



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 421**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 419/14** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03797426 .8**  
96 Fecha de presentación : **08.09.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1542994**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Nuevos compuestos de oxazol como inhibidores del factor de crecimiento transformador (TGF).**

30 Prioridad: **18.09.2002 US 412120 P**  
**16.05.2003 US 471265 P**  
**02.07.2003 US 484581 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.07.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.07.2009**

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**  
**Eastern Point Road**  
**Groton, Connecticut 06340, US**

72 Inventor/es: **Blumberg, Laura, Cook y**  
**Munchhof, Michael, John**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 323 421 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

Nuevos compuestos de oxazol como inhibidores del factor de crecimiento transformador (TGF).

5 **Antecedentes de la invención**

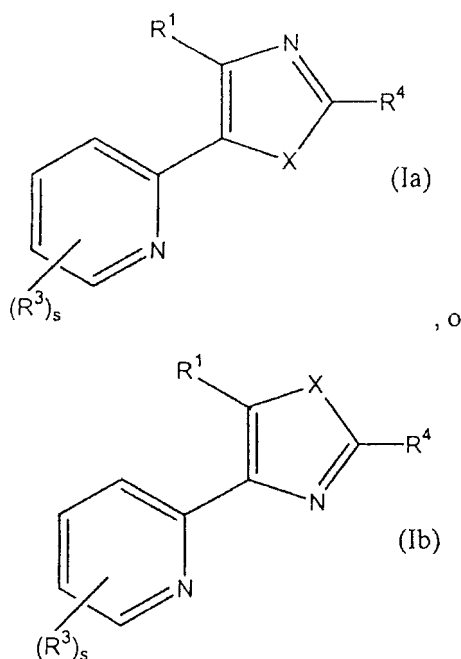
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de oxazol, incluyendo derivados de los mismos, a intermedios para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina. Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la ruta de señalización del factor de crecimiento transformador ("TGF")- $\beta$ . Son útiles en el tratamiento de patologías relacionadas con TGF- $\beta$  que incluyen, por ejemplo, cáncer y enfermedades fibróticas.

El TGF- $\beta$  activa tanto las cascadas de señalización antiproliferativas como las promotoras de tumores. Se han identificado tres isoformas de TGF- $\beta$  de mamíferos (TGF- $\beta$ I, - $\beta$ II y - $\beta$ III). La producción de TGF- $\beta$  promueve la progresión de tumores, mientras que su bloqueo potencia la actividad antitumoral. El bloqueo de TGF- $\beta$  potencia respuestas inmunitarias antitumorales e inhibe la metástasis. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de compuestos que inhiban la ruta de señalización de TGF- $\beta$ . La presente invención, como se describe más adelante, responde a dicha necesidad.

20 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un nuevo compuesto que contiene un anillo central de oxazol sustituido con al menos un resto 2-piridilo sustituido o insustituido y al menos un resto  $R^1$  tal y como se expone más adelante en la presente memoria descriptiva, y todas las sales, tautómeros, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. En un compuesto de la invención, el resto 2-piridilo sustituido o insustituido y el resto  $R^1$  puede estar en posición 1,2-, 1,3- o 1,4- alrededor del anillo central de oxazol ; preferiblemente, en posición relativa 1,2- u *orto*.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib):



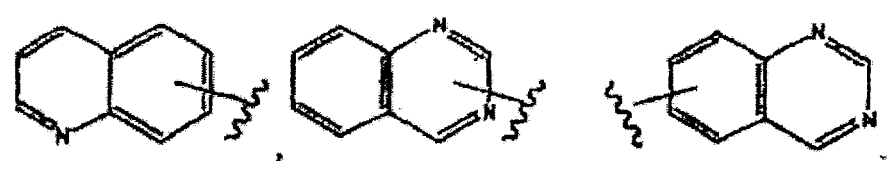
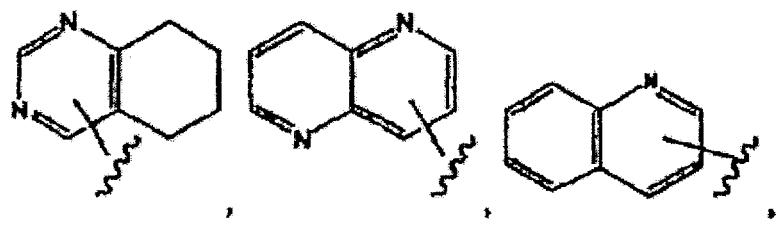
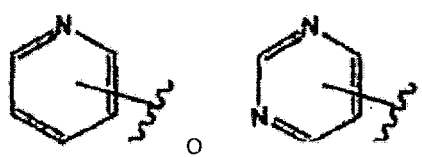
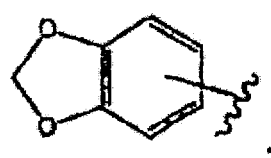
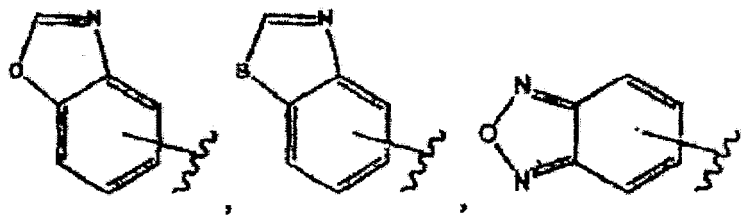
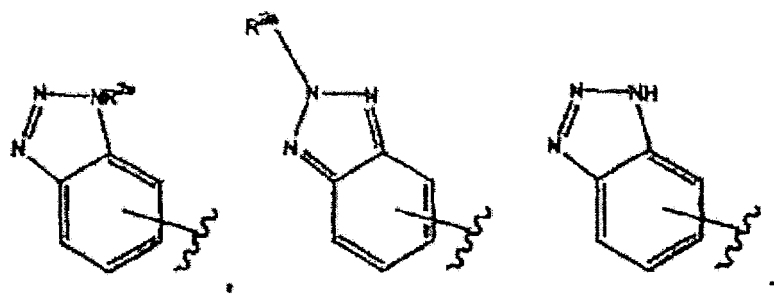
y todas las sales, tautómeros, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $s$  son, cada uno, tal y como se expone a continuación.

En las fórmulas (Ia)-(Ib), como se ha expuesto anteriormente:

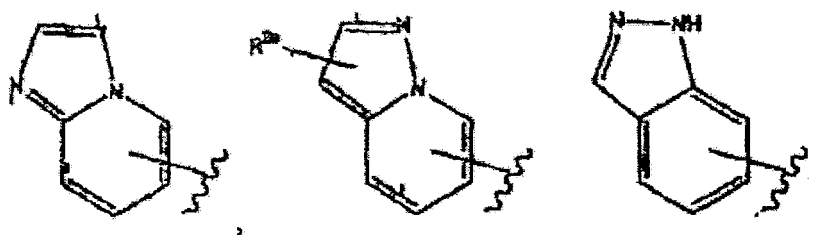
65  $X$  es O;

R<sup>1</sup> se selecciona a partir de

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

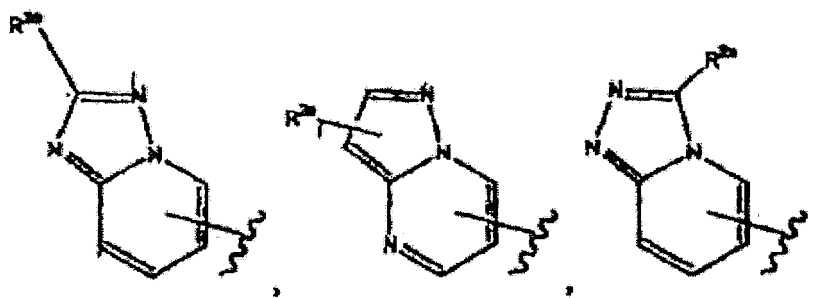


5



10

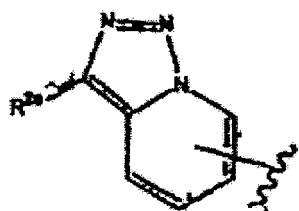
15



20

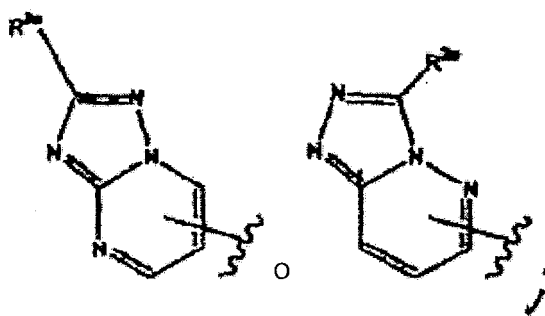
25

30



35

40



45

50

55

cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno o alquilo( $C_1-C_6$ )  
s es uno a dos; más preferiblemente, uno;

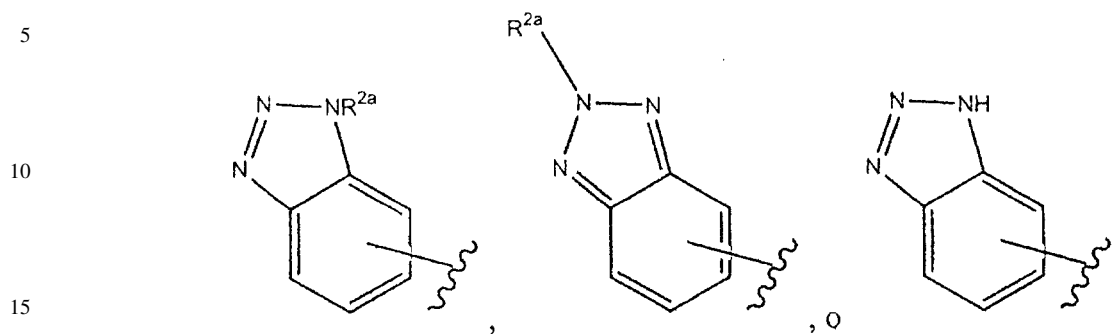
60

$R^4$  se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno o alquilo( $C_1-C_6$ ).

65

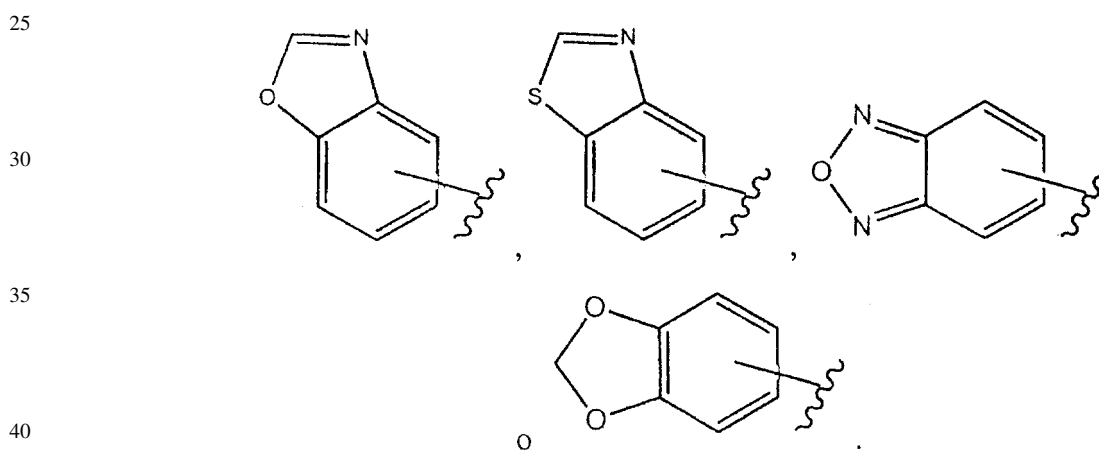
# ES 2 323 421 T3

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia) o (Ib), cada una como se ha expuesto anteriormente, es

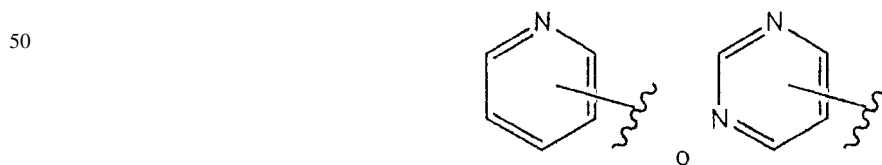


20 en las que  $R^{2a}$  es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia) o (Ib), cada una tal y como se ha expuesto anteriormente, es



45 En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia) o (Ib), cada una tal y como se ha expuesto anteriormente, es

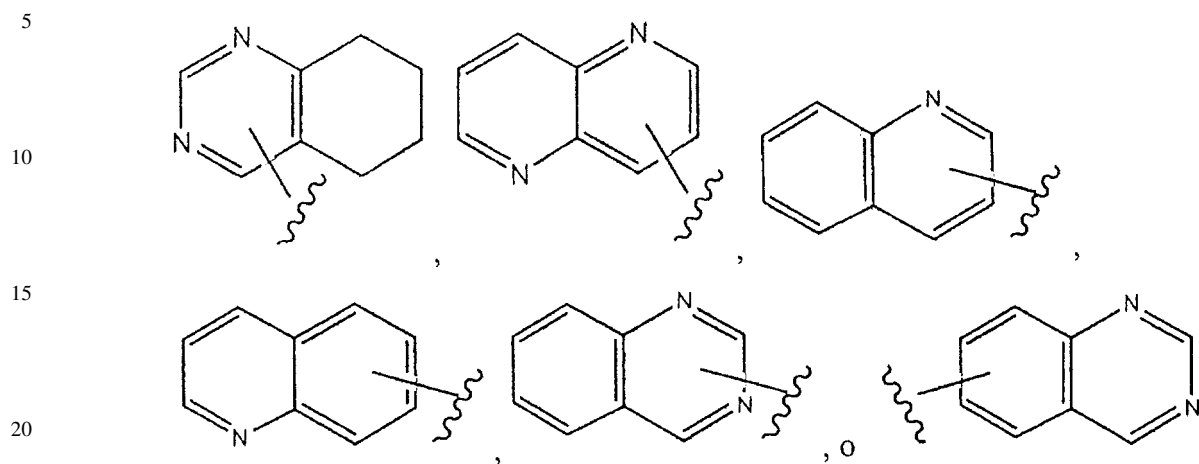


60

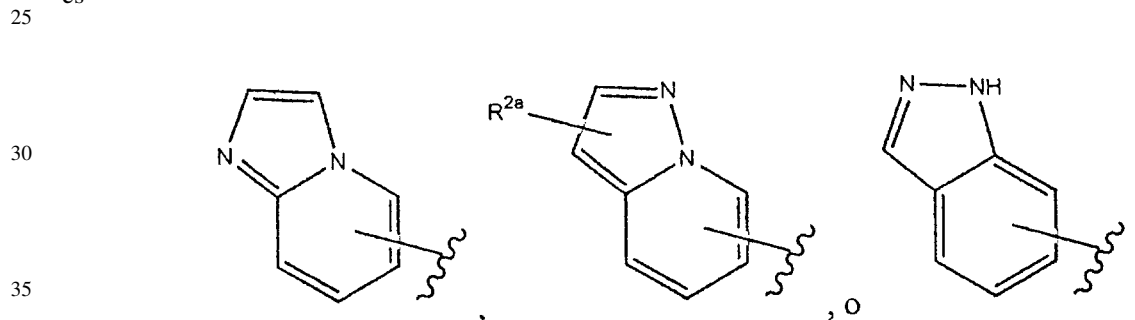
65

ES 2 323 421 T3

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia) o (Ib), cada una tal y como se ha expuesto anteriormente, es

