que contiene cualquier grupo aromático basado en carbono que incluye, pero no se limita a, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, fenoxibenceno, y similares. El término "arilo" también incluye "heteroarilo", que se define como un grupo que contiene un grupo aromático que
55 tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Algunos ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo. De forma análoga, el término "no heteroarilo", que también está incluido en el término "arilo", define un grupo que contiene un grupo aromático que no contiene ningún heteroátomo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol como se describen en el presente documento. El término "biarilo" es un tipo específico de grupo arilo y está incluido en la definición de "arilo." Biarilo se refiere a dos grupos arilo que están unidos conjuntamente a través de una estructura de anillo condensado, tal como en el naftaleno, o están unidos a través de uno o más enlaces carbono-carbono, tal como en el bifenilo.
60

65 El término "aldehído" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -C(O)H. en la

presente memoria descriptiva "C(O)" es una notación abreviada para un grupo carbonilo, es decir, C=O.

Los términos "amina" o "amino" como se usan en el presente documento están representados por una fórmula $NA^1A^2A^3$, donde A^1 , A^2 , y A^3 pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

La expresión "ácido carboxílico" como se usa en el presente documento está representada por una fórmula -C(O)OH.

El término "éster" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -OC(O)A¹ o -C(O)OA¹, donde A¹ puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "poliéster" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -(A¹O(O)C-A²-C(O)O)_a- o -(A¹O(O)C-A²-OC(O))_a-, donde A¹ y A² pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento y "a" es un número entero de 1 a 500. "Poliéster" es por lo tanto el término que se usa para describir un grupo que se produce por reacción entre un compuesto que tiene al menos dos grupos ácido carboxílico con un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo.

El término "éter" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula A¹OA², donde A¹ y A² pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "poliéter" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -(A¹O-A²O)_a, donde A¹ y A² pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento y "a" es un número entero de 1 a 500. Algunos ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno, y óxido de polibutileno.

El término "haluro" como se usa en el presente documento se refiere a los halógenos flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "heterociclo", como se usa en el presente documento se refiere a sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos individuales o multicíclicos en los que al menos uno de los miembros de anillo es distinto de carbono. Heterociclo incluye piridina, pirimidina, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, oxazol, tiazol, imidazol, oxazol, que incluye, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol, tiadiazol, que incluye, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, y 1,3,4-tiadiazol, triazol, que incluye, 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol, que incluye 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, que incluye 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, tetrazina, que incluye 1,2,4,5-tetrazina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina, azetidina, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, dioxano, y similares.

El término "hidroxilo" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -OH.

El término "cetona" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula A¹C(O)A², donde A¹ y A² pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "azida" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -N₃.

El término "nitro" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -NO₂.

El término "nitrilo" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -CN.

El término "sililo" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -SiA¹A²A³, donde A¹, A², y A³ pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo alquilo opcionalmente como se describe en el presente documento.

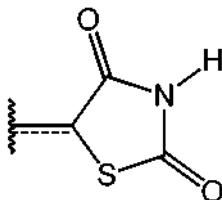
El término "sulfo-oxo" como se usa en el presente documento está representado por las fórmulas -S(O)A¹, -S(O)₂A¹, -OS(O)₂A¹, o -OS(O)₂OA¹, donde A¹ puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En la presente memoria descriptiva "S(O)" es una notación abreviada para S=O. El término "sulfonilo" se usa en el presente documento para referirse al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula -S(O)₂A¹, donde A¹ puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "sulfona" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula A¹S(O)₂A², donde A¹ y A² pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "sulfóxido" como se usa en el presente documento

está representado por la fórmula $A^1S(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

5 El término "tiol" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -SH.

La expresión "resto orgánico" define un resto que contiene carbono, es decir, un resto que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero no se limita a, los grupos, restos, o radicales que contienen carbono que se han definido anteriormente en el presente documento. Los restos orgánicos pueden contener diversos heteroátomos, o pueden estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, que incluyen oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o similar. Algunos ejemplos de restos orgánicos incluyen, pero no se limitan a alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, grupos amida, etc. Los restos orgánicos pueden comprender preferentemente de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15, átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un resto orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15, átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono

Un sinónimo muy próximo al término "resto" es el término "radical" que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones finales, se refiere a un fragmento, grupo, o sustrato de una molécula que se describe en el presente documento, independientemente de la forma en que se prepare la molécula. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidinadiona en un compuesto particular tiene la estructura



25 independientemente de si la tiazolidinadiona se usa para preparar el compuesto. En algunos aspectos, el radical (por ejemplo un alquilo) puede estar además modificado (es decir, alquilo sustituido) al tener unidos al mismo uno o más "radicales sustituyentes". El número de átomos en un radical dado no es crítico para la presente invención a menos que se indique lo contrario en otra parte en el presente documento

30 Los "radicales orgánicos", como se define y se usa la expresión en el presente documento, contienen uno o más átomos de carbono. Un radical orgánico puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, o 1-4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un radical orgánico puede tener 2-26 átomos de carbono, 2-18 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, o 2-4 átomos de carbono. Los radicales orgánicos tienen a menudo hidrógeno unido al menos a algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende ningún átomo inorgánico es un radical 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo. En algunos aspectos, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o en el mismo, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y similares. Algunos ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero no se limitan a, radicales alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico, o heterocíclico sustituido, en los que los términos se definen en otra parte en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

Los "radicales inorgánicos", como se define y se usa la expresión en el presente documento, no contienen ningún átomo de carbono y por lo tanto comprenden únicamente átomos distintos del carbono. Los radicales inorgánicos comprenden combinaciones enlazadas de átomos seleccionados entre hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, azufre, selenio, y halógenos tales como flúor, cloro, bromo, y yodo, que pueden estar presentes de forma individual o estar unidos conjuntamente en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o preferentemente de uno a seis o de uno a cuatro átomos inorgánicos enumerados anteriormente unidos conjuntamente. Algunos ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato, y radicales inorgánicos similares conocidos habitualmente. Los radicales inorgánicos no tienen unidos a los mismos elementos metálicos de la tabla periódica (tales como metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos, o metales actínidos), aunque tales iones metálicos pueden servir en ocasiones como catión farmacéuticamente aceptable para radicales inorgánicos aniónicos tales como sulfato, fosfato, o un radical inorgánico aniónico similar. Por lo general, los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo, o telurio, o elementos de

los gases nobles, a menos que se indique específicamente de otro modo en otra parte en el presente documento.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es indeseable ni biológicamente ni de otro modo, es decir, que no causa un nivel inaceptable de efectos biológicos indeseables o interacciona de forma perjudicial.

Como se usa en el presente documento, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura obtenida a partir de la estructura de un compuesto precursor (por ejemplo, los compuestos que se desvelan en el presente documento) y cuya estructura es suficientemente similar a las que se desvelan en el presente documento y, basándose en esa similitud, el experto en la materia podría esperar que exhiba actividades y utilidades iguales o similares a los compuestos reivindicados, o inducir, como precursor, actividades y utilidades iguales o similares a los compuestos reivindicados. Algunos derivados a modo de ejemplo incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas, y N-óxidos de un compuesto precursor.

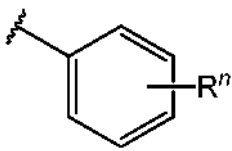
La expresión "resto hidrolizable" pretende referirse a un grupo funcional capaz de experimentar hidrólisis, por ejemplo, en condiciones básicas o ácidas. Algunos ejemplos de restos hidrolizables incluyen, sin limitación, restos de haluros de ácido o ácidos carboxílicos activados, restos de haluros de trialkilsililo, restos de haluros de alquinoximetilo y otros grupos protectores diversos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

La expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con capacidad atractora de electrones que se puede desplazar como una especie estable, llevándose consigo los electrones de enlace. Algunos ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen ésteres de sulfonato, que incluyen, pero no se limitan a, triflato, mesilato, tosilato, brosilato, y haluros.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, de ese modo, pueden dar lugar potencialmente a isómeros cis/trans (E/Z), así como a otros isómeros conformacionales. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye la totalidad de tales isómeros posibles, así como las mezclas de tales isómeros.

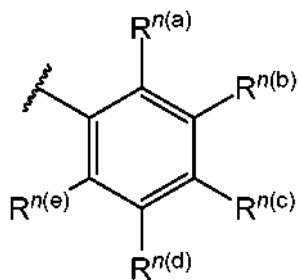
A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados únicamente como líneas sólidas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o no racémica. Los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, de ese modo, dar lugar potencialmente a diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se indique lo contrario, la presente invención incluye la totalidad de tales posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos básicamente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se incluyen las mezclas de estereoisómeros, así como los estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos que se usan para preparar tales compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de tales procedimientos puede ser una mezcla de estereoisómeros.

Por supuesto, cuando una variable está presente en más de un caso, pueden ser iguales o diferentes en cada aparición. En otras palabras, cada variable es independiente de las demás. En algunos aspectos, una estructura de un compuesto puede estar representada por la fórmula



que se entiende que es equivalente a la fórmula:

50



5 en la que n es por lo general un número entero. Es decir, se entiende que R^n representa cinco sustituyentes independientes, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$. Por "sustituyentes independientes" se pretende indicar que cada sustituyente R se puede definir independientemente. Por ejemplo, si en un caso $R^{n(a)}$ es halógeno, entonces $R^{n(b)}$ no es necesariamente halógeno en ese caso. De forma análoga, cuando un grupo R se define como cuatro sustituyentes, se entiende que R representa cuatro sustituyentes independientes, R^a , R^b , R^c , y R^d . A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes no se limitan a ningún orden o disposición particular.

10 En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas. DMF: dimetil formamida. EtOAc: acetato de etilo. THF: tetrahidrofurano. DIPEA o DIEA: diisopropiletilamina. HOBt: 1-hidroxibenzotriazol. EDC: clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida. DMSO: dimetilsulfóxido. DMAP: 4-Dimetilaminopiridina. TA: temperatura ambiente. h: horas. Min: minutos. DCM: Diclorometano. MeCN: Acetonitrilo. MeOH: metanol. iPrOH: 2-Propanol. n-BuOH: 1-Butanol.

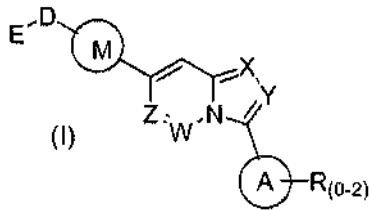
15 Se desvelan los componentes que se usan para preparar las composiciones de la invención así como las propias composiciones que se usan con los métodos desvelados en el presente documento. Estos y otros materiales se desvelan en el presente documento, y se entiende que cuando se desvelan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales que aunque no se pueda desvelar de forma explícita la referencia específica de cada combinación y permutación individual y colectiva de estos compuestos, cada una se contempla de forma específica y se describe en el presente documento. Por ejemplo, si se desvela y se discute un compuesto particular y se discute diversas modificaciones que se pueden realizar en diversas moléculas que incluyen los compuestos, se contemplan de forma específica todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que son posibles a menos que se indique específicamente lo contrario. De ese modo, si una clase de moléculas A, B, y C se desvelan así como una clase de moléculas D, E, y F y se desvela un ejemplo de una molécula de combinación, A-D, entonces incluso si cada una no se enumerara de forma individual cada una se contempla de forma individual y colectiva significando que se consideran desveladas las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, y C-F. De forma análoga, también se desvela cualquier subconjunto o combinación de estas. De ese modo, por ejemplo, se podría considerar desvelado el subgrupo A-E, B-F, y C-E. Este concepto se aplica a todos los aspectos de la presente solicitud incluyendo, pero sin limitarse a, etapas en métodos de preparación y el uso de las composiciones de la invención. De ese modo, si hubiera diversas etapas adicionales que se pueden llevar a cabo se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede llevar a cabo con cualquier aspecto específico o combinación de aspectos de los métodos de la invención.

35 Se entiende que las composiciones que se desvelan en el presente documento tienen ciertas funciones. Se desvelan en el presente documento ciertos requisitos estructurales para llevar a cabo las funciones desveladas, y se entiende que existe diversas estructuras que pueden llevar a cabo la misma función que la relacionada con las estructuras desveladas, y que estas estructuras conseguirán por lo general el mismo resultado.

40 B. Compuestos

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles como inhibidores de BMP. En general, se contempla que cada derivado desvelado puede estar además opcionalmente sustituido. También se contempla que se pueden omitir opcionalmente uno cualquiera o más derivados de la invención. Se entiende que un compuesto desvelado se puede proporcionar mediante los métodos desvelados. También se entiende que los compuestos desvelados se pueden emplear en los métodos de uso desvelados.

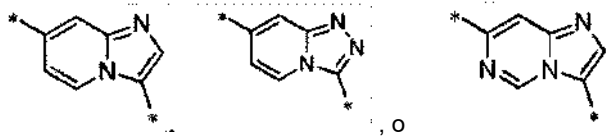
En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que tienen una estructura representada por la siguiente fórmula (I):



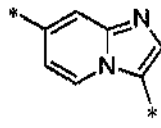
5 en la que:

W es CH y D, E, M, Z, X, Y, A y R son como se definen en la reivindicación 1.

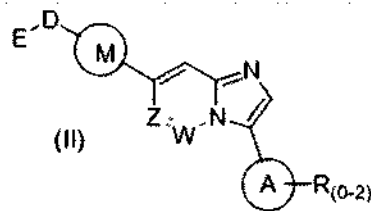
10 En estos compuestos, Z, X, e Y juntos ayudan a formar:



15 También se desvelan compuestos de fórmula (I), donde Z, X, e Y juntos ayudan a formar:



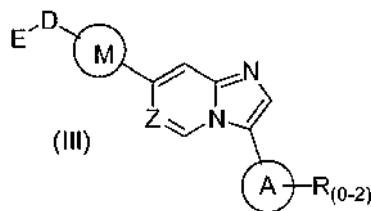
20 También se desvelan compuestos que tienen una estructura representada por la siguiente fórmula (II):



en la que:

25 W es CH y D, E, M, Z, X, Y, A y R son como se definen en la reivindicación 1.

También se desvelan compuestos que tienen una estructura representada por la siguiente fórmula (III):

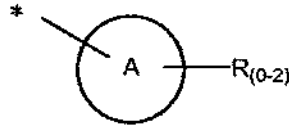


30

en la que:

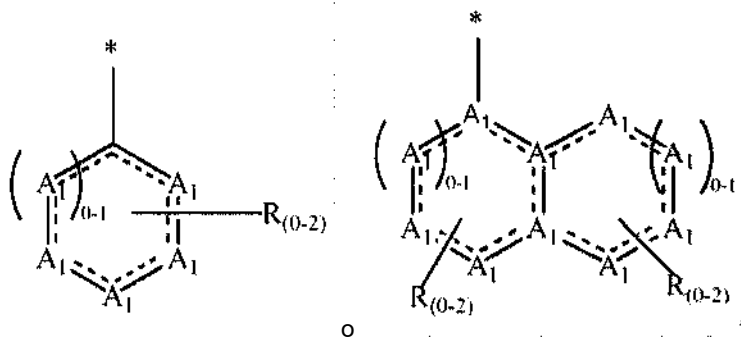
D, E, M, Z, X, Y, A y R son como se definen en la reivindicación 1.

5 También se desvelan compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 6, en los que



es:

10



15

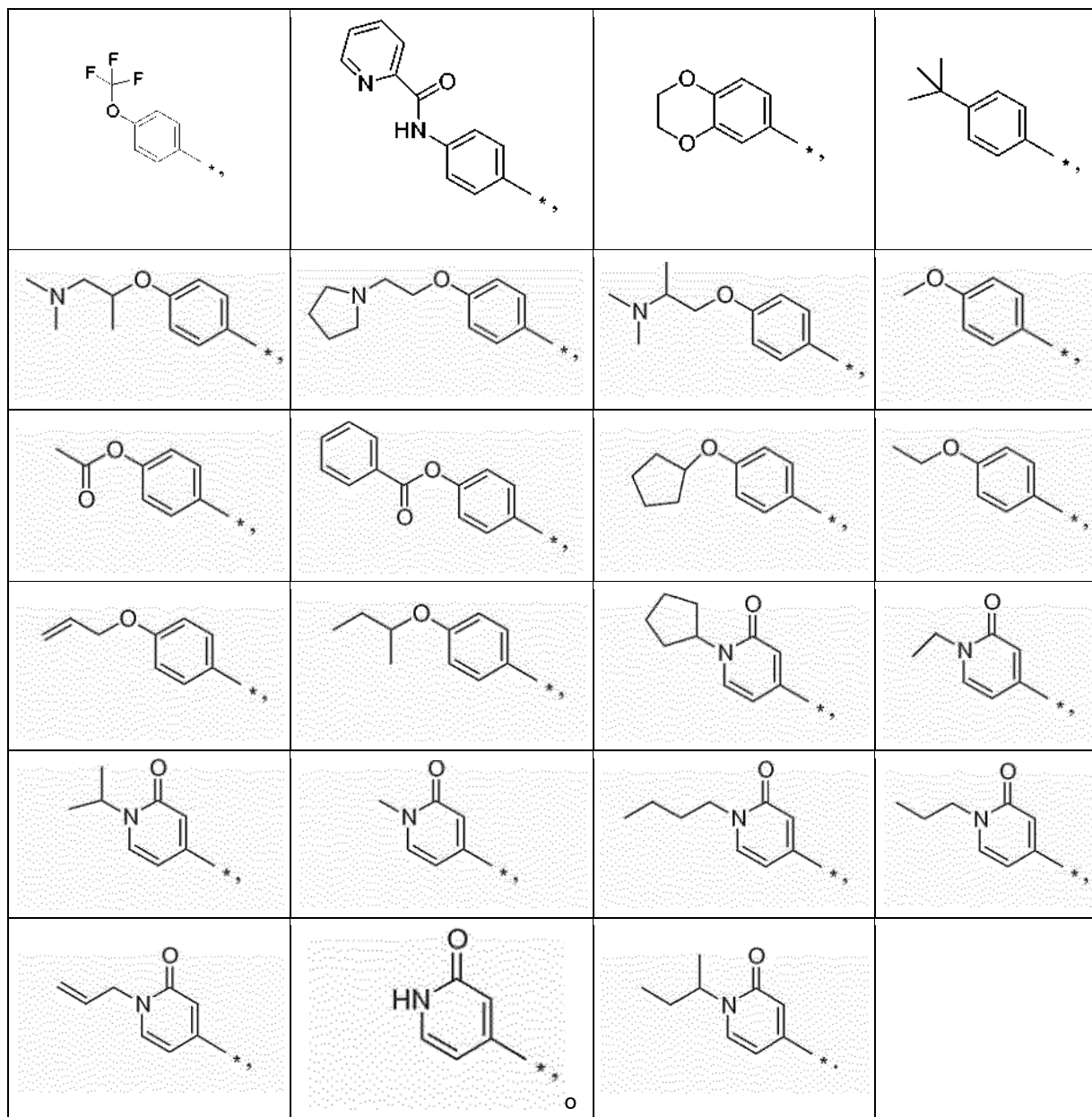
en las que A_1 es independientemente O, CR_1R_2 o NH o NR_1 o NR_1R_2 , o se puede unir con otro A_1 para formar cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalqueno C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalqueno C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N.

20

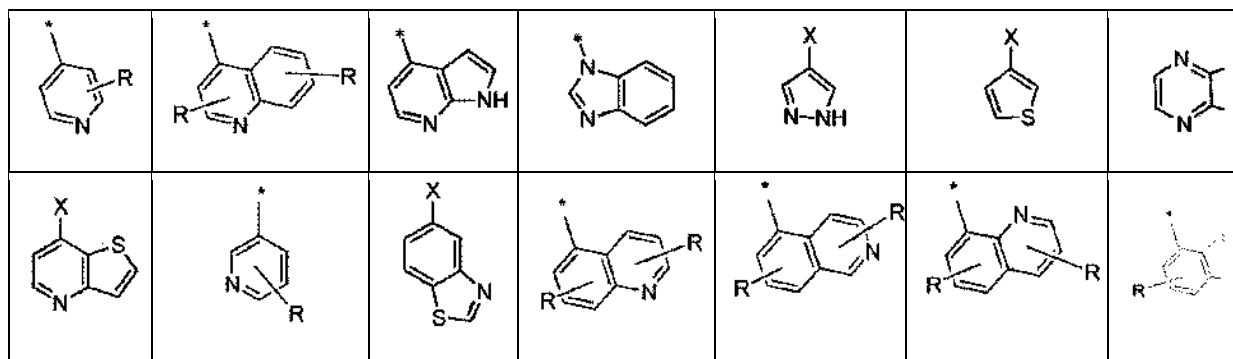
También se desvelan compuestos de fórmula (I), en la que M está opcionalmente sustituido con uno o más R, y se selecciona entre cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalqueno C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalqueno C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N.

