

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 581**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2012 PCT/KR2012/005617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13009140**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2012 E 12811865 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2731949**

54 Título: **Imidazoles sustituidos con 2-piridilo como inhibidores de ALK5 y/o ALK4**

30 Prioridad:

13.07.2011 US 201161507305 P

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

07.06.2018

73 Titular/es:

**TIUMBIO CO., LTD. (100.0%)
5th Floor 310 Pangyo-ro Bundang-gu, Seongnam-si
Gyeonggi-do 13494, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, JU YOUNG;
RYU, KEUN-HO;
KIM, JAE-SUN;
KIM, YONG-HYUK;
SHIN, DONG CHUL;
LEE, BONG-YONG;
KANG, SANG-HWAN;
LEE, HYUN JUNG;
JUNG, HOECHUL;
SHIN, YOUNG AH;
PARK, EUISUN;
AHN, JAESEUNG;
KIM, HUN-TAEK y
RYU, JE HO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 671 581 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

Imidazoles sustituidos con 2-piridilo como inhibidores de ALK5 y/o ALK4

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de imidazol sustituido con 2-piridilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que inhibe selectivamente el receptor de tipo I del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) (ALK5) y/o el receptor de tipo I de activina (ALK4); una composición farmacéutica que comprende lo mismo que un principio activo; y un uso del derivado de imidazol sustituido con 2-piridilo para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad mediada por los receptores de ALK5 y/o ALK4 en un mamífero.

15 Antecedentes de la invención

El TGF- β es una proteína en reacción que existe en al menos tres isoformas llamadas TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3, y controla la proliferación y diferenciación celular, la curación de heridas, la producción de matriz extracelular y la supresión inmune. Otros miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante incluyen activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas óseas, factores de crecimiento y diferenciación, y la sustancia inhibidora de Müller.

El TGF- β 1 transduce señales a través de dos serina/treonina cinasas transmembrana únicas altamente conservadas, los receptores TGF- β de tipo I (ALK5) y tipo II. Tras la oligomerización inducida por ligando, el receptor de tipo II hiperfosforila residuos de serina/treonina en la región GS de ALK5, lo que conduce a la activación de ALK5 creando un sitio de unión para proteínas Smad. El ALK5 activado a su vez fosforila las proteínas Smad2 y Smad3 en el motivo SSXS C-terminal, causando así su disociación del receptor y la formación del complejo heteromérico con Smad4. Los complejos de Smad se traslocan al núcleo, se ensamblan con cofactores y comoduladores específicos de unión al ADN, para activar finalmente la transcripción de los componentes de la matriz extracelular y los inhibidores de proteasas de degradación de matriz.

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

Numerosos estudios en animales experimentales han demostrado que la expresión glomerular de TGF- β está asociada con la fibrosis. Dichos estudios incluyen el modelo Thy-1 de rata de glomerulonefritis proliferativa, glomerulonefritis anti-GBM en conejos, y un modelo 5/6 de nefrectomía en rata de glomeruloesclerosis segmentaria focal, como se ha revisado recientemente (véase, Bitzer, M. et al., *Kidney Blood Press. Res.* 21:1-12 (1998)). Los anticuerpos neutralizantes contra TGF- β mejoran la histología glomerular en el modelo de nefritis Thy-1 (véase, Border, W. A. et al., *Nature* 346: 371-374 (1990)).

Las condiciones hiperglucémicas promueven el ARNm de TGF- β y la síntesis de proteínas tanto en células de túbulo proximales murinas como en células mesangiales humanas (véase, Wahab, N. A. et al., *Biochem. J.* 316:985-992 (1996); Rocco, M. V. et al., *Kidney Int.* 41: 107-114 (1992)). Los pacientes diabéticos con una enfermedad renal temprana muestran una acumulación aumentada de ARNm de TGF- β y la proteína expresada dentro del glomérulo (véase, Yoshioka, K. et al., *Lab. Invest.* 68: 154-163 (1993)). Los riñones con fibrosis intersticial renal crónica presentan membranas basales tubulares engrosadas y un compartimento intersticial expandido, con fibrosis intersticial caracterizada por un aumento en los colágenos I, III, V, VII, y fibronectina (véase, Eddy, A. A., *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 2495-2508 (1996)).

Se ha observado que la expresión génica de TGF- β y la producción de proteína TGF- β aumentan en una diversidad de modelos animales de fibrosis pulmonar causada por bleomicina, sílice, amianto y radiación (véase, Phan, S.H. y Kunkel, S. L., *Exp. Lung Res.* 18: 29-43 (1992); Williams, A. O. et al., *Am. J. Pathol.* 142: 1831-1840 (1993); Rube, C. E. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 1033-1042 (2000)). El aumento coincidente en la proteína TGF- β 1 y la expresión génica de colágeno en cortes de tejido adyacentes de la fibrosis pulmonar idiopática se observa en enfermedades fibróticas pulmonares humanas (véase, Broekelmann, T. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:6642-6646 (1991)). Se ha observado un aumento de la producción de TGF- β para pacientes con sarcoidosis, neumoconiosis, asbestosis y fibrosis inducida por radiación (véase, Khalil, N. et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 14:131-138 (1996); Jagirdar, J. et al., *Environ. Health Perspect.* 105:1197-1203 (1997)). Los anticuerpos anti-TGF- β y los receptores solubles en TGF- β podrían inhibir parcialmente la fibrosis en modelos de roedores de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (véase, Giri, S. N. et al., *Thorax* 48: 959-966 (1993); Wang, Q. et al., *Thorax* 54: 805-812 (1999)). El humo del tabaco se ha visto implicado como uno de los factores más importantes que causan trastornos de las vías respiratorias pequeñas, que conduce a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (véase, Wright, J. M. et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 240-262 (1992)). La EPOC es un trastorno lentamente progresivo e irreversible caracterizado por la anomalía funcional de la obstrucción de las vías respiratorias. Se ha

formulado la hipótesis de que el TGF- β está implicado en la remodelación de las vías respiratorias de los trastornos inflamatorios crónicos de las vías respiratorias, tal como EPOC (véase, Takizawa, H. *Int. J. Mol. Med.* 1: 367-378 (1998); Ning, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:14895-14900 (2004)).

5 Las células estrelladas hepáticas (HSC) son la principal fuente de proteínas de la matriz extracelular en la fibrosis hepática. La producción de matriz extracelular por células estrelladas hepáticas activadas aumenta notablemente por la acción de TGF- β 1 (véase, Friedman, S. L., *Prog. Liver Dis.* 14: 101-130 (1996); Pietrangelo, A., *Semin. Liver Dis.* 16:13-30 (1996)). Los ratones transgénicos que sobreexpresan TGF- β 1 en el hígado desarrollan fibrosis hepática, así como patologías extrahepáticas tales como fibrosis renal (véase, Sanderson, N. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:2572-2576 (1995)).

El TGF- β 1 y sus receptores se sobreexpresan en vasos sanguíneos dañados y en lesiones vasculares fibroproliferativas, lo que conduce a una sobreproducción de matriz extracelular (véase, Saltis, J. et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23: 193-200 (1996); McCaffrey, T. A. et al., *J. Clin. Invest.* 96: 2667-2675 (1995)).

15 Los anticuerpos anti-TGF- β reducen la formación de cicatrices con la mejora de la citoarquitectura de la neodermis en ratas (véase, Shah, M., *J. Cell. Sci.* 108: 985-1002 (1995)), promueven la cicatrización de las heridas corneales en conejos (véase, Moller-Pedersen, T., *Curr. Eye Res.* 17:736-747 (1998)), y aceleran la cicatrización de úlceras gástricas en ratas (véase, Ernst, H., *Gut* 39: 172-175 (1996)).

20 La fibrosis por radiación es una secuela frecuente de sobreexposición a la radiación terapéutica o accidental de tejidos humanos normales. El TGF- β 1 desempeña un papel clave en el inicio, desarrollo y persistencia de la fibrosis por radiación, como se ha revisado recientemente (véase, Martin, M. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47:277-290 (2000)).

25 El trasplante de órganos a menudo se complica por el rechazo crónico, que para algunos órganos tales como el riñón, se convierte en las principales causas de pérdida de injerto. En pacientes humanos, el rechazo crónico de trasplantes de pulmón y riñón se asocia con una expresión aumentada de TGF- β dentro del tejido (véase, A. et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 13: 424-430 (1998); Shihab, F. S. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 6:286-294 (1995)).

30 El TGF- β está implicado en las adherencias peritoneales (véase, Saed, G. M. et al., *Wound Repair Regeneration* 7: 504-510 (1999)). Las adherencias fibróticas peritoneales y subdérmicas se pueden prevenir administrando inhibidores de ALK5 y/o ALK4.

35 Las células tumorales y las células estromales dentro de los tumores en etapas tardías de diversos cánceres generalmente sobreexpresan TGF- β . Esto conduce a la estimulación de la angiogénesis y la motilidad celular, la supresión del sistema inmune, y una mayor interacción de las células tumorales con la matriz extracelular (véase, Hojo, M. et al., *Nature* 397: 530-534 (1999)). Por consiguiente, las células tumorales se vuelven más invasivas y metastatizan a otros órganos (véase, Maehara, Y. et al., *J. Clin. Oncol.* 17: 607-614 (1999); Picon, A. et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7:497-504 (1998)).

45 El inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1) es un importante inhibidor fisiológico tanto del activador del plasminógeno de tipo tisular como del activador del plasminógeno de tipo urocinasa. Los niveles elevados de PAI-1 están asociados con trombosis y enfermedad vascular, lo que sugiere que un PAI-1 plasmático elevado puede promover un estado de hipercoagulabilidad alterando el equilibrio natural entre la fibrinólisis y la coagulación (véase, Vaughan, D. E., *J. Invest. Med.* 46: 370-376 (1998)). Se sabe que TGF- β estimula la expresión de PAI-1 (véase, Dennler, S. et al., *EMBO J.* 17: 3091-3100 (1998)). Por consiguiente, la inhibición de la producción de PAI-1 con un inhibidor de la ruta de señalización de TGF- β conducirá a una nueva terapia fibrinolítica.

50 La señalización de activina y la sobreexpresión de activina están relacionadas con trastornos patológicos que implican acumulación de matriz extracelular y fibrosis (véase, Matsuse, T. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13:17-24 (1995); Inoue, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205:441-448 (1994); Matsuse, T. et al., *Am. J. Pathol.* 148:707-713 (1996); De Bleser et al., *Hepatology* 26:905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., *J. Clin. Invest.* 100:639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114:550-558 (1998); Munz, B. et al., *EMBO J.* 18:5205-5215 (1999)), respuestas inflamatorias (véase, Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25:60-68 (2001)), caquexia o atrofia (véase, Matzuk, M. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol.* 10:534-543 (1996); Cipriano, S. C. et al., *Endocrinology* 141:2319-2327 (2000)), enfermedades o respuestas patológicas en el sistema nervioso central (véase, Logan, A. et al., *Eur. J. Neurosci.* 11:2367-2374 (1999); Logan, A. et al., *Exp. Neurol.* 159:504-510 (1999); Masliyah, E. et al., *Neurochem. Int.* 39:393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58:174-187 (1999); John, G. R. et al., *Nat. Med.* 8:1115-1121 (2002)) e hipertensión (véase, Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Los estudios han demostrado que el TGF- β y la activina pueden actuar juntos sinérgicamente para inducir la producción de matriz extracelular (véase, Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114:550-558 (1998)).

Por lo tanto, se hace evidente que la inhibición de la fosforilación de ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3 por el compuesto de la presente invención podría tratar y prevenir los trastornos mencionados anteriormente relacionados con dichas rutas de señalización.