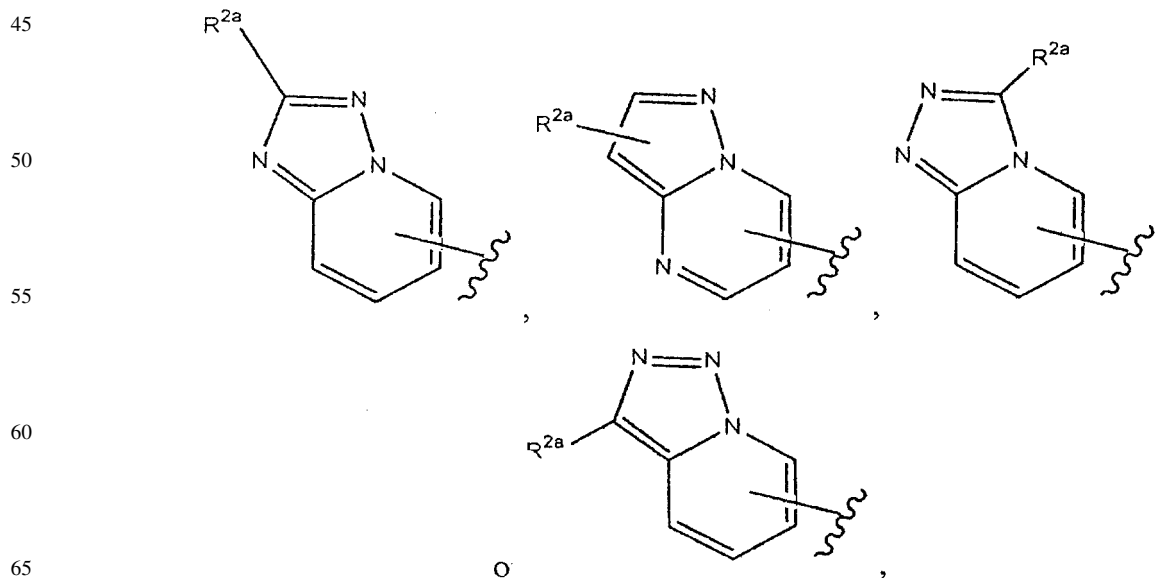


En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia) o (Ib), cada una tal y como se ha expuesto anteriormente, es



en la que  $R^{2a}$  es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia) o (Ib), cada una tal y como se ha expuesto anteriormente, es



en las que  $R^{2a}$  es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

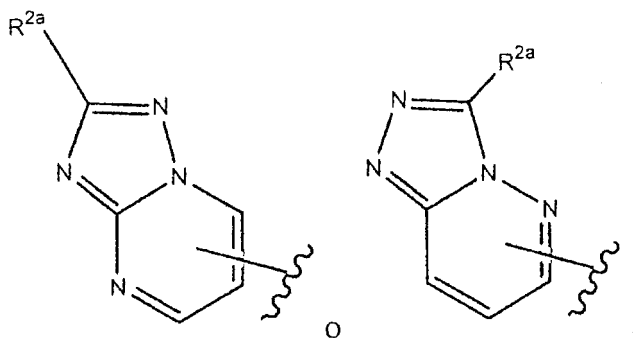
# ES 2 323 421 T3

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia) o (Ib), cada una tal y como se ha expuesto anteriormente, es

5

10

15



20

en las que  $R^{2a}$  es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

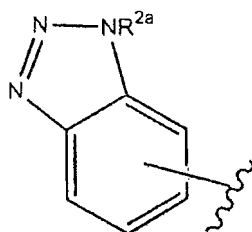
Cada  $R^1$  anterior puede estar opcionalmente sustituido además por al menos un grupo  $R^{2a}$ , tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

25

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

30

35



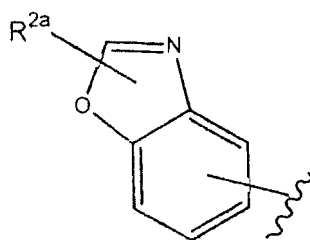
en la que  $R^{2a}$  es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

40

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

45

50

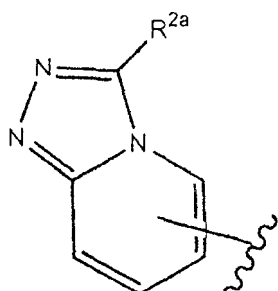


55

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

60

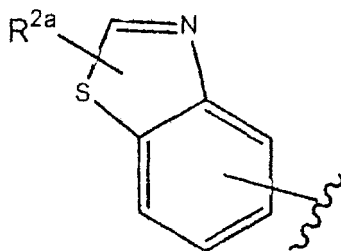
65



# ES 2 323 421 T3

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

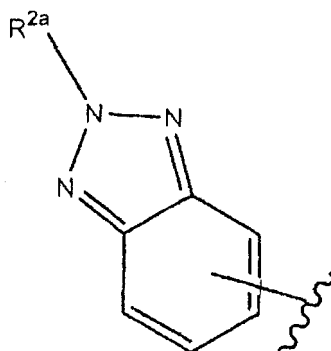
5



10

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

15



20

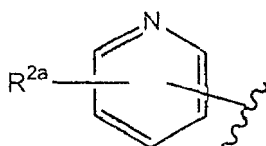
25

30

en la que  $R^{2a}$  es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

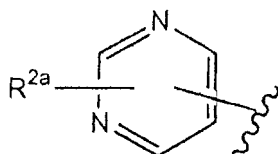
35



40

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

45

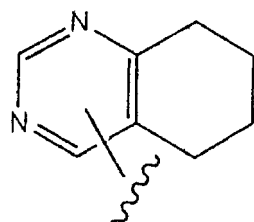


50

55

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

60



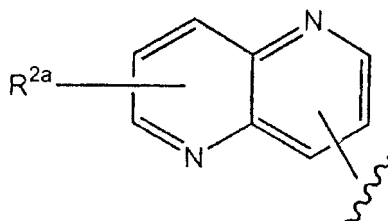
65



# ES 2 323 421 T3

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

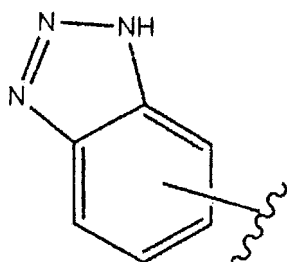
5



10

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

15

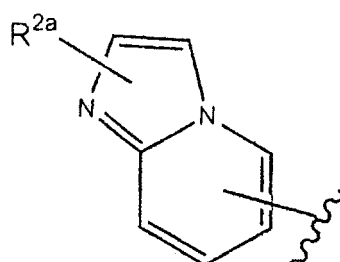


20

25

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

30

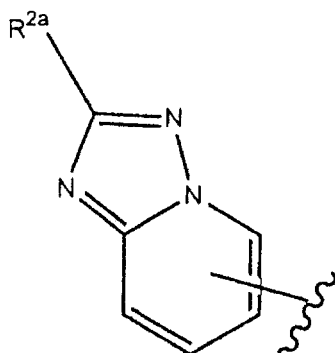


35

40

En otra realización de la invención,  $R^1$  de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

45



50

55

60

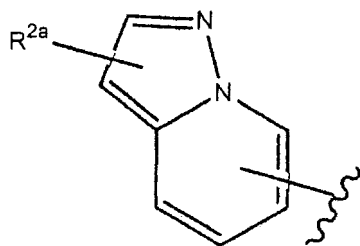
en la que  $R^{2a}$  es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

65

# ES 2 323 421 T3

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

5

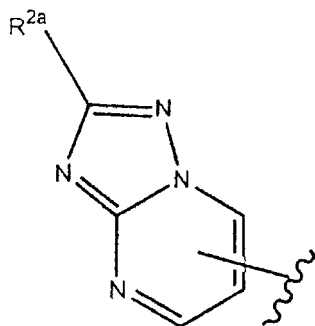


10

15 en la que R<sup>2a</sup> es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

20



25

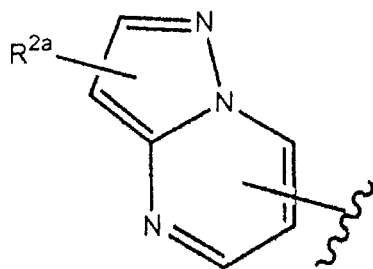
30

en la que R<sup>2a</sup> es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

35

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

40

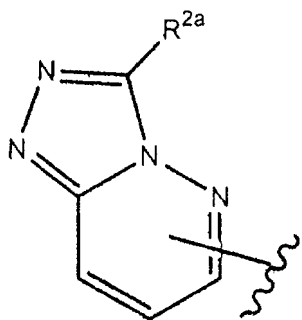


45

50 en la que R<sup>2a</sup> es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

55



60

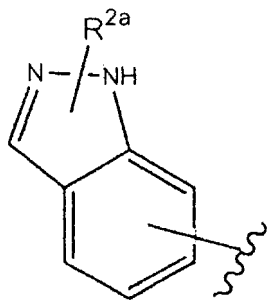
65

en la que R<sup>2a</sup> es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

# ES 2 323 421 T3

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

5

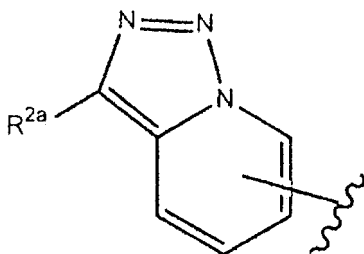


10

15

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

20



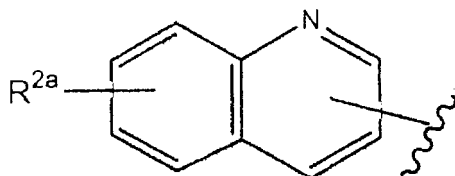
25

30

en la que R<sup>2a</sup> es tal y como se ha expuesto en la presente memoria descriptiva.

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

35

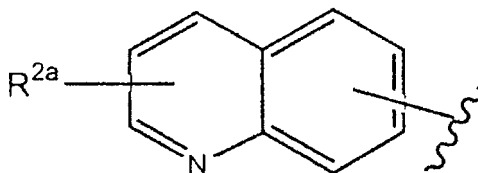


40

45

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

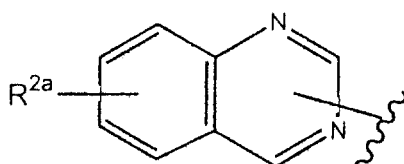
50



55

En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

60

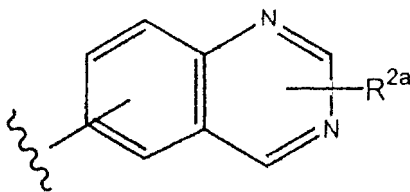


65

## ES 2 323 421 T3

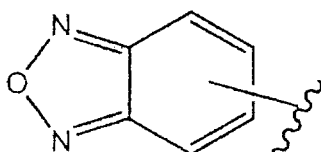
En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

5



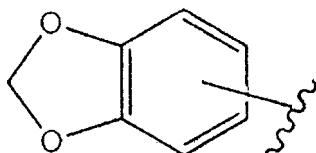
En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

15



En otra realización de la invención, R<sup>1</sup> de la fórmula (Ia), tal y como se ha expuesto anteriormente, es

25



35 La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende, al menos, un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de la invención.

40 La invención proporciona además el uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar una patología relacionada con TGF en un animal o ser humano.

### Definiciones

45 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el artículo “un” se refiere tanto a la forma singular como plural del objeto al que hace referencia.

50 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquilo”, así como los restos alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, alcoxi) se refiere a hidrocarburos saturados, lineales o ramificados (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo).

55 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico mono o bicíclico (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo).

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

60 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquilo sustituido con halo” o “haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, tal y como se ha expuesto anteriormente, sustituido con uno o más halógenos, tal y como se ha expuesto anteriormente, que incluye, aunque no solo se limita a clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-tricloroetilo.

65 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “perhaloalquilo” se refiere a un radical alquilo, tal y como se ha expuesto anteriormente, en el que cada hidrógeno del grupo alquilo está sustituido con un “halógeno” o “halo”, tal y como se ha expuesto anteriormente.

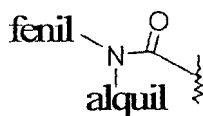
## ES 2 323 421 T3

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alqueno” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), *iso*-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquino” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace que incluye, pero no se limita a etenilo, propinilo y butinilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “carbonilo” se refiere a un resto  $>C=O$ . Alcoxycarbonilamino (por ejemplo, alcoxi( $C=O$ )-NH-) se refiere a un grupo alquilcarbamato. El grupo carbonilo se define también de manera equivalente como ( $C=O$ ).