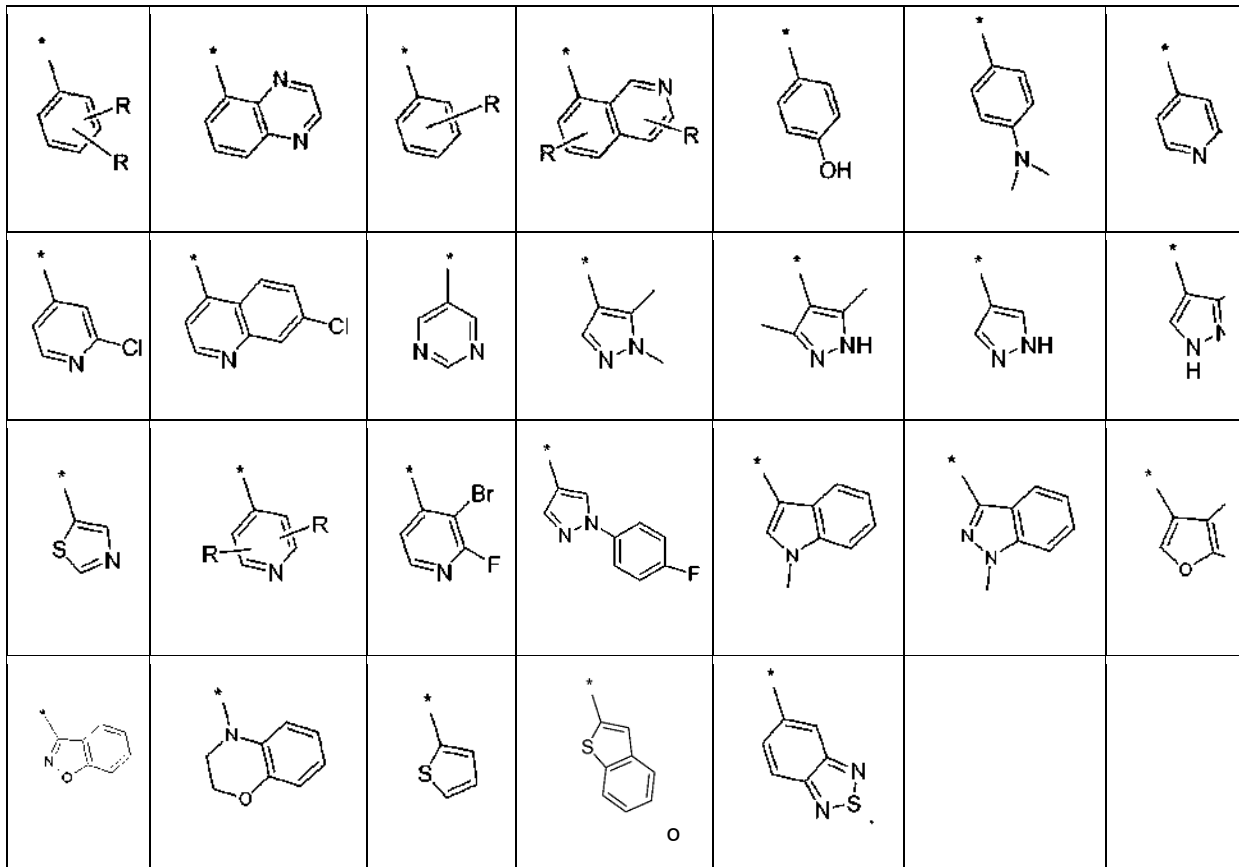
También se desvelan compuestos donde M es fenilo o piridina opcionalmente sustituido.

También se desvelan compuestos de fórmula (I), donde M, D, y E juntos forman:

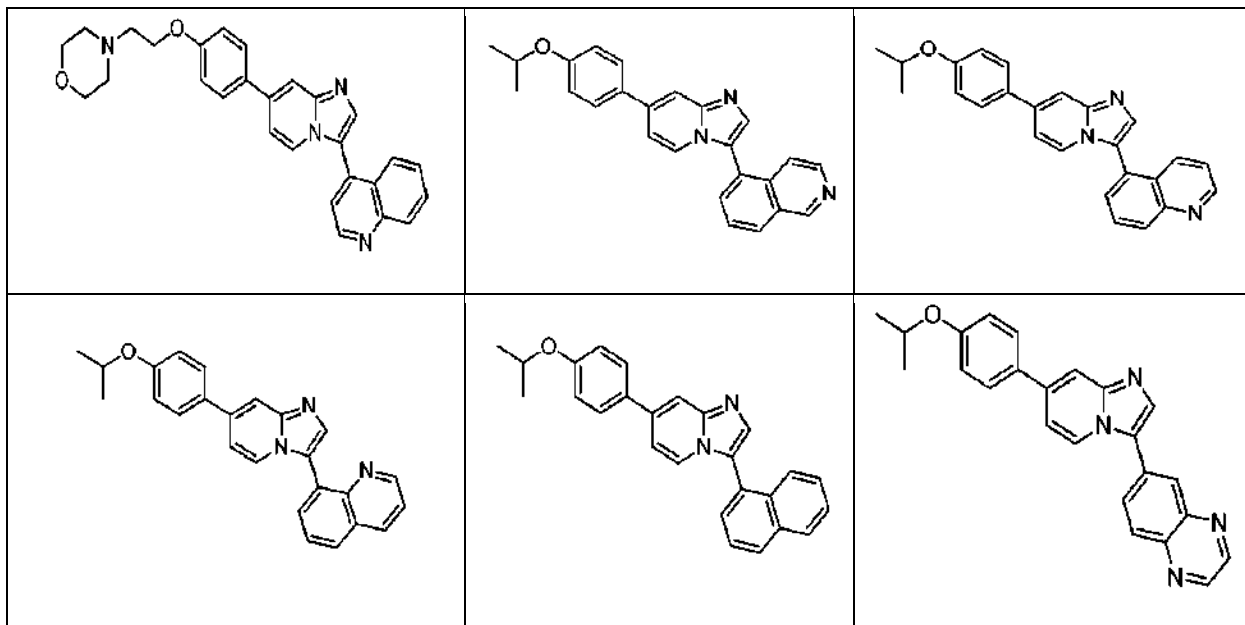


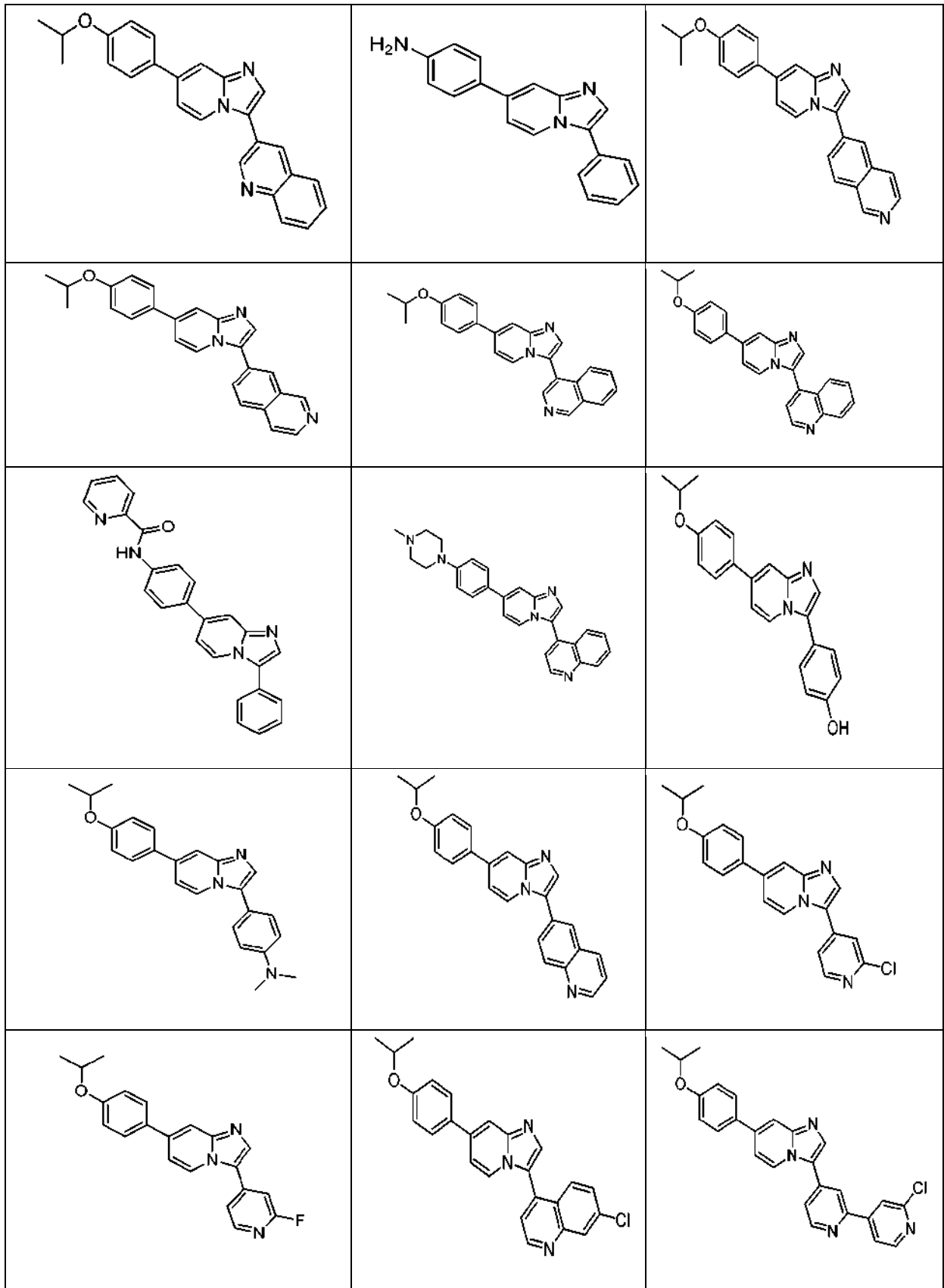
También es posible preparar compuestos donde A se elige entre los siguientes:

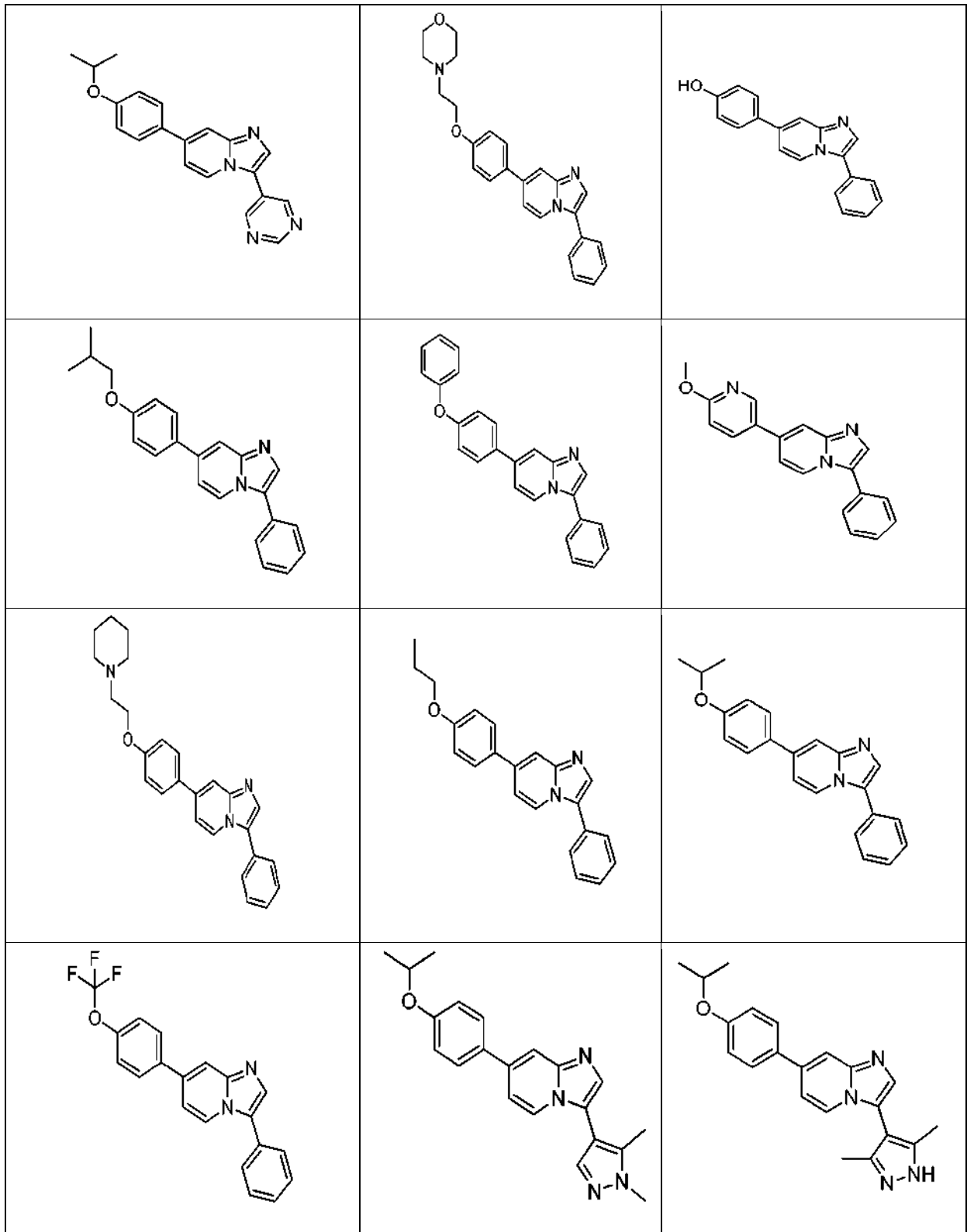


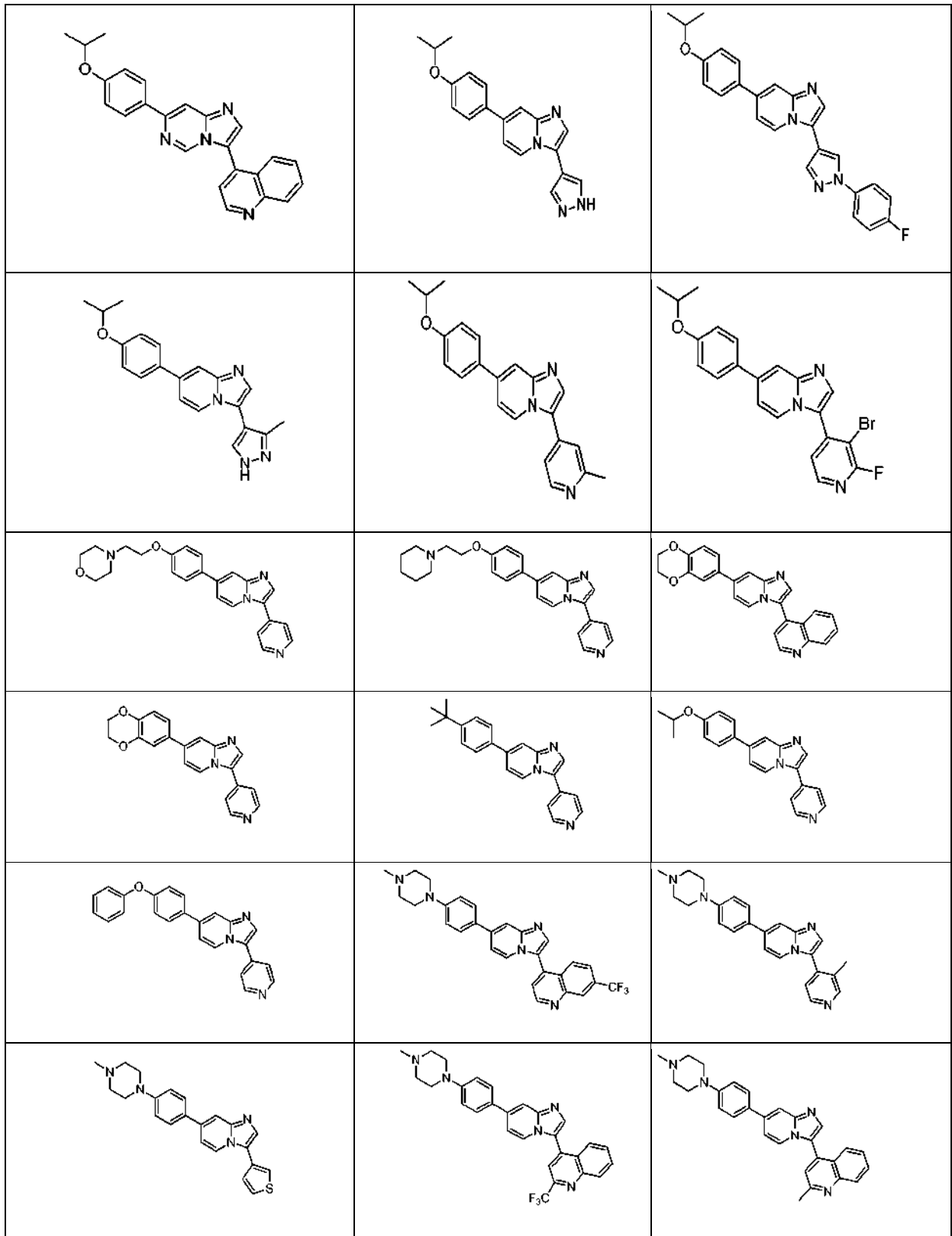


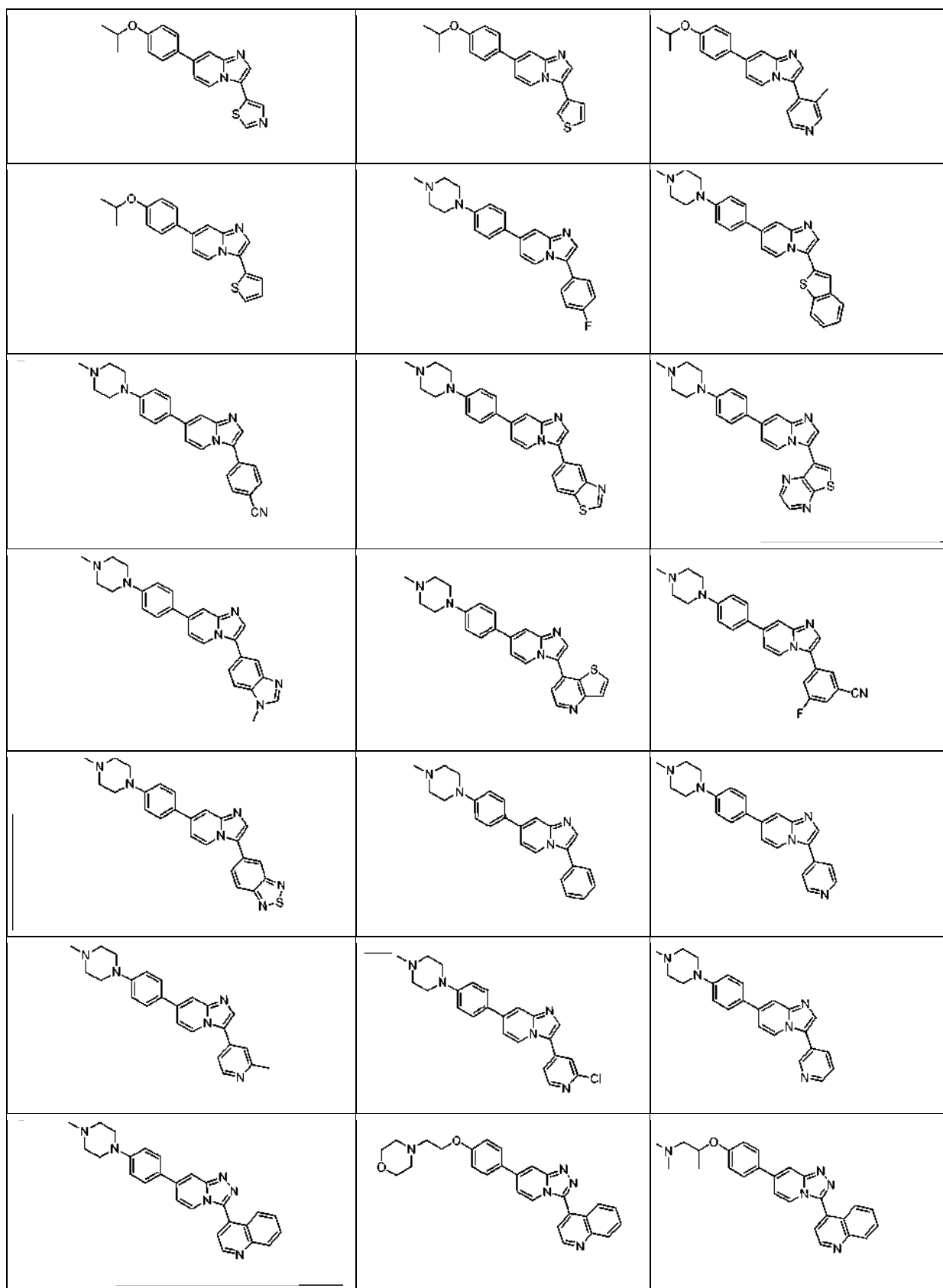
También se desvelan compuestos de fórmula (I), de la siguiente fórmula:

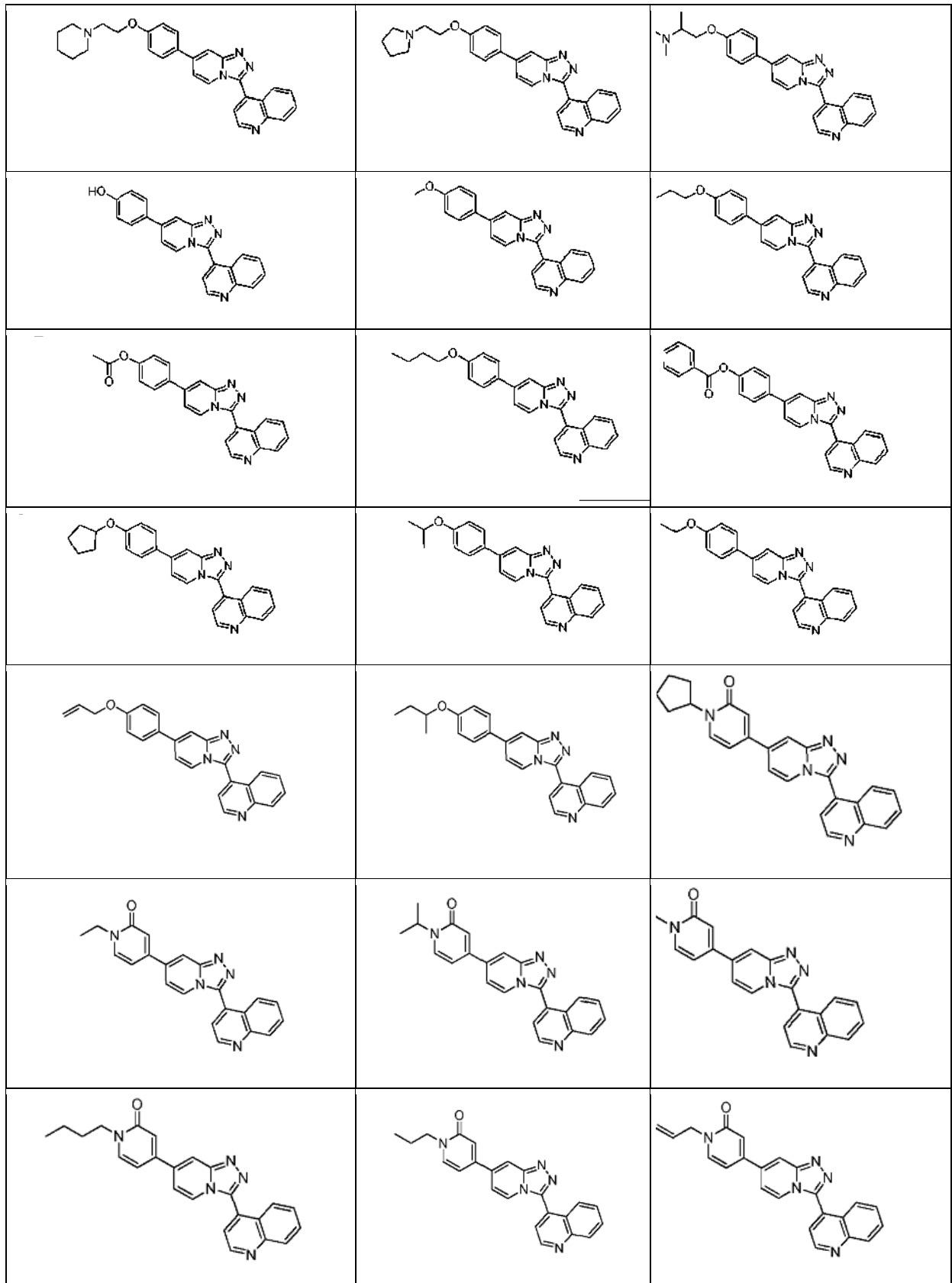


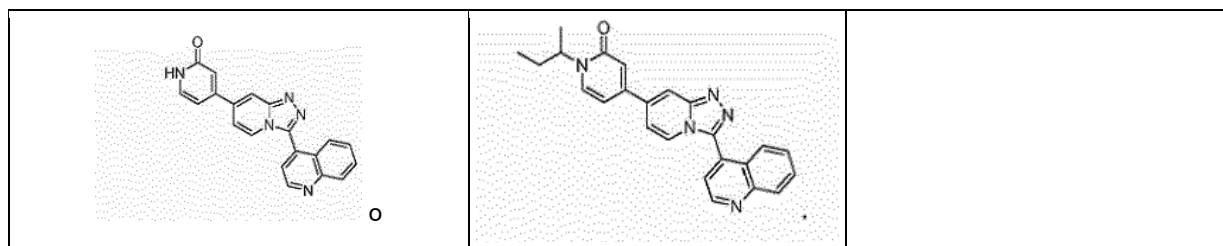






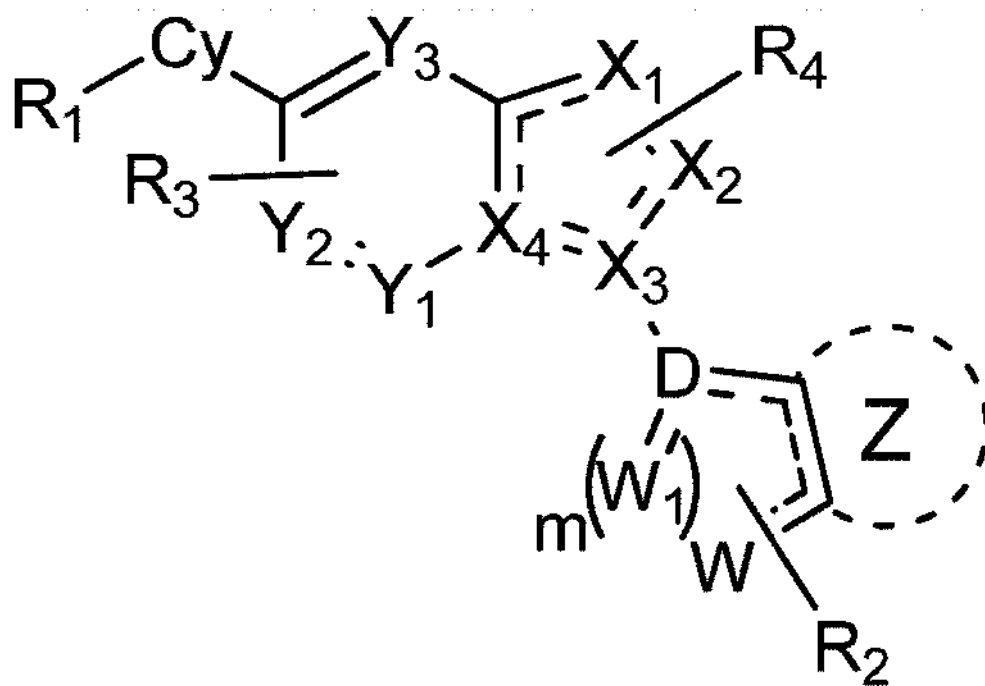






También forman parte de la presente invención los compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula (I) (algunos de los cuales son los compuestos de la presente invención que se definen en las reivindicaciones 1 a 8)

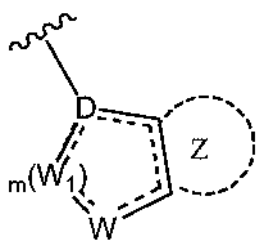
5



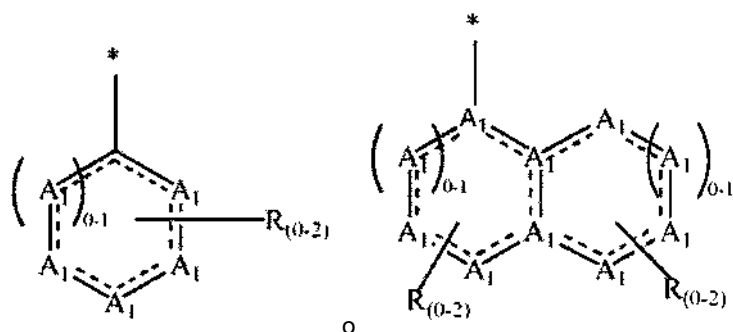
en la que:

- 10 X₁ es N, O, o CR₁;
X₂, y X₄ son independientemente N o CR₁;
X₃ es C o N;
Y₁, Y₂, e Y₃ son independientemente N o CR₁;
D es C o N;
- 15 W es N u O;
W₁ es N, O o C;
Cy está opcionalmente sustituido con uno o más R₁, y se selecciona entre cicloalquilo C₁-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N.
- 20 R₁-R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-10, cicloalquilo C₃-10, Oalquilo C₁-10 (que puede contener un anillo de C₃-8 miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), NR₁alquilo C₁-10 (que puede contener un anillo de C₃-8 miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), CN o CF₃;
- 25 Z está opcionalmente sustituido con uno o más R₁, y se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂, o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N.

También se desvelan compuestos en los que,

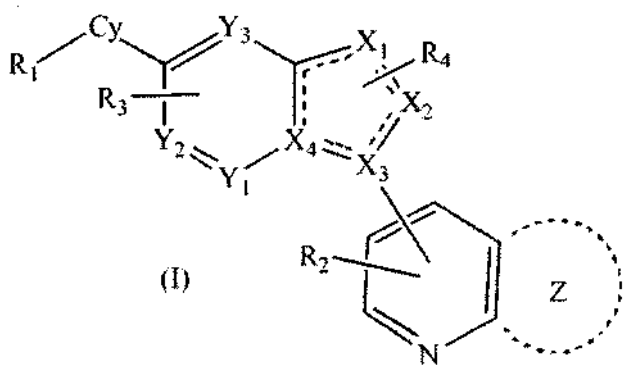


5 indicado anteriormente, es



10 en las que A_1 es independientemente O, CR_1R_2 o NH o NR_1 o NR_1R_2 , o se puede unir junto con otro A_1 para formar cicloalquilo C_A-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquenilo C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N.

También se desvelan compuestos en los que:



15

en la que:

20 X_1 es N, O, o CR_1 ;
 X_2 , y X_4 son independientemente N o CR_1 ;
 X_3 es C o N;
 Y_1 , Y_2 , e Y_3 son independientemente N o CR_1 ;
 Cy es un enlace, o forma un anillo que está opcionalmente sustituido con uno o más R_1 , y se selecciona entre
 25 cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquenilo
 C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N.
 R_1-R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , Oalquilo C_{1-10}
 (que puede contener un anillo de C_{3-8} miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o
 más R^4), NR_1 alquilo C_{1-10} (que puede contener un anillo de C_{3-8} miembros que contiene C, O, S o N,
 opcionalmente sustituido con uno o más R^4), CN o CF_3 ;
 30 Z está opcionalmente sustituido con uno o más R_1 , y se selecciona entre cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12}
 o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquenilo C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que
 comprende C, O, S, y/o N. Algunos de estos compuestos son como se definen en las reivindicaciones 1 a 8, y de

ese modo son compuestos de la invención.

Los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden incluir todas las formas de sal, por ejemplo, sales tanto de grupos básicos, entre otros, aminas, como sales de grupos ácidos, entre otros, ácidos carboxílicos. Lo que sigue a continuación son ejemplos no limitantes de aniones que pueden formar sales con grupos básicos protonados: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato, y similares. Lo que sigue a continuación son ejemplos no limitantes de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos: amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto, lisina, y similares.

Los análogos (compuestos) de la presente divulgación se ordenan en diversas categorías para ayudar al formulador en la aplicación de una estrategia sintética racional para la preparación de análogos que no se muestran expresamente a modo de ejemplo en el presente documento. La ordenación en categorías no implica un aumento o disminución de eficacia de ninguna de las composiciones de la materia que se describe en el presente documento.

C. Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención. Es decir, se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto desvelado o al menos un producto de un método desvelado y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas desveladas comprenden los compuestos desvelados (incluyendo una sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las presentes composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (ico y oso), potasio, sodio, cinc y similar. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de origen natural y sintetizadas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables", incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, y las sales preparadas a partir de los mismos, por ejemplo, acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Son preferentes los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

En la práctica, los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede adoptar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). De ese modo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar en forma de unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, sobrecitos o comprimidos que contienen cada una una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar en forma de un polvo, en forma de gránulos, en forma de una solución, en forma de una suspensión en un líquido acuoso, en forma de un líquido no acuoso, en forma de una emulsión de aceite en agua o en forma de una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes que se han expuesto anteriormente, los compuestos de la invención, y/o la sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de asociar el ingrediente

activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mediante mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. A continuación, se puede dar forma al producto convenientemente en la preparación deseada.

- 5 De ese modo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos. El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas.
- 10 Algunos ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, *terra alba*, sacarosa, talco, gelatina, goma de agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Algunos ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Algunos ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.
- 15 En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que se pueden usar vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación oral referentes para las que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar revestidos mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas.
- 20
- 25 Un comprimido que contiene la composición de la presente invención se puede preparar mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes coadyuvantes accesorios. Los comprimidos formados mediante compresión se pueden preparar por compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma libre de flujo tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.
- 30

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender un compuesto de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cada caso dado dependerá del hospedador particular, y de la naturaleza y la gravedad de las afecciones para las que se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria o se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

- 35
- 40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral se pueden preparar en forma de soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y las mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.
- 45

- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y deber ser fluida de forma eficaz para una fácil utilización con jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; de ese modo, se deberían preservar preferentemente frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y las mezclas adecuadas de los mismos.
- 50
- 55

- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo para espolvorear, lavados bucales, gárgaras, y similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar, utilizando un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a través de métodos de procesamiento convencionales. A modo de ejemplo, una crema o pomada se prepara por mezcla de material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 10 % el peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.
- 60
- 65

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para

administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Es preferente que la mezcla forme supositorios de dosificación unitaria. Algunos vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el vehículo o vehículos ablandados o fundidos seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

5 Además de los ingredientes de vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas que se han descrito anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.

15 En el tratamiento de afecciones que requieren inhibición de BMP, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día y se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de 0,5 a 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg por día, o aproximadamente de 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo de dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5,0 o de 5,0 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente que se va a tratar. El compuesto se puede administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

25 Sin embargo, se entiende que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores. Tales factores incluyen la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, y dieta del paciente. Otros factores incluyen el tiempo y la ruta de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y el tipo y la gravedad de la enfermedad particular que experimenta terapia.

30 Las composiciones farmacéuticas desveladas pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

35 Se entiende que las composiciones desveladas se pueden preparar a partir de los compuestos desvelados. También se entiende que las composiciones desveladas se pueden emplear en los métodos de uso desvelados.

40 En el presente documento se desvelan además composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los inhibidores de BMP desvelados y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

45 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto desvelado no solo con un compuesto activo distinto, sino también con dos o más compuestos activos distintos. De forma análoga, los compuestos desvelados se pueden usar en combinación con fármacos distintos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos desvelados. Tales fármacos distintos se pueden administrar, mediante una ruta y una cantidad usadas habitualmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención simultáneamente con uno o más fármacos distintos, es preferente una composición farmacéutica que contiene tales fármacos distintos además del compuesto de la presente invención. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de la presente invención.

55 La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. De ese modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un agente distinto, la proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al agente distinto variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención e ingredientes activos distintos también estará generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente pero, en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

60 En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y los agentes activos distintos se pueden administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, de forma simultánea a, o posterior a la administración del agente o agentes distintos.

Por lo tanto, los compuestos objeto se pueden usar solos o en combinación con otros agentes que se conocen por ser beneficiosos en las indicaciones objeto o fármacos distintos que afectan a receptores o enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia, o reducen los efectos secundarios o la toxicidad no deseados de los compuestos desvelados. El compuesto objeto y el agente distinto se pueden administrar conjuntamente, ya sea en
5 terapia concomitante o en una combinación fija.

En un aspecto, el compuesto se puede emplear en combinación con un segundo compuesto con el efecto secundario conocido de modular las rutas de señalización de BMP.

10 En el tratamiento de afecciones que requieren la inhibición de BMP, un nivel de dosificación apropiado será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal de paciente por día que se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a
15 100 mg/kg por día, o aproximadamente de 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo de dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se trata. Los
20 compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Sin embargo, se ha de entender que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la
25 acepción particular, y el hospedador que experimenta la terapia.

En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

30 D. Métodos de uso de los compuestos y las composiciones

1. Métodos de tratamiento

35 Las rutas de señalización de BMP y TGF- β son esenciales para la organogénesis y la formación de patrones normales, así como para la remodelación normal y patológica de tejidos maduros. Los defectos en la ruta de señalización de BMP están implicados en diversas patologías congénitas y adquiridas, incluyendo síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria, hipertensión pulmonar primaria, poliposis familiar juvenil, así como carcinomas esporádicos de células renales y de próstata. Se ha sugerido que en ciertas patologías asociadas a
40 componentes de señalización defectuosos, la señalización de BMP atenuada puede ser una causa, mientras que los descubrimientos de los presentes inventores han sugerido que, en algunos contextos, el exceso de señalización de BMP puede ser patogénico (Waite *et al.* Nat. Rev. Genet. 4:763-773, 2005; Yu *et al.* J. Biol. Chem. 280:24443-24450, 2003). La capacidad de modular la señalización de BMP experimentalmente proporcionaría un medio para investigar la terapia, y para determinar las causas primordiales de estas afecciones.

45 A. Tratamiento de anemia, incluyendo deficiencia de hierro y anemia de enfermedad crónica

Para una revisión, véase Weiss *et al.* N. Engl. J. Med. 352:1011-1023, 2005. La anemia de inflamación (también denominada anemia de enfermedad crónica) se puede observar en pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes (tales como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, y enfermedad de Castleman), enfermedad inflamatoria del intestino, cánceres (incluyendo mieloma múltiple), e insuficiencia renal. La anemia de inflamación está causada a menudo por expresión maladaptativa de la hormona peptídica hepcidina. La hepcidina causa la degradación de la ferroportina, una proteína crítica que permite el transporte de hierro desde los
50 almacenes intracelulares en macrófagos y desde las células epiteliales intestinales. Numerosos pacientes con insuficiencia renal tienen una combinación de deficiencia de eritropoyetina y exceso de expresión de hepcidina. La señalización de BMP induce la expresión de hepcidina y la inhibición de la expresión de hepcidina con antagonistas de BMP aumenta los niveles de hierro. Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para tratar anemia debida a enfermedad crónica o inflamación y asociada a estados hiperhepcidinémicos.

60 Se piensa que la citoquina inflamatoria IL-6 es la causa principal de una expresión elevada de hepcidina en estados inflamatorios, basándose en la elevación de IL-6 en la anemia de inflamación de diversas etiologías, los defectos de administración de IL-6 crónica *in vivo*, y la protección frente a anemia en roedores deficientes en IL-6 (Weiss *et al.* N. Engl. J. Med. 352:1011-1023, 2005). Se ha mostrado que la estimulación de líneas celulares de hepatoma con IL-6 induce la expresión de hepcidina, mientras que el tratamiento con un antagonista de BMP abroga la expresión de
65 hepcidina inducida por IL-6 (Yu *et al.* Nat. Chem. Biol. 4:33-41, 2008). Además, los presentes inventores han descubierto que los antagonistas de BMP pueden inhibir la expresión de hepcidina inducida por inyección de

bacteria patogénica *in vivo* (véase el Ejemplo 8). Se ha mostrado que la administración sistémica de hierro en ratones y peces cebrá activa rápidamente SMAD sensibles a BMP y la expresión de hepcidina en el hígado, y que el antagonismo de BMP bloquea de forma eficaz estas respuestas (Yu *et al.* Nat. Chem. Biol. 4:33-41, 2008). La importancia funcional de la señalización de BMP en la regulación del hierro está apoyada por el hallazgo de los presentes inventores de que los antagonistas de BMP pueden inhibir la expresión de hepcidina y aumentar los niveles de hierro sérico *in vivo* (véase el Ejemplo 7). Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la regulación mediada por hierro e inflamación de hepcidina y los niveles de hierro en circulación requieren la señalización de BMP. Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para alterar la biodisponibilidad del hierro en diversas circunstancias para beneficio terapéutico.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar en estados anémicos para (i) aumentar la eficacia del hierro de la dieta o de un suplemento oral de hierro (que es más seguro que la administración intravenosa de hierro) para aumentar las concentraciones de hierro sérico; (ii) aumentar la acumulación de hemoglobina en la sangre de forma anticipada a una cirugía o para permitir la donación de sangre propia de forma anticipada a una cirugía; y (iii) mejorar la eficacia de la eritropoyetina y sus compuestos relacionados, permitiendo de este modo que se administre en dosis inferiores de eritropoyetina para anemia mientras se minimizan las toxicidades y los efectos secundarios conocidos de la eritropoyetina (es decir, hipertensión, sucesos cardiovasculares, y crecimiento tumoral).

B. Tratamiento de fibrodisplasia osificante progresiva (FOP)

La FOP está causada por la presencia de una forma mutante constitutivamente activa de ALK2 en los individuos afectados (Shore *et al.* Nat. Genet. 38:525-527, 2006). Un inhibidor específico de la señalización de BMP tal como un compuesto que se describe en el presente documento se puede usar para prevenir una formación ósea excesiva en respuesta a traumatismo, estrés musculoesquelético o inflamación. Tal compuesto se podría usar para ayudar en la regresión de hueso patológico. El inhibidor de BMP se podría administrar de forma sistémica o local para concentrar o limitar los efectos en las áreas de traumatismo o inflamación.

Un inhibidor de BMP que se describe en el presente documento se puede usar como terapia crónica para suprimir la formación ósea espontánea en individuos que son altamente susceptibles. Se puede usar una terapia transitoria para prevenir la formación ósea anómala en individuos con FOP que desarrollan osteomas o hueso patológico con mayor frecuencia de forma asociada a traumatismo mediante la administración antes, durante, o incluso después del incidente traumático. Se podría usar una terapia transitoria con los inhibidores de BMP que se describen en el presente documento antes, durante, o inmediatamente después de procedimientos médicos o quirúrgicos necesarios o emergentes (e incluso inmunizaciones importantes y extracciones dentales) en individuos con FOP, para prevenir la calcificación patológica. La terapia de combinación con agentes de inhibición ósea, moduladores inmunes o fármacos antiinflamatorios distintos (tales como AINE, esteroides, ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, rituxumab, etanercept, o fármacos similares) puede aumentar la eficacia de los antagonistas de BMP en la inhibición heterotópica de la formación ósea en este trastorno.