5 La Publicación Internacional N.º WO 00/61576 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º US 2003/0149277 A1 describen derivados de triarilimidazol y su uso como inhibidores de ALK5. La Publicación Internacional N.º WO 01/62756 describe derivados de piridinilimidazol y su uso como inhibidores de ALK5. La Publicación Internacional N.º WO 02/055077 describe el uso de derivados de imidazolil acetal cíclico como inhibidores de ALK5. Además, la Publicación Internacional N.º WO 03/087304 describe heteroarilos trisustituídos y su uso como inhibidores de ALK5 y/o ALK4.

Callahan, J.F. et al, J. Med. Chem., vol. 45, n.º 5, 2002, 999-1001, y Singh, J. et al, Chemistry Today, vol. 23, n.º 3, 2005, 35-37 también describen inhibidores de ALK5.

15 Los presentes inventores han descubierto inesperadamente que una clase de imidazoles sustituidos con 2-piridilo funcionan como inhibidores potentes y selectivos de los receptores ALK5 y/o ALK4 y, por lo tanto, tienen utilidad en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades mediadas por los receptores ALK5 y/o ALK4.

Sumario de la invención

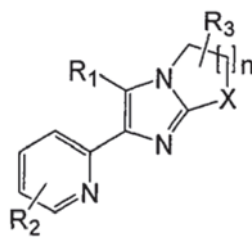
20 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que inhiba selectiva y eficazmente los receptores ALK5 y/o ALK4.

25 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad mediada por los receptores ALK5 y/o ALK4, que comprende dicho derivado de imidazol sustituido con 2-piridilo como un principio activo.

30 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un uso de dicho derivado de imidazol sustituido con 2-piridilo para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad mediada por los receptores ALK5 y/o ALK4 en un mamífero.

35 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por los receptores ALK5 o ALK4, o tanto los receptores ALK5 como ALK4 en un mamífero, que comprende administrar dicho derivado de imidazol sustituido con 2-piridilo al mamífero que lo necesite.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



(I)

40 en la que,

45 R₁ es fenilo, piridilo o tienilo condensado con un resto estructural que, junto con dos miembros en el anillo de dicho fenilo, piridilo o tienilo, forma un anillo aromático o no aromático de 5-7 miembros, en la que dicho anillo opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y el anillo condensado de fenilo, piridilo o tienilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -NHCO-O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NHCO-(CH₂)_p-NR₄R₅, o -heteroarilo C₅₋₁₅ que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o R₁ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄ o -heterociclo C₅₋₁₅, conteniendo dicho -heterociclo C₅₋₁₅ hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y estando opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

55 R₂ es H, halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -heteroarilo C₅₋₁₅, -haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, CN, -CONHR₄, o -SO₂NHR₄;

R₃ es H, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CONHOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-tetrazol, -(CH₂)_p-COR₄, -(CH₂)_q-(OR₆)₂, -(CH₂)_p-OR₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CN, -(CH₂)_p-CH=CH-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄, o -(CH₂)_p-CH=CH-tetrazol;

5 R₄ y R₅ son independientemente H o -alquilo C₁₋₆; o R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de 3 a 6 miembros, en la que dicho anillo opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

R₆ es -alquilo C₁₋₆;

p es un número entero que varía de 0 a 4;

10 q es un número entero que varía de 2 a 5;

n es un número entero que varía de 1 y 3;

X es NR₇; y

R₇ es H, OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, o -CO-alquilo C₁₋₆.

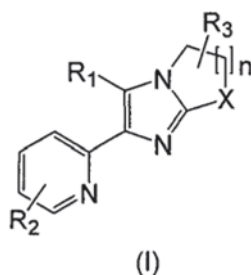
15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como un principio activo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición es adecuada para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediada por los receptores ALK5 y/o ALK4.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediada por los receptores ALK5 y/o ALK4 en un mamífero.

25 De acuerdo con aún un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediada por los receptores ALK5 o ALK4, o ambos receptores ALK5 y ALK4 en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

30 En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



35 en la que,

40 R₁ es fenilo, piridilo o tienilo condensado con un resto estructural que, junto con dos miembros en el anillo de dicho fenilo, piridilo o tienilo, forma un anillo aromático o no aromático de 5-7 miembros, en la que dicho anillo opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y el anillo condensado de fenilo, piridilo o tienilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -NHCO-O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NHCO-(CH₂)_p-NR₄R₅, o -heteroarilo C₅₋₁₅ que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o R₁ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄ o -heterociclo C₅₋₁₅, conteniendo dicho -heterociclo C₅₋₁₅ hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y estando opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

50 R₂ es H, halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -heteroarilo C₅₋₁₅, -haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, CN, -CONHR₄, o -SO₂NHR₄;

R₃ es H, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CON-HOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-tetrazol, -(CH₂)_p-COR₄, -(CH₂)_q-(OR₆)₂, -(CH₂)_p-OR₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CN, -(CH₂)_p-CH=CH-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄, o -(CH₂)_p-CH=CH-tetrazol;

55 R₄ y R₅ son independientemente H o -alquilo C₁₋₆; o R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de 3 a 6 miembros, en la que dicho anillo opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

R₆ es -alquilo C₁₋₆;
 p es un número entero que varía de 0 a 4;
 q es un número entero que varía de 2 a 5;
 n es un número entero que varía de 1 y 3;
 X es NR₇; y
 R₇ es H, OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, o -CO-alquilo C₁₋₆.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

En otra realización de la presente invención, R₁ es fenilo, piridilo o tienilo condensado con un resto estructural que, junto con dos miembros en el anillo de dicho fenilo, piridilo o tienilo, forma un anillo aromático o no aromático de 5-6 miembros, en la que dicho anillo opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y el anillo condensado de fenilo, piridilo o tienilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -NHCO-O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NHCO-(CH₂)_p-NR₄R₅, o -heteroarilo C₅₋₁₅ que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, CN, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄, o -heterociclo C₅₋₁₅, conteniendo dicho -heterociclo C₅₋₁₅ hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y estando opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

En una realización adicional de la presente invención, R₁ es un anillo condensado seleccionado del grupo que consiste en quinoxalinilo, quinolinilo, tienopiridinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, triazolopiridinilo, benzoxazolilo, quinolinilo, benzodioxolilo y benzodioxinilo, en donde dicho anillo condensado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, o -heteroarilo C₅₋₁₅, conteniendo dicho heteroarilo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄ o -heterociclo C₅₋₁₅, conteniendo dicho heterociclo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y estando opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

En aún una realización adicional de la presente invención, R₁ es benzo[1,3]dioxolilo, benzo[b]tiofenilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-α]piridilo, tieno[3,2-c]piridinilo, 2-pirazol-1-il-quinoxalinilo, dimetilaminoetil-2-iloxi-quinoxalinilo, 2-metoxiquinoxalinilo, 3,5-dimetoxifenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-benzonitrilo, 2-metil-quinolinilo, 4-anilina, 4-acetamino-fenilo, metilsulfonilaminofenilo, fenilcarbamato de terc-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, morfolinofenilo, m-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-(metiltio)fenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo o 4-fluorofenilo.

En una realización de la presente invención, R₂ es halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -heteroarilo C₅₋₁₅, -haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -CN, -CONHR₄, o -SO₂NHR₄.

En otra realización de la presente invención, R₂ es halo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -NH₂, y está situado orto con respecto al nitrógeno del anillo de piridilo; preferiblemente, R₂ es -alquilo C₁₋₄.

En una realización de la presente invención, R₃ es H, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CONHOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-tetrazol, (CH₂)_p-OR₄, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, o -(CH₂)_p-NHSO₂R₄.

En otra realización de la presente invención, R₃ es H, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-COR₄, -(CH₂)_p-OR₄, o -(CH₂)_p-NHCOR₄.

En una realización de la presente invención, R₄ y R₅ son independientemente H o -alquilo C₁₋₄; o R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 3 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, preferiblemente, R₄ y R₅ son independientemente H o -alquilo C₁₋₆.

En una realización de la presente invención, p es un número entero que varía de 0 a 2.

En una realización de la presente invención, q es un número entero que varía de 2 a 4.

En una realización de la presente invención, n es un número entero de 1 a 3; preferiblemente, n es un número entero de 1 o 2.

En una realización de la presente invención, X es NR₇.

En una realización de la presente invención, R₇ es H, OH, -alquilo C₁₋₆, o -CO-alquilo C₁₋₆; preferiblemente, H o -CO-alquilo C₁₋₆.

Los compuestos específicos de la invención que pueden mencionarse incluyen los siguientes y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 1) 1-[6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-quinoxalin-6-il-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanol;
- 2) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinoxalina;
- 3) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-quinoxalina;
- 4) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinolina;
- 5) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-quinolina;
- 6) 2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-tieno[3,2-c]piridina;
- 7) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-benzotiazol;
- 8) 5-Benzo[b]tiofen-5-il-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 9) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 10) 5-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-benzoxazol;
- 11) 4-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinolina;
- 12) 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 13) 5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 14) 7-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-2-pirazol-1-il-quinoxalina;
- 15) Dimetil-(2-{7-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinoxalin-2-il-oxi}-etil)-amina;
- 16) 2-Metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinoxalina;
- 17) 5-(3,5-Dimetoxifenil)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 18) *N,N*-Dimetil-4-(6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)anilina;
- 19) 4-(6-(6-Metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)benzoniitrilo;
- 20) 2-Metil-6-(6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)quinolina;
- 21) 4-(6-(6-Metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)anilina;
- 22) *N*-(4-(6-(6-Metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)acetamida;
- 23) *N*-(4-(6-(6-Metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)metanosulfonamida;
- 24) (4-(6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo;
- 25) 5-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 26) 4-(4-(6-(6-Metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)morfolina;
- 27) 6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-(*m*-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 28) 5-(4-Metoxifenil)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 29) 6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 30) 6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-(4-(metiltio)fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 31) 5-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 32) 5-(4-Fluorofenil)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 33) Éster etílico del ácido 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico;
- 34) Éster etílico del ácido 6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico;
- 35) [6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il] -metanol;
- 36) 1-Acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo;
- 37) 6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo;
- 38) Amida del ácido 6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico;
- 39) (6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il)metanamina;
- 40) *N*-((6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il)metil)acetamida.

El compuesto de la invención de fórmula (I) típicamente son moléculas orgánicas pequeñas (moléculas pequeñas no peptídicas), que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 1.000 daltons, preferiblemente menos de aproximadamente 750 daltons, más preferiblemente menos de aproximadamente 500 daltons, e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 300 daltons.

El compuesto de la invención de fórmula (I) también puede administrarse en forma de un "profármaco" que está diseñado para liberar el compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un sujeto. Los diseños de profármacos se conocen bien en la técnica, y en la presente descripción, dependen de la naturaleza de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, un sustituyente que contiene grupos hidroxilo podría acoplarse a un vehículo que hace que el compuesto sea biológicamente inactivo hasta que el vehículo sea eliminado por enzimas endógenas o por enzimas dirigidas a un receptor particular o a una ubicación específica en el sujeto.

El compuesto de la invención de fórmula (I) que es de naturaleza ácida (por ejemplo, que tiene un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico) puede formar una sal farmacéuticamente aceptable tal como una sal de sodio, potasio, calcio u oro. También están dentro del alcance de la invención las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoniaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, y *N*-metilglucamina. El compuesto de la invención de fórmula (I) se puede tratar con un ácido para formar sales de adición de ácidos. Los ejemplos de tal ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido malónico,

ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido acético, y otros ácidos minerales y orgánicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de adición de ácido pueden prepararse tratando el compuesto de fórmula (I) en su forma de base libre con una cantidad suficiente de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) para producir una sal de adición de ácidos (por ejemplo, una sal clorhidrato). La sal de adición de ácidos puede convertirse de nuevo en su forma de base libre tratando la sal con una solución diluida adecuada de una base (por ejemplo, hidróxido sódico, bicarbonato de sodio, carbonato potásico, y amoniaco).