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “fenil-[(alquil)-N]-( $C=O$ )-” se refiere a un grupo amida N,N'-disustituído de fórmula



Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “arilo” se refiere a un radical aromático como por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo e indanilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Por ejemplo, los grupos heteroarilo incluyen, aunque no se limitan a piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo e indolilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “heterocíclico” se refiere a un grupo  $C_3$ - $C_{20}$  mono-, bi- o policíclico saturado o insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, tetrahydrofurano, imidazolidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tiomorfolino, tetrahydrotiazinilo, tetrahydrotiadiazinilo, morfolino, oxetano, tetrahydrodiazinilo, oxazino, oxcitiazinilo, indolino, isoindolino, quinuclidino, cromano, isocromano, benzocazino y similares. Ejemplos de sistemas de anillo monocíclicos saturados o insaturados son tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidino, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolino, 1,2-tetrahydrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrotiazin-3-ilo, tetrahydrotiadiazinilo, morfolino, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de adición de ácido inocuas, es decir, sales derivadas de aniones farmacológicamente aceptables, como por ejemplo las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de adición de base inocuas, es decir, sales derivadas de cationes farmacológicamente aceptables como por ejemplo cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o amina solubles en agua, como por ejemplo N-metilglucamina (meglumina) y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

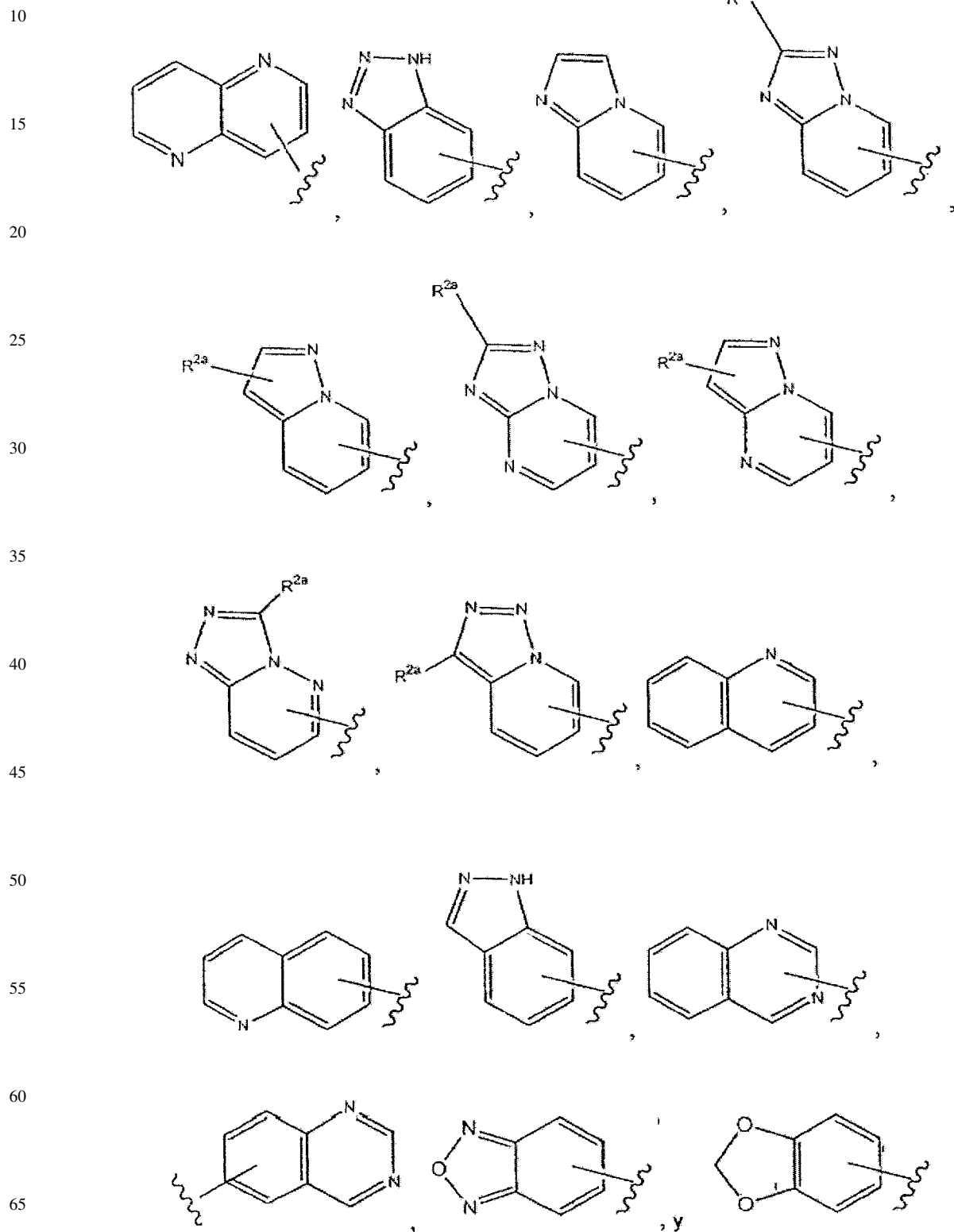
Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “sustituyente adecuado”, “sustituyente” o “sustituido” se refiere a un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no anula la actividad inhibidora y/o terapéutica de los compuestos de la invención. Dichos sustituyentes adecuados los pueden seleccionar rutinariamente los expertos en la técnica. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonilo, halo, haloalquilo, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, oxo, mercapto, alquiltio, alcoxi, arilo o heteroarilo, ariloxi o heteroariloxi, aralquilo o heteroaralquilo, aralcoxi o heteroaralcoxi, HO-( $C=O$ )-, éster, amido, éter, amino, alquil- y dialquilamino, ciano, nitro, carbamoilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y similares. Los expertos en la técnica entenderán que muchos sustituyentes se pueden sustituir por sustituyentes adicionales.

# ES 2 323 421 T3

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “patología relacionada con TGF” se refiere a cualquier enfermedad mediada por la producción de TGF- $\beta$ .

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “Ph” se refiere a fenilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “anillo C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> mono-, bi- o policíclico, saturado, insaturado o aromático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo” se refiere a, pero no se limita a,

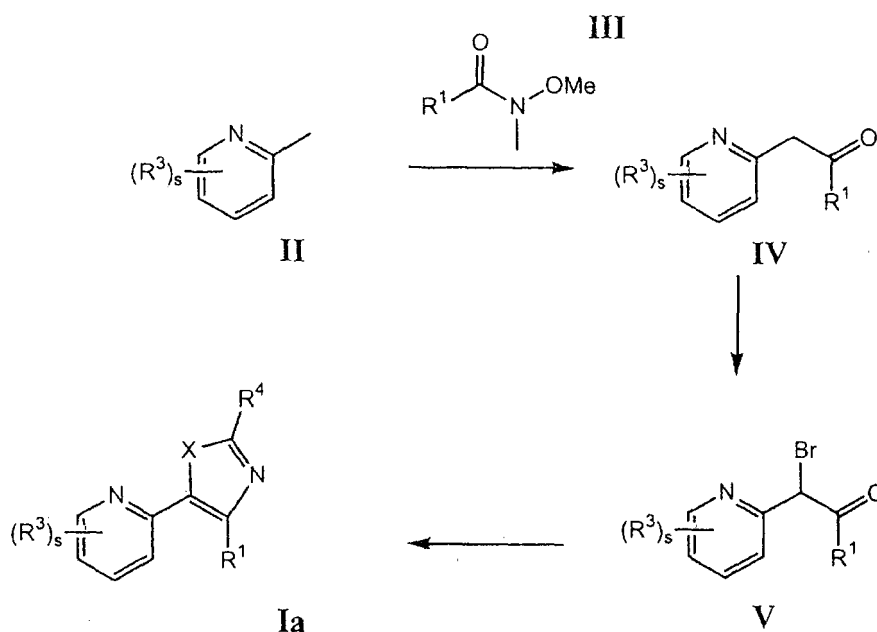


en las que R<sup>2a</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), éster (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, halo, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)éster(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y los grupos descritos en las solicitudes de los Estados Unidos n° 10/094.717, 10/094.760 y 10/115.952, cada una de las cuales se incorpora a la presente memoria descriptiva en su totalidad como referencia; y en las que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, amino, ácido, éster, heteroarilo, heterociclilo y alcoxi de R<sup>2a</sup> están opcionalmente sustituidos por al menos un resto seleccionado independientemente del grupo constituido por halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), formilo, NC-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, HO-(C=O)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(C=O)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-(C=O)-, O<sub>2</sub>N-, amino, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>-amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-NH-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-NH-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-HN-(C=O)-NH-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>N-(C=O)-NH-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-HN-(C=O)-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>N-(C=O)-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-, fenil-HN-(C=O)-NH-, (fenil)<sub>2</sub>N-(C=O)-NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-, (fenil)<sub>2</sub>N-(C=O)-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(C=O)-NH-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(C=O)-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-, fenil-O-(C=O)-NH-, fenil-O-(C=O)-[(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N]-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>NH-, fenil-SO<sub>2</sub>NH-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-, fenil-SO<sub>2</sub>-, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenoxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-O-, éster(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, fenil-(C=O)-O-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-HN-(C=O)-O-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>N-(C=O)-O-, fenil-HN-(C=O)-O- y (fenil)<sub>2</sub>N-(C=O)-O-.

## 20 Descripción detallada de la invención

Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Un compuesto de la invención se puede preparar por procedimientos análogos a los descritos en las solicitudes de los Estados Unidos con n° 10/094.717, 10/094.760 y 10/115.952 y WO 02/40476. A menos que se indique otra cosa, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>2a</sup>, X y s en los esquemas de reacción y en el análisis que les sigue, son tal y como se han definido anteriormente.

Esquema 1



El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula Ia. Haciendo referencia al Esquema 1, se preparó un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula II por tratamiento con una base, como por ejemplo butil-litio, a una temperatura de aproximadamente -60°C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 90 minutos, seguido de la adición lenta de una amida de fórmula III, que está disponible en el mercado o se puede preparar según la Preparación C, como se expone más adelante, en un disolvente aprótico polar, como por ejemplo tetrahidrofurano. La reacción mencionada anteriormente tiene lugar a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -20°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 3 horas. Hay disponible en el mercado un compuesto de fórmula II.

## ES 2 323 421 T3

Alternativamente, el compuesto de fórmula IV se prepara según los procedimientos de Davies, I.W.; Marcoux, J.F.; Corley, E.G.; Journet, M.; Cai, D.W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R.D.; Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P.J.; *J. Org. Chem.*, Vol. 65, páginas 8415-8420 (2000).

5 El compuesto de fórmula V se preparó a partir de un compuesto de fórmula IV por reacción con Br<sub>2</sub> en un disolvente polar. Entre los disolventes adecuados se incluyen ácido acético, cloroformo o cloruro de metileno, preferiblemente ácido acético. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C (temperatura ambiente) durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4 horas, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos.

10 El compuesto de fórmula Ia se preparó a partir de un compuesto de fórmula V, en el que X es oxígeno, tratando V en primer lugar con una sal de carboxilato como por ejemplo acetato potásico en un disolvente polar como por ejemplo N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano o cloruro de metileno, preferiblemente, N,N'-dimetilformamida. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 60°C durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4 horas, preferiblemente aproximadamente una hora. El aducto de acetato resultante se trató después con acetato de amonio en un disolvente prótico polar como por ejemplo ácido acético, etanol o alcohol tercbutílico, preferiblemente ácido acético. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente a aproximadamente 105°C durante un periodo de aproximadamente 20 1 hora a aproximadamente 4 horas, preferiblemente aproximadamente 3 horas.

25 El compuesto de fórmula Ia se preparó a partir de un compuesto de fórmula V, en el que X es azufre, tratando V con un derivado de tioamida como por ejemplo tiourea en presencia de una base, como por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente prótico polar como por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, preferiblemente etanol. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C durante un periodo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 18 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

30 Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula V según los procedimientos descritos en la bibliografía (Gauthier, J.Y.; Leblanc, Y.; Black, C.; Chan, C.C.; Cromlish, W.A.; Gordon, R.; Kennedy, B.P.; Lau, C.K.; Léger, S.; Wang, Z.; Ethier, D.; Guay, J.; Mancini, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.; Prasit, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 87-92).

35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

45

50

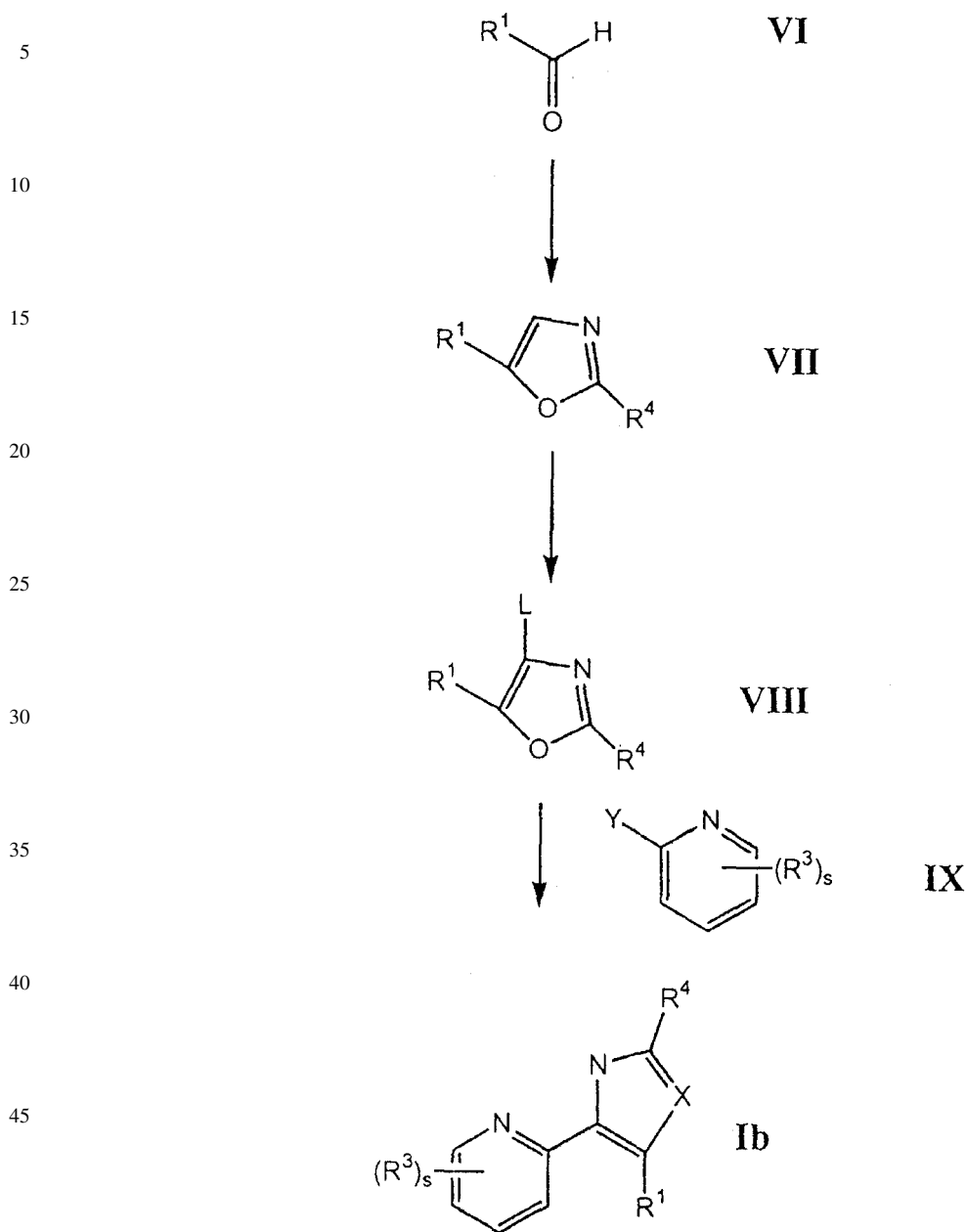
55

60

65



Esquema 2



El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula Ib. En el Esquema 2, L es un halógeno, como por ejemplo bromo o cloro. Haciendo referencia al Esquema 2, se preparó un compuesto de fórmula VII a partir de un compuesto de fórmula VI, que está disponible en el mercado o se puede preparar según el procedimiento descrito en la Preparación A, como se expone más adelante, tratando con 1-isocianometanosulfonil-4-metil-benceno en presencia de una base, como por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente prótico polar como por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, preferiblemente metanol. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 70°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, preferiblemente de aproximadamente 3 horas. (Sisko, J.; Kassik, A.J.; Mellinger, M.; Filan, J.J.; Allen, A.; Olsen, M.A.; *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1516-1524).