Se ha desarrollado un modelo de ratón de FOP en el que se induce la expresión de una forma mutante constitutivamente activa de ALK2 mediante la inyección en la fosa poplítea de un ratón modificado genéticamente con un adenovirus que dirige la expresión de Cre recombinasa. Este modelo reproduce la calcificación ectópica y la discapacidad que se observa en pacientes con FOP. La administración dos veces al día del compuesto 13 (3 mg/kg ip) previno la calcificación ectópica y la discapacidad (véase el Ejemplo 10).

C. Tratamiento de cánceres

La señalización excesiva de BMP, que podría surgir debida a una sobreexpresión de las BMP o, de forma paradójica, como resultado de la pérdida de expresión del receptor de tipo II de BMP, puede contribuir a la oncogénesis, el crecimiento o la metástasis de ciertos tumores sólidos, incluyendo carcinomas de mama, próstata, hueso, pulmón, y células renales (Yu *et al.* J. Biol. Chem. 280:24443-24450, 2008; Waite *et al.* Nat. Rev. Genet. 4:763-773, 2003; Alarmo *et al.* Genes, Chromosomes Cancer 45:411-419, 2006; Kim *et al.* Cancer Res. 60:2840-2844, 2000; Kim *et al.* Clin. Cancer Res. 9:6046-6051, 2003; Kim *et al.* Oncogene 23:7651-7659, 2004). Si el aumento de actividad de BMP asociado a la sobreexpresión de BMP o la deficiencia de receptor de tipo II de BMP contribuye a la patogénesis de la enfermedad, entonces la inhibición de la actividad de señalización de BMP mediante el uso de los compuestos que se describen en el presente documento a nivel de los receptores de tipo I de BMP (corriente abajo tanto de ligandos como del receptor del tipo II) podría ser un medio eficaz de normalizar la actividad de señalización de BMP y potencialmente inhibir el crecimiento o la metástasis tumoral.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para ralentizar o detener el crecimiento o la metástasis de tales células tumorales (así como otros tipos de células constituyentes del tumor) para beneficio clínico, ya sea como quimioterapia complementaria o primaria. Además, los inhibidores de BMP que se describen en el presente documento se pueden usar para interferir con las propiedades metastásicas óseas de ciertos tipos de cánceres (por ejemplo, adenocarcinoma, tal como adenocarcinomas de próstata y mama). Además, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para inhibir la actividad osteoblástica en tumores que se

forman en el hueso o que derivan del hueso, tales como osteosarcomas (como terapia complementaria o primaria). Además, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para inhibir la actividad osteoclástica (también regulada mediante BMP a través de la acción de su gen diana RANKL), que se aumenta patológicamente en condiciones tales como mieloma múltiple y otros tumores dirigidos al hueso. La aplicación de inhibidores de BMP en estas condiciones puede reducir la presencia de lesiones osteolíticas y fracturas óseas debido a la implicación del tumor.

D. Modulación inmune a través de antagonistas de BMP

Se han informado BMP que atenúan la respuesta inflamatoria o inmune (Choi *et al.* Nat. Immunol. 7:1057-1065, 2006; Kersten *et al.* BMC Immunol. 6:9, 2005), que pueden perjudicar la capacidad del individuo para luchar contra las infecciones (es decir, virales, bacterianas, fúngicas, parasitarias, o tuberculosis). Los inhibidores de la señalización de BMP que se describen en el presente documento pueden aumentar de ese modo la respuesta inflamatoria o inmune que permite que los individuos eliminen las infecciones con mayor rapidez.

Los linfocitos y otras células inmunes expresan receptores de BMP en la superficie de sus células, y existe una evidencia creciente de que las BMP regulan el desarrollo y la maduración de diversos compartimentos inmunológicos humorales y celulares, y regulan las respuestas inmunes humorales y celulares en organismos maduros. Es probable que los efectos de las señales de BMP en las células inmunes sean específicos de contexto, como se conoce habitualmente para los efectores de numerosas citoquinas de importancia inmunológica, y de ese modo se puede determinar empíricamente si aumentan o disminuyen el desarrollo o la función de poblaciones particulares de linfocitos. El antagonismo de BMP usando los compuestos que se describen en el presente documento puede ser una estrategia eficaz para influir de forma intencionada en el desarrollo de compartimentos inmunes celulares, innatos, o humorales para terapia, o una estrategia para la derivación terapéutica de respuestas inmunes en sistemas inmunes maduros. Estas estrategias pueden fijar como diana trastornos congénitos de la inmunidad celular, innata, o humoral, o trastornos dirigidos en los que las respuestas inmunes son inapropiadamente débiles (por ejemplo, como adyuvante para estimular con éxito la sensibilización de antígeno cuando la inmunización es difícil o ineficaz por otros medios), o fijar como diana trastornos en los que las respuestas inmunes son excesivas o inapropiadas (por ejemplo, autoinmunidad y autosensibilización). Los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento también pueden ser eficaces en algunos contextos para la inducción intencionada de tolerancia inmune (es decir, en alotrasplante o autoinmunidad).

E. Tratamiento de formación ósea patológica

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para mejorar la formación ósea/fusión ósea patológica en trastornos inflamatorios, tales como espondilitis anquilosante u otras espondiloartropatías "seronegativas", en los que la autoinmunidad y la inflamación en tales trastornos parecen estimular la formación ósea. Una aplicación de los compuestos podría ser prevenir el exceso de formación ósea después de cirugía articular, particularmente en pacientes con espondilitis anquilosante o artritis reumatoide. Los compuestos que se describen en el presente documento también se pueden usar para prevenir calcinosis (calcificación distrófica de tejido blando) en enfermedades tales como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, o dermatomiositis.

Una lesión traumática contundente en los músculos puede causar una formación ósea anómala en el músculo de ciertos individuos, dando como resultado un trastorno denominado miositis traumática osificante (Cushner *et al.* Orthop. Rev. 21:1319-1326, 1992.). Los traumatismos en la cabeza y las lesiones por quemaduras también pueden inducir formación ósea heterotópica perjudicando de forma acusada la rehabilitación y recuperación del paciente. El tratamiento con un inhibidor de BMP que se describe en el presente documento, opcionalmente además de las medicaciones antiinflamatorias que se prescriben habitualmente para tal afección (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina o ibuprofeno) pueden ayudar a prevenir la formación de hueso patológico en los individuos predispuestos, o ayudar a disminuir o remitir lesiones en individuos afectados recientemente o remotamente. Se ha descrito muy raras veces que otros músculos desarrollan osificación en presencia de lesión o traumatismo, incluyendo el músculo cardíaco, y un tratamiento similar con un inhibidor de BMP que se describe en el presente documento podría ser útil en esas circunstancias.

F. Tratamiento de formación ósea ectópica o maladaptativa

Las señales de BMP y sus dianas transcripcionales están implicadas en la remodelación vascular íntima y media y la calcificación en enfermedad de calcificación vascular de Monckeberg y en enfermedad vascular ateromatosa (Bostrom *et al.* J. Clin. Invest. 91:1800-1809, 1993; Tyson *et al.* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 23:489-494, 2003). Las BMP y la osteodiferenciación inducida por BMP también están implicadas en calcificación valvular cardíaca. Las válvulas cardíacas nativas se pueden calcificar particularmente cuando ya son anómalas. Un ejemplo clásico es una válvula aórtica bicúspide - estas válvulas se calcifican por lo general lo que conduce a una estenosis. Los pacientes con estenosis valvular aórtica calcificada requieren a menudo cirugía cardíaca para el reemplazo de la válvula. La calcificación anómala puede afectar de forma adversa a la función de injertos vasculares prostéticos o válvulas cardíacas. Por ejemplo, las válvulas cardíacas prostéticas se calcifican lo que conduce a un estrechamiento y a menudo fuga.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para inhibir la enfermedad de calcificación vascular o valvular sola o en combinación con enfermedad ateromatosa, enfermedad renal, osteodistrofia renal o enfermedad paratiroidea.

- 5 Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para inhibir la calcificación de materiales vasculares o valvulares prostéticos mediante la administración sistémica o local o la incorporación directa a materiales de prótesis u otros implantes (por ejemplo, en una mezcla con un polímero que reviste o constituye la totalidad o una parte del implante o la prótesis).
- 10 En algunos casos, se desea retrasar la curación de fracturas después de una fractura ósea, o inhibir intencionadamente la curación de fracturas en ciertas ubicaciones para prevenir el deterioro de funciones mediante formación ósea maladaptativa. Por ejemplo, si se produce una fractura y por razones médicas o prácticas no se puede llevar a cabo una cirugía inmediatamente, la curación de la fractura se puede "suspender" temporalmente mediante el uso de un inhibidor de BMP que se describe en el presente documento, hasta que se pueda llevar a cabo la cirugía o manipulación definitiva. Esto podría prevenir la necesidad de una refractura intencionada posterior con el fin de garantizar la aposición correcta de los fragmentos óseos, por ejemplo. Se espera que tras detener el inhibidor de BMP se aseguraría el proceso normal de curación de la fractura si el período de tratamiento es relativamente corto. En otros casos, cualquier cantidad de crecimiento óseo nuevo podría perjudicar la función, tal como cuando la fractura afecta directamente a una articulación. En estos casos, se puede usar la inhibición global o local de la actividad de BMP (mediante suministro sistémico o local de un antagonista de BMP que se describe en el presente documento a través de difusión desde un implante o matriz local) para inhibir la curación de la fractura o prevenir que la fractura forme callos en áreas críticas.

G. Tratamiento de enfermedades de la piel

- 25 Expansión de queratinocitos cultivados. *In vitro*, las BMP inhiben la proliferación de queratinocitos y estimulan la diferenciación (revisado en Botchkarev *et al.* Differentiation 72:512-526, 2004). En pacientes con necesidad de injertos de piel (por ejemplo, después de quemaduras), los injertos de piel se realizan a partir de queratinocitos cultivados. Los queratinocitos se pueden obtener a partir de otros animales (xenoinjertos), pero estos solo son temporales ya que serán rechazados por el sistema inmune. Los queratinocitos se pueden obtener a partir de los propios pacientes y se pueden cultivar en láminas de células en el laboratorio (autoinjertos epiteliales cultivados). El paciente no rechazará los queratinocitos obtenidos a partir de su propio cuerpo. Además de los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento para cultivar queratinocitos se pueden usar para facilitar la proliferación de queratinocitos que permiten que los pacientes reciban antes los injertos.

- 35 Epitelización mejorada. BMP6 se expresa en gran medida en lesiones de la piel, y se detectan altos niveles de BMP6 en heridas humanas crónicas de diferentes etiologías (Kaiser *et al.* J. Invest. Dermatol. 111:1145-1152, 1998). En ratones que sobreexpresan BMP6 en la piel, la reepitelización y la curación de heridas de la piel se retrasó considerablemente (Kaiser *et al.* J. Invest. Dermatol. 111:1145-1152, 1998). La epitelización mejorada puede reducir la formación de cicatrices. La administración tópica o sistémica de los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento se puede usar para aumentar la epitelización de heridas de la piel, por ejemplo, en el tratamiento de úlceras de presión (úlceras de decúbito) o úlceras de la piel que no se han curado o se han curado mal (por ejemplo, en pacientes con enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, incompetencia venosa). También se podría esperar que los compuestos disminuyan la formación de cicatrices.

- 45 Estimulación del crecimiento capilar. El crecimiento de los folículos capilares del cuero cabelludo es un ciclo de tres fases: anagénesis (fase de crecimiento), catagénesis (fase involucional), y telogénesis (fase de reposo). Evidencias recientes sugieren que las señales de BMP retrasan la transición de telogénesis a anagénesis (Plikus *et al.* Nature 451:340-344, 2008). La inhibición de la señalización de BMP mediante el uso de los compuestos que se describen en el presente documento puede acortar la fase de telogénesis y aumentar el número de folículos en la fase de anagénesis. Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para tratar circunstancias en la que los folículos capilares son insuficientes o cuando se pierde pelo con mayor frecuencia de lo que crece. Estas circunstancias incluyen alopecia androgénica (calvicie de patrón masculino) alopecia areata o efluvio telogénico.

- 55 Tratamiento de psoriasis. La psoriasis es un trastorno inflamatorio de la piel que se produce en ocasiones después de traumatismo de la piel y la posterior reparación e inflamación (fenómeno de Koebner). Las BMP pueden participar en los mecanismos de reparación e inflamación que causan la psoriasis, dado que la sobreexpresión de BMP6 en la piel de los ratones conduce a lesiones de la piel similares a las que se observan en pacientes con psoriasis (Blessing *et al.* J. Cell. Biol. 135:227-239, 1996). Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar por vía tópica o sistémica para tratar psoriasis establecidas o prevenir su desarrollo después de lesión de la piel.

- 65 Tratamiento de cicatrización corneal. La expresión de BMP6 está asociada a cicatrización conjuntiva (Andreev *et al.* Exp. Eye Res. 83:1162-1170, 2006). Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para prevenir o tratar cicatrización corneal y la ceguera resultante.

H. Tratamiento de hipertensión sistémica

La infusión de BMP4 induce hipertensión sistémica en ratones (Miriyala *et al.* *Circulation* 113:2818-2825, 2006). Las células del músculo liso vascular expresan diversos ligandos de BMP. Las BMP aumentan la expresión de los canales de potasio activados por tensión y de ese modo aumentan la constricción del músculo liso vascular (Fantozzi *et al.* *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 291:L993-1004, 2006). Los compuestos que se describen en el presente documento que inhiben la señalización de BMP se pueden usar para reducir la presión sanguínea. Se podría esperar que la reducción sostenida de la presión sanguínea en pacientes con hipertensión prevenga infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congénita, accidentes cerebrovasculares, e insuficiencia renal. Los inhibidores de BMP que se describen en el presente documento se pueden usar para fijar como diana la hipertensión en lechos vasculares específicos, tales como hipertensión pulmonar a través de suministro local (por ejemplo, a través de aerosol).

I. Tratamiento de hipertensión pulmonar

La señalización de BMP contribuye a la patogénesis de la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, los ratones con niveles aumentados de BMP4 se protegen de la hipertensión pulmonar y la remodelación vascular pulmonar inducida por respiración de bajo contenido de oxígeno durante periodos prolongados (Frank *et al.* *Circ. Res.* 97:496-504, 2005). Además, se encuentran con frecuencia mutaciones en la codificación genética del receptor de BMP de tipo II (BMPRII) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar esporádica y familiar. Se podría anticipar que la disminución de la señalización de BMP podría causar hipertensión pulmonar. Sin embargo, Yu y sus colaboradores (Yu *et al.* *J. Biol. Chem.* 280:24443-24450, 2008) han informado que la deficiencia de BMPRII aumenta paradójicamente la señalización de BMP mediante subconjuntos de ligandos de BMP, y de ese modo el aumento de la señalización de BMP mediante el uso los compuestos que se describen en el presente documento puede contribuir en realidad al desarrollo de hipertensión pulmonar.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para prevenir el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con riesgo de la enfermedad (por ejemplo, pacientes con mutaciones de BMPRII) o para tratar pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática o adquirida. Se podría esperar que la disminución de la hipertensión pulmonar en los individuos tratados con los compuestos que se describen en el presente documento disminuya el acortamiento de la respiración, la hipertrofia del ventrículo derecho, y la insuficiencia del ventrículo derecho.

J. Tratamiento de hipertrofia ventricular

Los niveles de BMP-10 aumentan en los ventrículos hipertrofiados de ratas con hipertensión, y este ligando de BMP induce hipertrofia en miocitos ventriculares cultivados de ratas neonatales (Nakano *et al.* *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 293:H3396-3403, 2007). La inhibición de la señalización de BMP-10 con los compuestos que se describen en el presente documento puede prevenir/tratar hipertrofia ventricular. La hipertrofia ventricular puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva debido disfunción diastólica. Se podría esperar que los compuestos que se describen en el presente documento prevengan/traten insuficiencia cardíaca congestiva.

K. Tratamiento de trastornos neurológicos

Tratamiento de lesión de la médula espinal y neuropatía. Las BMP son potentes inhibidores de la regeneración axonal en la médula espinal adulta después de lesión de la médula espinal (Matsuura *et al.* *J. Neurochem.* 2008). Se informa que la expresión de BMP se eleva en oligodendrocitos y astrocitos alrededor del sitio de la lesión después de contusión de la médula espinal. La administración intratecal de nogina, un inhibidor de BMP, conduce a una mejora de la actividad locomotora y un recrecimiento significativo del tracto corticoespinal después de contusión de la médula espinal.

RGMa inhibe el crecimiento y la recuperación axonales después de lesión de la médula espinal, así como la reformación de sinapsis, efectos que se bloquean mediante un anticuerpo dirigido frente a RGMa (Hata *et al.* *J. Cell. Biol.* 173:47-58, 2006; Kyoto *et al.* *Brain Res.* 1186:74-86, 2007). RGMa mejora la señalización de BMP (Babitt *et al.* *J. Biol. Chem.* 280:29820-29827, 2005) lo que sugiere que la señalización de BMP puede ser responsable de la prevención de la recuperación y el crecimiento axonales.

Basándose en estas consideraciones, se podría esperar que los compuestos que se describen en el presente documento aumenten el crecimiento y la recuperación axonales después de lesión de la médula espinal. Se podría esperar que los compuestos que se describen en el presente documento prevengan/traten neuropatías asociadas a un amplio espectro de trastornos que incluyen diabetes mellitus. Se podría esperar que los compuestos que se describen en el presente documento traten tanto el dolor como la disfunción motora asociados a neuropatías.

Tratamiento de afecciones neurológicas asociadas a inflamación del sistema nervioso central. Se han detectado BMP4 y 5 en lesiones de esclerosis múltiple y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Deininger *et al.* *Acta Neuropathol.* 90:76-79, 1995). También se han detectado BMP en ratones con encefalomiелitis autoinmune experimental, un

modelo animal de esclerosis múltiple (Ara *et al.* J. Neurosci. Res. 86:125-135, 2008). Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para prevenir o tratar esclerosis múltiple así como otros trastornos neurológicos asociados a inflamación del sistema nervioso central, o procesos de reparación de lesiones maladaptativas mediados por señales de BMP.

5 Tratamiento de demencias. Los inhibidores de la señalización de BMP pueden estimular neurogénesis en células precursoras neuronales de ratones (Koike *et al.* J. Biol. Chem. 282:15843-15850, 2007). Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para aumentar la neurogénesis en diversos trastornos neurológicos asociados a la pérdida acelerada de neuronas incluyendo accidentes cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer, así como otras demencias.

15 Alteración de la memoria y el aprendizaje. La señalización de BMP tiene un papel importante en el desarrollo y el mantenimiento de las neuronas implicadas en la memoria y el comportamiento cognitivo. Por ejemplo, los ratones deficientes en el antagonista de BMP, cordina, mejoran el aprendizaje espacial pero disminuyen la actividad exploratoria en un entorno nuevo (Sun *et al.* J. Neurosci. 27:7740-7750, 2007). Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para alterar o prevenir la memoria o el aprendizaje, por ejemplo, la inducción de amnesia por anestesia o en otras situaciones que probablemente causen estrés, o para prevenir trastorno de estrés postraumático.

20 L. Tratamiento de aterosclerosis

Abundantes evidencias sugieren que los ligandos de BMP son proinflamatorios y proaterogénicos en las paredes de los vasos sanguíneos (Chang *et al.* Circulation 116:1258-1266, 2007). La supresión génica de la expresión de BMP4 disminuyó las señales inflamatorias, mientras que la supresión génica de antagonistas de BMP (egfolistatina o nogina) aumento las señales inflamatorias. Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para reducir la inflamación vascular asociada a aterosclerosis, enfermedad autoinmune, y otras vasculitis. Mediante la disminución de la aterosclerosis, se podría anticipar que los compuestos que se describen en el presente documento podrían disminuir síndromes coronarios agudos (angina de pecho y ataque cardiaco), ataques isquémicos transitorios, apoplejía, enfermedad vascular periférica, y otros sucesos isquémicos vasculares. Además, en la medida en la que la aterosclerosis contribuye a la patogénesis de la formación de aneurismas, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para ralentizar el progreso de la formación de aneurismas disminuyendo la frecuencia de la estructura aneurismal y el requisito de cirugía vascular.