Algunos de los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar o recristalizar en disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En tales casos, se pueden formar solvatos. La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos que incluyen hidratos, así como también compuestos que contienen cantidades variables de agua que pueden producirse mediante procesos tales como la liofilización.

El compuesto de la invención de fórmula (I) puede contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, puede existir como enantiómeros o diastereómeros. Debe apreciarse que la invención incluye tanto mezclas como isómeros individuales separados del compuesto de fórmula (I). Además, ciertos compuestos de fórmula (I) que contienen grupos alquenoilo pueden existir en forma de isómeros *cis* o *trans*. En tales casos, la invención incluye tanto mezclas como isómeros individuales separados.

El compuesto de la invención de fórmula (I) también puede existir en formas tautoméricas y la invención incluye tanto mezclas como tautómeros individuales separados de los mismos.

También se incluyen en la invención derivados radiomarcados del compuesto de fórmula (I) que son adecuados para estudios biológicos.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado alifático que contiene de 1 a 10 (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-heptilo, y 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alcoxi, cicloalcoxi, amino, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo, y mercapto.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico alifático que tiene de 3 a 10 (por ejemplo, 4 a 8) átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidroindenilo, decahidronaftilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, y biciclo[3.2.3]nonilo.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de un grupo haloalquilo incluyen fluorometilo, clorometilo, bromometilo, y trifluorometilo.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "heteroarilo" se refiere a una estructura anular monocíclica, bicíclica o tricíclica que tiene de 5 a 15 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S) y al menos un anillo del mismo es aromático. Los ejemplos de un grupo heteroarilo son pirazolilo, piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, xantenos, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, y benzo[1,3]dioxol.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" se refiere a un anillo de tres a siete miembros que contiene uno o más restos heteroatómicos seleccionados de S, SO, SO₂, O, N, o N-óxido, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenoilo C₂₋₃ sustituido, alquinilo C₂₋₃ sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxi C₁₋₃ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxi, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno, y ureido. Tal anillo puede estar saturado o tener uno o más grados de insaturación. Tal anillo puede estar opcionalmente condensado a uno o más anillos "heterocíclicos", anillo(s) de arilo, anillo(s) de heteroarilo o anillo(s) de carbociclo, teniendo cada uno sustituyentes opcionales.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor de ALK5 y/o ALK4" se refiere a un compuesto, distinto de Smad inhibidores (por ejemplo, Smad6 y Smad7), que inhibe selectivamente los receptores ALK5 y/o ALK4, preferiblemente sobre los receptores p38 o de tipo II.

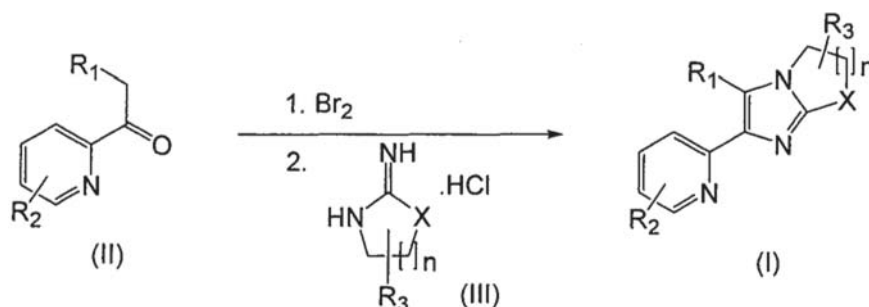
Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad mediada por ALK5 y/o ALK4" se refiere a cualquier enfermedad que está mediada (o modulada) por ALK5 y/o ALK4, por ejemplo, una enfermedad que está modulada por la inhibición de la fosforilación de Smad2 y Smad3 en las rutas de señalización de TGF-β y/o activina.

Como se usa en el presente documento, el término "úlceras" se usa para incluir, pero sin limitación, úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras duodenales.

5 El compuesto de la invención de fórmula (I) se puede preparar mediante una serie de métodos a partir de materiales de partida conocidos o disponibles comercialmente. Si los materiales de partida no están disponibles a partir de una fuente comercial, pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica.

10 El compuesto de fórmula (I) se puede preparar preferiblemente de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 1: un compuesto de fórmula (II) se somete a bromación usando bromo, seguido del acoplamiento del producto bromado con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base en un disolvente adecuado. La base que puede emplearse en la reacción es, pero sin limitación, carbonato sódico, carbonato potásico, o carbonato de cesio, y el disolvente que puede emplearse en la reacción es, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o acetonitrilo.

15 <Esquema de reacción 1>

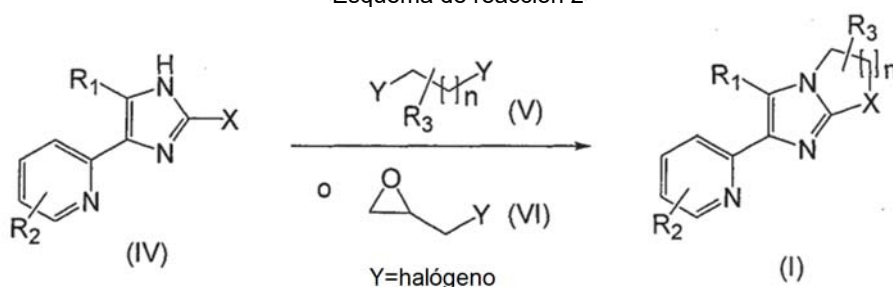


en el que,

20 R_1 , R_2 , R_3 , n y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

25 En otro método, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 2: un compuesto de fórmula (IV) se somete a una reacción de ciclación con un compuesto de fórmula (V) o un compuesto de fórmula (VI) en presencia de una base en un disolvente adecuado. La base que puede emplearse en la reacción es, pero sin limitación, carbonato sódico, carbonato potásico, o carbonato de cesio, y el disolvente que puede emplearse en la reacción es, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o acetonitrilo.

<Esquema de reacción 2>



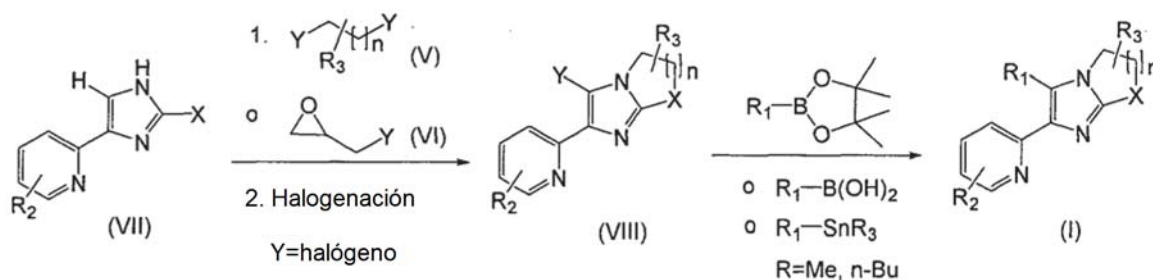
30 en el que,

35 R_1 , R_2 , R_3 , n y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

40 El compuesto de fórmula (I) también puede prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción 3. Como se muestra en el Esquema de Reacción 3, un compuesto de fórmula (VII) puede someterse a una reacción de ciclación con un compuesto de fórmula (V) o un compuesto de fórmula (VI) en presencia de una base en un disolvente adecuado, seguido del tratamiento del producto ciclado con un agente de halogenación adecuado para obtener un compuesto de fórmula (VIII), que después puede acoplarse con un compuesto de éster de borato, ácido borónico, o estaño usando un método de acoplamiento de Suzuki o Stille para obtener el compuesto de fórmula (I). La base que puede emplearse en la reacción es, pero sin limitación, carbonato sódico, carbonato potásico, o carbonato de cesio, y el disolvente que puede emplearse en la reacción es, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o acetonitrilo.

45

<Esquema de reacción 3>



en el que,

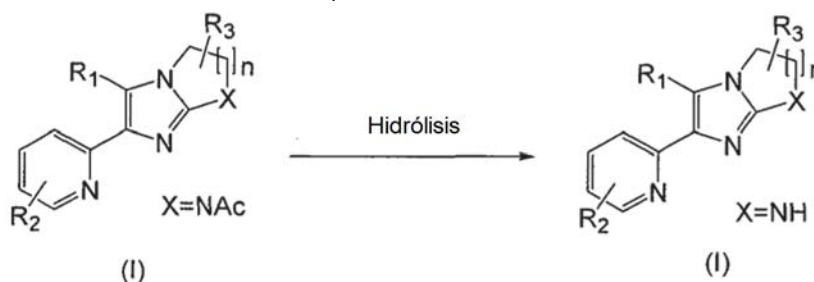
5

R_1 , R_2 , R_3 , n y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Además, el compuesto de fórmula (I) en la que X es NH puede prepararse mediante un método de hidrólisis convencional como se muestra en el Esquema de Reacción 4.

10

<Esquema de reacción 4>



en el que,

15

R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Los sustituyentes específicos de los productos intermedios sintéticos y productos finales mostrados en los Esquemas de reacción anteriores pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, en formas protegidas con grupos protectores adecuados cuando se requieren como un experto en la técnica, o en formas precursoras que pueden convertirse más tarde en sus formas finales por métodos conocidos para un experto en la técnica. Los sustituyentes también se pueden añadir en diversas fases a lo largo de la secuencia sintética o después de la finalización de la secuencia sintética. En muchos casos, las técnicas de manipulación del grupo funcional comúnmente usadas pueden usarse para transformar un intermedio en otro intermedio o un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I). Los sustituyentes también se pueden añadir usando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenaciones, u oxidación. Dichas manipulaciones se conocen bien en la técnica.

25

Se encuentran detalles adicionales para la preparación del compuesto de fórmula (I) en los Ejemplos.

30

El compuesto de la presente invención puede administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante administración oral, bucal, sublingual, rectal, vaginal, nasal, tópica o parenteral (incluyendo administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intracoronaria).

35

Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden presentarse como, por ejemplo, ungüentos, cremas o lociones, ungüentos oculares y gotas para los ojos y oídos, vendajes impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para facilitar la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas.

40

Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleílico para lociones. Dichos vehículos pueden estar presentes de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 98 % en peso de la formulación. Más habitualmente, formarán hasta aproximadamente el 80 % en peso de la formulación.