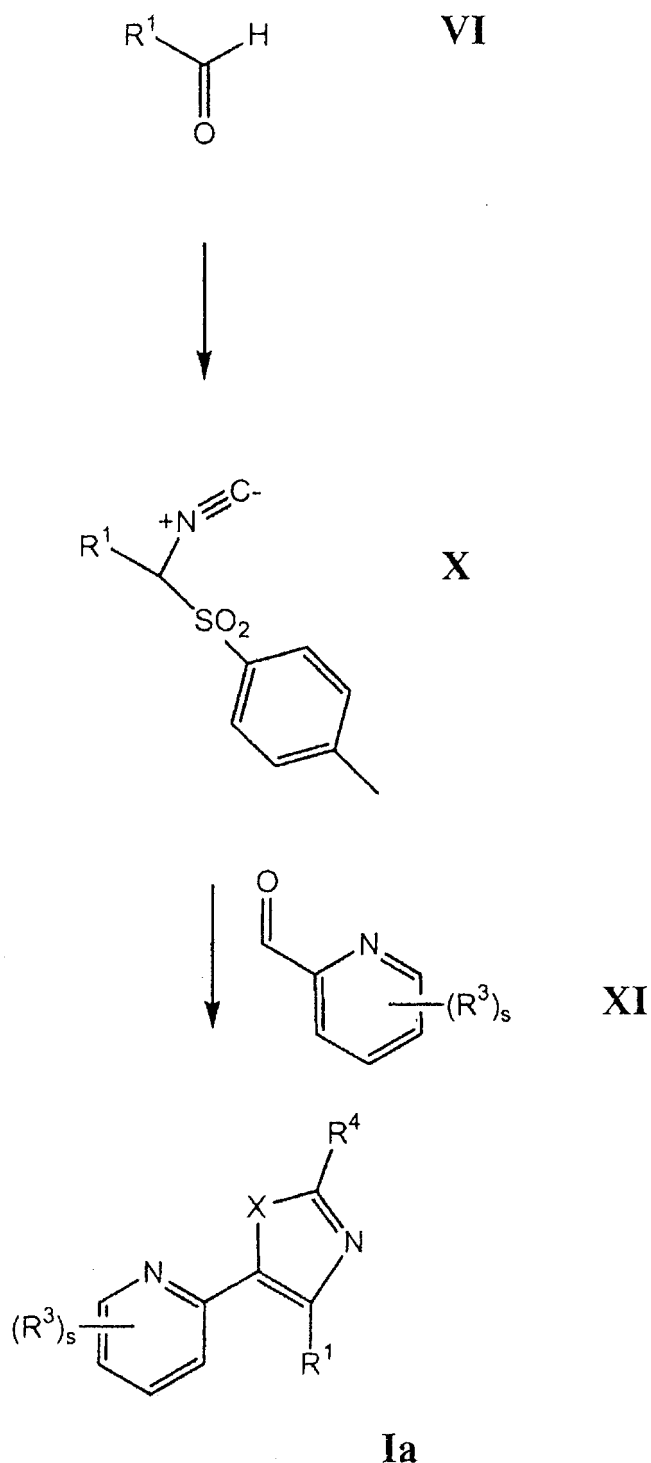
Un compuesto de fórmula VIII en el que L es bromo, se preparó a partir de un compuesto de fórmula VII tratándolo, en primer lugar, con una base fuerte, como por ejemplo bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente polar como por ejemplo N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano o dietiléter, preferiblemente N,N'-dimetilformamida. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente -90°C a aproximadamente -50°C, preferiblemente a aproximadamente -78°C durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora. La disolución resultante se trató con una fuente de bromo, como por ejemplo N-bromosuccinimida, a una temperatura de aproximadamente -90°C a aproximadamente

# ES 2 323 421 T3

-50°C, preferiblemente a aproximadamente -78°C durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora.

Un compuesto de fórmula Ib se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula VIII tratándolo con un compuesto de fórmula IX, en el que Y es bromuro de zinc, en presencia de un catalizador de paladio (0), como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en un disolvente aprótico polar, como por ejemplo tetrahidrofurano. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 70°C durante un periodo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 18 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

Esquema 3

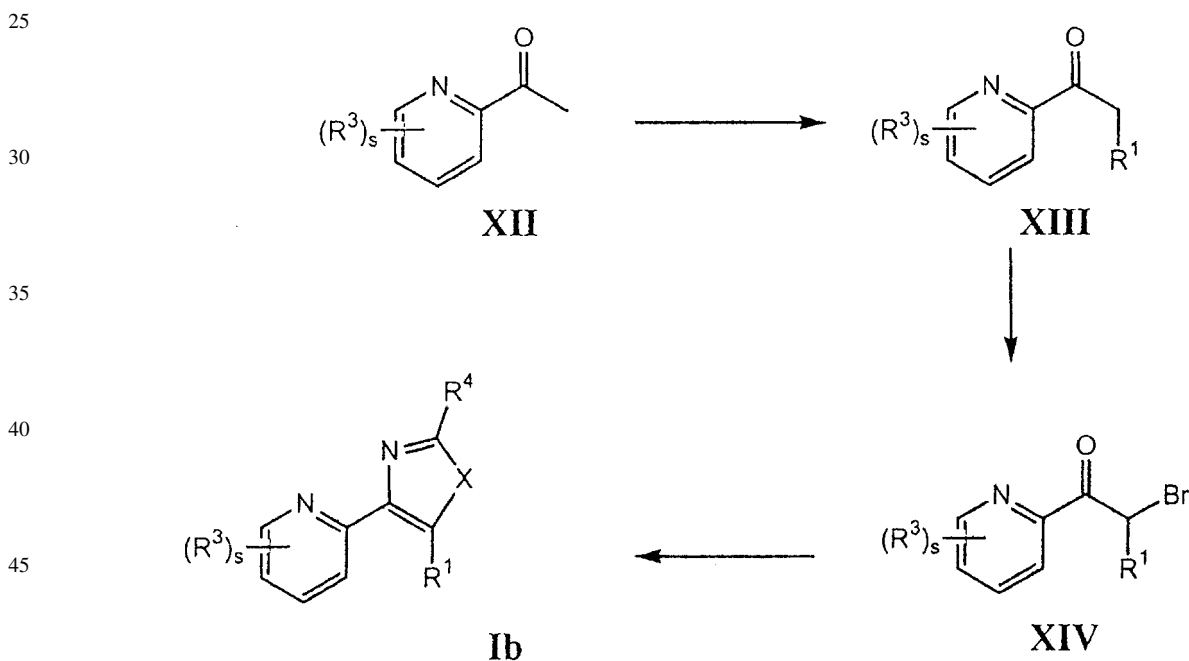


El Esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula Ia. Haciendo referencia al Esquema 3, se preparó un compuesto de fórmula X a partir de un compuesto de fórmula VI, que está disponible en el mercado o se puede preparar según el procedimiento descrito en la Preparación A, como se expone a continuación, tratándolo en primer lugar con ácido 4-metilbencenosulfínico y un ácido, como por ejemplo ácido 10-alcanforsulfónico, en formamida.

La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 75°C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 horas, preferiblemente de aproximadamente 4 horas. El producto resultante se trató entonces con un agente deshidratante, como por ejemplo oxiclورو de fósforo en un disolvente aprótico polar como por ejemplo tetrahidrofurano, cloroformo o cloruro de metileno, preferiblemente tetrahidrofurano. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C (temperatura ambiente) durante un periodo de tiempo de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 52 horas, preferiblemente de aproximadamente 48 horas.

Un compuesto de fórmula Ia se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula X tratándolo con un aldehído de fórmula XI, que está disponible en el mercado o se puede preparar según la Preparación E, como se expone a continuación, en presencia de una base, como por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente prótico polar como por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, preferiblemente metanol. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 70°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas. (Sisko, J.; Kassik, A.J.; Mellinger, M.; Filan, J.J.; Allen, A.; Olsen, M.A.; *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1516-1524).

Esquema 4



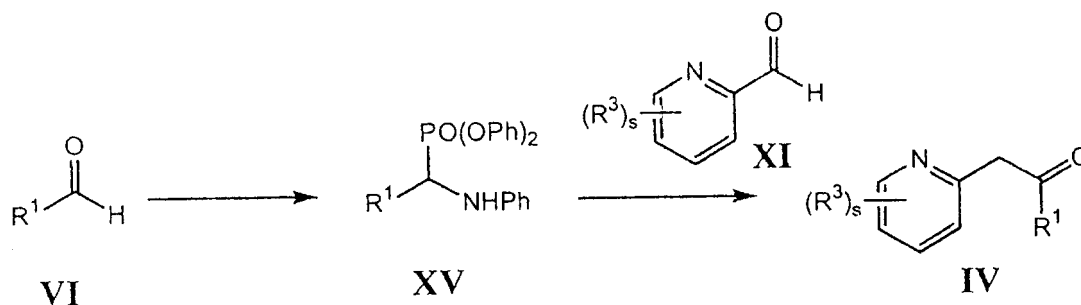
El Esquema 4 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula Ib. Haciendo referencia al Esquema 4, un compuesto de fórmula XIII se preparó a partir de un compuesto de fórmula XII, que está disponible en el mercado o se puede preparar según la Preparación B, como se expone a continuación, por reacción con un cloruro de heteroarilo de fórmula R<sup>1</sup>-Cl, en presencia de un catalizador como por ejemplo acetato de paladio II, una base, como por ejemplo *tert*-butóxido potásico, y AMPHOS<sup>®</sup> (es decir, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, disponible en el mercado en Strem Chemicals, Newburyport, MA) en un disolvente aprótico polar como por ejemplo tetrahidrofurano. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 75°C, durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente a aproximadamente 1,8 horas.

El compuesto de fórmula XIV se preparó a partir de un compuesto de fórmula XIII según el procedimiento descrito en el Esquema 1 para la preparación de un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula III.

El compuesto de fórmula Ib se preparó a partir de un compuesto de fórmula XIV según el procedimiento descrito en el Esquema 1 para la preparación de un compuesto de fórmula Ia a partir de un compuesto de fórmula V.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XIV según los procedimientos descritos en la bibliografía (Gauthier, J.Y.; Leblanc, Y.; Black, C.; Chan, C.C.; Cromlish, W.A., Gordon, R.; Kennedy, B.P.; Lau, C.K.; Léger, S.; Wang, Z.; Ethier, D.; Guay, J.; Mancini, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.; Prasit, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 87-92).

Esquema 5

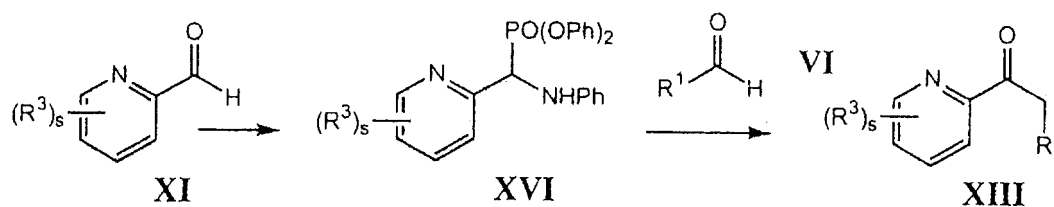


El Esquema 5 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula IV, que son intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula Ia en el Esquema 1. Haciendo referencia al Esquema 5, los compuestos de fórmula XV se prepararon a partir de aldehídos de fórmula VI tratándolos, en primer lugar, con una amina aromática, como por ejemplo anilina, en un disolvente polar. Los disolventes apropiados incluyen acetato de etilo, acetato de isopropilo o tetrahidrofurano, preferiblemente acetato de isopropilo. La mezcla de reacción resultante se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 60°C y después se trata lentamente con el éster difenílico del ácido fosforoso. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora y después se enfrió hasta temperatura ambiente durante toda la noche.

Un compuesto de fórmula IV se preparó a partir de un compuesto de fórmula XV por reacción con un aldehído de piridina de fórmula XI en presencia de una base, como por ejemplo *tert*-butóxido potásico, en un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, acetato de isopropilo o tetrahidrofurano, preferiblemente una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de isopropilo. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C (temperatura ambiente), durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción resultante se trató después con ácido, como por ejemplo ácido clorhídrico durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora.

Alternativamente, el compuesto de fórmula VI se prepara según los procedimientos de Davies, I.W.; Marcoux, J.F.; Corley, E.G.; Journet, M.; Cai, D.W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R.D.; Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P.J.; *J. Org. Chem.*, Vol. 65, páginas 8415-8420 (2000).

Esquema 6



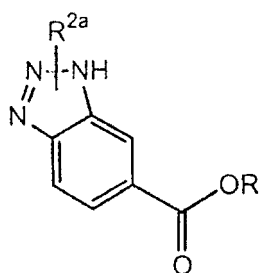
El Esquema 6 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XIII, que son intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula Ib en el Esquema 4. Haciendo referencia al Esquema 6, los compuestos de fórmula XVI se prepararon a partir de aldehídos de piridina de fórmula XI según el procedimiento descrito en el Esquema 5 para preparar un compuesto de fórmula XV a partir de un compuesto de fórmula VI.