35 Dado que las BMP y muchos de los productos génicos inducidos por BMP que afectan a la remodelación de la matriz se sobreexpresan en lesiones ateroscleróticas tempranas, las señales de BMP pueden estimular la formación y el progreso de placa (Bostrom *et al.* J Clin Invest. 91: 1800-1809. 1993; Dhore *et al.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 21: 1998-2003. 2001). La señalización de la actividad de BMP en la placa ateromatosa puede representar de ese modo una forma de reparación de lesión maladaptativa, o puede contribuir a la inflamación. A lo largo del tiempo, las señales de BMP pueden incluso inducir que poblaciones celulares vasculares residentes o incipientes se diferencien en células de tipo osteoblasto, lo que conduce a la calcificación íntima y medial de los vasos (Hruska *et al.* Circ Res. 97: 105-112. 2005). La enfermedad de calcificación vascular, o arterioesclerosis, se asocia a una disminución de la distensibilidad vascular, y un aumento del riesgo de sucesos cardiovasculares y mortalidad, y es particularmente problemática cuando está asociada a enfermedad aterosclerótica subyacente (Bostrom *et al.* Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 10: 151-158. 2000). Sin embargo, tanto las lesiones ateroscleróticas como de calcificación pueden ser susceptibles de regresión si se pueden interceptar las señales que contribuyen a su progreso (Sano *et al.* Circulation. 103: 2955-2960. 2001). En ciertos aspectos, el compuesto 13 u otro inhibidor de la actividad de receptor de tipo I de BMP se puede usar para limitar el progreso de las placas ateromatosas y la calcificación vascular *in vivo*.

50 M. Propagación, injerto y diferenciación de células progenitoras incluyendo células madre adultas y embrionarias *in vitro* e *in vivo*

Las señales de BMP son cruciales para regular la diferenciación y la regeneración de poblaciones de células precursoras y células madre, previniendo en algunos contextos y tejidos (mientras que en otros contextos dirigiendo) la diferenciación hacia una línea. Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para (i) mantener un estado pluripotencial en células madre o poblaciones de células multipotentes *in vivo* o *in vitro*; (ii) expandir las poblaciones de células madre o células multipotentes *in vivo* o *in vitro*; (iii) dirigir la diferenciación de poblaciones de células madre o células multipotentes *in vivo* o *in vitro*; (iv) manipular o dirigir la diferenciación de poblaciones de células madre o células multipotentes *in vivo* o *in vitro*, ya sea solo o en combinación o en una secuencia con otros tratamientos; y (v) modular la desdiferenciación de poblaciones celulares diferenciadas en poblaciones multipotentes o progenitoras.

65 Numerosas líneas de células madre y precursoras requieren señales de BMP con el fin de determinar si se expandirán, se diferenciarán hacia una línea de tejido específica, residirán en e integrarán tipos de tejidos particulares, o experimentarán muerte celular programada. Frecuentemente, las señales de BMP interactúan con señales proporcionadas por rutas de señalización de factores de crecimiento (bFGF, PDGF, VEGF, HBEGF, PIGF, y otros), *Sonic Hedgehog* (SHH), *Notch*, y *Wnt* para efectuar estos cambios (Okita *et al.* Curr. Stem Cell Res. Ther.

1:103-111, 2006). Los compuestos que se describen en el presente documento se puede usar para dirigir la diferenciación de células madre (por ejemplo, células madre embrionarias) o células progenitoras de tejido hacia líneas específicas para aplicación terapéutica (Park *et al.* Development 131:2749-2762, 2004; Pashmforoush *et al.* Cell 117:373-386, 2004). Alternativamente para ciertas poblaciones celulares, los inhibidores de BMP que se describen en el presente documento pueden ser eficaces en la prevención de la diferenciación y la estimulación de la expansión, con el fin de producir suficiente número de células que sean eficaces para una aplicación clínica. La combinación exacta del antagonista de BMP y el factor de crecimiento o la molécula de señalización puede ser altamente específica para cada tipo de célula y tejido.

Por ejemplo, ciertas líneas de células madre embrionarias requieren el cultivo conjunto con factor inhibidor de leucemia (LIF) para inhibir la diferenciación y mantener la pluripotencia de ciertas líneas de células madre embrionarias cultivadas (Okita *et al.* Curr. Stem Cell Res. Ther. 1:103-111, 2006). El uso de un inhibidor de BMP que se describe en el presente documento se puede usar para mantener la pluripotencia en ausencia de LIF. Otras líneas celulares ES requieren el cultivo conjunto con una capa celular alimentadora específica con el fin de mantener la pluripotencia. El uso de un inhibidor de BMP que se describe en el presente documento, solo o en combinación con otros agentes, puede ser eficaz en el mantenimiento de la pluripotencia cuando se refiere a la contaminación con una capa celular alimentadora, o sus componentes de ADN o proteína podrían complicar o prevenir el uso de células para terapia humana.

En otro ejemplo, en algunas circunstancias la antagonización de las señales de BMP con una proteína tal como nogina poco después del cese de LIF en cultivo es capaz de inducir la diferenciación en una línea de cardiomiocitos (Yuasa *et al.* Nat. Biotechnol. 23:607-611, 2005). El uso de un antagonista de BMP farmacológico que se describe en el presente documento puede conseguir efectos similares si no más potentes. Tales células diferenciadas se podrían introducir en miocardio terapéuticamente sometido a enfermedad. Alternativamente, tal tratamiento puede ser en realidad más eficaz en células precursoras injertadas que ya residen en el miocardio sometido a enfermedad. La terapia sistémica con un antagonista de proteína de BMP tal como nogina podría ser prohibitivamente cara y suponer una dosificación complicada. El suministro de un antagonista de BMP que se describe en el presente documento, de forma sistémica o local, podría influir en la diferenciación de tales células precursoras en el funcionamiento de los cardiomiocitos *in situ*.

N. Aplicación de compuestos con grados variables de selectividad: compuestos que inhiben la señalización de BMP a través de receptores particulares de tipo I de BMP, o compuestos que también afectan a la señalización a través de receptores de TGF- β , activina, AMP quinasa, o VEGF

Antagonistas específicos de ALK. La dorsomorfina inhibe la actividad de los receptores de tipo I de BMP, ALK2, ALK3, y ALK6. La dorsomorfina inhibe ALK2 y ALK3 en un mayor grado que ALK6 (Yu *et al.* Nat. Chem. Biol. 4:33-41, 2008). Varios de los compuestos que se describen en el presente documento tendrán una selectividad relativa mayor para receptores de tipo I de BMP particulares. La patogénesis de ciertas enfermedades se podría atribuir a la señalización disfuncional de un receptor particular. Por ejemplo, la fibrodisplasia osificante progresiva es una enfermedad causada por una función anómala (constitutivamente activa) de ALK2 (Yu *et al.* Nat. Chem. Biol. 4:33-41, 2008). En tales casos, los compuestos que se describen en el presente documento que antagonizan de forma específica la función de un subconjunto de los receptores de tipo I de BMP pueden tener la ventaja de reducir la toxicidad o los efectos secundarios, o una mayor eficacia, o ambos.

Algunos compuestos que se describen en el presente documento pueden tener un mayor grado de selectividad para la señalización de receptores de BMP frente a TGF- β , activina, AMP quinasa, o VEGF. Otros compuestos pueden ser menos específicos y puede fijar como diana otras frutas además de la señalización de BMP. En el tratamiento de tumores, por ejemplo, los agentes que inhiben la señalización de BMP así como una o más de las rutas anteriores pueden tener efectos beneficiosos (por ejemplo, disminuir el tamaño tumoral), cuando la realización del fenotipo molecular de tumores específicos de los pacientes revela una desregulación de múltiples rutas.

O. Aplicaciones de los compuestos en especies distintas de la humana

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar para tratar sujetos (por ejemplo, seres humanos, mascotas domésticas, ganado, u otros animales) mediante el uso de dosificaciones y regímenes de administración que se determinan que son apropiados por parte del experto en la materia, y estos parámetros pueden variar dependiendo, por ejemplo, del tipo y el grado del trastorno tratado, el estado general de salud del sujeto, el índice terapéutico del compuesto, y la ruta de administración. Se pueden usar ensayos clínicos convencionales para optimizar la dosis y la frecuencia de dosificación para cualquier composición farmacéutica particular de la invención. Algunas rutas de administración a modo de ejemplo que se pueden usar incluyen oral, parenteral, intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, tópica, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, aerosol, o administración mediante supositorio. Los métodos para preparar formulaciones que se pueden usar en la invención se conocen bien en la técnica y se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a edición, Ed., A. R. Gennaro), Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

P. Inhibición de la señalización del BMP en insectos

Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento pueden tener actividad frente a, y quizá incluso selectividad por los receptores de BMP de artrópodos frente a los de los cordados. La inhibición de la señalización de BMP en larvas o huevos de artrópodos es probable que cause graves anomalías en el desarrollo y quizá comprometa su capacidad para reproducirse, por ejemplo, a través de la misma dorsalización que se observa en el pez cebra y la mosca de la fruta cuando se inhibe esta ruta. Si los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento tienen una selectividad muy fuerte por los receptores de BMP de artrópodos frente a los humanos, se pueden usar como insecticidas o agentes para el control de plagas que son demostrablemente menos tóxicos o más ecológicos que las estrategias actuales.

Q. Realizaciones adicionales de la presente invención

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden usar para otros métodos de tratamiento distintos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar para métodos para reducir lesión isquémica de miocardio (Pachori AK. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2010, 48:1255-65); métodos para tratar retinopatía de la prematuridad, retinopatía diabética, y degeneración macular húmeda (Zhu D, Deng X, Xu J, Hinton DR. *Aging* 2009; 1:740-745; Zhu D, Wu J, Spee C, Ryan SJ, Hinton Dr, *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284:9529-9539); métodos para tratar la calcificación valvular aórtica (tanto nativa como prostética) (Ankeny RF, Thouranin VH, Weiss D, Vega JD, Taylor WR, Nerem RM, Jo H. *PLoS ONE* 2011; 6:e20969); métodos para tratar calcificación vascular (Shao J-S, *et al. Ann N.Y. Acad. Sciences* 2007, 1117:40-50; Mohler ER, *et al. Circulation* 2001, 103:1522-1528); métodos para tratar nefropatía diabética y fibrosis renal (Kishi S *et al. Journal of Biological Chemistry* 2011; 286:32162-69; Patel SR y Dressler GR. *Trends in Molecular Medicine* 2005:11:512); métodos para tratar paraplejas espásticas hereditarias (Tsang HTH *et al., Human Molecular Genetics* 2009:18:3805-3821; Blackstone C, O’Kane CJ, Reid E. *Nature Neuroscience* 2011; 12:31); métodos para tratar fenotipo distrófico en distrofia muscular de Duchenne (Shi S, *et al. Neurobiology of Disease* 2011, 41:353-360; Shi S, *et al. Cell Mol Life Sci.* 2013, 70:407-23); métodos para tratar enfermedad inflamatoria del intestino (Wang, L, Trebicka, E, Fu, Y, Ellenbogen, S, Hong, CC, Babitt, JL, Lin, HY, Cherayilo, BJ. The bone morphogenetic protein-hepcidin axis as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2012; 18:112-119. PMID:21351217); métodos para tratar leucemia pediátrica (Crispino JD y Le Beau MM. *Cancer Cell* 2012; 22:567; Gruber TA, *et al. Cancer Cell* 2012; 22:683-697); métodos para tratar metástasis de cáncer fijando como objetivo el sistema linfático y crecimiento tumoral primario (Farnsworth RH, *et al. Cancer Res* 2011; 71:6547-57); y métodos para estimular la regeneración hepática y curar la lesión aguda posterior, incluyendo exposición a hepatotoxinas, tales como sobredosis de (Do N, *et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303:G1220-7).

2. Métodos de administración conjunta

Los compuestos desvelados se pueden usar en forma de agentes individuales o en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones que se han mencionado anteriormente para las que tienen utilidad los compuestos de fórmula I o los fármacos distintos, donde la combinación de fármacos conjunta es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. El fármaco o fármacos distintos se pueden administrar mediante una ruta y en una cantidad usadas habitualmente para los mismos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto desvelado. Cuando se usa un compuesto desvelado de forma simultánea con uno o más fármacos distintos, es preferente una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga tales fármacos y el compuesto. Sin embargo, la terapia de combinación también se puede administrar en programaciones superpuestas. También se prevé que la combinación de uno o más ingredientes activos y un compuesto desvelado pueda ser más eficaz que cualquiera de ellos como agente individual.

En ciertos casos, los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento se pueden usar en combinación con otras terapias de fármacos actuales o futuras, debido a que los efectos de inhibición de BMP solos pueden ser menos óptimos por sí mismos, y/o pueden ser sinérgicos o más altamente eficaces en combinación con terapias que actúan sobre distintas rutas que interactúan funcionalmente con la señalización de BMP, o en la propia ruta de BMP. Algunos ejemplos de terapias de combinación podrían incluir las siguientes.

La administración conjunta de eritropoyetina (Epogen) y los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento puede ser especialmente eficaz para ciertos tipos de anemia de inflamación, como se ha descrito anteriormente, particularmente en enfermedades tales como enfermedad renal de estadio final en las que la inflamación crónica y la insuficiencia a la eritropoyetina actúan ambas para estimular la anemia.

Los inhibidores de receptores de tirosina quinasa, tales como SU-5416, y los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento pueden tener efectos sinérgicos en la inhibición de la angiogénesis, particularmente para terapia antiangiogénica frente a tumores. Se piensa que las señales de BMP (BMP-4) son críticas para la participación de células madre o precursoras en un progenitor común hematopoyético/endotelial, y puede estimular la proliferación, supervivencia, y migración de las células endoteliales maduras necesarias para la angiogénesis (Park *et al. Development* 131:2749-2762, 2004). De ese modo el antagonismo de las señales de BMP mediante el

uso de los compuestos que se describen en el presente documento puede proporcionar inhibición adicional de la angiogénesis a nivel de precursores y células endoteliales. De forma análoga, el tratamiento conjunto con los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento y otros inhibidores de receptores de tirosina quinasa tales como imatinib (Gleevec) se podría usar para inhibir la remodelación vascular y la angiogénesis de ciertos tumores.

La combinación de un agonista de *Sonic Hedgehog* y un antagonista de BMP que se describe en el presente documento puede ser particularmente útil para estimular el crecimiento capilar, dado que se conoce que la actividad de SHH estimula la transición de los folículos fuera de la fase de telogénesis (reposo) (Paladini *et al.* J. Invest. Dermatol. 125:638-646, 2005), mientras que en la inhibición de la ruta de BMP acorta la fase de telogénesis (Plikus *et al.* Nature 451:340-344, 2008). Se podría esperar que el uso de ambos cause un tiempo relativamente aumentado en la fase de anagénesis o fase de crecimiento.

El uso combinado de moduladores de *Notch* (por ejemplo, inhibidores de la gamma-secretasa) y los antagonistas de BMP que se describen en el presente documento puede ser más eficaz que cualquiera de los agentes solos en aplicaciones diseñadas para inhibir la remodelación vascular o la diferenciación ósea, debido a que evidencias crecientes sugieren que ambas rutas funcionan de forma cooperativa para efectuar la diferenciación celular, y la migración de células vasculares (Kluppel *et al.* Bioessays 27:115-118, 2005). Estas terapias pueden ser sinérgicas en el tratamiento de tumores en los que se desarreglan una o ambas rutas (Katoh, Stem Cell Rev. 3:30-38, 2007).

El uso combinado de un antagonista de *Indian Hedgehog* (IHH) y un antagonista de BMP que se describe en el presente documento puede inhibir la formación ósea patológica. IHH es responsable de la participación de los precursores óseos en las células que forman condrocitos o cartílagos. La formación ósea endocondral implica la actividad coordinada de ambas condrogénesis (estimulada mediante señales de BMP y señales de IHH) y su posterior calcificación mediante programas de mineralización iniciados por señales de BMP (Seki *et al.* J. Biol. Chem. 279:18544-18549, 2004; Minina *et al.* Development 128:4523-4534, 2001). Por lo tanto, la administración conjunta de un antagonista de IHH con un antagonista de BMP que se describe en el presente documento puede ser más eficaz en la inhibición del crecimiento óseo patológico debido a la hiperactivación de la señalización de BMP (tal como en FOP), o en cualquiera de los trastornos inflamatorios o traumáticos de formación ósea patológica que se han descrito anteriormente.

Existen fuertes evidencias experimentales de un efecto tanto de antagonismo de Smo como de antagonismo de BMP para tratar glioblastoma. Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar en combinación con antagonistas de Smo para tratar glioblastoma.

E. Fabricación de un medicamento

En un aspecto, la invención se refiere a métodos para la preparación de un medicamento para la modulación de la señalización de BMP en un sujeto con necesidad de la misma, que comprenden combinar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con un vehículo farmacéutico.

F. Usos de los compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la modulación de la señalización de BMP en un sujeto con necesidad de la misma.

Además de administrarse a pacientes en métodos terapéuticos, los compuestos que se describen en el presente documento también se pueden usar para tratar células y tejidos, así como materiales estructurales que se implantan en pacientes (véase anteriormente), *ex vivo*. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para tratar tejidos explantados que se pueden usar, por ejemplo, en trasplante.

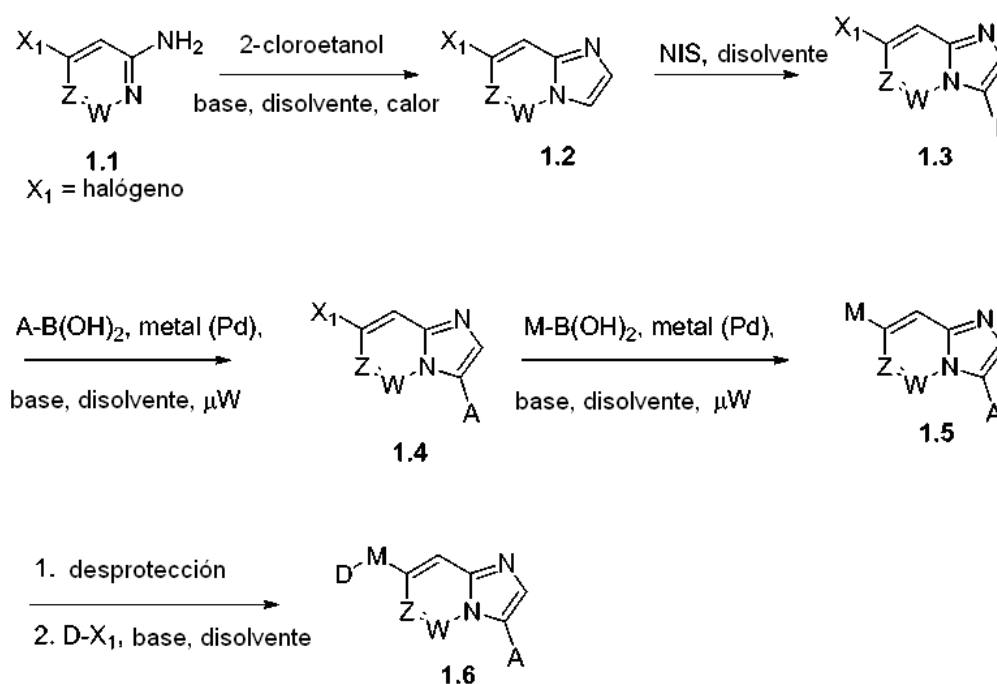
G. Experimental

Los siguientes ejemplos se exponen de modo que proporcionen a los expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completas de la forma en que se preparan y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos que se reivindican en el presente documento, y se pretende que sean puramente a modo de ejemplo de la invención y no se pretende que limiten el ámbito de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se podrían justificar algunos errores y desviaciones. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es una temperatura ambiente, y la presión es a o cerca de la atmosférica.

General. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN AMX Bruker a 400 MHz. Los desplazamientos químicos de ¹H se informaron en valores de δ en ppm campo abajo con el disolvente deuterado como patrón interno. Los datos se informaron como sigue a continuación: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, a = ancho, m = multiplete), integración, constante de acoplamiento

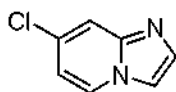
(Hz). Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 serie 6130 con ionización por electronebulización. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un sistema Waters Q-TOF API-US plus Acquit con ionización por electronebulización. La cromatografía en capa fina analítica se llevó a cabo en placas 60-F de gel de sílice de 0,25 mm de EM Reagent. La HPLC analítica se llevó a cabo en un equipo Agilent serie 1200 con detección UV a 215 nm y 254 nm junto con detección ELSD. LC/MS: (Phenomenex-C18, 2,1 x 30 mm, gradiente de 1 min, 7 % de [0,1 % de TFA/CH₃CN]:93 % de [0,1 % de TFA/H₂O] a un 95 % de [0,1 % de TFA/CH₃CN]). La purificación preparativa se llevó a cabo en un sistema de purificación HP1100 personalizado (referencia 16) con desencadenamiento de recogida mediante detección de masas. Los disolventes para la extracción, el lavado y la cromatografía fueron de calidad de HPLC. Todos los reactivos se adquirieron en Aldrich Chemical Co. y se usaron sin purificación.

Esquema General I



7-cloroimidazo[1,2-a]piridina.

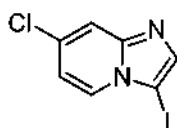
15



A una mezcla de 4-cloropiridin-2-amina (1,0 g, 7,78 mmol, 1,0 eq) y NaHCO₃ (1,31 g, 15,56 mmol, 2,0 eq) en EtOH (18 ml) se añadió cloroacetaldehído, al 50 % en peso en agua, (1,48 ml, 11,67 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 10 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc: H₂O (1:1, 100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (50 ml), se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: T_R = 0,123 min, >98 % @ 215 y 254 nM, m/z = 153,0 [M + H]⁺.

7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina.