45

Para la administración al hombre en el tratamiento curativo o profiláctico de los trastornos identificados anteriormente, las dosificaciones orales, bucales o sublinguales del compuesto de fórmula (I) de la invención generalmente estarán en el intervalo de 50 a 5000 mg diarios para un paciente adulto promedio (70 kg). Por lo tanto,

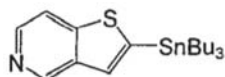
- 5 para un paciente adulto típico, los comprimidos o cápsulas individuales contienen de 25 a 500 mg de compuesto activo, en un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable adecuado, para la administración en dosis únicas o múltiples, una o varias veces al día. Las dosificaciones para administración parenteral típicamente estarán dentro del intervalo de 25 a 250 mg por dosis única según se requiera. En la práctica, el médico determinará el régimen de dosificación real que será más adecuado para un paciente individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso promedio, pero puede haber casos individuales en los que pueden ser necesarios intervalos de dosificación mayores o menores, y estos están dentro del alcance de la presente invención.
- 10 Para uso humano, el compuesto de la invención de fórmula (I) se puede administrar solo, pero generalmente se administrará en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual, en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen saporíferos o colorantes. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, un glicérido semisintético tal como Witepsol® o mezclas de glicéridos tales como una mezcla de aceite de semilla de albaricoque y ésteres PEG-6 o mezclas de PEG-8 y glicéridos caprílicos/cápricos). El compuesto de la invención también se puede inyectar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, el compuesto se usa mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales, o monosacáridos tales como manitol o glucosa, para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.
- 15 20 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad mediada por los receptores ALK5 o ALK4, o ambos (enfermedades mediadas por ALK5 y/o ALK4), que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como un principio activo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; o una composición farmacéutica que contiene cualquier entidad, para su uso en terapia.
- 30 La invención también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; o una composición farmacéutica que contiene cualquier entidad, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, mediada por los receptores ALK5 y/o ALK4 en mamíferos.
- 35 En la presente invención, la enfermedad mediada por ALK5 y/o ALK4 puede incluir, pero sin limitación, fibrosis renal, hepática o pulmonar, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis renal intersticial, fibrosis renal resultado de complicaciones de la exposición a fármacos, nefropatía asociada al VIH, necropatía por trasplante, fibrosis hepática por todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar debido a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardiaca postinfarto, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, reestenosis, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización corneal, vitreoretinopatía proliferativa, cicatriz excesiva o hipertrófica o formación de queloides en la dermis durante la cicatrización de heridas resultante de traumatismos y heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, osteoporosis, úlceras, función neurológica alterada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumorales, fibrosis inducida por radiación, y trombosis.
- 40 45 Además, la presente invención proporciona un uso del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad mediada por los receptores ALK5 y/o ALK4.
- 50 La invención también proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por los receptores ALK5 y/o ALK4 en un mamífero, que comprende administrar el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo al mamífero que lo necesite. El mamífero es preferiblemente humano.
- 55 La invención proporciona además un método para inhibir las rutas de señalización de TGF- β y/o activina en mamíferos, por ejemplo, inhibiendo la fosforilación de Smad2 o Smad3 por ALK5 y/o ALK4.
- 60 La invención proporciona además un método para reducir la acumulación de matriz extracelular en exceso en mamíferos inhibiendo las rutas de señalización de TGF- β y/o activina, por ejemplo, inhibiendo la fosforilación de Smad2 o Smad3 por ALK5 y/o ALK4.
- 65

La invención proporciona además un método para inhibir la metástasis de células tumorales en mamíferos mediante la inhibición de la ruta de señalización de TGF- β .

5 La invención proporciona además un método para tratar carcinomas mediados por una sobreexpresión de TGF- β en mamíferos mediante la inhibición de la ruta de señalización de TGF- β .

La presente invención se describe e ilustra adicionalmente en los ejemplos que se proporcionan a continuación, que, sin embargo, no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

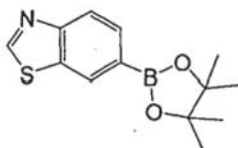
10 Intermedio 1: Preparación de 2-tributilestannanil-tieno[3,2-c]piridina



15 Se añadió lentamente butil litio (BuLi) (1,6 M en hexano, 1,4 ml) a una solución agitada de tieno[3,2-c]piridina (300 mg, 2,22 mmol) y tetrametiletilendiamina (335 ml, 2,22 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 7,5 ml) a -78 °C. Después de 15 minutos, se añadió cloruro de tributilestaño (599 ml, 2,22 mmol) a la mezcla resultante y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la solución resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (EtOAc). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de media presión (MPLC) sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1/2) para obtener el compuesto del título (453,7 mg, 48 %) en forma de un aceite.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 1,59 (m, 6H), 1,37 (m, 6H), 1,20 (m, 6H), 0,92 (t, 9H).

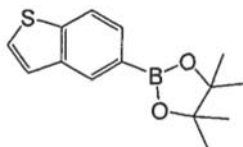
25 Intermedio 2: Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol



30 Una suspensión de 6-bromo-benzotiazol (300 mg, 1.40 mmol), bispinacolatodiboro (427 mg, 1,68 mmol) y acetato potásico (KOAc) (412 ml, 4,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF, 6 ml) se añadió a PdCl₂(dppf)₂ (57 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera y EtOAc, y se agitó durante 5 minutos. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1/20) para obtener el compuesto del título (329 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

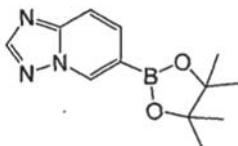
35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 1,38 (s, 12H).

Intermedio 3: Preparación de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



40 El procedimiento descrito para el Intermedio 2 se repitió, excepto que se usó 5-bromo-benzo[b]tiofeno (300 mg, 1.41 mmol) en lugar de 6-bromo-benzotiazol para obtener el compuesto del título (290 mg, 79 %) en forma de un sólido de color azul pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 1,37 (s, 12H).

Intermedio 4: Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



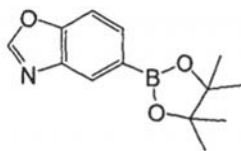
50

El procedimiento descrito para el Intermedio 2 se repitió, excepto que se usó 6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 4,08 mmol) en lugar de 6-bromo-benzotiazol y se realizó un análisis por MPLC en elución de gel de sílice con EtOAc/hexano (1/2) para obtener el compuesto del título (645.4 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 1,36 (s, 12H).

5

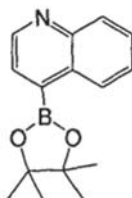
Intermedio 5: Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoxazol



10 El procedimiento descrito para el Intermedio 2 se repitió, excepto que se usó 5-bromo-benzoxazol (200 mg, 1,01 mmol) en lugar de 6-bromo-benzotiazol y se realizó un análisis por MPLC en elución de gel de sílice con EtOAc/hexano (1/2) para obtener el compuesto del título (222.4 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 1,37 (s, 12H).

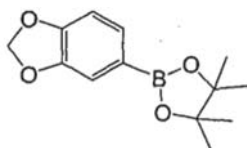
15 Intermedio 6: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina



20 El procedimiento descrito para el Intermedio 2 se repitió, excepto que se usó 4-bromo-quinolina (300 mg, 1,44 mmol) en lugar de 6-bromo-benzotiazol y se realizó un análisis por MPLC en elución de gel de sílice con EtOAc/ CH_2Cl_2 (1/1) para obtener el compuesto del título (110 mg, 30 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 1,44 (s, 12H).

25 Intermedio 7: Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[1,3]dioxol

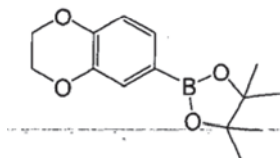


30 El procedimiento descrito para el Intermedio 2 se repitió, excepto que se usó 5-bromo-benzo[1,3]dioxol (200 mg, 0,99 mmol) en lugar de 6-bromo-benzotiazol para obtener el compuesto del título (220 mg, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

35

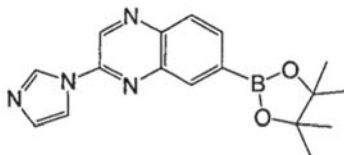
Intermedio 8: Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina



40 El procedimiento descrito para el Intermedio 2 se repitió, excepto que se usó 6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (400 mg, 1,86 mmol) en lugar de 6-bromo-benzotiazol para obtener el compuesto del título (431 mg, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,22 (m, 4H), 1,31 (s, 12H).

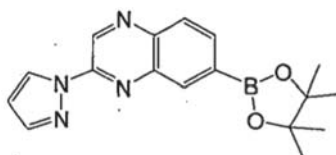
Intermedio 9: Preparación de 2-imidazol-1-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinoxalina



5 El procedimiento descrito para el Intermedio 2 se repitió, excepto que se usó 7-bromo-2-imidazol-1-il-quinoxalina (225 mg, 0,82 mmol) en lugar de 6-bromo-benzotiazol y se realizó un análisis por MPLC en elución de gel de sílice con MeOH al 1 % en CH₂Cl₂ para obtener el compuesto del título (130 mg, 94 %) en forma de un aceite de color pardo.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 1,41 (s, 12H).

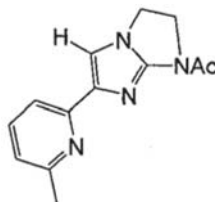
Intermedio 10: Preparación de 2-pirazol-1-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinoxalina



15 El procedimiento descrito para el Intermedio 2 se repitió, excepto que se usó 7-bromo-2-pirazol-1-il-quinoxalina (200 mg, 0,73 mmol) en lugar de 6-bromo-benzotiazol y se realizó un análisis por MPLC en elución de gel de sílice con EtOAc/hexano (1/10) para obtener el compuesto del título (220 mg, 94 %) en forma de un sólido de color pardo.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,71 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 1,41 (s, 12H).

Intermedio 11: Preparación de 1-[6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona

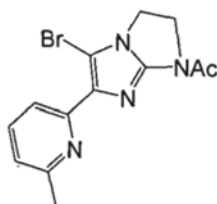


25 Una solución de 1-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (5,31 g, 39,3 mmol) y ácido bromhídrico al 33 % (HBr)/ácido acético (AcOH) (6,9 ml, 69,3 mmol) se añadió lentamente a bromo (2 ml, 39,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con tolueno, y se concentró a presión reducida para obtener bromhidrato de 2-bromo-1-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (12,14 g, 105 %). El bromuro (10 g, 32,4 mmol) obtenido de este modo se disolvió en agua y CH₂Cl₂ y después se neutralizó con una solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (90 ml), y se añadió al mismo *N*-acetil-guanidina (9,7 g, 95,9 mmol). Después de agitar durante 64 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se extrajo dos veces con MeOH y CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para formar un sólido a presión reducida. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró y se lavó con EtOAc/hexano (1/1) para obtener *N*-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-acetamida (2,29 g, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se purificó adicionalmente por MPLC en gel de sílice NH eluyendo con MeOH al 1 %/CH₂Cl₂ para obtener el compuesto anterior (548 mg, 5,7 %).

40 Se añadió 1,2-dibromoetano (2,7 ml, 31,8 mmol) a una mezcla del compuesto anterior (2,29 g, 10,6 mmol) y Cs₂CO₃ (17 g, 53,0 mmol) en DMF (130 ml) a 80 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con DMF, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con CH₂Cl₂/hexano/EtOAc (3/1/0,5 → 3/0/1) para obtener el compuesto del título (1,27 g, 49 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

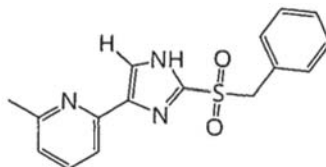
Intermedio 12: Preparación de 1-[5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona



5 A una solución agitada de 1-[6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona (Intermedio 11, 1,27 g, 5,22 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml) a 0 °C se le añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (929 mg, 5,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con CH₂Cl₂/hexano/EtOAc (3/1/0,5 → 3/1/1) para obtener el compuesto del título (1,62 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

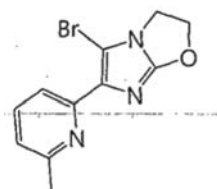
15 Intermedio 13: Preparación de 2-(2-(bencilsulfonyl)-1H-imidazol-4-il)-6-metilpiridina



20 Se añadió bromuro de bencilo (1,71 g, 10 mmol) a una mezcla de tiourea (761 mg, 10 mmol) en alcohol isopropílico (30 ml) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con tolueno, y se concentró a presión reducida para obtener bromhidrato de carbamimidato de bencilo (2,48 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. Se añadió bromhidrato de 2-bromo-1-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (véase el procedimiento descrito para el Intermedio 11, 294 mg, 1 mmol) a una mezcla del compuesto anterior (741 mg, 3 mmol) y Na₂CO₃ (435 mg, 4,1 mmol) en DMF (3 ml) a 50 °C, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera y CH₂Cl₂, y se agitó durante 5 minutos. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ (0 % → 20 %) para obtener 2-(2-(benziltio)-1H-imidazol-4-il)-6-metilpiridina (177 mg, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. A una solución agitada del aceite (177 mg, 0,63 mmol) en CH₂Cl₂ seco a 0 °C se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (310 mg, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con H₂O y CH₂Cl₂ y después se agitó durante 5 minutos. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (5 %) para obtener el compuesto del título (113 mg, 58 %) en forma de un aceite de color blanco.