Un compuesto de fórmula XIII se preparó a partir de un compuesto de fórmula XVI según el procedimiento descrito en el Esquema 5 para preparar un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula XV.

Alternativamente, el compuesto de fórmula XIII se prepara según los procedimientos de Davies, I.W.; Marcoux, J.F.; Corley, E.G.; Journet, M.; Cai, D.W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R.D.; Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P.J.; *J. Org. Chem.*, Vol. 65, páginas 8415-8420 (2000).

Esquema 7

5



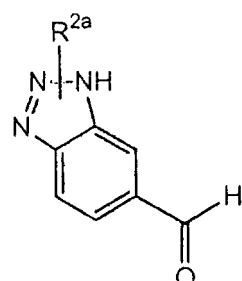
XVIII

10

15



20



VI

25

30



35

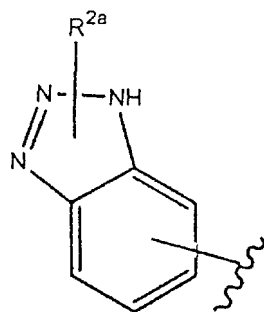
40

**(Ia)-(Ib)**

45

El Esquema 7 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula Ia y Ib, en los que R<sup>1</sup> es

50



55

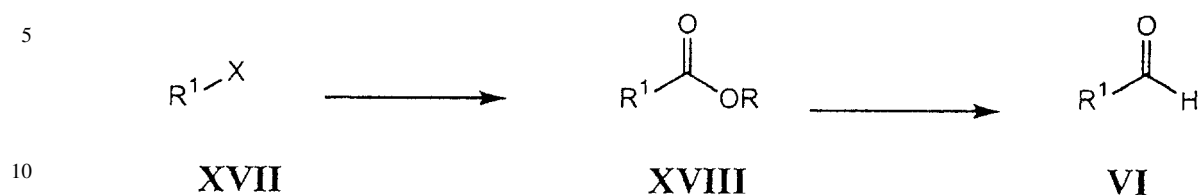
60

Haciendo referencia al Esquema 7, los compuestos de fórmula VI se prepararon a partir de compuestos de fórmula XVIII, que están disponibles en el mercado o se pueden preparar según el procedimiento descrito en la Preparación A, como se expone más adelante.

65

En el Esquema 7, los compuestos Ia y Ib se pueden preparar a partir del compuesto VI según los procedimientos descritos en los Esquemas 1, 2, 3, 5 y 6.

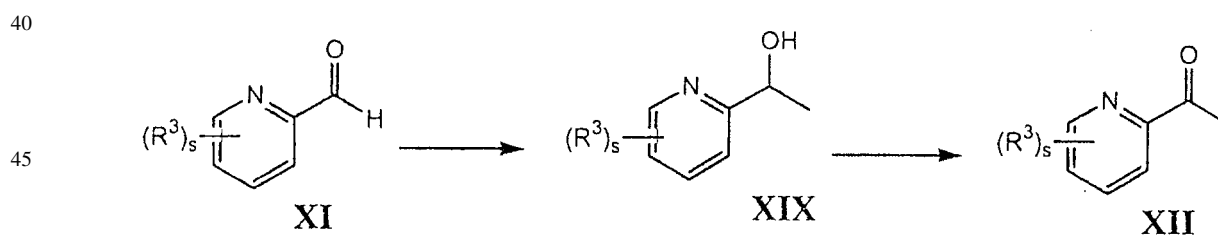
## Preparación A



15 La Preparación A se refiere a la preparación de compuestos de fórmula VI que son intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula Ib, IV y XIII en el Esquema 2, Esquema 3, Esquema 5 y Esquema 6. En la Preparación A, R es un grupo alquilo sencillo como por ejemplo metilo o etilo. Haciendo referencia a la Preparación A, los compuestos de fórmula XVIII se prepararon a partir del compuesto de fórmula XVII, en la que X es cloruro o bromuro, mediante una reacción de alcoxicarbonilación. Las condiciones adecuadas incluyen el intercambio metal-halógeno con butil-litio en un disolvente como por ejemplo tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 0°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos, seguido de la adición de cloroformiato de etilo a una temperatura de aproximadamente 0°C, seguido de un periodo de tiempo de aproximadamente 2,4 horas a aproximadamente 50°C.

25 El compuesto de fórmula VI se preparó a partir de un compuesto de fórmula XVIII mediante un procedimiento en dos etapas. En primer lugar, el compuesto de fórmula XVIII se trató con un agente reductor. Los agentes reductores adecuados incluyen borohidruro de litio, borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio y borano en tetrahidrofurano. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, dietiléter y dioxano. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 65°C, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos. El alcohol primario resultante se oxidó posteriormente al aldehído correspondiente de fórmula VI tratándolo con un agente oxidante, como por ejemplo N-óxido de N-metilmorfolina/TPAP, reactivo de Dess-Martin, PCC o cloruro de oxalilo-DMSO, preferiblemente cloruro de oxalilo-DMSO. Los disolventes adecuados para la reacción mencionada anteriormente incluyen cloroformo, tetrahidrofurano o diclorometano. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 22°C durante un tiempo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora.

## Preparación B

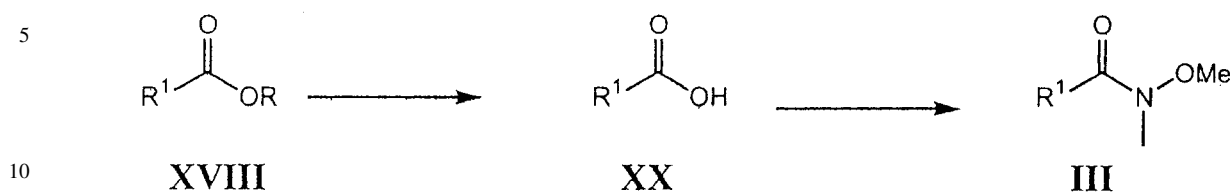


50 La Preparación B se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XII, que son intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula Ib en el Esquema 4. Haciendo referencia a la Preparación B, se preparó un compuesto de fórmula XIX a partir de un compuesto de fórmula XI por reacción con bromuro de metilmagnesio en un disolvente polar como por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -60°C, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, preferiblemente de aproximadamente 40 minutos, seguido de un periodo de aproximadamente 90 minutos a una temperatura de aproximadamente -10°C.

60 El compuesto de fórmula XII se preparó a partir de un compuesto de fórmula XIX tratándolo con un agente oxidante, como por ejemplo N-óxido de N-metilmorfolina/TPAP, reactivo de Dess-Martin, PCC o cloruro de oxalilo-DMSO, preferiblemente cloruro de oxalilo-DMSO. Los disolventes adecuados para la reacción mencionada anteriormente incluyen cloroformo, tetrahidrofurano o diclorometano. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 22°C durante un tiempo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora.

65

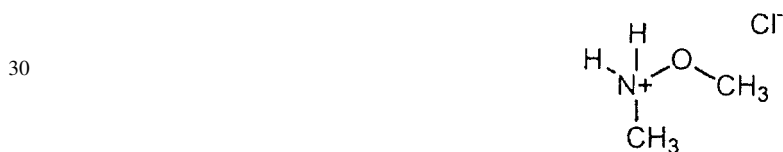
## Preparación C



15 La Preparación C se refiere a la preparación de compuestos de fórmula III, que son intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula Ia en el Esquema 1. En la Preparación C, R es un grupo alquilo sencillo como por ejemplo metilo o etilo. Haciendo referencia a la Preparación C, los compuestos de fórmula XX se prepararon a partir de un compuesto de fórmula XVIII, que se puede preparar según un procedimiento descrito en la Preparación A o están disponibles en el mercado, por tratamiento con una base como por ejemplo hidróxido de litio, en un disolvente prótico polar. Los disolventes adecuados para la reacción mencionada anteriormente incluyen metanol, etanol y agua.

20 La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C (temperatura ambiente) durante un tiempo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora.

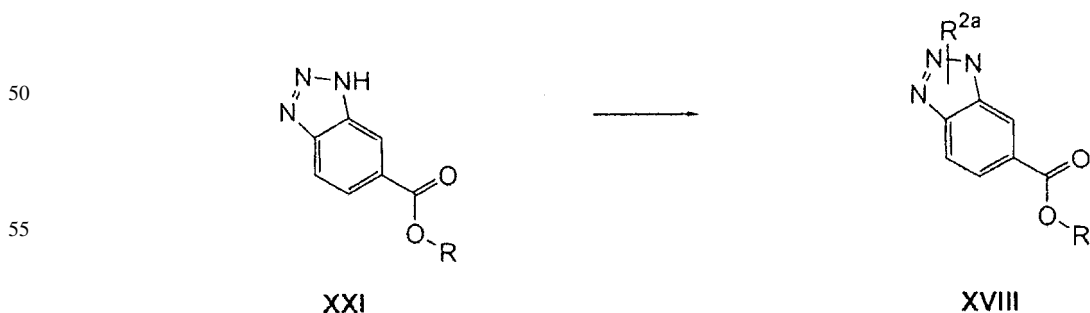
25 El compuesto de fórmula III se preparó a partir de un compuesto de fórmula XX por reacción con un agente activador adecuado y un compuesto de fórmula



35 y una base. Los agentes activadores adecuados incluyen cloruro de tionilo, carbonildiimidazol, EDCI y DCC, preferiblemente cloruro de oxalilo. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, base de Hunig o DBU, preferiblemente trietilamina. Los disolventes adecuados para la reacción mencionada anteriormente incluyen cloruro de metileno, N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano y una mezcla de los mismos, preferiblemente cloruro de metileno. La reacción mencionada anteriormente se llevó a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente a aproximadamente 22°C (temperatura ambiente) durante un tiempo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

## Preparación D

45



60

65

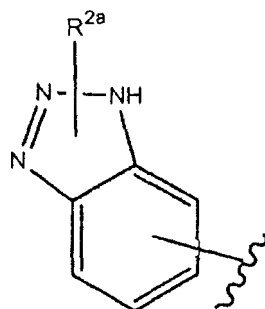
## ES 2 323 421 T3

La Preparación D se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XVIII, que son un intermedio útil en la preparación de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), cada una tal y como se ha expuesto anteriormente, en las que R<sup>1</sup> es

5

10

15



En la Preparación D, R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). El compuesto de fórmula XVIII se preparó a partir de un compuesto de fórmula XXI por tratamiento con un haluro de alquilo, como por ejemplo yoduro de metilo, en presencia de una base como por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente aprótico polar como por ejemplo N,N'-dimetilformamida.

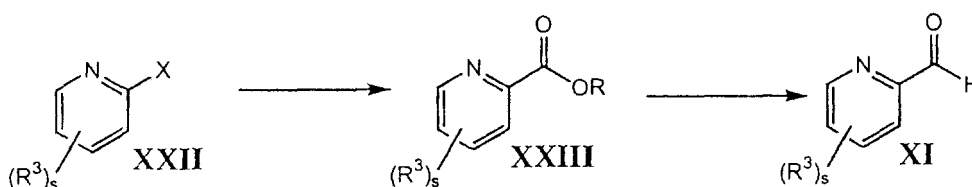
20

Los compuestos de fórmula XXI están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica.

25

### Preparación E

30



35

La Preparación E se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XI, que son intermedios útiles en la preparación de compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib), cada una tal y como se ha expuesto anteriormente. En la Preparación E, R es un grupo alquilo sencillo como por ejemplo metilo o etilo. Haciendo referencia a la preparación E, los compuestos de fórmula XXIII se prepararon a partir de heteroarilhaluros de fórmula XXII, en los que X es cloruro o bromuro, según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto XVIII a partir del compuesto XVII en la Preparación A.

40

El compuesto de fórmula XI se preparó a partir de un compuesto de fórmula XXIII según el procedimiento en dos etapas descrito para la preparación del compuesto VI a partir del compuesto XVIII en la Preparación A.

45

En la invención también se incluyen todas las sales, profármacos, tautómeros, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención.

50

Un compuesto de la invención de naturaleza básica es capaz de formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administrarlas a animales y seres humanos, suele ser deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la invención a partir de la mezcla de reacción como una sal no aceptable farmacéuticamente y luego simplemente convertir esta última en el compuesto básico libre por tratamiento con un reactivo alcalino y, posteriormente, convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, como por ejemplo metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

55

Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención son los que forman sales inocuas de adición de ácido, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como por ejemplo sales de cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

60

Un compuesto de la invención que también tiene naturaleza ácida, por ejemplo, contiene un resto COOH o tetrazol, es capaz de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administrarlas a animales y seres humanos, suele ser deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la invención a partir de la mezcla de reacción como sal no aceptable farmacéuticamente y después simplemente convertir esta última de nuevo en el compuesto ácido libre por tratamiento con un

65



reactivo ácido y posteriormente convertir el ácido libre en una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, en particular, las sales sódicas y potásicas. Estas sales se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales básicas inocuas con los compuestos ácidos de la invención descritos en la presente memoria descriptiva. Estas sales básicas inocuas incluyen sales provenientes de cationes farmacológicamente aceptables como por ejemplo sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar fácilmente tratando los compuestos ácidos correspondientes con una disolución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando hasta sequedad la disolución resultante, preferiblemente a presión reducida. Alternativamente, también se pueden preparar mezclando disoluciones en alcanos inferiores de dichos compuestos ácidos junto con el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la disolución resultante hasta sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, se utilizan, preferiblemente, las cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que la reacción se completa y que se obtienen los máximos rendimientos de producto.

Los compuestos marcados isotópicamente también se incluyen en la presente invención. Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, un “compuesto marcado isotópicamente” se refiere a un compuesto de la invención que incluye las sales farmacéuticas y profármacos del mismo, cada uno tal y como se ha descrito en la presente memoria descriptiva, en el que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente del que suele encontrarse en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

Si se marca isotópicamente un compuesto de la presente invención, los compuestos pueden ser útiles en los ensayos de distribución de fármaco y/o tejido sustrato. Los compuestos trititados ( $^3\text{H}$ ) y marcados con carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como por ejemplo deuterio ( $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas dando como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento *in vivo* de la semivida o reducción de las necesidades de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en ciertas circunstancias. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente, incluyendo sales farmacéuticas y profármacos de los mismos, se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica.