25



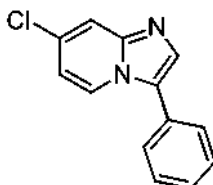
A una solución de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina (7,78 mmol, 1,0 eq) en DMF (12 ml) a ta se añadió N-yodo-succinimida (1,84 g, 8,17 mmol, 1,05 eq). Después de 16 h, la suspensión de color pardo se diluyó con H₂O (100 ml)

30

y con solución salina saturada (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O (2 x 20 ml), tiosulfato sódico al 10 % (20 ml), con solución salina saturada (20 ml) y se secaron (MgSO₄). Después de la filtración, la solución se concentró. El residuo se trituró con dietil éter (15 ml) y se filtró para proporcionar un sólido de color blanquecino (1,58 g, 73 % de rendimiento en 2 etapas).

LCMS: T_R = 0,265 min, >98 % @ 215 y 254 nM, *m/z* = 279,0 [M + H]⁺.

7-cloro-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina.



10

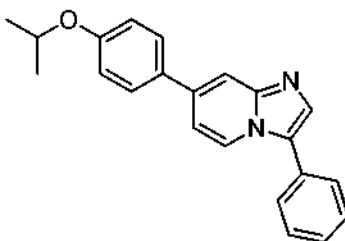
En un vial de microondas, se añadieron 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina (0,39 g, 1,38 mmol, 1,0 eq), ácido fenil borónico (0,18 g, 1,45 mmol, 1,05 eq), y Pd(dppf)Cl₂ (50,5 mg, 0,07 mmol, 0,05 eq). La mezcla sólida se evacuó al vacío y se purgó con argón (3 x). A la mezcla se añadió 1,4-dioxano (6 ml), seguido de una solución de K₃PO₄ (0,59 g, 2,76 mmol, 2,0 eq) en H₂O (2,5 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La reacción se añadió a EtOAc: H₂O (1:1, 120 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (2 x 25 ml), con solución salina saturada (25 ml), se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró. El material se purificó por HPLC en fase inversa (15-40 % de acetonitrilo: H₂O con un 0,1 % de TFA) para proporcionar 7-cloro-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina (0,30 g, 96 % de rendimiento).

15

LCMS: T_R = 0,458 min, >98 % @ 215 y 254 nM, *m/z* = 229,0 [M + H]⁺.

20

7-(4-isopropoxifenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina.



25

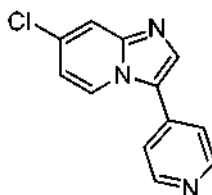
En un vial de microondas, se añadieron 7-cloro-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**5**) (25,0 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq), el ácido borónico **6** (22,0 mg, 0,121 mmol, 1,1 eq), y Pd(dppf)Cl₂ (4,0 mg, 0,006 mmol, 0,05 eq). La mezcla sólida se evacuó al vacío y se purgó con argón (3 x). A la mezcla se añadió 1,4-dioxano (2 ml), seguido de una solución de K₂CO₃ (30,0 mg, 0,22 mmol, 2,0 eq) en H₂O (1,0 ml). La reacción se calentó a 150 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La reacción se añadió a EtOAc: H₂O (1:1, 20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (5 ml), con solución salina saturada (5 ml), se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró. El material se purificó por HPLC en fase inversa (30-65 % de acetonitrilo: H₂O con un 0,1 % de TFA) para proporcionar 7-(4-isopropoxifenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina (5,30 mg, 15 % de rendimiento).

30

LCMS: T_R = 0,714 min, >98 % @ 215 y 254 nM, *m/z* = 329,0 [M + H]⁺.

35

7-cloro-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina.



40

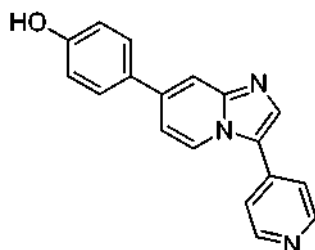
En un vial de microondas, se añadieron 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina (**3**) (0,31 g, 1,13 mmol, 1,0 eq), ácido 4-piridil borónico (0,15 g, 1,24 mmol, 1,1 eq), y Pd(dppf)Cl₂ (41,0 mg, 0,06 mmol, 0,05 eq). La mezcla sólida se evacuó al vacío y se purgó con argón (3 x). A la mezcla se añadió 1,4-dioxano (5 ml), seguido de una solución de K₃PO₄ (0,48 g, 2,26 mmol, 2,0 eq) en H₂O (2,0 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 30 min con irradiación de

microondas. La reacción se añadió a EtOAc: H₂O (1:1, 120 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (2 x 25 ml), con solución salina saturada (25 ml), se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: T_R = 0,147 min, >98 % @ 215 y 254 nM, *m/z* = 230,0 [M + H]⁺.

5

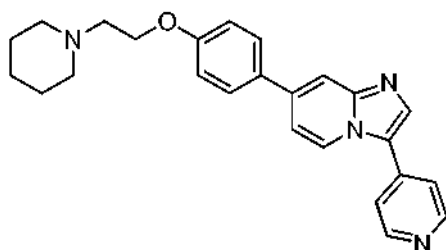
4-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenol.



- 10 En un vial de microondas, se añadieron 7-cloro-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (0,28 g, 1,23 mmol, 1,0 eq), ácido 4-hidroxifenil borónico (0,19 g, 1,35 mmol, 1,1 eq), y Pd(dppf)Cl₂ (45,0 mg, 0,06 mmol, 0,05 eq). La mezcla sólida se evacuó al vacío y se purgó con argón (3 x). A la mezcla se le añadió 1,4-dioxano (5 ml), seguido de una solución de K₂CO₃ (0,34 g, 2,46 mmol, 2,0 eq) en H₂O (2,0 ml). La reacción se calentó a 150 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La reacción se añadió a EtOAc: H₂O (1:1, 20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (5 ml), con solución salina saturada (5 ml), se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró. El material se purificó por HPLC en fase inversa (5-35 % de acetonitrilo: H₂O con un 0,1 % de TFA) para proporcionar 4-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenol (53,0 mg, 15 % de rendimiento).

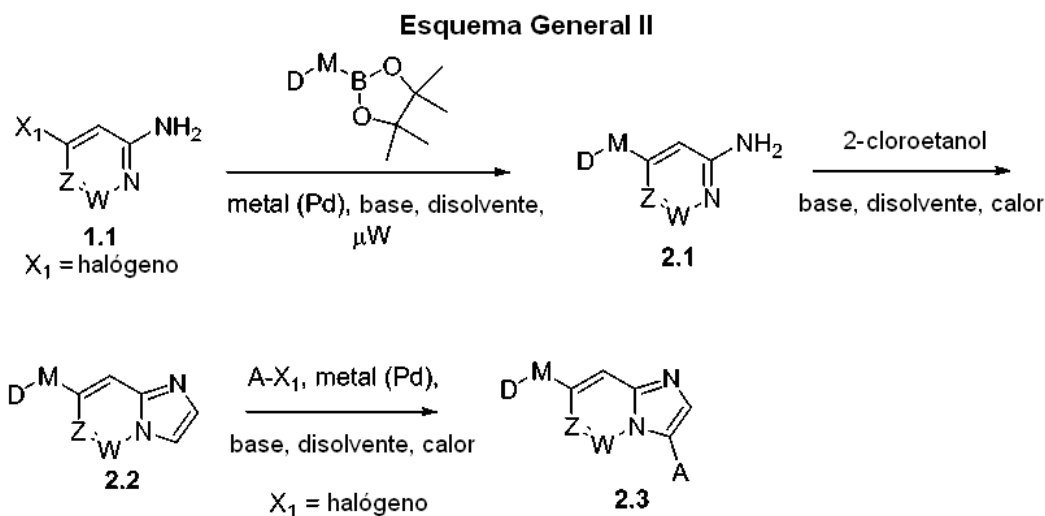
LCMS: T_R = 0,343 min, >98 % @ 215 y 254 nM, *m/z* = 288,0 [M + H]⁺.

- 20 **7-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina.**

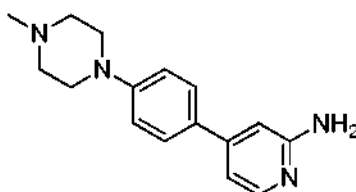


- 25 A un vial de microondas se añadieron 4-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenol (29,5 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq), Cs₂CO₃ (134,0 mg, 0,411 mmol, 4,0 eq), KI (16,6 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina (20,3 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) y DMF (1,5 ml). La rxn se sometió a irradiación de microondas durante 10 min a 120 °C. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite y la solución se purificó por HPLC en fase inversa (5-35 % de acetonitrilo: H₂O con un 0,1 % de TFA) para proporcionar 7-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (15,02 mg, 38 % de rendimiento).

- 30 LCMS: T_R = 0,404 min, >98 % @ 215 y 254 nM, *m/z* = 399,0 [M + H]⁺.



4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina.



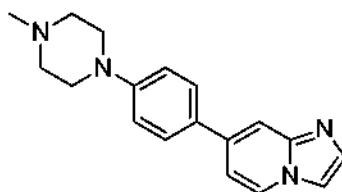
5

En un vial de microondas, se añadieron 4-bromopiridin-2-amina (0,50 g, 2,89 mmol, 1,0 eq), éster borónico (0,92 g, 3,03 mmol, 1,05 eq), y Pd(dppf)Cl₂ (106 mg, 0,15 mmol, 0,05 eq). La mezcla sólida se evacuó al vacío y se purgó con argón (3 x). A la mezcla se añadió 1,4-dioxano (12 ml), seguido de una solución de K₃PO₄ (1,23 g, 5,78 mmol, 2,0 eq) en H₂O (5,0 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 30 min con irradiación de microondas. A la reacción se añadió EtOAc (15 ml) y la rxn se filtró. El sólido se aclaró con EtOAc frío (2 ml). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

LCMS: T_R = 0,285 min, >98 % @ 215 nM y ELSD, *m/z* = 269,1 [M + H]⁺.

15 7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridina.

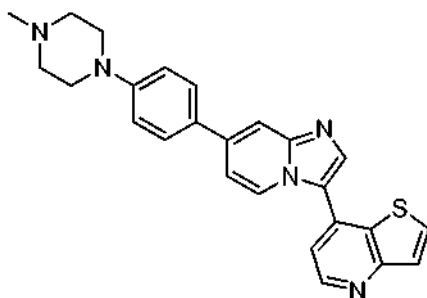


20

A una mezcla de 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina (2,89 mmol, 1,0 eq) y NaHCO₃ (0,49 g, 5,78 mmol, 2,0 eq) en EtOH (30 ml) se añadió cloroacetaldehído, al 50 % en peso en agua, (0,56 ml, 4,34 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 18 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc: H₂O (1:1, 100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (50 ml), se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

LCMS: T_R = 0,343 min, >90 % @ 215 nM y ELSD, *m/z* = 293,1 [M + H]⁺.

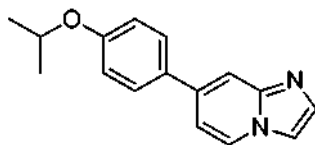
7-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridina.

5 En un vial de microondas, se añadieron 7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridina (23 mg, 0,08 mmol, 1,1 eq), 7-clorotieno[3,2-b]piridina (8 μ l, 0,071 mmol, 1,0 eq), KOAc (14,0 mg, 0,143 mmol, 2,0 eq) y Pd(OAc)₂ (~1 mg, 0,001 eq), seguido de la adición de DMA (1,5 ml). La reacción se calentó a 200 °C durante 30 min con irradiación de microondas. A la reacción se añadió DMSO (0,5 ml) y después de filtración a través de un lecho que
 10 proporcionar 7-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridina (14,0 mg, 47 % de rendimiento).

LCMS: T_R = 0,361 min, >98 % @ 215 nM y ELSD, *m/z* = 370,1 [M + H]⁺.

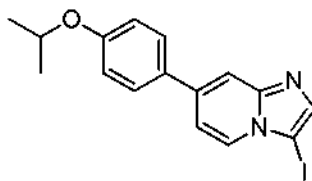
7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina.

15



El compuesto 7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina se preparó de una manera similar a 7-(4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridina.

20 LCMS: T_R = 0,578 min, >98 % @ 220 y 254 nM, *m/z* = 253,1 [M + H]⁺.

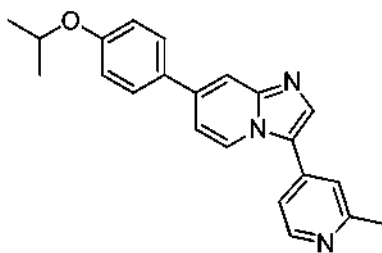
3-yodo-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina.

25

A una solución del compuesto 7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (2,89 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml) a ta se añadió N-yodosuccinimida (0,68 g, 3,03 mmol, 1,05 eq). Después de 16 h, la suspensión de color pardo se diluyó con H₂O (100 ml) y con solución salina saturada (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O (2 x 20 ml), tiosulfato
 30 sódico al 10 % (20 ml), con solución salina saturada (20 ml) y se secaron (MgSO₄) Después de la filtración, la solución se concentró y el material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: T_R = 0,640 min, >95 % @ 220 nM y ELSD, *m/z* = 378,9 [M + H]⁺.

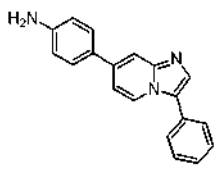
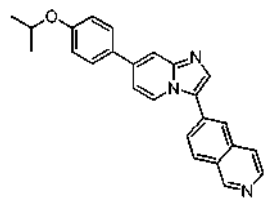
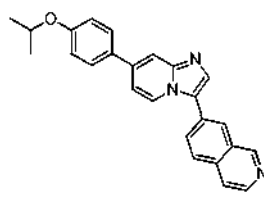
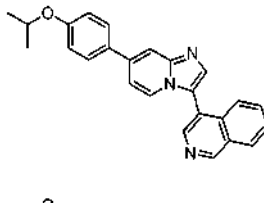
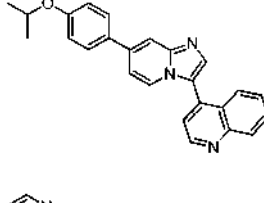
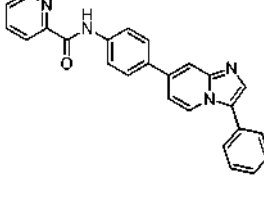
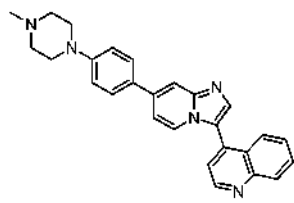
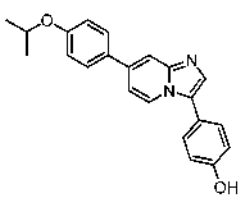
7-(4-isopropoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina.

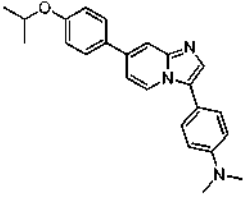
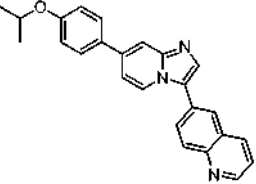
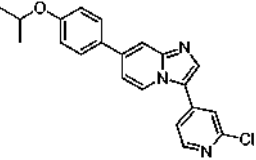
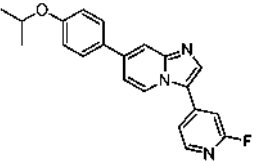
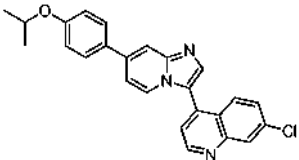
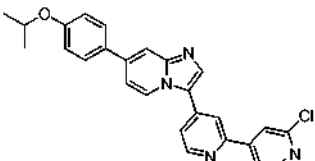
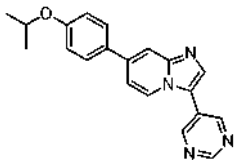
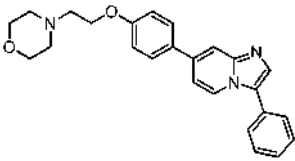
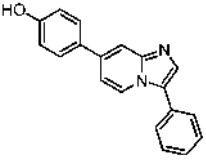


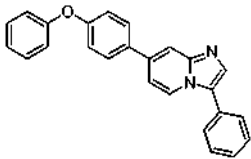
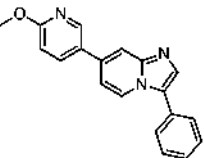
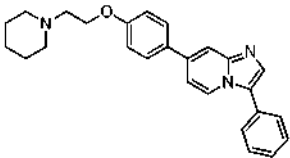
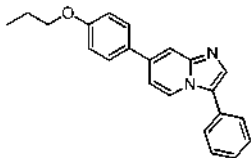
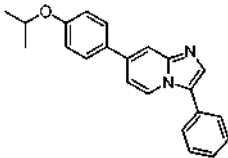
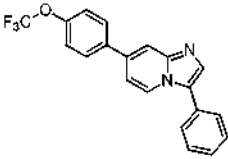
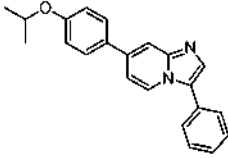
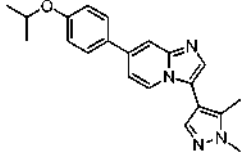
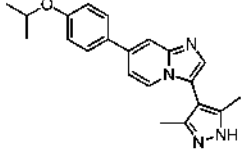
- 5 En un vial de microondas, se añadieron 3-yodo-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (35 mg, 0,093 mmol, 1,0 eq), ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (15 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq), y Pd(dppf)Cl₂ (4,0 mg, 0,005 mmol, 0,05 eq). La mezcla sólida se evacuó al vacío y se purgó con argón (3 x). A la mezcla se le añadió 1,4-dioxano (2 ml), seguido de una solución de K₃PO₄ (40 mg, 0,19 mmol, 2,0 eq) en H₂O (0,5 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La reacción se añadió a EtOAc: H₂O (1:1, 20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (2 x 25 ml), con solución salina saturada (25 ml), se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (20-55 % de acetonitrilo: H₂O con un 0,1 % de TFA) para proporcionar 7-(4-isopropoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina (4,3 mg, 14 % de rendimiento). LCMS: T_R = 0,544 min, >98 % @ 215 nM y ELSD, m/z = 344,1 [M + H]⁺.

Ejemplo	Compuesto	Nombre	M + H
1		4-(2-(4-(3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenoxi)etil)morfolina	451
2		5-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolina	380
3		4-(2-(4-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenoxi)etil)morfolina	401
4		7-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	399
5		4-(7-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	380

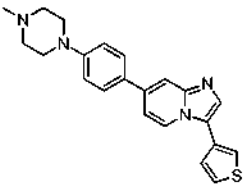
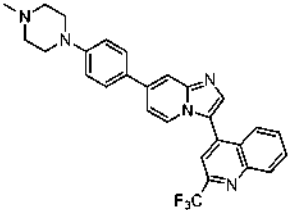
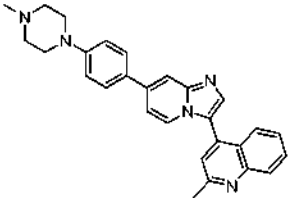
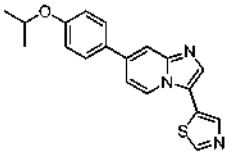
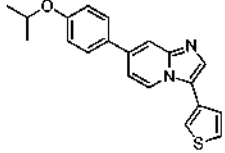
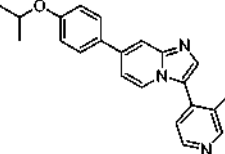
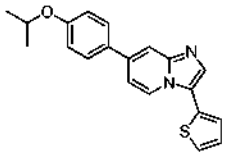
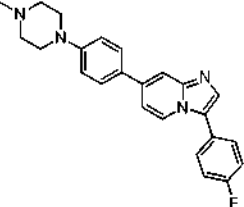
6		7-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	330
7		7-(4-(terc-butil)fenil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridina	328
8		7-(4-isopropoxifenil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	330
9		7-(4-fenoxifenil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a] piridina	364
10		5-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	380
11		8-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	380
12		7-(4-isopropoxifenil)-3-(naftalen-1-il)imidazo [1,2-a]piridina	379
13		6-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinoxalina	381
14		3-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	380

15		4-(3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)anilina	286
16		6-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolina	380
17		7-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolina	380
18		4-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolina	380
19		4-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	380
20		N-(4-(3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenil) picolinamida	391
21		4-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	420
22		4-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il) fenol	345

23		4-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N,N-dimetilanilina	372
24		6-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	380
25		3-(2-cloropiridin-4-il)-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina	364
26		3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina	348
27		7-cloro-4-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	414
28		3-(2'-cloro-[2,4'-bipiridin]-4-il)-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina	441
29		7-(4-isopropoxifenil)-3-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridina	331
30		4-(2-(4-(3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenoksi)etil)morfolina	400
31		4-(3-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenol	287