35 MS (ESI) *m/z* 314,05 (MH⁺).
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,16 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

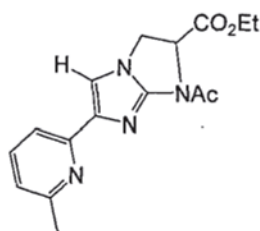
Intermedio 14: Preparación de 5-bromo-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol



40 Se añadió 2-bromoetanol (135 µl, 1,92 mmol) a una mezcla de 2-(2-(bencilsulfonyl)-1H-imidazol-4-il)-6-metilpiridina (Intermedio 13, 200 mg, 0,64 mmol) y Cs₂CO₃ (831 mg, 2,56 mmol) en DMF (4 ml) a 80 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y CH₂Cl₂ y se agitó durante 5 minutos. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ (0 % → 30 %) para obtener 2-(2-(bencilsulfonyl)-4-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)etanol (130 mg, 57 %) en forma de una espuma de color blanco. Se añadió hidruro sódico (14,5 mg, 0,36 mmol) a una solución del compuesto anterior (130

mg, 0,36 mmol) en THF seco (6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con H₂O y EtOAC, y se agitó durante 5 minutos. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo dos veces con MeOH/CH₂Cl₂ (3 %). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con EtOAC/CH₂Cl₂ (0 % → 10 %) para obtener 6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol (54 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Intermedio 12 para proporcionar después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con CH₂Cl₂/hexano (50 % → 100 %), el compuesto del título (35 mg, 42 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,03 (dd, 2H), 4,18 (dd, 2H), 2,58 (s, 3H).

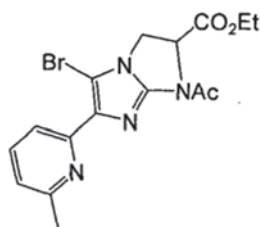
Intermedio 15: Preparación de éster etílico del ácido 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico



El procedimiento descrito para el Intermedio 11 se repitió, excepto que se usaron *N*-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-acetamida (véase el Intermedio 11,500 mg, 2,31 mmol) y éster etílico del ácido 2,3-dibromo-propiónico (1 ml, 6,93 mmol) en lugar de 1,2-dibromoetano, y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAC/hexano (3/0,5/1) para obtener el compuesto del título (577.4 mg, 79 %) en forma de un aceite de color pardo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,25 (c, 2H), 4,14 (dd, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

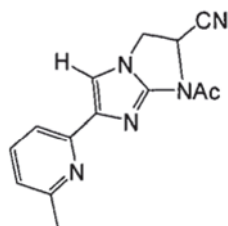
Intermedio 16: Preparación de éster etílico del ácido 1-acetil-5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico



El procedimiento descrito para el Intermedio 12 se repitió, excepto que se usó éster etílico del ácido 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (Intermedio 15, 577.4 mg, 1,83 mmol) en lugar de 1-[6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona (Intermedio 11). El compuesto en bruto se purificó por recristalización en CH₂Cl₂/MeOH/hexano para obtener el compuesto del título (414,7 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,37 (dd, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,27 (c, 2H), 4,12 (dd, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Intermedio 17: Preparación de 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo

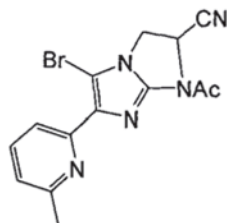


El procedimiento descrito para el Intermedio 11 se repitió, excepto que se usaron *N*-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-acetamida (véase el procedimiento descrito para el Intermedio 11,500 mg, 2,31 mmol) y éster etílico del ácido 2,3-dibromo-propiónico (762 µl, 6,93 mmol) en lugar de 1,2-dibromoetano, y se realizó un análisis por MPLC

en elución sobre gel de sílice NH con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{hexano}$ (3/0,5/1) para obtener el compuesto del título (345,8 mg, 56 %) en forma de una espuma de color pardo pálido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,61 (dd, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

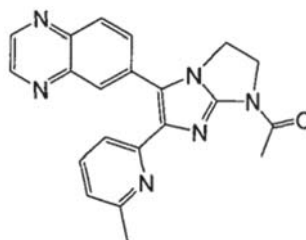
5 Intermedio 18: Preparación de 1-acetil-5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo



10 El procedimiento descrito para el Intermedio 12 se repitió, excepto que se usó 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo (Intermedio 17, 577.4 mg, 1,83 mmol) en lugar de 1-[6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona (Intermedio 11). El compuesto en bruto se purificó por recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{hexano}$ para obtener el compuesto del título (240 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,04 (dd, 1H), 5,61 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

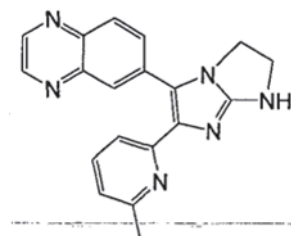
20 Ejemplo 1: Preparación de 1-[6-(6-metil-piridin-2-il)-5-quinoxalin-6-il]-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona



25 Se añadió 1,2-dibromoetano (56 μl , 0,65 mmol) a una mezcla de *N*-[5-(6-metil-piridin-2-il)-4-quinoxalin-6-il]-1H-imidazol-2-il]-acetamida (150 mg, 0,44 mmol) y K_2CO_3 (304 mg, 2,20 mmol) en CH_3CN (6 ml) a 80 °C. A lo mismo se le añadió en tres porciones 1,2-dibromoetano (25 μl , 0,29 mmol) cada 2 horas, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con CH_2Cl_2 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (36,7 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 MS (ESI) m/z 371,68 (MH^+).
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de 6-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-quinoxalina

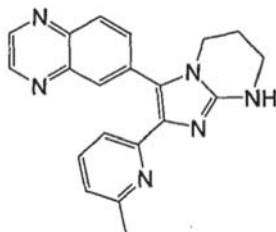


35 Se añadió NaOH 1 N (97 μl , 0,097 mmol) a una suspensión de 1-[6-(6-metil-piridin-2-il)-5-quinoxalin-6-il]-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona (Ejemplo 1, 30 mg, 0,08 mmol) en MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH al 1 %/ CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (18,7 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.
40 MS (ESI) m/z 329,64 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 3: Preparación de 6-[2-(6-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-quinoxalina

5



Se añadió lentamente una solución de bromo (0,117 ml, 2,28 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a una solución agitada de 1-(6-metil-piridin-2-il)-2-quinoxalin-6-il-etanona (600 mg, 2,28 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Tras agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre f-BuOMe y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se neutralizó con una solución de NaHCO_3 . La capa orgánica se mezcló con la capa acuosa y se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para obtener el bromuro (877 mg, 112 %). Se añadieron clorhidrato de tetrahidro-pirimidin-2-ilidenoamina (330 mg, 2,44 mmol) y K_2CO_3 (337 mg, 2,44 mmol) a una solución del bromuro (278 mg, 0,81 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con THF (5 ml), se filtró a través de celite, y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH al 1 %/ CH_2Cl_2 y se recrystalizó con EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (42 mg, 15 %) en forma de un sólido de color naranja.

10

15

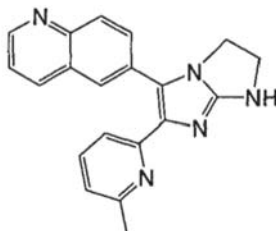
MS (ESI) m/z 343,69 (MH^+).

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (quintuplete, 2H).

Ejemplo 4: Preparación de 6-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinolina

25



Se añadió 1,2-dibromoetano (56 μl , 0,65 mmol) a una mezcla de *N*-[5-(6-metil-piridin-2-il)-4-quinolin-6-il-1H-imidazol-2-il]-acetamida (150 mg, 0,44 mmol) y K_2CO_3 (304 mg, 2,20 mmol) en CH_3CN (6 ml) a 80 °C. Después de 2,5 horas, se añadió a la misma 1,2-dibromoetano (28 μl , 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con CH_2Cl_2 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH con disolvente de elución ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{EtOAc}$ al 10 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{MeOH}$ al 2 %/ CH_2Cl_2) para obtener el compuesto cíclico (19,1 mg, 12 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se añadió NaOH 1 N (62 μl , 0,062 mmol) a una suspensión del compuesto cíclico (19,1 mg, 0,052 mmol) en MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2-horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH al 1,5 %/ CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (10,9 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30

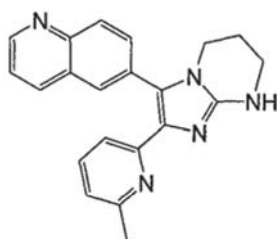
35

MS (ESI) m/z 329,64 (MH^+).

40

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (dd, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,44 (t a, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 5: Preparación de 6-[2-(6-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-quinolina

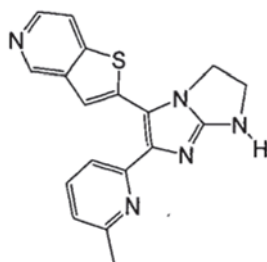


Se añadió 1,3-dibromopropano (45 μ l, 0,44 mmol) a una mezcla de *N*-[5-(6-metil-piridin-2-il)-4-quinolin-6-il-1H-imidazol-2-il]-acetamida (100 mg, 0,29 mmol) y K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) en CH_3CN (4 ml) a 80 $^{\circ}C$. Después de 2,5 horas, se añadió a la misma 1,3-dibromopropano (23 μ l, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con CH_2Cl_2 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ (0 \rightarrow 2 %) para obtener el compuesto cíclico (60,4 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se añadió NaOH 1 N (190 μ l, 0,19 mmol) a una solución del compuesto cíclico (60,4 mg, 0,16 mmol) en MeOH (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 $^{\circ}C$ durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH al 1,5 %/ CH_2Cl_2 y se recristalizó en EtOAc para obtener el compuesto del título (10,1 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) m/z 342,86 (MH^+).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,90 (s a, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,09 (quintuplete, 2H).