En esta invención se contemplan los estereoisómeros (por ejemplo, los isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de un compuesto de la invención (por ejemplo, los enantiómeros R y S), así como las mezclas racémicas, diastereoisoméricas y otras mezclas de dichos isómeros.

Los compuestos, sales, profármacos, hidratos y solvatos de la presente invención pueden existir en diversas formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todos estas formas tautoméricas se incluyen en el alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto de tautómeros en disolución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Aunque se describa sólo un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

La presente invención incluye también atropisómeros de la presente invención. Los atropisómeros se refieren a compuestos de la invención que se pueden separar en isómeros con restricciones rotacionales.

Un compuesto de la invención, tal y como se ha descrito anteriormente, se puede usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una patología relacionada con TGF en un animal o un ser humano.

Un compuesto de la invención es un potente inhibidor de la ruta de señalización del factor de crecimiento transformador (“TGF”- $\beta$ ) y, por lo tanto, útil en terapia.

Hay numerosas enfermedades que se pueden tratar inhibiendo la ruta de señalización de TGF- $\beta$ . Dichas enfermedades incluyen, aunque no se limitan a, todos los tipos de cáncer (por ejemplo, de mama, pulmón, colon, próstata, ovarios, pancreático, melanoma, todas las neoplasias hematológicas, etc.), así como todos los tipos de enfermedades fibróticas (por ejemplo, glomerulonefritis, nefropatía diabética, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, hiperplasia y reestenosis arteriales, esclerodermia y cicatrización dérmica).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier vehículo conocido en la técnica, incluyendo los descritos en, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A.R. Gennaro edit. 1985). Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar por medios convencionales conocidos en la técnica que incluyen, por ejemplo, mezclar al menos un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención se puede usar en la prevención o tratamiento de una patología relacionada con TGF, tal y como se ha descrito anteriormente, en un animal o ser humano. Por lo tanto, se puede formular un compuesto de la invención como composición farmacéutica para administración oral, bucal, intranasal,

## ES 2 323 421 T3

parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

5 Para administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, por ejemplo, un comprimido o cápsula preparada por medios convencionales con un excipiente farmacéuticamente aceptable como por ejemplo un aglutinante (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); una carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); un lubricante (por ejemplo, estearato magnésico, talco o sílice); un disgregante (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico) o un agente humectante (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por procedimientos conocidos en la técnica.  
10 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, una disolución, jarabe o suspensión, o se pueden presentar como producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante procedimientos convencionales con un aditivo farmacéuticamente aceptable como por ejemplo un agente de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles); un emulsionante (por ejemplo, lecitina o goma arábica); un vehículo no acuoso  
15 (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

20 Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas, formulados de manera convencional.

Un compuesto de la presente invención se puede formular también para administración sostenida según los procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Ejemplos de dichas formulaciones se pueden encontrar en las patentes de los Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397, que se incorporan a la presente memoria descriptiva en su totalidad como referencia.

25 Un compuesto de la invención se puede formular para administración parenteral por inyección, incluyendo la utilización de técnicas de cateterización convencionales o de infusión. Las formulaciones inyectables se pueden presentar en forma de monodosis, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, añadiendo un conservante. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden  
30 contener un agente de formulación como por ejemplo un agente de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirlo con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes de su uso.

35 Un compuesto de la invención se puede formular también en composiciones rectales como por ejemplo supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases convencionales de supositorio como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, se puede administrar convenientemente un compuesto de la invención en forma de disolución o suspensión a partir de un recipiente de pulverización con bomba que el paciente aprieta o bombea o como una presentación de pulverizador en aerosol desde un recipiente a presión o un nebulizador, usando un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la monodosis se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente a presión o nebulizador puede contener una disolución o suspensión del compuesto de la invención. Se pueden formular cápsulas o cartuchos  
40 (fabricados, por ejemplo, con gelatina) para usar en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada como por ejemplo lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de un compuesto de la invención para administración oral, parenteral o bucal para el ser humano adulto medio para el tratamiento de patologías relacionadas con TGF es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg del ingrediente activo por monodosis que se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

45 Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de afecciones relacionadas con lo anterior en el ser humano adulto medio se disponen, preferiblemente, de manera que cada dosis medida o “descarga” del aerosol contiene de aproximadamente 20  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 10.000  $\mu\text{g}$ , preferiblemente de aproximadamente 20  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{g}$  de un compuesto de la invención. La dosis diaria general con un aerosol variará en el intervalo de aproximadamente 100  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 100  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

60 Las formulaciones de combinación de aerosol para el tratamiento de afecciones relacionadas con lo anterior en el ser humano adulto medio se disponen, preferiblemente, de manera que cada dosis medida o “descarga” del aerosol contenga de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de esta invención, más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de dicho compuesto. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u  
65 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de afecciones relacionadas con lo anterior en el ser humano adulto medio se disponen, preferiblemente, de manera que cada dosis medida o “descarga” del aerosol contenga de aproxima-

damente 0,01 mg a aproximadamente 20.000 mg, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2000 mg de un compuesto de esta invención, más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

5

Para administración tópica, se puede formular un compuesto de la invención como pomada o crema.

Esta invención incluye también composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de al menos un compuesto de la invención. Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “profármaco” se refiere a un derivado inactivo farmacológicamente de una molécula de fármaco precursor que requiere de biotransformación, espontánea o enzimática, en el organismo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son variaciones o derivados de los compuestos de esta invención que tienen grupos que se pueden escindir en condiciones metabólicas. Los profármacos se convierten en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos *in vivo*, cuando se someten a solvólisis en condiciones fisiológicas o cuando experimentan una degradación enzimática. Los compuestos profármacos de esta invención se pueden denominar sencillos, dobles, triples, etc., dependiendo del número de etapas de biotransformación necesarias para liberar el fármaco activo en el organismo e indicando el número de funciones presentes en una forma precursora. Las formas de los profármacos a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retardada en el organismo del mamífero (véase, Bundgard, Design of Prodrugs, páginas 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, páginas 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Los profármacos que se conocen habitualmente en la técnica incluyen derivados ácidos conocidos para los practicantes de la técnica, como por ejemplo ésteres preparados por reacción de los ácidos precursores con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina, o grupos básicos que se hacen reaccionar para formar un derivado básico acilado. Además, los derivados profármacos de esta invención se pueden combinar con otras características mostradas en la presente memoria descriptiva para potenciar la biodisponibilidad. Por ejemplo, un compuesto de la invención que tiene grupos libres amino, amido, hidroxilo o carboxílicos se puede convertir en un profármaco. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos que están unidos covalentemente mediante enlaces peptídicos a grupos libres amino, hidroxilo o ácido carboxílico de los compuestos de la invención. Los restos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural denominados habitualmente por símbolos de tres letras e incluyen también, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos incluyen también compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo se unen covalentemente a los sustituyentes anteriores de un compuesto de la invención mediante el carbono del carbonilo de la cadena lateral del profármaco.

35

Según la invención, en el tratamiento de una patología relacionada con TGF, se puede combinar un compuesto de la invención, tal y como se describe en la presente memoria descriptiva, en solitario o como parte de una composición farmacéutica, con otro(s) compuesto(s) de la invención y/o con otro(s) agente(s) terapéutico(s). Ejemplos de agente(s) terapéutico(s) adecuado(s) incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales (en lo sucesivo, los AINE) (por ejemplo, piroxicam, diclofenac), ácidos propiónicos (por ejemplo, naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno), fenamatos (por ejemplo, ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona), pirazolonas (por ejemplo, fenilbutazona), salicilatos (por ejemplo, aspirina), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib), analgésicos y terapias intraarticulares (por ejemplo, corticosteroides) y ácidos hialurónicos (por ejemplo, hialgan y sinvisc), agentes anticancerígenos (por ejemplo, endostatina y angiostatina), fármacos citotóxicos (por ejemplo, adriamicina, daunomicina, cis-platino, etoposido, taxol, taxotere), alcaloides (por ejemplo, vincristina) y antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato), agentes cardiovasculares (por ejemplo, bloqueadores del canal de calcio), agentes reductores de lípidos (por ejemplo, estatinas), fibratos, bloqueadores beta, inhibidores de Ace, antagonistas del receptor de Angiotensina-2 e inhibidores de la agregación plaquetaria, agentes del SNC (por ejemplo, antidepresivos (como por ejemplo sertralina), fármacos antiparkinsonianos (por ejemplo, deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex), inhibidores de MAOB (por ejemplo, selegina y rasagilina), inhibidores de comp (por ejemplo, Tasmara), inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la oxidonitrosintasa neuronal), fármacos antialzheimer (por ejemplo, donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofina o metrifonato), agentes contra la osteoporosis (por ejemplo, roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax) y agentes inmunosupresores (por ejemplo, FK-506 y rapamicina).

55

### Actividad biológica

Se puede determinar la actividad de los compuestos de la invención para las diversas patologías relacionadas con TGF descritas en la presente memoria descriptiva, según uno o más de los siguientes ensayos. Según la invención, un compuesto de la invención presenta un valor de  $CI_{50}$  *in vitro* menor de aproximadamente 10  $\mu$ M. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 3-13 presentan un intervalo de valores de  $CI_{50}$  para T $\beta$ R1 de aproximadamente 19, 7-600 nM.

65

Los compuestos de la presente invención también poseen actividad diferencial (es decir, son selectivos para) para T $\beta$ R1 con respecto a T $\beta$ R2 y T $\beta$ R3. La selectividad se mide en términos de proporción de las  $CI_{50}$  de inhibición en cada ensayo.

## ES 2 323 421 T3

### *Protocolo de ensayo de cinasa del receptor de TGF- $\beta$ de tipo II (T $\beta$ RII)*

Se midió la fosforilación de la proteína básica de mielina (MBP) mediante la cinasa T $\beta$ RII de la siguiente manera: se diluyeron 80 microlitros de MBP (Upstate Biotechnology n° 13-104) en tampón de reacción de cinasa (KRB) que contenía MOPS 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5mM, pH 7,2, dando una concentración final de MBP de 3 micromolar, a cada pocillo de una placa de filtración Millipore de 96 pocillos con multimalla-DP de 0,65 micrómetros (n° MADPNOB50). Se añadieron 20 microlitros de inhibidor diluido en KRB a los pocillos adecuados dando la concentración final deseada (10 - 0,03 micromolar). Se añadieron 10 microlitros de una mezcla de ATP (Sigma n° A-5394) y <sup>33</sup>P-ATP (Perkin Elmer n° NEG/602H) diluidos en KRB dando una concentración final de 0,25 micromolar de ATP y 0,02 microcurios de <sup>33</sup>P-ATP por pocillo. Se añadieron 10 microlitros de una proteína de fusión GST-T $\beta$ RII (glutatión S-transferasa en el extremo N-terminal del dominio citoplasmático de T $\beta$ RII: los aminoácidos 193-567 con un cambio de A por V en el 438) diluidas en KRB a cada pocillo dando una concentración final de 27 nanomolar de GST-T $\beta$ RII. Las placas se mezclaron y se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después de la reacción de incubación, se añadieron 100 microlitros por pocillo de ácido tricloroacético frío al 20% (Aldrich n° 25.139-9) y las placas se mezclaron e incubaron durante 60 minutos a 4°C. Después se eliminó el líquido de los pocillos usando un colector de distribución a vacío Millipore. Las placas se lavaron una vez con 200 microlitros por pocillo de ácido tricloroacético frío al 10% seguido por dos lavados con 100 microlitros por pocillo de ácido tricloroacético frío al 10%. Se dejó que las placas se secaran durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 20  $\mu$ l de un cóctel de centelleo Wallac OptiPhase SuperMix a cada pocillo. Las placas se sellaron y se contaron usando un contador de centelleo líquido Wallac 1450 Microbeta. La potencia de los inhibidores se determinó por su capacidad para reducir la fosforilación del sustrato MBP mediada por T $\beta$ RII.

### *Protocolo de ensayo de cinasa ALK-5 (T $\beta$ RI)*

Los ensayos de la cinasa se llevaron a cabo con GST-ALK5 65 nM y GST-Smad3 84 nM en HEPES 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, ditiotreitól 1 mM y ATP 3 M. Las reacciones se incubaron con [<sup>33</sup>P]-ATP 0,5-Ci durante 3 horas a 30°C. La proteína fosforilada se capturó sobre papel P-81 (Whatman, Maidstone, Inglaterra), se lavó con un 0,5% de ácido fosfórico, y se contó por centelleo líquido. Alternativamente, se recubrió también la proteína Smad3 o Smad1 sobre microplacas estériles básicas FlashPlate (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). Los ensayos de cinasa se llevaron a cabo entonces en Flashplates en las mismas condiciones de ensayo usando o bien el dominio de cinasa ALK5 con Smad3 como sustrato o el dominio de cinasa ALK6 (receptor BMP) con Smad1 como sustrato. Las placas se lavaron tres veces con tampón fosfato y se contaron por topcount (Packard Bio-science, Meriden, CT). (Laping N.J. *et al. Molecular Pharmacology* 62:58-64 (2002)).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN se presentan en partes por millón ( $\delta$ ) y tienen como referencia la señal de estabilización del deuterio del disolvente de la muestra (deuteriocloroformo a menos que se especifique otra cosa). Los datos de espectroscopía de masas se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Micromass ZMD APCI equipado con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución con gradiente Gilson. Para el análisis se usaron los siguientes disolventes y gradientes. Disolvente A; 98% de agua / 2% de acetonitrilo / 0,01% de ácido fórmico y disolvente B; acetonitrilo que contiene un 0,005% de ácido fórmico. Típicamente, se usa un gradiente durante un periodo de aproximadamente 4 minutos, empezando con un 95% del disolvente A y terminando con un 100% del disolvente B. El espectro de masas del componente principal de la elución se obtuvo entonces en el modo de ión positivo o negativo explorando un intervalo de peso molecular de 165 UMA a 1110 UMA. Las rotaciones específicas se midieron a temperatura ambiente usando la línea D del sodio (589 nm). Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. La cromatografía se refiere a cromatografía en columna llevada a cabo usando 32-63 mm de gel de sílice y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). La temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar los rendimientos. La concentración a presión reducida se refiere a que se usó un rotaevapor.

Un experto en la técnica entenderá que en algunos casos se pueden necesitar grupos protectores durante la preparación. Después de fabricar la molécula diana, se puede eliminar el grupo protector por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, como los descritos en Greene y Wuts. "*Protective Groups in Organic Synthesis*" (2ª ed., John Wiley & Sons 1991).

El análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa con detección por espectroscopía de masas (CLEM) se hizo usando una columna Polaris C18 de 2 x 20 mm. El gradiente de elución se aplicó aumentando la concentración de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso al 0,01% del 5% al 100% durante un periodo de 3,75 minutos. Se usó el espectrómetro de masas Micromass ZMD para identificación de los iones moleculares.

## ES 2 323 421 T3

### Ejemplo 1

#### *Preparación de 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-metil-piridina*

##### 5 Etapa A

A una disolución agitada de benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído (657 mg, 4,83 mmol) en metanol (15 ml) se añadió carbonato potásico (786 mg, 5,69 mmol, 1,3 equivalentes) y 1-isocianometanosulfonil-4-metil-benceno (863 mg, 4,38 mmol, 1 equivalente). La disolución resultante se calentó hasta 70°C en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se fraccionó entre cloruro de metileno y agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexanos) proporcionó 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol (676 mg, 82%).

##### 15 Etapa B

A una disolución de 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol a -78°C (670 mg, 3,54 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (3,54 ml, 1M en THF, 3,54 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a -78°C y después se trató lentamente con una disolución de N-bromosuccinimida (630 mg, 3,54 mmol, 1 equiv) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 1 hora, se calentó hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de cloruro de metileno e hidróxido sódico acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidróxido sódico acuoso 1N y salmuera, después se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío proporcionando 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-bromo-oxazol (853 mg, 90%).

##### 25 Etapa C

Una disolución de 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-bromo-oxazol (156 mg, 0,58 mmol), 2-bromo-6-metil-piridina (100 mg, 0,58 mmol, 1 equiv), 1,1,1,2,2,2-hexametil-diestannano (190 mg, 0,58 mmol, 1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (67 mg, 0,058 mmol, 0,1 equiv) en 1,4-dioxano (6 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexano a acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-metil-piridina (114 mg, 70%). [CLEM:  $t_r = 1,79$  min, M+H = 281,2].

### 35 Ejemplo 2

#### *Preparación de 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-piridina*

A una disolución desgasificada de 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-bromo-oxazol (50 mg, 0,19 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg, 0,009 mmol, 0,05 equiv) en THF (2 ml) se añadió 2-zincbromo-piridina (1 ml, 0,5 M en THF, 0,500 mmol, 2,6 equiv). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) proporcionó 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-piridina (22,7 mg, 46%). [CLEM:  $t_r = 1,79$  min, M+H = 267,1].

Los compuestos correspondientes a los Ejemplos 3-13 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.

50

### Ejemplo 3

Se preparó 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-metoxi-piridina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 2,78$  min, M+H = 297,3.

55

### Ejemplo 4

Se preparó 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-trifluorometil-piridina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 2,80$  min, M+H = 335,1.

60

### Ejemplo 5

Se preparó 2-metil-5-[4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-2H-benzotriazol según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 1,63$  min, M+H = 292,2.

65

## ES 2 323 421 T3

### Ejemplo 6

Se preparó 4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 1,46$  min,  $M+H = 288,2$ .

5

### Ejemplo 7

Se preparó 1-metil-6-[4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-1H-benzotriazol según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 1,48$  min,  $M+H = 292,2$ .

10

### Ejemplo 8

Se preparó 6-(4-piridin-2-il-oxazol-5-il)-quinoxalina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 1,49$  min,  $M+H = 275,2$ .

15

### Ejemplo 9

Se preparó 6-[4-(6-metil-piridin-2-il)oxazol-5-il]-quinoxalina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 1,78$  min,  $M+H = 289,3$ .

20

### Ejemplo 10

Se preparó 6-[4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 1,41$  min,  $M+H = 287,9$ .

30

### Ejemplo 11

Se preparó 6-(4-piridin-2-il-oxazol-5-il)-quinolina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 1,30$  min,  $M+H = 273,9$ .

35

### Ejemplo 12

Se preparó 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-etil-piridina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 2,16$  min,  $M+H = 295,3$ .

40

### Ejemplo 13

Se preparó 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-propil-piridina según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 2,73$  min,  $M+H = 309,3$ .

45

### Ejemplo 14

Se preparó 6-[4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-benzotiazol según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.  $t_r = 1,96$  min,  $M+H = 294,3$ .

50

### Ejemplo 15

*Preparación de 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-5-il)-6-metil-piridina*

#### Etapa A

Una disolución de benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído (1,0 g, 6,66 mmol), ácido 4-metil-bencenosulfínico (1,1 g, 7,24 mmol, 1,09 equiv) y ácido 10-alcanforsulfónico (0,4 g, 1,72 mmol, 0,25 equiv) en formamida (2,8 ml) se calentó hasta 75°C durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), agua (100 ml), acetato de etilo (20 ml) y hexano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido blanco resultante se filtró y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml) para proporcionar N-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(tolueno-4-sulfonil)-metil]-formamida (740 mg, 33%).

60

65

## ES 2 323 421 T3

### Etapa B

A una disolución de N-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(tolueno-4-sulfonyl)-metil]-formamida (740 mg, 2,22 mmol) en THF (50 ml) se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (0,41 ml, 4,44 mmol, 2 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a 0°C y se trató lentamente con 2,6-lutidina (1,55 ml, 13,32 mmol, 6 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se trató con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (80 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 5-[isociano-(tolueno-4-sulfonyl)-metil]-benzo[1,3]dioxol como un sólido blanco (200 mg, 29%).

### Etapa C

Una disolución de 5-[isociano-(tolueno-4-sulfonyl)-metil]-benzo[1,3]dioxol (40 mg, 0,127 mmol), 6-metil-piridin-2-carbaldehído (15,4 mg, 0,127 mmol, 1 equiv) y carbonato potásico (26 mg, 0,19 mmol, 1,5 equiv) en metanol (1 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se fraccionó entre agua (1 ml) y cloruro de metileno (1 ml). Los extractos orgánicos se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetona al 20% en hexano) proporcionando 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-5-il)-6-metil-piridina como un aceite incoloro (8 mg, 22%). [CLEM:  $t_r = 2,34$  min, M+H = 281,2].

### Ejemplo 16

Se preparó 4-[5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinolina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15. [CLEM:  $t_r = 1,78$  min, M+H = 288,2].

### Ejemplo 17

Se puede preparar 1-metil-6-[5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-1H-benzotriazol según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15.

### Ejemplo 18

Se puede preparar 2-metil-5-[5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-2H-benzotriazol según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15.

### Ejemplo 19

Se puede preparar 6-[5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinolina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15.

### Ejemplo 20

Se puede preparar 6-[5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinoxalina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15.

### Ejemplo 21

Se puede preparar 2-[5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-[1,5]naftiridina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15.

### Ejemplo 22

Se puede preparar {4-[5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-piridin-2-il}-fenil-amina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15.

65

## ES 2 323 421 T3

### Ejemplo 23

#### *Preparación de 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-oxazol-5-il)-6-metil-piridina*

##### 5 Etapa A

A una disolución agitada de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (69 g, 415 mmol) en dimetilformamida (500 ml) se añadió diimidazol-1-il-metanona (74 g, 457 mmol, 1,1 equiv) de una vez a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se trató con hidrógenocloruro de O,N-dimetil-hidroxilamina (43,7 g, 457 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más, se concentró a  $\frac{1}{4}$  de su volumen original, entonces se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso (5%, 1000 ml), se agitó durante 20 minutos, y después se extrajo con 2-metoxi-2-metil-propano (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se concentraron a vacío, y se destiló azeotrópicamente con tolueno dando el compuesto del título. El material bruto, metoximetilamida de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

##### Etapa B

A 2,6-dimetil-piridina a  $-60^{\circ}\text{C}$  (48,3 ml, 457 mmol, 1,1 equiv) se añadió lentamente n-butil-litio (183 ml, 2,5 M en hexano, 457 mmol, 1,1 equiv) durante 30 minutos. La disolución roja resultante se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora más, y después se trató con una disolución de metoximetilamida de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (~415 mmol) en THF (200 ml) durante 1 hora. La reacción se calentó lentamente a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas y después se vertió en hielo (1 kg). La capa líquida se decantó y después se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La recristalización en tolueno proporcionó 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (57 g, 54% en dos etapas).

##### Etapa C

A una disolución agitada de 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (2 g, 7,83 mmol) en ácido acético (15 ml) se le añadió lentamente una disolución de bromo (0,40 ml, 7,83 mmol, 1 equivalente) en ácido acético (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a vacío. El residuo se agitó en dietiléter (20 ml) y cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. Se retiró por filtración un sólido de color beige claro, proporcionando bromuro de 2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-bromo-2-oxo-etil)-6-metil-piridinio (3,0 g, 92%).

##### Etapa D

Una disolución de bromuro de 2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-bromo-2-oxo-etil)-6-metil-piridinio (150 mg, 0,36 mmol) y acetato potásico (70 mg, 0,72 mmol, 2 equiv) en dimetilformamida (2 ml) se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a vacío proporcionando éster 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(6-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etílico de ácido acético (80 mg, 71%).

##### Etapa E

Una disolución de éster 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(6-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etílico de ácido acético (80 mg, 0,26 mmol), acetato amónico (200 mg, 2,6 mmol, 10 equiv) en ácido acético (4 ml) se calentó hasta  $105^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a vacío, y la cromatografía de líquidos de alta presión en fase inversa (gradiente de 5-30% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso al 0,1%) proporcionó 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-oxazol-5-il)-6-metil-piridina (15,9 mg, 21%). [CLEM:  $t_r = 2,10$  min;  $M+H = 295,2$ ].

### Ejemplo 24

Se puede preparar 1-metil-6-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-1H-benzotriazol según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23.

### Ejemplo 25

Se puede preparar 2-metil-5-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-2H-benzotriazol según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23.



## ES 2 323 421 T3

### Ejemplo 26

Se puede preparar 6-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinolina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23.

5

### Ejemplo 27

Se puede preparar 6-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinoxalina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23.

10

### Ejemplo 28

Se puede preparar 2-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-[1,5]naftiridina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23.

15

### Ejemplo 29

Se puede preparar {4-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-piridin-2-il}-fenil-amina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23.

20

### Ejemplo 30

Se puede preparar 4-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinolina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23.

30

### Ejemplo 31

#### *Preparación de 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-2-ilamina*

Se calentó durante toda la noche a 80°C una disolución de bromuro de 2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-bromo-2-oxo-etil)-6-metil-piridinio (30 mg, 0,072 mmol), tiourea (7,5 mg, 0,094 mmol, 1,3 equiv) y carbonato potásico (0,11 mmol, 1,5 equiv) en etanol (1 ml). La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La cromatografía de líquidos de alta presión en fase inversa (gradiente de 5-30% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso al 0,1%) proporcionó 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-2-ilamina (15,6 mg, 70%). [EM: M+H = 312,0].

40

### Ejemplo 32

Se puede preparar 4-(3-metil-3H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 31.

45

### Ejemplo 33

Se puede preparar 4-(2-metil-2H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 31.

50

### Ejemplo 34

Se puede preparar 5-(6-metil-piridin-2-il)-4-quinolin-6-il-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 31.

55

### Ejemplo 35

Se puede preparar 5-(6-metil-piridin-2-il)-4-quinoxalin-6-il-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 31.

60

65

## ES 2 323 421 T3

### Ejemplo 36

Se puede preparar 5-(6-metil-piridin-2-il)-4-[1,5]naftiridin-2-il-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 31.

5

### Ejemplo 37

Se puede preparar {4-[2-amino-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-piridin-2-il}fenil-amina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 31.

10

### Ejemplo 38

Se puede preparar 5-(6-metil-piridin-2-il)-4-quinolin-4-il-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 31.

15

### Ejemplo 39

*Preparación de 4-(6-metil-piridin-2-il)-5-quinolin-6-il-tiazol-2-ilamina*

20

#### Etapa A

A una disolución de 6-metil-piridin-2-carbaldehído a  $-60^{\circ}\text{C}$  (25 g, 206 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (200 ml, 1,4 M en tetrahidrofurano/tolueno, 1,36 equiv) durante 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos y después se inactivó lentamente con cloruro de amonio acuoso saturado (75 ml). La fase líquida se decantó de los sólidos y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando 1-(6-metil-piridin-2-il)-etanol (28 g, 100%).

25

30

#### Etapa B

A una disolución de cloruro de oxalilo a  $-75^{\circ}\text{C}$  (20 ml, 225 mmol, 1,1 equiv) en cloruro de metileno (300 ml) se añadió lentamente una disolución de sulfóxido de dimetilo (32 ml, 2,2 equiv) en cloruro de metileno (400 ml) durante 1 hora. La disolución resultante se agitó a  $-75^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos, y después se trató lentamente con una disolución de 1-(6-metil-piridin-2-il)-etanol (28 g, 204 mmol, 1 equiv) en cloruro de metileno (600 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura y después se trató lentamente con trietilamina (140 ml, 1,02 mol, 5 equiv). La mezcla resultante se calentó hasta  $20^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, y después se inactivó con agua (500 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el material bruto. La cromatografía sobre gel de sílice (3:1 hexanos/acetato de etilo) dio 1-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (25,36 g, 92%).

35

40

#### Etapa C

A una disolución de 6-cloro-quinolina (2,08 g, 12,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió 1-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (2,0 g, 14,8 mmol, 1,1 equiv), acetato de paladio (0,055 g, 0,25 mmol, 0,02 equiv), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,197 g, 0,50 mmol, 0,04 equiv) y *tert*-butóxido potásico (3,76 g, 30,75 mmol, 2,2 equiv). La mezcla de reacción resultante se calentó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas, después se enfrió hasta  $20^{\circ}\text{C}$  y se trató lentamente con ácido acético (3 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y las aguas madre se concentraron a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (3:1 hexano/acetona) dio 1-(6-metil-piridin-2-il)-2-quinolin-6-il-etanona (2,52 g, 78%).

45

50

#### Etapa D

A una disolución agitada de 1-(6-metil-piridin-2-il)-2-quinolin-6-il-etanona (1,0 g, 3,81 mmol) en ácido acético (15 ml) se añadió lentamente una disolución de bromo (0,194 ml, 3,81 mmol, 1 equiv) en ácido acético (5 ml) durante 5 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y se añadieron sucesivamente diclorometano (10 ml) y éter (60 ml) al residuo. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas. El sólido se filtró y se secó a vacío, dando bromhidrato de 2-bromo-1-(6-metil-piridin-2-il)-2-quinolin-6-il-etanona (1,52 g, 95%).