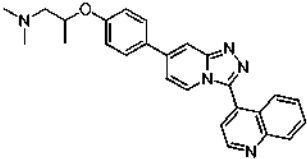
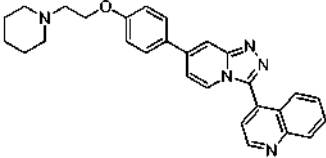
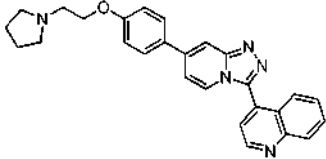
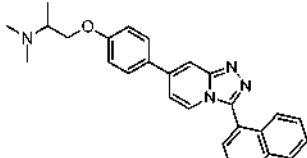
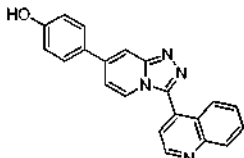
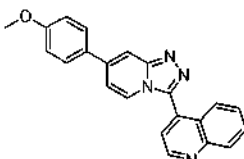
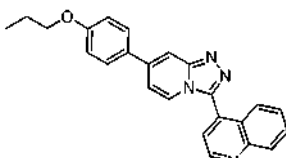
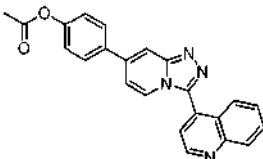
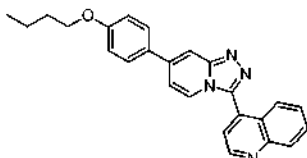
32		7-(4-fenoxifenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina	363
33		7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina	302
34		3-fenil-7-(4-(2-(piperidin-1-il)etoksi)fenil)imidazo[1,2-a]piridina	398
35		3-fenil-7-(4-propoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina	329
36		7-(4-isopropoxifenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina	329
37		3-fenil-7-(4-(trifluorometoksi)fenil)imidazo[1,2-a]piridina	355
38		7-(4-isopropoxifenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina	329
39		3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina	347
40		3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina	347

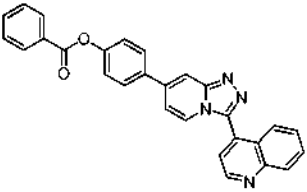
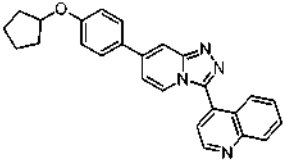
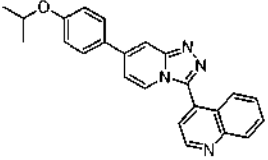
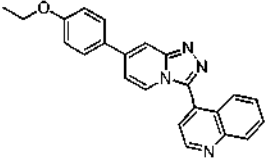
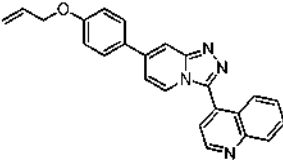
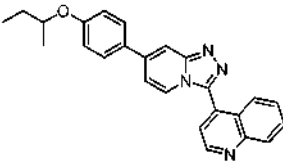
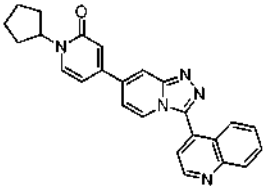
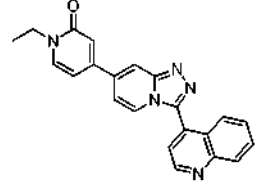
41		4-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)quinolina	381
42		7-(4-isopropoxifenil)-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridina	319
43		3-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina	413
44		7-(4-isopropoxifenil)-3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	333
45		7-(4-isopropoxifenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	344
46		3-(3-bromo-2-fluoropiridin-4-il)-7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina	427
47		4-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-7-(trifluorometil)quinolina	488
48		7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(3-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	384

49		7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina	375
50		4-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(trifluorometil)quinolina	488
51		2-metil-4-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina	434
52		5-(7-(4-isopropoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol	336
53		7-(4-isopropoxifenil)-3-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina	335
54		7-(4-isopropoxifenil)-3-(3-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	344
55		7-(4-isopropoxifenil)-3-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]piridina	335
56		3-(4-fluorofenil)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridina	387

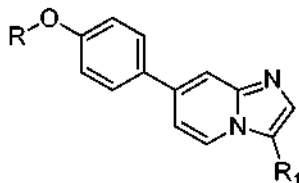
57		3-(benzo[b]tiofen-2-il)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridina	425
58		4-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzoniitrilo	394
59		5-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzo[d]tiazol	426
60		7-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)tieno[2,3-b]pirazina	427
61		1-metil-5-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol	423
62		7-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)tieno[3,2-b]piridina	426
63		3-fluoro-5-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzoniitrilo	412

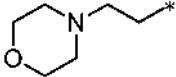
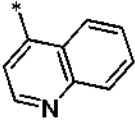
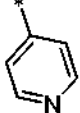
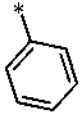
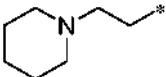
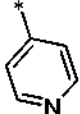
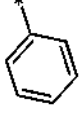

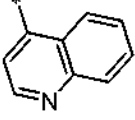
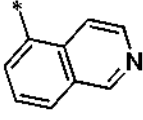
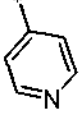
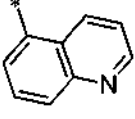
64		5-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[[1,2-a]piridin-3-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol	427
65		7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-fenilimidazo[1,2-a]piridina	369
66		7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	370
67		7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina	384
68		3-(2-cloropiridin-4-il)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridina	404
69		7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina	370
70		4-(7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina	421
71		4-(2-(4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)fenoksi)etil)morfolina	452

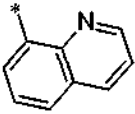
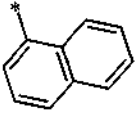
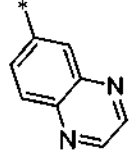
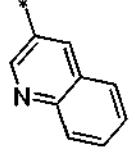
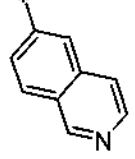
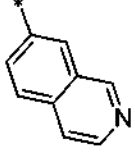
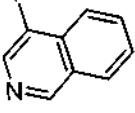

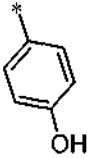
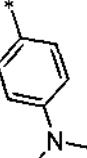
72		N,N-dimetil-2-(4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-7-il)fenoksi)propan-1-amina	424
73		4-(7-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina	450
74		4-(7-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina	436
75		N,N-dimetil-1-(4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-7-il)fenoksi)propan-2-amina	424
76		4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il) fenol	339
77		4-(7-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina	353
78		4-(7-(4-propoxifenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina	381
79		4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il) fenilo acetato	381
80		4-(7-(4-butoxifenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina	395

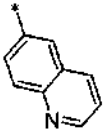
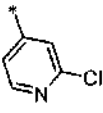
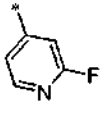
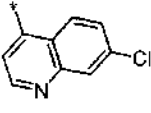
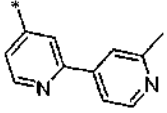


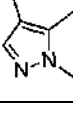
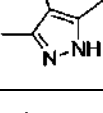
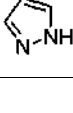
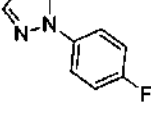
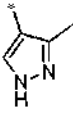
81		4-(3-(quinolin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il) fenilo benzoato	443
82		4-(7-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-il)quinolina	407
83		4-(7-(4-isopropoxifenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-il)quinolina	381
84		4-(7-(4-etoxifenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina	367
85		4-(7-(4-(aliloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)quinolina	379
86		4-(7-(4-(sec-butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-il)quinolina	395
87		1-ciclopentil-4-(3-(quinolin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	408
88		1-etil-4-(3-(quinolin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	368

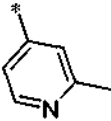
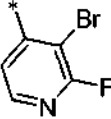
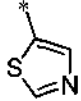
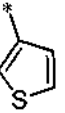
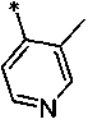
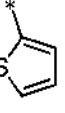

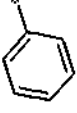

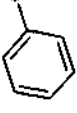

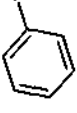

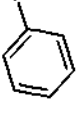

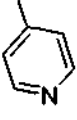
89		1-isopropil-4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	382
90		1-metil-4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	354
91		1-butil-4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	396
92		1-propil-4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	382
93		1-alil-4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	380
94		4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	340
95		1-(sec-butil)-4-(3-(quinolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	396

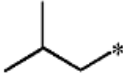
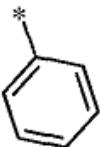
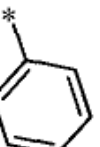
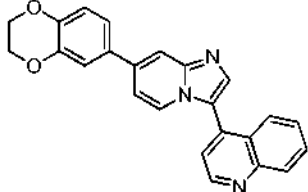
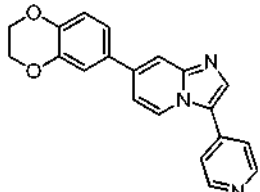
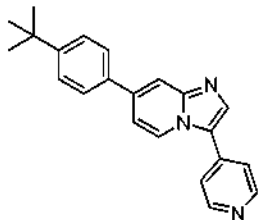
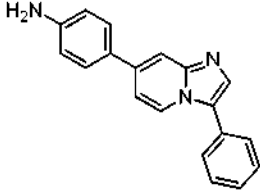
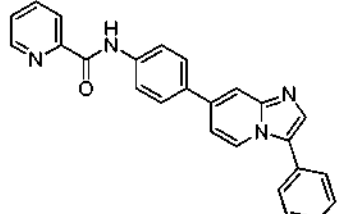


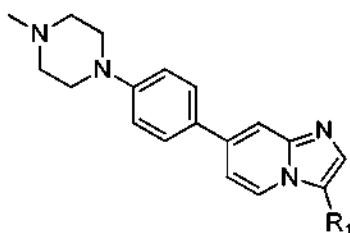
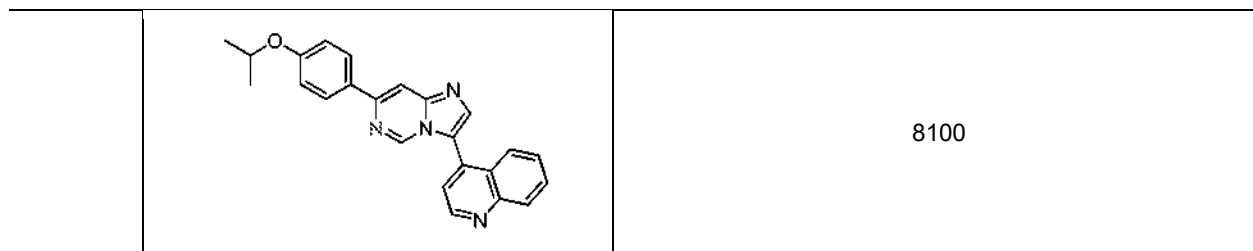
Ejemplo	R	R ₁	CI ₅₀ de células BMP4 (nM)
1			62
2			
3			
4			
5			
6			6.100
7			
8			
9			

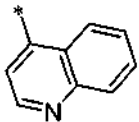
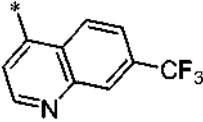
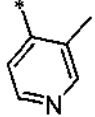
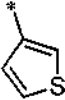
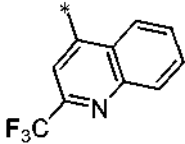
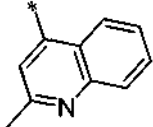
10			> 10.000
11			
12			Inactivo
13			inactivo
14			Inactivo
15			Negativo
16			Inactivo
17			Inactivo
18			Negativo

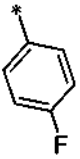
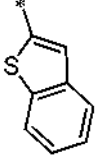
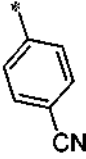
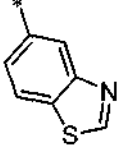
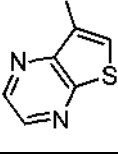
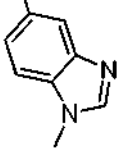
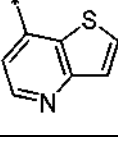
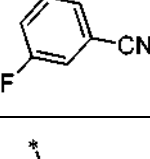
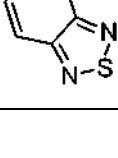
19		Negativo
20		970
21		1.250
22		> 10.000
23		Negativo
24		Potencia @ 1-10 uM
25		Potencia @ 1-10 uM
26		Potencia @ 0,5-10 uM
27		Negativo
28		730
29		Inactivo
30		> 10.000

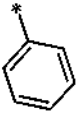
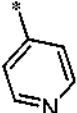
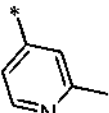
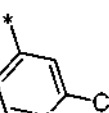
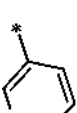
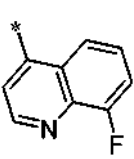
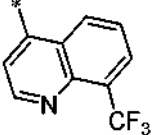
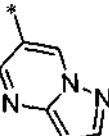
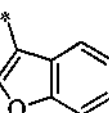
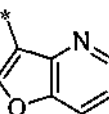
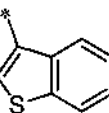
31			670
32			Negativo
33			> 10.000
34			Potencia @ 0,1-10 uM
35			Potencia @ 1 uM pero disminuye @ 10 uM
36			Potencia @ 0,1-10 uM
37			Potencia @ 1-10 uM
38			Potencia @ 0,5-10 uM
39			Potencia @ 0,1-10 uM
40			Negativo
41			

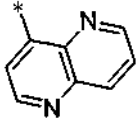
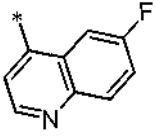
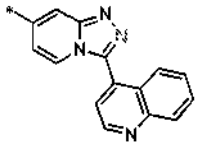
42			
43	H^*		
		2890	
			
			
		En realidad induce/potencia a 0,5 - 10 uM (5-25-2012)	
		En realidad induce/potencia informador de BMP (5-31-2012, conjunto 9)	



Ejemplo	R ₁	Cl ₅₀ de células BMP4 (nM)
44		< 10
45		> 10.000 (TFA)
46		5.000 (TFA)
47		5.000 (TFA)
48		inhibe a 10 uM
49		4,5

50		Inhibe a 10 uM
51		Ninguna inhibición a 10 uM
52		INHIBICIÓN PARCIAL
53		Inhibe a 10 uM
54		59
55		Ninguna inhibición a 10 uM
56		11,6
57		10.000
58		Ninguna inhibición a 10 uM.

59		Induce a 0,1-1 uM. Inhibe parcialmente @ 5 uM. ELIMINA a 10 uM
60		100
61		40
62		58
63		Inhibe a 10 uM, pero no a 5 uM
64		< 10 (TFA)
65		Potente: inhibe un 50 % @ 5 uM, completamente @ 10 uM
66		Activo a 10 uM
67		Débilmente potente: inhibe @ 5 uM, completamente @ 10 uM (n.º 26, 10-24-2012)
69		Débilmente potente: inhibe @ 5 uM, completamente @ 10 uM (n.º 26, 10-24-2012)
69		1280 (TFA)

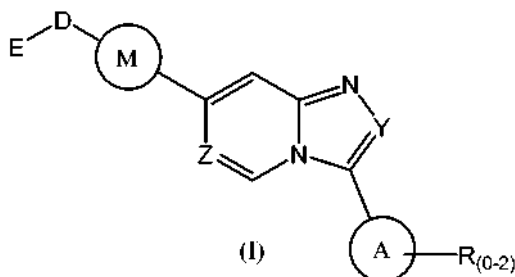
70		< 10
71		16,6
72		Inhibición a 10 uM

Receptor de tipo 1 de BMP (nM)						
Entrada	ALK2/ ACVR1	ALK1/ ACVR1	ALK3/ BMPRR1A	ALK4/ ACVR1B	ALK5/ TGFBR1	ALK6/ BMPR1B
1	53,1	49,6	52	31.000	23.000	151,2
5	270,0					
21	24,0	6,4	7,9	ND	3960	11
25	155,0	87	118	ND	13.600	340
26	265,0				> 100.000	
30	645,1				> 100.000	
42	1970,0	494	92	ND	> 100.000	895
45	149,0				3490	
51	26,5					
60	1,3		40,1			
62	14,4		50,8			
66	46,0					
67	20,0					
68	33,2		40,6			

5 La invención que ahora se describe en términos generales, se comprenderá con mayor facilidad por referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen únicamente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula (I):

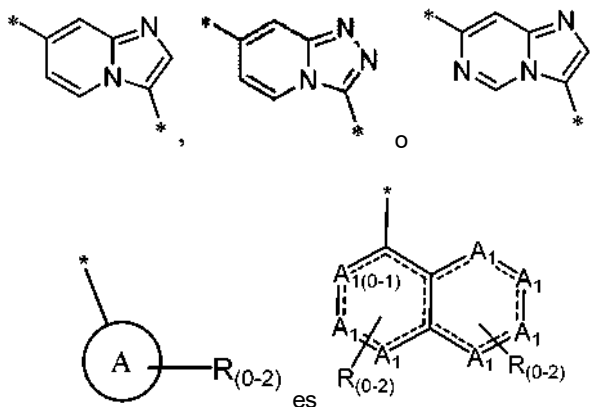


5

en la que:

Y y Z se seleccionan para formar:

10



15

en la que cada A₁ es independientemente O, CR₁R₂, o NH, o NR₁, o NR₁R₂ o junto con otro A₁ forma cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalqueno C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N;

R se selecciona entre CF₃, halógeno, CN, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, NR₁R₂, S(O)₀₋₂NR₁R₂ o S(O)₀₋₂R₁R₂;

20

M está sustituido o sin sustituir y se selecciona entre arilo o heteroarilo;

D se selecciona entre un enlace, O, CR₁R₂ o NH o NR₁ o NR₁R₂;

E se selecciona entre H, CF₃, halógeno, CN, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o sin sustituir o cicloheteroalquilo C₃-C₁₂ sustituido o sin sustituir o -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃-C₁₂ o -(CH₂)_x-cicloheteroalquilo C₃-C₁₂;

25

R₁ está ausente o se selecciona entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

R₂ se selecciona entre H, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o COR₁, o, R₁ y R₂ forman un cicloalquilo C₃-C₁₂ o un cicloheteroalquilo C₃-C₁₂ que contienen O, N o S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

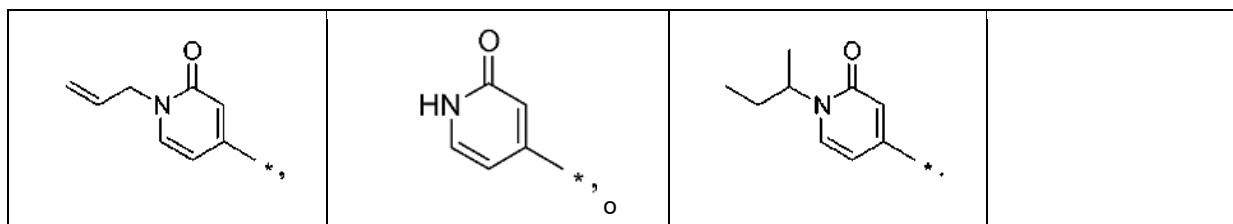
30

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que M está opcionalmente sustituido con uno o más R y se selecciona entre arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

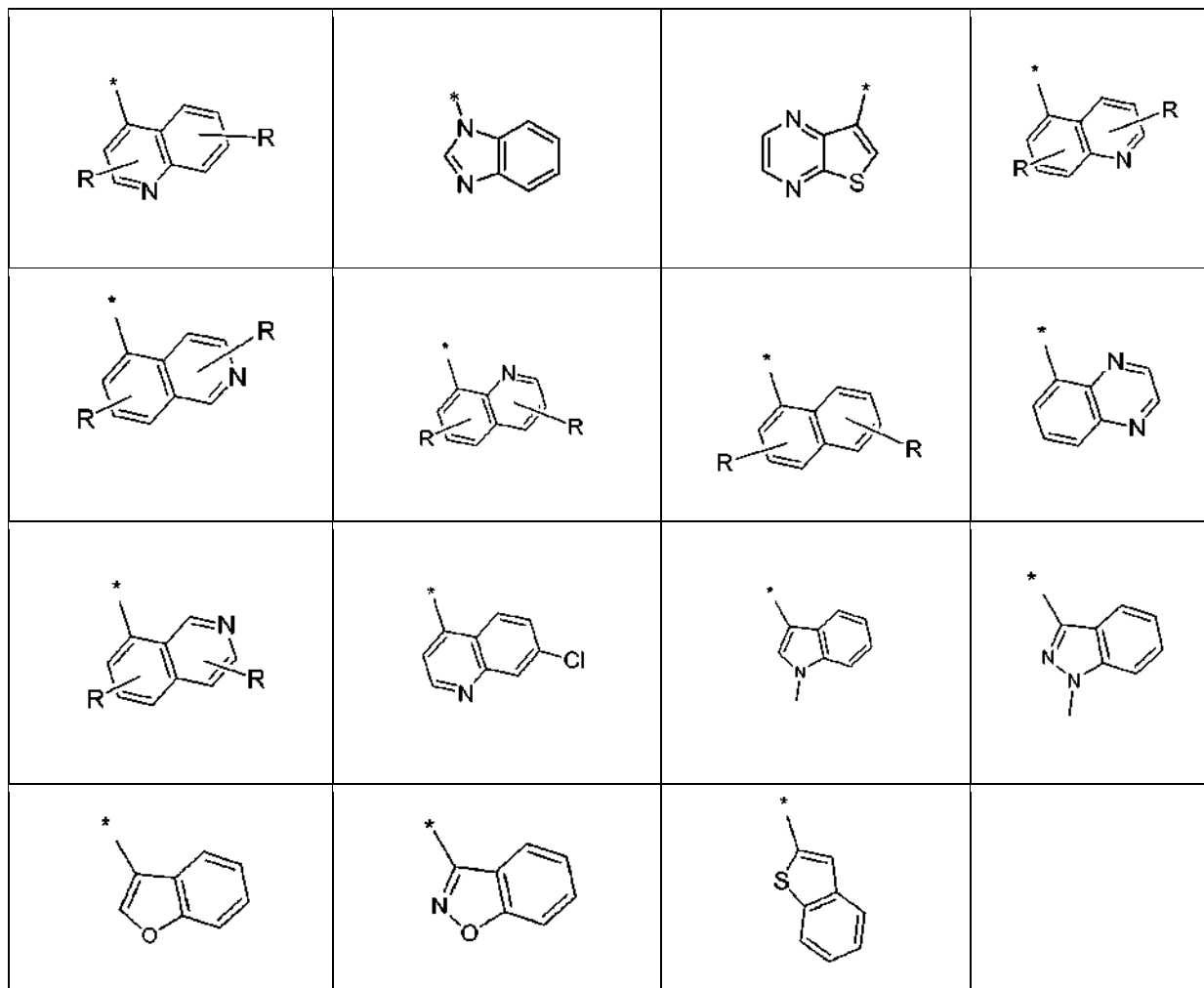
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que M es fenilo o piridina opcionalmente sustituidos.