Ejemplo 6: Preparación de 2-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-tieno[3,2-c]piridina

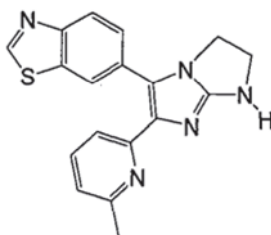


Se añadieron 1-[5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona (Intermedio 12, 100 mg, 0,31 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (17,9 mg, 0,016 mmol) y CuBr (4,5 mg, 0,031 mmol) a una solución de 2-tributylestannanil-tieno[3,2-c]piridina (Intermedio 1, 158 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y la mezcla se agitó a 100 $^{\circ}C$ en atmósfera de N_2 durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con CH_2Cl_2 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con CH_2Cl_2 /hexano/EtOAc (3/1/0,5 \rightarrow 3/0/1 \rightarrow 3/0/2) para obtener el compuesto acoplado (83,5 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se añadió NaOH 1 N (259 μ l, 0,259 mmol) a una suspensión del compuesto acoplado (80,9 mg, 0,125 mmol) en MeOH (6,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 $^{\circ}C$ durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ (1 % \rightarrow 2 %) para obtener el compuesto del título (61,6 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) m/z 334,77 (MH^+).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3+CD_3OD$) δ 8,89 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 7: Preparación de 6-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-benzotiazol



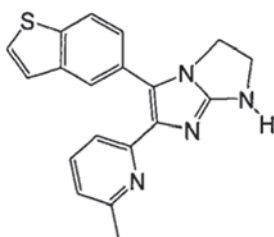
Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (17,9 mg, 0,016 mmol) a una mezcla de 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol (Intermedio 2, 97,0 mg, 0,37 mmol), 1-[5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona (Intermedio 12, 100 mg, 0,31 mmol), K_2CO_3 (85,7 mg, 0,62 mmol) en tolueno (4,5 ml) y EtOH (0,23 ml) y la mezcla se agitó a 100 $^{\circ}C$ en atmósfera de N_2 durante 13 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la

mezcla se filtró a través de celite, se lavó con CH_2Cl_2 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}/\text{EtOAc}$ (3/1/0,5 \rightarrow 3/1/1) y recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ para obtener el compuesto acoplado (49,2 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. A una suspensión del compuesto anterior (49,2 mg, 0,049 mmol) en MeOH (4,5 ml) se le añadió NaOH 1 N (170 μl , 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1 % \rightarrow 2 %) para obtener el compuesto del título (42,8 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 334,70 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,10 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 8: Preparación de 5-benzo[b]tiofen-5-il-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol

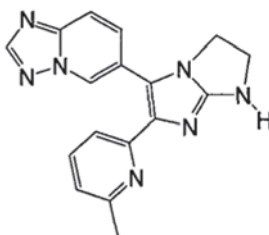


Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg, 0,013 mmol) a una suspensión de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (Intermedio 3, 80,2 mg, 0,31 mmol), 1-[5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona (Intermedio 12, 83 mg, 0,26 mmol), K_2CO_3 (72 mg, 0,52 mmol) en tolueno (4,5 ml) y EtOH (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con CH_2Cl_2 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}/\text{EtOAc}$ (3/1/0,5 \rightarrow 2/1/1) y recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ para obtener el compuesto acoplado (18,2 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. A una suspensión del compuesto anterior (18,2 mg, 0,049 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NaOH 1 N (63 μl , 0,063 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1 % \rightarrow 2 %) para obtener el compuesto del título (16,0 mg, 99 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

MS (ESI) m/z 333,71 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,35 (s a, 1H), 4,06 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 9: Preparación de 6-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

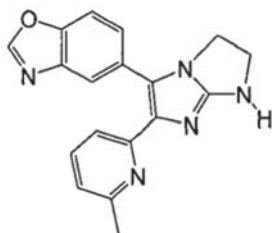


El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (Intermedio 4, 100 mg, 0,41 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{hexano}$ (3/1/0,5 \rightarrow 3/0/1) para obtener el compuesto acoplado (45,3 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1 \rightarrow 2 %), el compuesto del título (35,7 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 318,71 (MH^+).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (t, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,39 (s a, 1H), 4,03 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 10: Preparación de 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a]imidazol-3-il]-benzoxazol

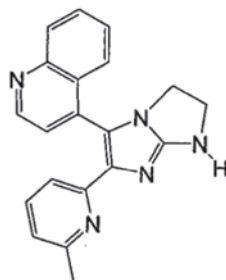


5 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoxazol (Intermedio 5, 92,4 mg, 0,38 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (3/1/1) y recristalización en CH₂Cl₂/hexano, para obtener el compuesto acoplado (27,9 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 2 %), el compuesto del título (7,4 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI) *m/z* 318,69 (MH⁺).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,07 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

15 Ejemplo 11: Preparación de 4-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinolina

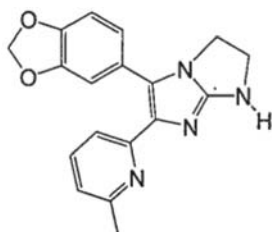


20 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina (Intermedio 6, 92,3 mg, 0,36 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/1 → 2/1/0) para obtener el compuesto acoplado (18,4 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 % → 2 %), el compuesto del título (14,8 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) *m/z* 328,74 (MH⁺).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

30 Ejemplo 12: Preparación de 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol

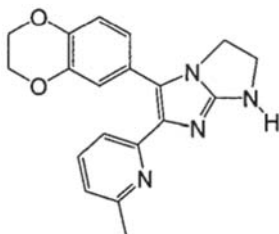


35 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[1,3]dioxol (Intermedio 7, 92 mg, 0,37 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/1) y recristalización en CH₂Cl₂/hexano, para obtener el compuesto acoplado (34,0 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 2 %), el compuesto del título (26,5 mg, 88 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

MS (ESI) *m/z* 321,61 (MH⁺).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,02 (m, 4H), 2,48 (s, 3H).

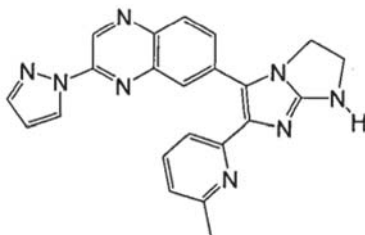
5 Ejemplo 13: Preparación de 5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol



10 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (Intermedio 8, 98 mg, 0,37 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{hexano}$ (3/0,5/1) y recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ para obtener el compuesto acoplado (33,3 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 \rightarrow 2 %), el compuesto del título (28,5 mg, 96 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

15 MS (ESI) m/z 335,69 (MH^+).
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,97 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

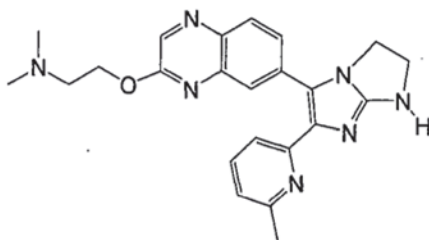
20 Ejemplo 14: Preparación de 7-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-2-pirazol-1-il-quinoxalina



25 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 2-pirazol-1-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinoxalina (Intermedio 10, 102 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{hexano}$ (2/0,5/1) y recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ para obtener el compuesto acoplado (52,6 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 \rightarrow 2 %) y recristalización tres veces en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$, el compuesto del título (25,4 mg, 53 %) en forma de un sólido de color naranja.

30 MS (ESI) m/z 395,78 (MH^+).
 ^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ 9,56 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

35 Ejemplo 15: Preparación de dimetil-(2-{7-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinoxalin-2-iloxi}-etil)-amina

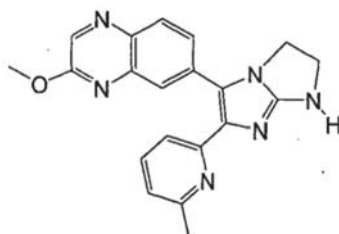


40 Se añadió 2-dimetilaminoetanol (0,6 ml) a una suspensión de 1-[6-(6-metil-piridin-2-il)-5-(3-pirazol-1-il-quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanol (véase el procedimiento descrito para el Ejemplo 14, 25,5 mg,

0,058 mmol) y K_2CO_3 (24,2 mg, 0,175 mmol) en DMF (0,8 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 , se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ (1

- 5 → 2 %) para obtener el compuesto del título (10,5 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo.
 MS (ESI) m/z 416,57 (MH^+).
 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 6H).

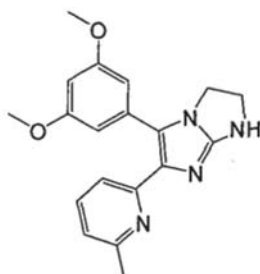
- 10 Ejemplo 16: Preparación de 2-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinoxalina



- 15 Se añadió NaOH 1 N (37 μ l, 0,037 mmol) a una suspensión de 1-[5-(3-imidazol-1-il-quinoxalin-6-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona (preparada a partir del Intermedio 9 como se describe en el Ejemplo 8, 12,3 mg, 0,028 mmol) en MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 , se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ (1 → 2 %) para obtener el

- 20 compuesto del título (9,4 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo.
 MS (ESI) m/z 359,74.
 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

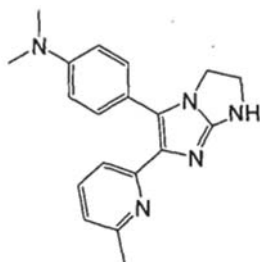
- 25 Ejemplo 17: Preparación de 5-(3,5-dimetoxifenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol



- 30 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 2-(3,5-dimetoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (79 mg, 0,3 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con $CH_2Cl_2/EtOAc$ /hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (30 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ (1 → 3 %), el compuesto del título (6,9 mg, 26 %) en forma de un sólido de color

- 35 blanquecino. MS (ESI) m/z 337,27 (MH^+)
 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,61 (d, 2H), 6,41 (t, 1H), 4,09 (dd, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,51 (s, 3H).

- 40 Ejemplo 18: Preparación de *N,N*-dimetil-4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)anilina

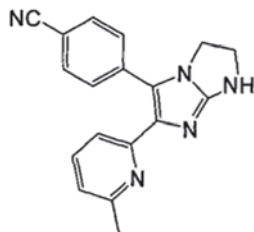


El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (50 mg, 0,3 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (20 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (10,4 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ESI) *m/z* 320,34 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,00 (ddt, 4H), 2,98 (s, 6H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 19: Preparación de 4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)benzonitrilo

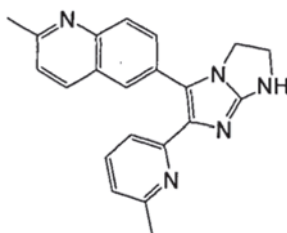


El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (103 mg, 0.45 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (21 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (11,1 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI) *m/z* 302,31 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (m, 5H), 7,39 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,09 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 20: Preparación de 2-metil-6-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)quinolina

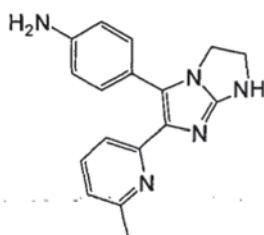


El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (121 mg, 0.45 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (47 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (20,4 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) *m/z* 342,35 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,10 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

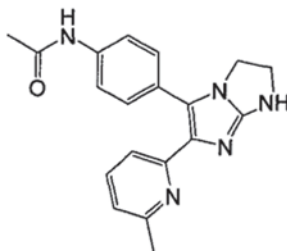
Ejemplo 21: Preparación de 4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)anilina



El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (66 mg, 0,3 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAC/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (33 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (18,0 mg, 63 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

MS (ESI) *m/z* 292,30 (MH⁺)
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (t, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,29 (s, 2H, NH₂), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 22: Preparación de *N*-(4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)acetamida

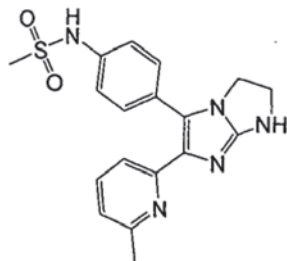


El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (79 mg, 0,3 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAC/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (23 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (2,2 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI) *m/z* 334,30 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,02 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 23: Preparación de *N*-(4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)metanosulfonamida



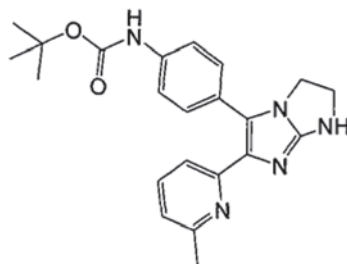
El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (132 mg, 0,6 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAC/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (66 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo.