55

60

#### Etapa E

Una disolución de bromhidrato de 2-bromo-1-(6-metil-piridin-2-il)-2-quinolin-6-il-etanona (24,5 mg, 0,072 mmol), tiourea (7,5 mg, 0,094 mmol, 1,3 equiv) y carbonato potásico (0,11 mmol, 1,5 equiv) en etanol (1 ml), se calentó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante toda la noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La cromatografía de líquidos de alta presión en fase inversa (gradiente de 5-30% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso al 0,1%) proporcionó 4-(6-metil-piridin-2-il)-5-quinolin-6-il-tiazol-2-ilamina.

65

## ES 2 323 421 T3

### Ejemplo 40

Se puede preparar 5-(3-metil-3H-benzotriazol-5-il)-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 39.

5

### Ejemplo 41

Se puede preparar 5-(2-metil-2H-benzotriazol-5-il)-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 39.

10

### Ejemplo 42

Se puede preparar 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 39.

15

### Ejemplo 43

Se puede preparar 4-(6-metil-piridin-2-il)-5-quinoxalin-6-il-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 39.

20

### Ejemplo 44

Se puede preparar 4-(6-metil-piridin-2-il)-5-[1,5]naftiridin-2-il-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 39.

25

### Ejemplo 45

Se puede preparar {4-[2-amino-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-piridin-2-il}-fenil-amina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 39.

30

35

### Ejemplo 46

Se puede preparar 4-(6-metil-piridin-2-il)-5-quinolin-4-il-tiazol-2-ilamina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 39.

40

### Ejemplo 47

45 *Preparación de 6-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina*

#### Etapa A

Una disolución de bromhidrato de 2-bromo-1-(6-metil-piridin-2-il)-2-quinolin-6-il-etanona (94 mg, 0,36 mmol) y acetato potásico (70 mg, 0,72 mmol, 2 equiv) en dimetilformamida (2 ml) se calentó hasta 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se trató con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentró a vacío proporcionando éster 2-(6-metil-piridin-2-il)-2-oxo-1-quinolin-6-il-etílico de ácido acético.

50

55

#### Etapa B

Una disolución de éster 2-(6-metil-piridin-2-il)-2-oxo-1-quinolin-6-il-etílico de ácido acético (83 mg, 0,26 mmol), acetato de amonio (200 mg, 2,6 mmol, 10 equiv) en ácido acético (4 ml) se calentó hasta 105°C durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a vacío y la cromatografía de líquidos de alta presión en fase inversa (gradiente de 5-30% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso al 0,1%) proporcionó 6-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina.

60

### Ejemplo 48

Se puede preparar 1-metil-6-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-1H-benzotriazol según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 47.

65

## ES 2 323 421 T3

### Ejemplo 49

Se puede preparar 2-metil-5-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-2H-benzotriazol según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 47.

5

### Ejemplo 50

Se puede preparar 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-oxazol-4-il)-6-metil-piridina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 47.

10

### Ejemplo 51

Se puede preparar 6-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinoxalina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 47.

15

### Ejemplo 52

Se puede preparar 2-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-[1,5]naftiridina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 47.

20

### Ejemplo 53

Se puede preparar {4-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-fenil-amina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 47.

25

### Ejemplo 54

Se puede preparar 4-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 47.

30

Los siguientes ejemplos 55-70 se pueden preparar según un procedimiento análogo al descrito en los Ejemplos 30 y 38, sustituyendo la tiourea por tioformamida (Ronald H. Rynbrandt, Edward E. Nishizawa, Doris P. Balogoyen, A. Rene Mendoza y Kathleen A. Annis. *J. Med. Chem.*, Vol 24, 1507-1510 (1981)).

35

### Ejemplo 55

1-metil-6-[4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-1H-benzotriazol

40

### Ejemplo 56

2-metil-5-[4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-2H-benzotriazol

45

### Ejemplo 57

2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-4-il)-6-metil-piridina

50

### Ejemplo 58

6-[4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-quinoxalina

55

### Ejemplo 59

2-[4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-[1,5]naftiridina

60

### Ejemplo 60

{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-piridin-2-il}-fenil-amina

65

## ES 2 323 421 T3

Ejemplo 61

4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-quinolina

5

Ejemplo 62

6-[4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-quinolina

10

Ejemplo 63

1-metil-6-[5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-1H-benzotriazol

15

Ejemplo 64

2-metil-5-[5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-2H-benzotriazol

20

Ejemplo 65

2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-5-il)-6-metil-piridina

25

Ejemplo 66

6-[5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-quinoxalina

30

Ejemplo 67

2-[5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-[1,5]naftiridina

35

Ejemplo 68

{4-[5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-piridin-2-il}-fenil-amina

40

Ejemplo 69

4-[5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-quinolina

45

Ejemplo 70

6-[5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-quinolina

50

Los siguientes ejemplos 71-86 se pueden preparar según un procedimiento análogo al descrito en los Ejemplos 31 y 39, sustituyendo la tiourea por tioacetamida (I. Moreno, I. Tellitu, R. SanMartin, D. Badfa, L.Carrillo y E. Domínguez, *Tetrahedron Letters*, Vol. 40, 5067-5070 (1999); Ronald H. Rynbrandt, Edward E. Nishizawa, Doris P. Balogoyen, A. Rene Mendoza y Kathleen A. Annis. *J. Med. Chem.*, Vol 24, 1507-1510 (1981)).

55

Ejemplo 71

1-metil-6-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-1H-benzotriazol

60

Ejemplo 72

2-metil-5-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-2H-benzotriazol

65

## ES 2 323 421 T3

Ejemplo 73

2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-tiazol-4-il)-6-metil-piridina

5

Ejemplo 74

6-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-quinoxalina

10

Ejemplo 75

2-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-[1,5]naftiridina

15

Ejemplo 76

{4-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-piridin-2-il}-fenil-amina

20

Ejemplo 77

4-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-quinolina

25

Ejemplo 78

6-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-5-il]-quinolina

30

Ejemplo 79

1-metil-6-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-1H-benzotriazol

35

Ejemplo 80

2-metil-5-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-2H-benzotriazol

40

Ejemplo 81

2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-tiazol-5-il)-6-metil-piridina

45

Ejemplo 82

6-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-quinoxalina

50

Ejemplo 83

2-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-[1,5]naftiridina

55

Ejemplo 84

{4-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-piridin-2-il}-fenil-amina

60

Ejemplo 85

4-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-quinolina

65

Ejemplo 86

6-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-quinolina.

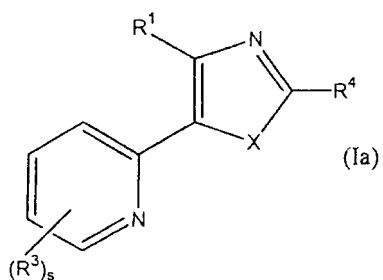
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)

5

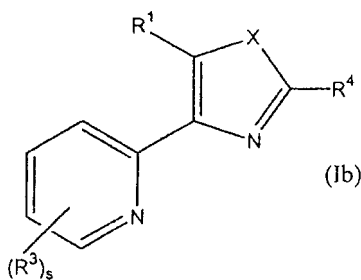
10

15



20

25



o una sal, hidrato, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

30

en las que:

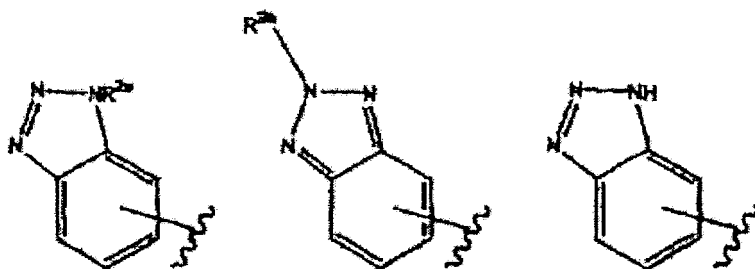
X es O;

35

R¹ se selecciona de

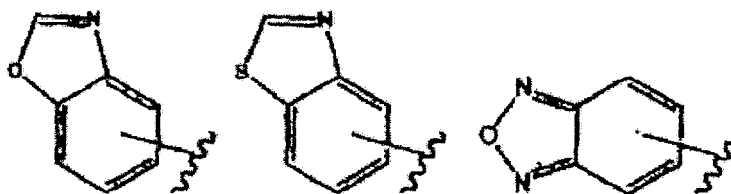
40

45



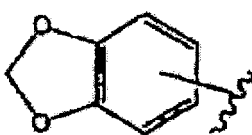
50

55

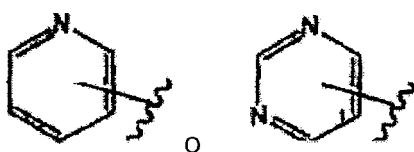


60

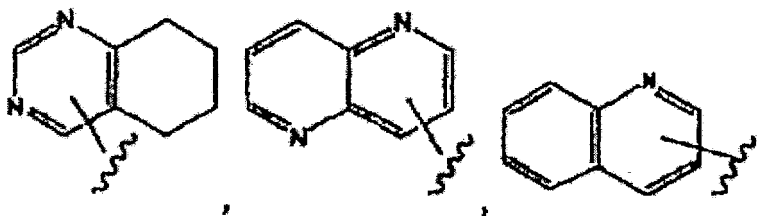
65



5

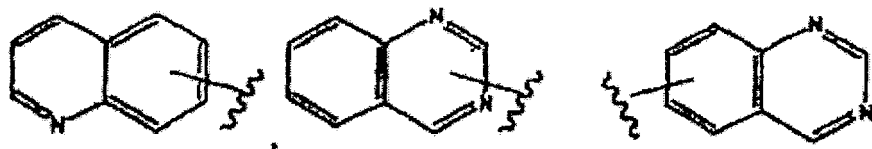


10



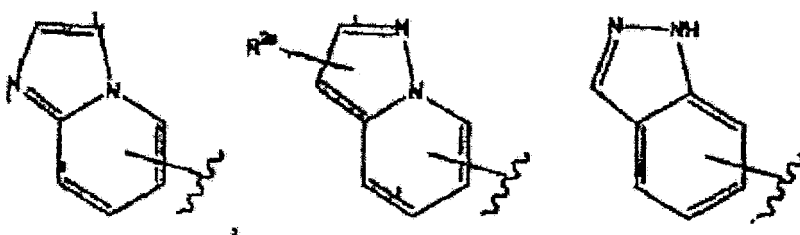
15

20



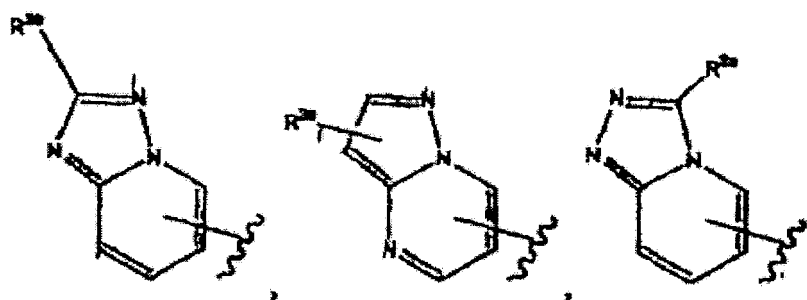
25

30



35

40

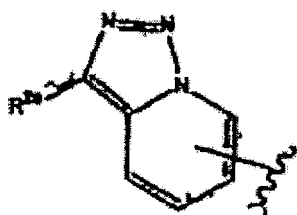


45

50

55

60



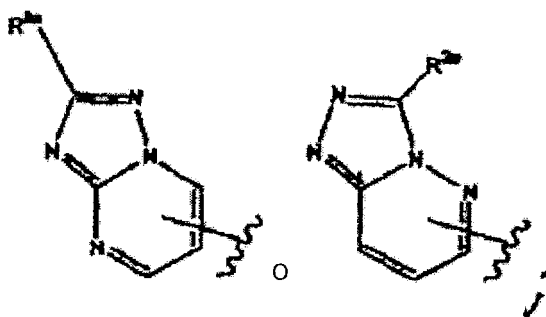
65



ES 2 323 421 T3

5

10



15

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

s es uno o dos;

20

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

25

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto de

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-metil-piridina

30

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-piridina

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-metoxi-piridina

35

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-trifluorometil-piridina

2-Metil-5-[4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-2H-benzotriazol

4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina

40

1-Metil-6-[4-(6-metil-piridin-2-il)oxazol-5-il]-1H-benzotriazol

6-(4-Piridin-2-il-oxazol-5-il)-quinoxalina

6-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinoxalina

6-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina

45

6-(4-piridina-2-il-oxazol-5-il)-quinolina

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-etil-piridina

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-oxazol-4-il)-6-propil-piridina

50

6-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-benzotriazol

2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-oxazol-5-il)-6-metil-piridina

4-[5-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinolina

55

1-Metil-6-[5-(6-metil-piridin-2-il)oxazol-4-il]-1H-benzotriazol

2-Metil-5-[5-(6-metil-piridin-2-il-oxazol-4-il)-2H-benzotriazol

60

6-[5-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinolina

6-[5-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinoxalina

2-[5-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-[1,5]naftiridina

65

{4-[5-(6-Metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-piridin-2-il}-fenilamina

2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-oxazol-5-il)-6-metil-piridina

## ES 2 323 421 T3

1-Metil-6-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-2H-benzotriazol

2-Metil-5-[2-metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-2H-benzotriazol

5 6-[2-Metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinolina

6-[2-Metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinoxalina

2-[2-Metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-[1,5]naftiridina

10

{4-[2-Metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-piridin-2-il}-fenilamina

4-[2-Metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-4-il]-quinolina

15

6-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina

1-Metil-6-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-1H-benzotriazol

2-Metil-5-[2-metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-2H-benzotriazol

20

2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-oxazol-4-il)-6-metil-piridina

6-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinoxalina

25

2-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-[1,5]naftiridina

{4-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-piridin-2-il}-fenilamina

4-[2-Metil-4-(6-metil-piridin-2-il)-oxazol-5-il]-quinolina

30

o una sal, hidrato, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 para la fabricación de fármacos para prevenir o tratar un estado de enfermedad relacionado con TGF en un animal o ser humano.

40 5. Un uso de la reivindicación 4, en el que dicho estado de enfermedad relacionado con TGF se selecciona del grupo constituido por cáncer, glomerulonefritis, nefropatía diabética, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, hiperplasia y restenosis de la íntima, esclerodermia, y cicatrices dérmicas.

45

50

55

60

65