35

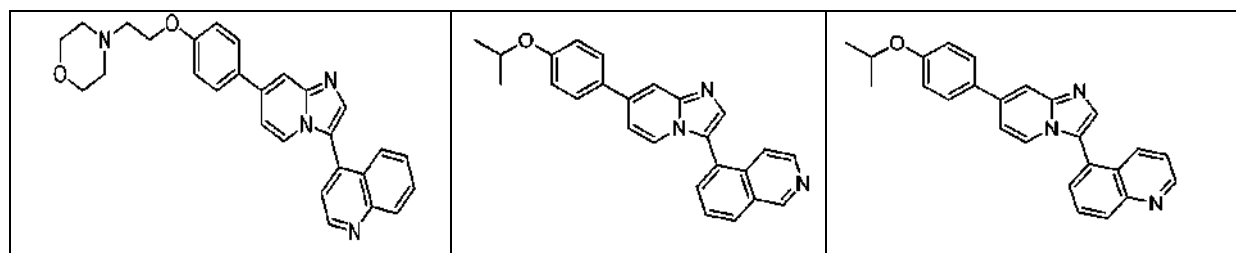
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que M, D y E forman conjuntamente:

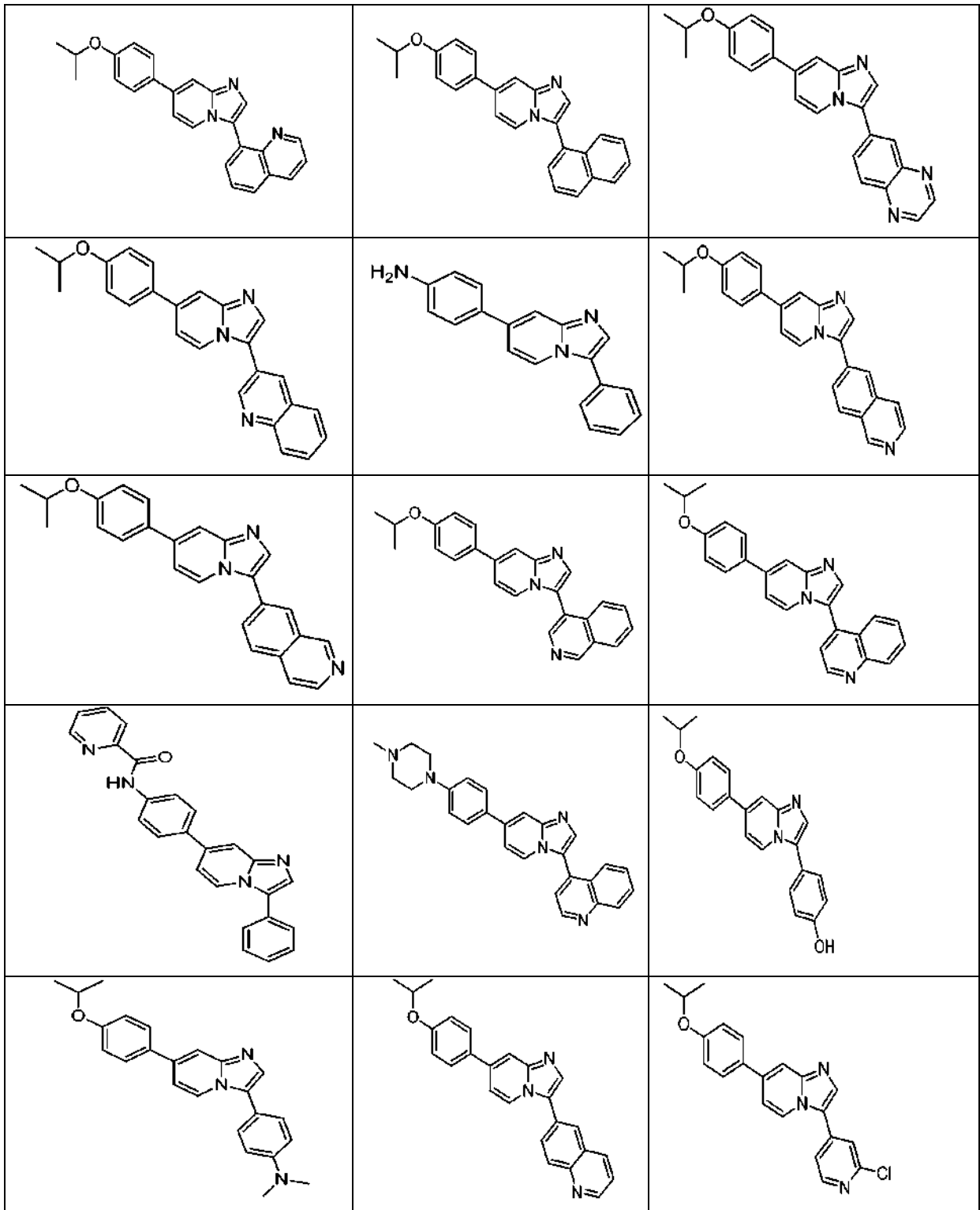


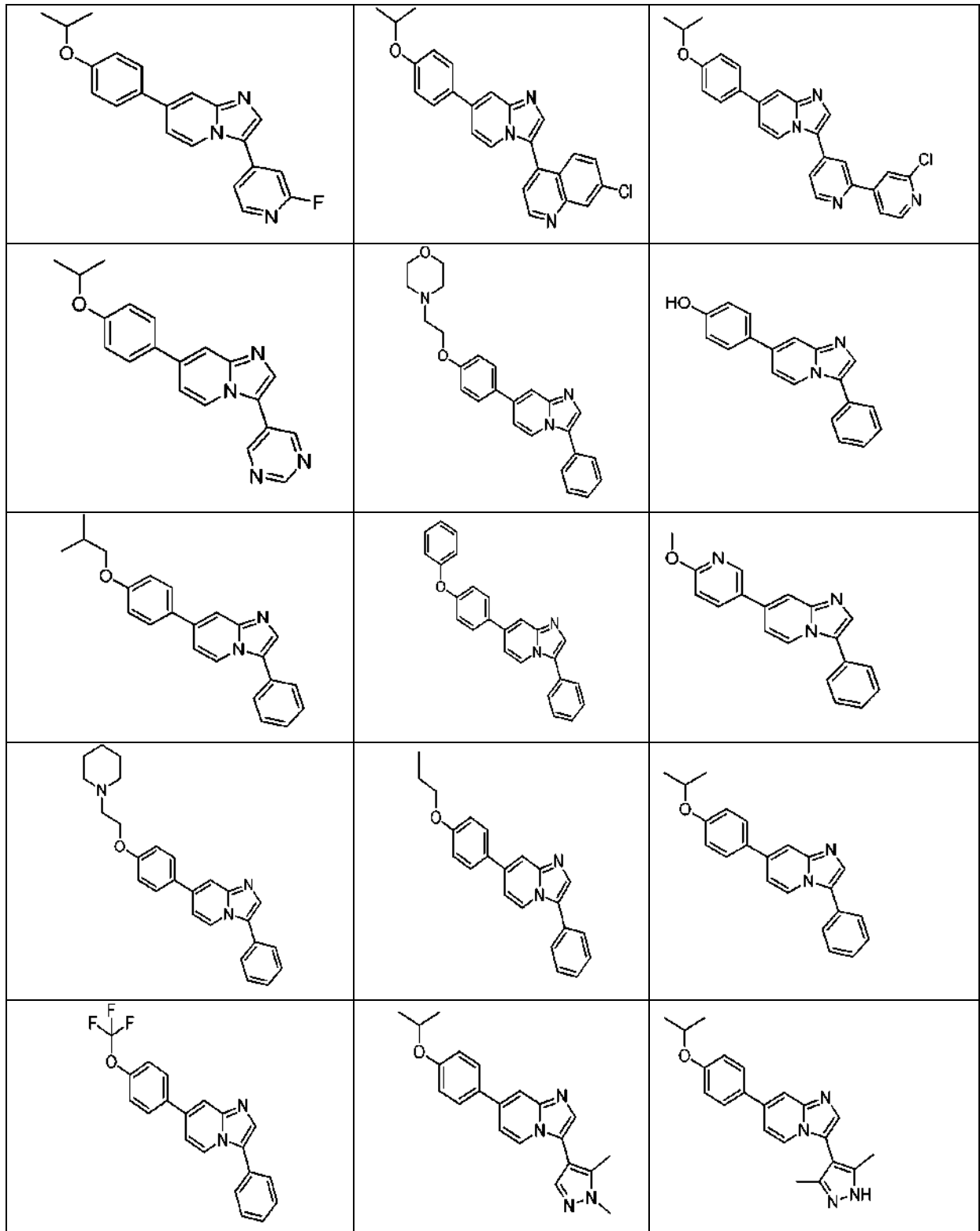
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A se elige entre los siguientes:

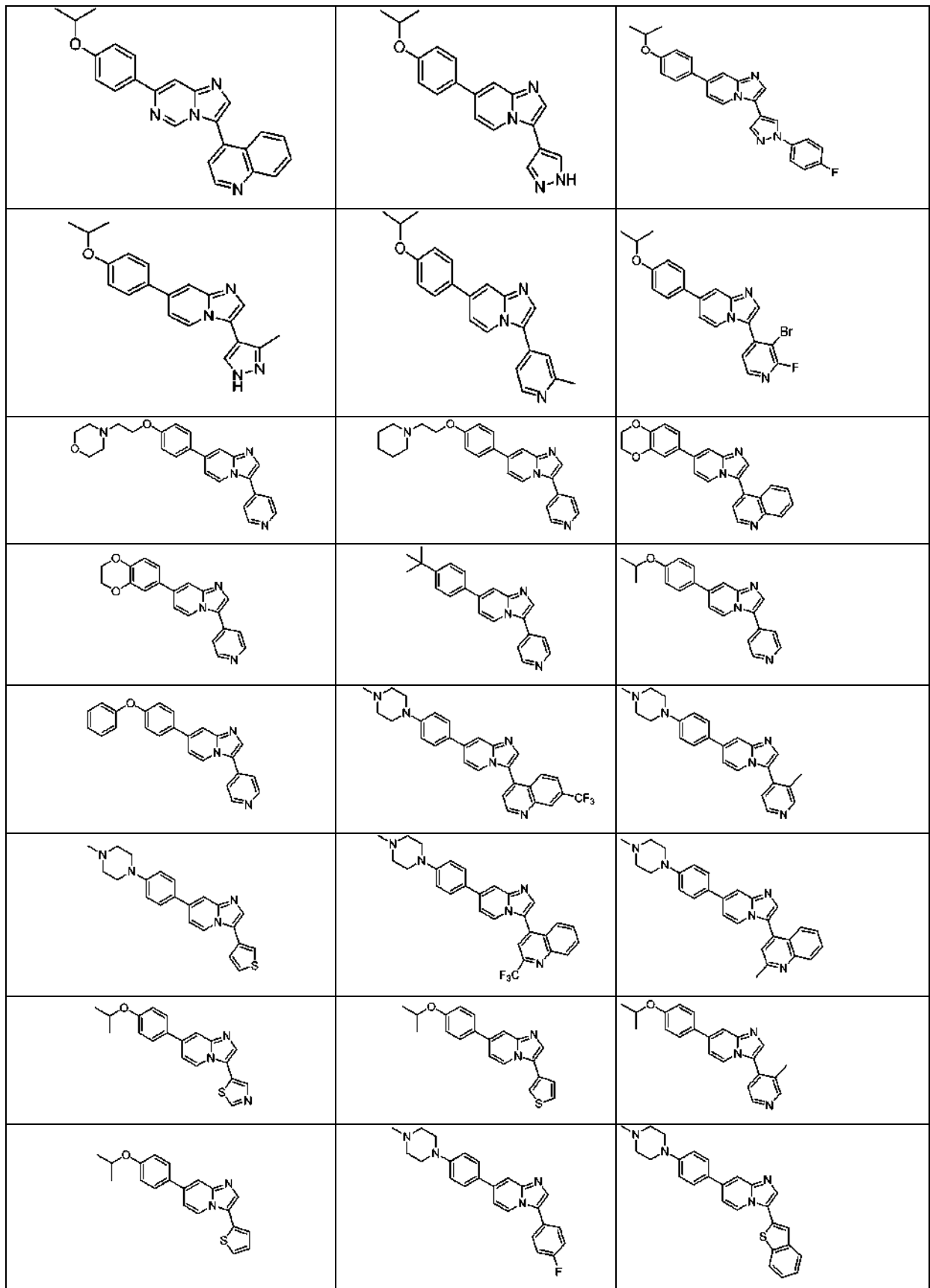


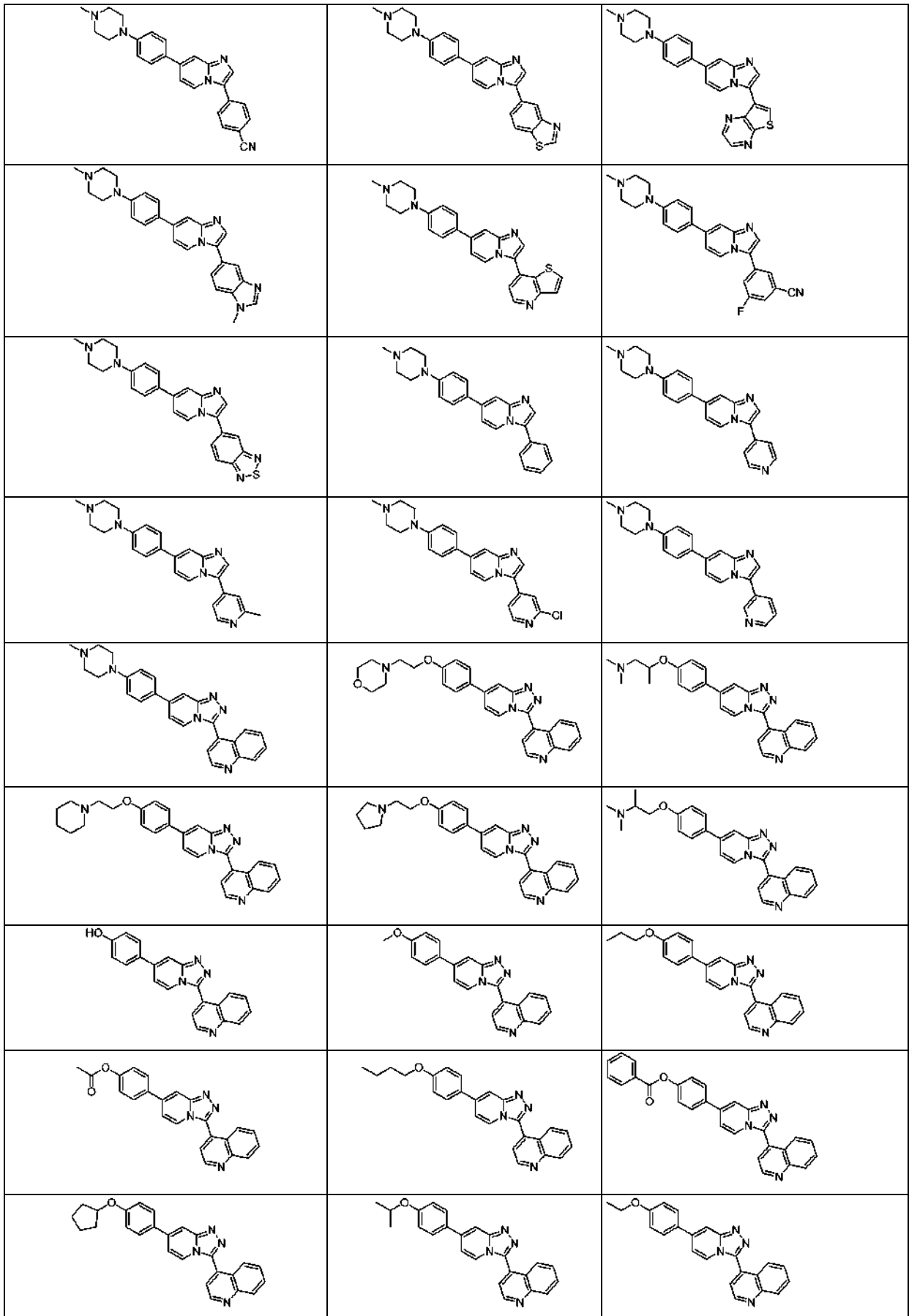
5 6. Un compuesto que tiene una estructura de una de las siguientes fórmulas:

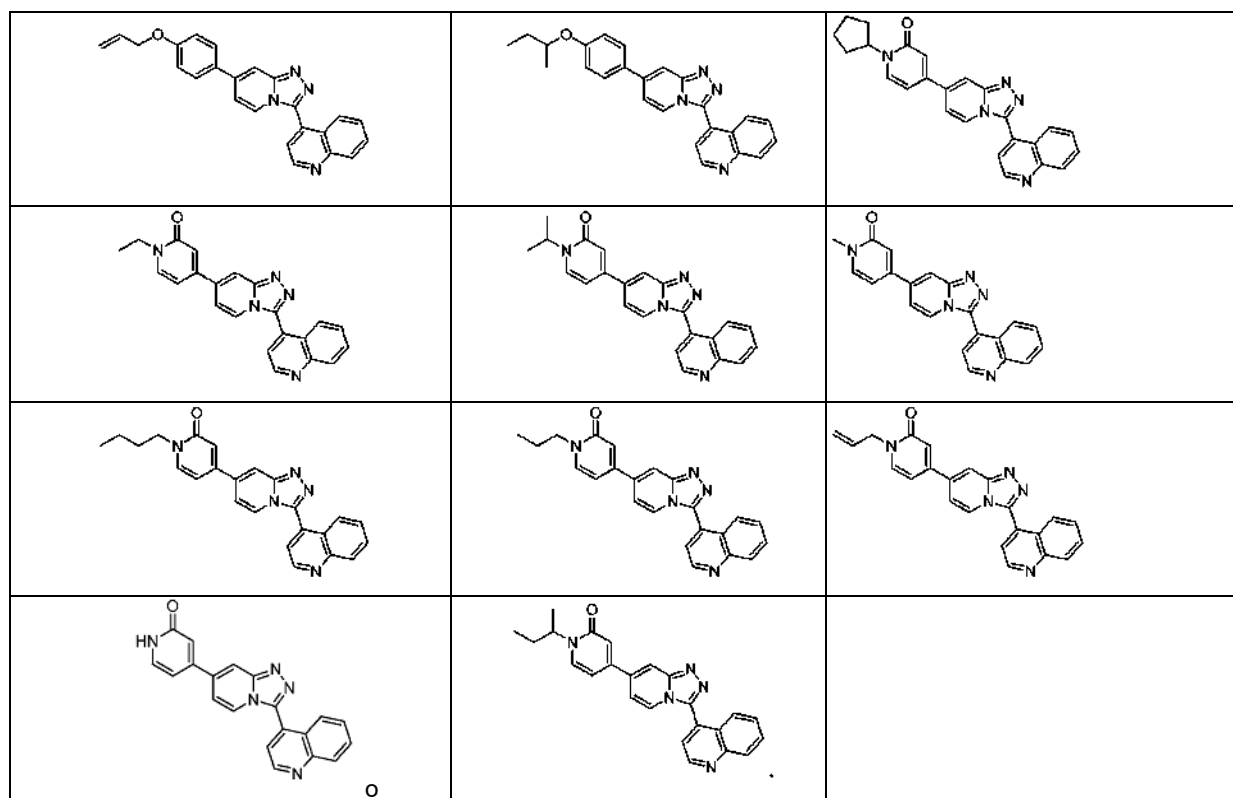












7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es CH.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es CH.

5

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de una patología o en la propagación, el injerto o la diferenciación de células progenitoras en un sujeto.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en donde el tratamiento está asociado a la modulación de la ruta de señalización de BMP.

11. El compuesto para el uso de las reivindicaciones 9 o 10, en donde la patología se selecciona entre anemia, anemia por deficiencia de hierro, anemia de enfermedad crónica, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer óseo, cáncer de pulmón y cáncer de células renales, inflamación, función ósea patológica, formación ósea ectópica o maladaptativa, una enfermedad de la piel, hipertensión, hipertrofia ventricular, aterosclerosis, lesión de la médula espinal y neuropatía, leucemia megacarioblástica aguda, enfermedad cardíaca, daño cardíaco, daño hepático y enfermedad hepática.

12. Un método *in vitro* para propagar, injertar, o diferenciar una célula progenitora, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en una cantidad eficaz para propagar, injertar o diferenciar la célula progenitora.

20