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (33 µl, 0,4 mmol) a una solución del compuesto acoplado (66 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (111 µl, 0,8 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C en atmósfera de N₂ durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera y CH₂Cl₂, y se agitó durante 5 minutos. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en disolvente de elución de gel de sílice NH (CH₂Cl₂/hexano/EtOAC (3/1/1) → MeOH/CH₂Cl₂ (1/20)). Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar con NaOH 1 N como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (3 → 10 %), el compuesto del título (34,7 mg, 47 % en dos etapas) en forma de un sólido de color pardo pálido.

MS (ESI) *m/z* 370,07 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 24: Preparación de 4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)carbamato de terc-butilo

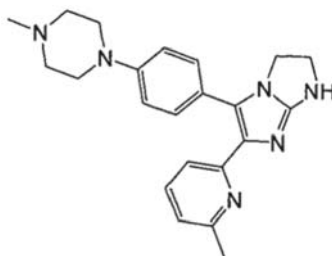


5 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de terc-butilo (144 mg, 0.45 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (33 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (12,4 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ESI) *m/z* 392,16 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (t, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,01 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 25: Preparación de 5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol

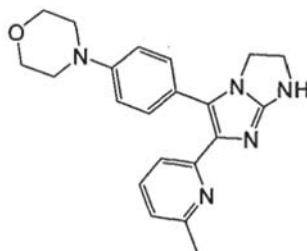


20 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (136 mg, 0.45 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (58 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (53,9 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ESI) *m/z* 375,37 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 6,90 (m, 3H), 3,99 (m, 4H), 3,25 (dd, 4H), 2,60 (dd, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 26: Preparación de 4-(4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)morfolina



35 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (131 mg, 0.45 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (66 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis

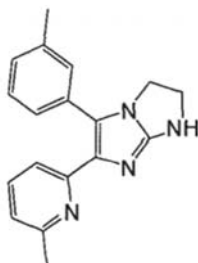
por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (34,5 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ESI) *m/z* 362,42 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 6,89 (m, 3H), 4,01 (m, 4H), 3,88 (dd, 4H), 3,20 (dd, 4H), 2,47 (s, 3H).

5

Ejemplo 27: Preparación de 6-(6-metilpiridin-2-il)-5-(*m*-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-*a*]imidazol



10

El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó ácido *m*-tolilborónico (62 mg, 0.45 mmol) en lugar de 2-benzo[*b*]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAC/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (34 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (31,3 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

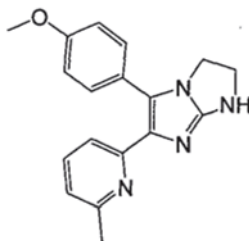
15

MS (ESI) *m/z* 291,32 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (t, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,03 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (t, 3H).

20

Ejemplo 28: Preparación de 5-(4-metoxifenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-*a*]imidazol



25

El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó ácido (4-metoxifenil)borónico (69 mg, 0.45 mmol) en lugar de 2-benzo[*b*]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAC/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (42 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (22,1 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

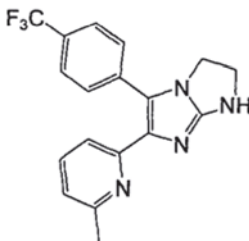
30

MS (ESI) *m/z* 307,30 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,02 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

35

Ejemplo 29: Preparación de 6-(6-metilpiridin-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-*a*]imidazol



El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (86 mg, 0,45 mmol) en lugar de 2-benzo[*b*]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAC/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (48 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se

40

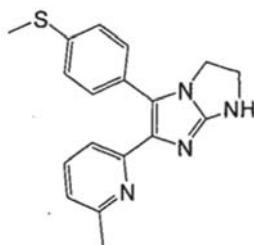
describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (22,0 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ESI) *m/z* 345,37 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,06 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

5

Ejemplo 30: Preparación de 6-(6-metilpiridin-2-il)-5-(4-(metiltio) fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol



10 El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó ácido (4-(metiltio)fenil)borónico (76 mg, 0,45 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (19 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (6,1 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

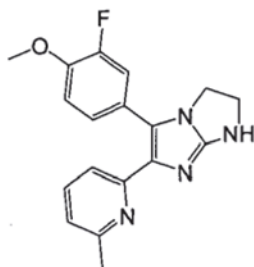
15

MS (ESI) *m/z* 323,29 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 4,03 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 31: Preparación de 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol

20



25

El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (77 mg, 0,45 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (26 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (21,0 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

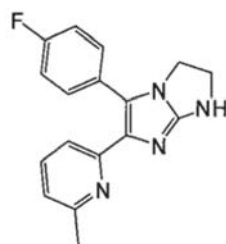
30

MS (ESI) *m/z* 325,36 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (t, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,17 (ddd, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,03 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 32: Preparación de 5-(4-fluorofenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol

35



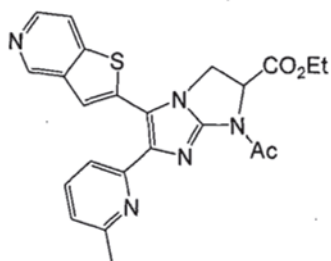
40

El procedimiento descrito para el Ejemplo 8 se repitió, excepto que se usó ácido (4-fluorofenil)borónico (64 mg, 0,6 mmol) en lugar de 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/EtOAc/hexano (2/0,5/4) para obtener el compuesto acoplado (40 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar, después del análisis por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1 → 3 %), el compuesto del título (25,6 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ESI) m/z 295,38 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,03 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).

5 Ejemplo 33: Preparación de éster etílico del ácido 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico

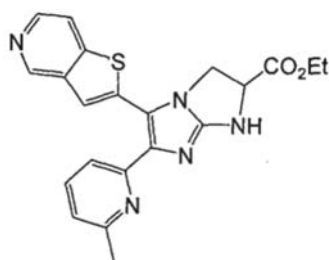


10 El procedimiento descrito para el Ejemplo 6 se repitió, excepto que se usó éster etílico del ácido 1-acetil-5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (Intermedio 16, 414,7 mg, 1,05 mmol) en lugar de 1-[5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona y se realizó un análisis por MPLC en elución sobre gel de sílice NH con CH₂Cl₂/hexano/EtOAc (3/1/0 → 3/1/1), para obtener el compuesto del título (298.4 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ESI) m/z 448,31 (MH⁺)

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,44 (dd, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,29 (c, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

20 Ejemplo 34: Preparación de éster etílico del ácido 6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico

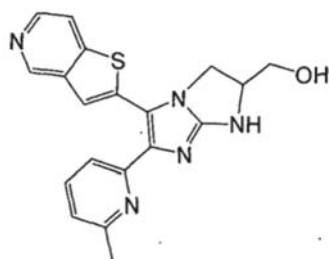


25 Se añadió K₂CO₃ (152 mg, 1,1 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (Ejemplo 33, 50 mg, 0,11 mmol) en EtOH/CH₂Cl₂ (1/1, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas y después a 50 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH al 5 %/CH₂Cl₂ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con CH₂Cl₂ para obtener el compuesto del título (4,5 mg, 10 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

MS (ESI) m/z 406,19 (MH⁺)

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,83 (dd, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,30 (c, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

35 Ejemplo 35: Preparación de [6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il]-metanol



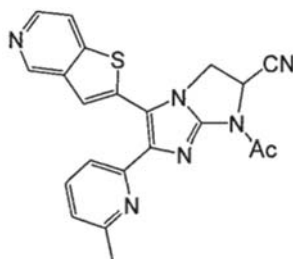
40 Se añadió NaBH₄ (32 mg, 0,88 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (Ejemplo 33, 50 mg, 0,11 mmol) en EtOH (2 ml) y CH₂Cl₂ (0,5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (1

ml) y después se añadió una solución acuosa sat. de NH_4Cl . La mezcla se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Hexano}$ para proporcionar el compuesto del título (31,7 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 MS (ESI) m/z 364,32 (MH⁺)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H).

10 Ejemplo 36: Preparación de 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo

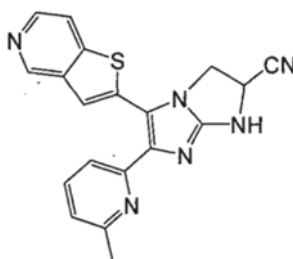


15 El procedimiento descrito para el Ejemplo 6 se repitió, excepto que se usó éster etílico del ácido 1-acetil-5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (Intermedio 18, 240 mg, 0,69 mmol) en lugar de 1-[5-bromo-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanona. El producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}/\text{EtOAc}$ (3/1/1) y después recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Hexano}$ para proporcionar el compuesto del título (168,3 mg, 61 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

20 MS (ESI) m/z 401,19 (MH⁺)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,69 (dd, 1H), 4,61 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

25 Ejemplo 37: Preparación de 6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo

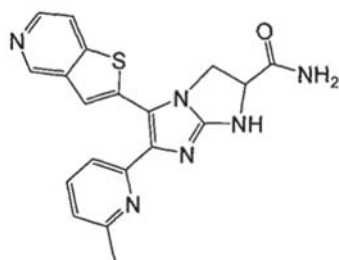


30 Se añadió NaOH 1 N (80 μl , 0,08 mmol) a una solución de 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo (Ejemplo 36, 50 mg, 0,13 mmol) en MeOH (1 ml) y 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa sat. de NH_4Cl y después se añadió H_2O . La mezcla se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 % \rightarrow 2 %) para proporcionar el compuesto del título (5,4 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

35 MS (ESI) m/z 359,23 (MH⁺)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,49 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).

40 Ejemplo 38: Preparación de amida del ácido 6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico

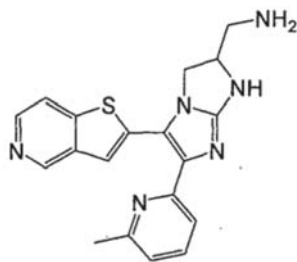


Se añadió H₂SO₄ (0,5 ml) a una mezcla de 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo (Ejemplo 36, 50 mg, 0,13 mmol) en MeOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y NaOH 1 N. La mezcla se extrajo tres veces con MeOH/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización en la mezcla de CH₂Cl₂/MeOH/Hexano para proporcionar el compuesto del título (28.4 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ESI) *m/z* 359,27 (M-H₂O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,49 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 39: Preparación de 6-(6-metilpiridin-2-il)-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il)metanamina

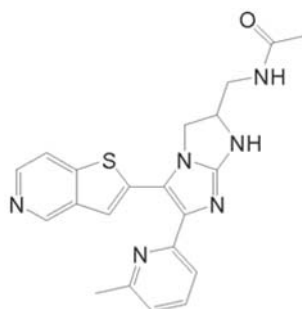


Se añadió una solución de LiAlH₄ (1,0 M en tetrahidrofurano, 1,5 ml) a una solución de 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo (Ejemplo 36, 200 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a -10 °C, la solución se inactivó con H₂O (57 µl), NaOH 1 N (114 µl), y H₂O (171 µl) secuencialmente. La suspensión resultante se filtró. La mezcla se diluyó con H₂O y EtOAc, y se agitó durante 5 minutos. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (5 %) para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante.

MS (ESI) *m/z* 363,28 (MH⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (d, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 40: Preparación de *N*-((6-(6-metilpiridin-2-il)-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il)metil)acetamida



Se añadió anhídrido acético (20,8 µl, 0,22 mmol) a una solución de 6-(6-metilpiridin-2-il)-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il)metanamina (Ejemplo 39, 36 mg, 0,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletanamina (19,1 µl, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) en atmósfera de N₂, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con H₂O y CH₂Cl₂, y se agitó durante 5 minutos. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se

extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice NH eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (5 %) para obtener el compuesto del título (12 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) *m/z* 405,24 (MH⁺)

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Datos biológicos

- 10 La actividad biológica del compuesto de la presente invención se evaluó usando los siguientes ensayos:

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo sin células para evaluar la inhibición de la fosforilación de la cinasa de ALK5

- 15 La actividad cinasa de ALK5 se evaluó midiendo la incorporación de fosfato radiomarcado [³³P] en el sustrato genérico, caseína. El dominio cinasa de ALK5 humano (aminoácidos 200° a 503°) se fusionó con la etiqueta GST/histidina *N*-terminal y la construcción de cinasa se modificó para que se expresara a partir de células de insecto. La proteína ALK5 purificada se mezcló con el sustrato de caseína (concentración final, 2 mg/ml), y al mismo se le añadió tampón de reacción (que contenía Hepes 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02 %, 0,02 mg/ml de BSA, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM y DMSO al 1 %). Se preparó una solución de DMSO de cada compuesto de ensayo de fórmula (I) que tenía diferentes concentraciones usando DMSO puro, y cada solución se administró a la mezcla de reacción. Se suministró ³³P-ATP (actividad específica de 0,01 μCi/μl final) en la mezcla de reacción obtenida de este modo para iniciar la reacción, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 2
- 20 horas. Después de la incubación, la solución de reacción se extendió sobre papel de intercambio iónico P81, el papel se lavó extensamente con ácido fosfórico al 0,75 %. Después, el papel se secó al aire y se contó.

- 25 Los compuestos de la invención presentaban típicamente valores de CI₅₀ de menos de 10 μM; algunos presentaban valores de CI₅₀ de menos de 1 μM; y algunos incluso presentaban valores de CI₅₀ inferiores a 50 nM (véase la Tabla 1).

- 30 <Tabla 1>

Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
2	6,6
3	31,6
4	12,1
6	6,1
7	10,3
9	11,5
15	38,1

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo sin células para evaluar la inhibición de la fosforilación de cinasa de ALK4

- 35 La actividad cinasa de ALK4 se evaluó midiendo la incorporación de fosfato radiomarcado [³³P] en el sustrato genérico, caseína. El dominio cinasa de ALK4 humano (aminoácidos 150° a 505°) se fusionó con la etiqueta GST y la construcción de cinasa se modificó para que se expresara a partir de células de insecto.

- 40 La inhibición de la fosforilación de la cinasa de ALK4 por los compuestos de ensayo de fórmula (I) se determinó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de ensayo 1, excepto por el uso de ALK4 en lugar de ALK5.

Los compuestos de la invención presentaban típicamente valores de CI₅₀ de menos de 10 μM; algunos presentaban valores de CI₅₀ de menos de 1 μM; algunos presentaban valores de CI₅₀ de menos de 50 nM.

- 45 Ejemplo de ensayo 3: Ensayo para evaluar la inhibición celular de la señalización de TGF-β

- 50 La actividad biológica del compuesto de la invención de fórmula (I) se determinó midiendo su capacidad para inhibir la actividad indicadora del elemento de unión a Smad inducida por TGF-β1-luciferasa (SBE-Lux) y la actividad indicadora de PAI-1-luciferasa (p3TP-Lux) en células HaCaT. Las células HaCaT se cultivaron en medio DMEM (que contenía FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, y 100 μg/ml de estreptomycin) a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %. Las células se pusieron en placas a una concentración de 2,5 x 10⁴ células/pocillo en placas de 96 pocillos, y se transfectaron con 0,6 μg de construcción indicadora de p3TP-Lux y SBE-Lux, respectivamente. 24 horas después de la transfección, las células se pretrataron con concentraciones variables (5, 10, 50, 100 y 500 nM) de inhibidor de ALK5 durante 2 horas. Las células obtenidas de este modo se estimularon después con 5 ng/ml de ligando de TGF-

β 1 (PEPROTECH, 100-21 °C) y se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 % durante 24 horas. El medio se eliminó por lavado, y la actividad luciferasa en los lisados celulares se determinó mediante el sistema de ensayo de luciferasa (Promega).

5 El valor de CI₅₀ del compuesto de la invención de fórmula (I) se calculó a partir de las curvas de dosis-respuesta generadas usando el software Prism.

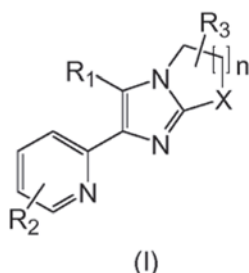
El compuesto de la invención de fórmula (I) presentaba típicamente valores de CI₅₀ de menos de 10 μ M; algunos presentaban valores de CI₅₀ de menos de 1 μ M; algunos presentaban valores de CI₅₀ de menos de 50 nM.

10 Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, debe reconocerse que los expertos en la técnica pueden realizar diversas modificaciones y cambios a la invención que también estén dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que,

10 R₁ es fenilo, piridilo o tienilo condensado con un resto estructural que, junto con dos miembros en el anillo de dicho fenilo, piridilo o tienilo, forma un anillo aromático o no aromático de 5-7 miembros, en la que dicho anillo opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y el anillo condensado de fenilo, piridilo o tienilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -NHCO-O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NHCO-(CH₂)_p-NR₄R₅, o -heteroarilo C₅₋₁₅ que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o R₁ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄ o -heterociclo C₅₋₁₅, conteniendo dicho -heterociclo C₅₋₁₅ hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y estando opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

15

20

R₂ es H, halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -heteroarilo C₅₋₁₅, -haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, CN, -CONHR₄, o -SO₂NHR₄;

25

R₃ es H, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CON-HOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-tetrazol, -(CH₂)_p-COR₄, -(CH₂)_q-(OR₆)₂, -(CH₂)_p-OR₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CN, -(CH₂)_p-CH=CH-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄, o -(CH₂)_p-CH=CH-tetrazol;

30

R₄ y R₅ son independientemente H o -alquilo C₁₋₆; o R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de 3 a 6 miembros, en la que dicho anillo opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

35

R₆ es -alquilo C₁₋₆;

p es un número entero que varía de 0 a 4;

q es un número entero que varía de 2 a 5;

n es un número entero que varía de 1 y 3;

X es NR₇; y

40

R₇ es H, OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, o -CO-alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

40 R₁ es fenilo, piridilo o tienilo condensado con un resto estructural que, junto con dos miembros en el anillo de dicho fenilo, piridilo o tienilo, forma un anillo aromático o no aromático de 5-6 miembros, en el que dicho anillo opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y el anillo condensado de fenilo, piridilo o tienilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -NHCO-O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NHCO-(CH₂)_p-NR₄R₅, o -heteroarilo C₅₋₁₅ que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, CN, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄, o -heterociclo C₅₋₁₅, conteniendo dicho -heterociclo C₅₋₁₅ hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y estando opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

45

R₂ es halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -heteroarilo C₅₋₁₅, -haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -CN, -CONHR₄, o -SO₂NHR₄;

50

R₃ es H, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CONHOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-tetrazol, -(CH₂)_p-OR₄, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, o -(CH₂)_p-NHSO₂R₄;

55

R₄ y R₅ son independientemente H o -alquilo C₁₋₄; o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 3 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

p es un número entero que varía de 0 a 2;

q es un número entero que varía de 2 a 4;
 n es un número entero de 1 o 2;
 X es NR₇; y
 R₇ es H, OH, -alquilo C₁₋₆, o -CO-alquilo C₁₋₆.

5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
 R₁ es un anillo condensado seleccionado del grupo que consiste en quinoxalino, quinolino, tienopiridinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, triazolopiridinilo, benzoxazolilo, quinolinilo, benzodioxolilo y benzodioxinilo, en donde dicho anillo condensado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, o -heteroarilo C₅₋₁₅, conteniendo dicho heteroarilo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_p-OR₄, -O-(CH₂)_q-NR₄R₅, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄ o -heterociclo C₅₋₁₅, conteniendo dicho heterociclo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y estando opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
 R₂ es halo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -NH₂, y se sitúa orto con respecto al nitrógeno del anillo de piridilo;
 R₃ es H, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-COR₄, -(CH₂)_p-OR₄, o -(CH₂)_p-NHCOR₄;
 R₄ y R₅ son independientemente H o -alquilo C₁₋₆;
 p es un número entero que varía de 0 a 2;
 q es un número entero que varía de 2 a 4;
 n es un número entero que varía de 1 y 3;
 X es NR₇; y
 R₇ es H, o -CO-alquilo C₁₋₆.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) 1-[6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-quinoxalin-6-il-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]imidazol-1-il]-etanonas;
- 2) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinoxalina;
- 3) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-quinoxalina;
- 4) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinolina;
- 5) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-quinolina;
- 6) 2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-tieno[3,2-c]piridina;
- 7) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-benzotiazol;
- 8) 5-Benzo[b]tiofen-5-il-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 9) 6-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
- 10) 5-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-benzoxazol;
- 11) 4-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinolina;
- 12) 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 13) 5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 14) 7-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-2-pirazol-1-il-quinoxalina;
- 15) Dimetil-(2-{7-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinoxalin-2-iloxi}-etil)-amina;
- 16) 2-Metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-quinoxalina;
- 17) 5-(3,5-Dimetoxifenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 18) *N,N*-Dimetil-4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)anilina;
- 19) 4-(6-(6-Metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)benzoniitrilo;
- 20) 2-Metil-6-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)quinolina;
- 21) 4-(6-(6-Metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)anilina;
- 22) *N*-(4-(6-(6-Metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)acetamida;
- 23) *N*-(4-(6-(6-Metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)metanosulfonamida;
- 24) (4-(6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)carbamato de terc-butilo;
- 25) 5-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 26) 4-(4-(6-(6-Metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il)fenil)morfolina;
- 27) 6-(6-Metilpiridin-2-il)-5-(*m*-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 28) 5-(4-Metoxifenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 29) 6-(6-Metilpiridin-2-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 30) 6-(6-Metilpiridin-2-il)-5-(4-(metiltio)fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 31) 5-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 32) 5-(4-Fluorofenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol;
- 33) Éster etílico del ácido 1-acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico;
- 34) Éster etílico del ácido 6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico;
- 35) [6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il]-metanol;
- 36) 1-Acetil-6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo [1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo;

- 37) 6-(6-Metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carbonitrilo;
 38) Amida del ácido 6-(6-metil-piridin-2-il)-5-tieno[3,2-c]piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico;
 39) (6-(6-Metilpiridin-2-il)-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il)metanamina; y
 40) *N*-((6-(6-Metilpiridin-2-il)-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-il)metil)acetamida.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo de la reivindicación 1, como un principio activo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o la composición de la reivindicación 5, para su uso en terapia.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o la composición de la reivindicación 5, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de tipo I del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) (ALK5) o el receptor de activina de tipo I (ALK4), o ambos receptores ALK5 y ALK4 en un mamífero, dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en fibrosis renal, hepática o pulmonar, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis renal intersticial, fibrosis renal resultado de complicaciones de la exposición a fármacos, nefropatía asociada al VIH, necropatía por trasplante, fibrosis hepática por todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar debido a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca postinfarto, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, reestenosis, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización corneal, vitroretinopatía proliferativa, cicatriz excesiva o hipertrófica o formación de queloides en la dermis durante la cicatrización de heridas resultante de traumatismos y heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, osteoporosis, úlceras, función neurológica alterada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumorales, fibrosis inducida por radiación y trombosis.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o composición de la reivindicación 5 para el uso de la reivindicación 7, en el que el mamífero es un ser humano.