

PETITORIO

Industria y Comercio
UNIVERSIDAD NACIONAL



01 24184

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01024184 00000000

Folios: 45

Fecha (AMD): 2001-03-27 14:56:22

Trámite : 002 PATENTES D : REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Remite: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

Dirección: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A. ✓

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A. ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Teléfono: 2857460

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Laramie Mary GASTER-John David HARLING ✓

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio Harlow, Essex, Inglaterra ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤ Título (54)

COMPUESTOS ✓

⑥ Clasificación Internacional (51)

A61K 31/435, 31/41

⑦ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

INGLATERRA

(32) Fecha

Marzo 27, 2000 ✓

(31) Número de Solicitud

GB 0007405.4

Fuente : Convención de París.

⑧ Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

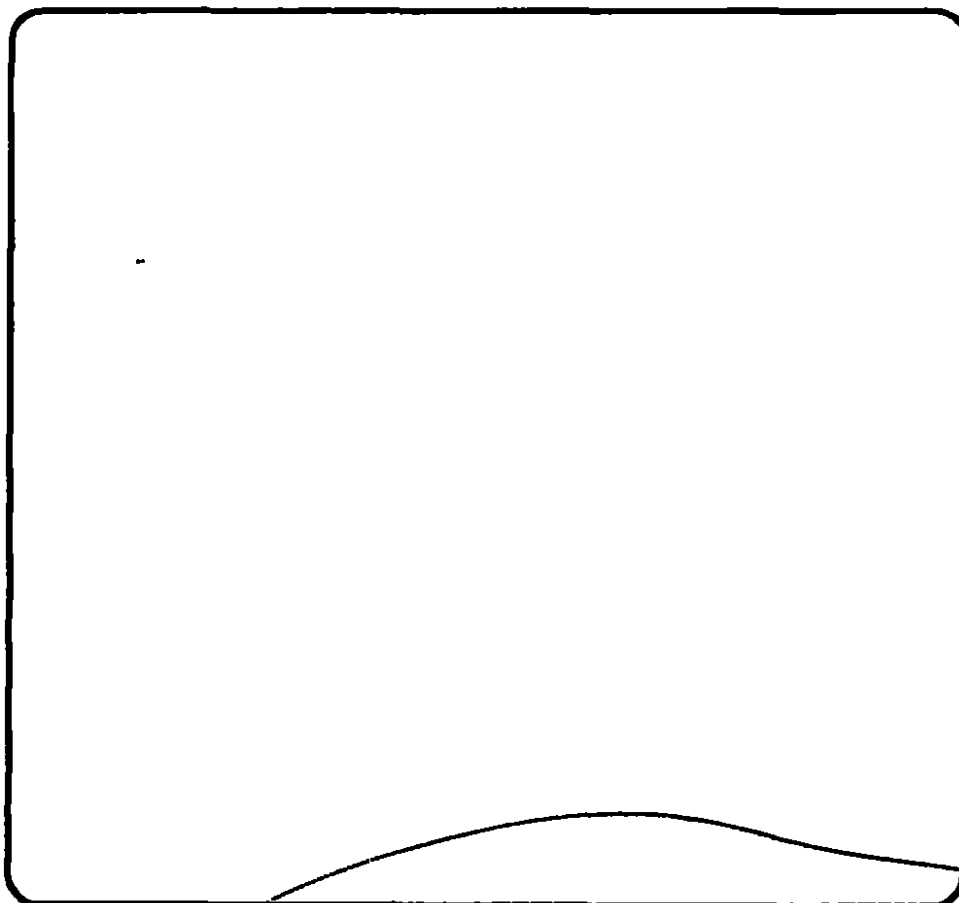
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

10

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.479
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17'017.671 Bcá T.P. 2978

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01024184 00000000

Folios: 45

Fecha (UND): 2001-03-27 14:56:22

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Transaccion: PAGO AUTOMATICO DE DEBITOS PRE-EXISTENTES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 19,567
FECHA : MARZO 26 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544134	26/03/2001	1,826,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



U

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 19,570
FECHA : MARZO 26 DE 2001

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 01024104 00000000 Folios: 45
Fecha (GMD): 2001-03-27 14:56:22
Tramite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Unidad: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-C0110-6	2544134	26/03/2001	1,826,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

COMPUESTOS

Esta invención se refiere a triarilimidazoles sustituidos con pirídilo que son inhibidores de la trayectoria de señales del factor de crecimiento transformante ("TGF")- β , en particular, la fosforilación de smad2 y smad3 por el tipo I de TGF- β o receptor de quinasa de tipo activina ("ALK")-5, métodos para su preparación y su uso en medicina, específicamente en el tratamiento y la prevención de un estado de enfermedad mediado por esta trayectoria.

El TGF- β 1 es el miembro prototípico de un grupo de citocina que incluyen las TGF- β s, activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas de los huesos y sustancia inhibidora Múleriana, que señalan a través de un grupo de receptores únicos de serina/treonina-quinasa de transmembrana. Estos receptores se pueden dividir en dos clases, el tipo I o receptores de quinasa de tipo activina (ALK) y receptores de tipo II. Los receptores de ALK se distinguen de los receptores de tipo II en que los receptores de ALK (a) carecen de la cola intracélulas abundante en serina/treonina, (b) poseen dominios de serina/treonina-quinasa que son muy homólogos entre los receptores de tipo I y (c) comparten un motivo de secuencia común denominado dominio GS, que consiste en una zona abundante en residuos de glicina y serina. El dominio GS está en el extremo terminal amino del dominio de quinasa intracelular y es crítico para la activación del receptor de tipo II. Diversos estudios han mostrado que la señalización de TGF- β requiere receptores tanto de ALK como de tipo II. Específicamente, el receptor de tipo II fosforila el dominio GS del receptor de tipo I para TGF- β , ALK5 en presencia de TGF- β . La ALK5, a su vez, fosforila las proteínas citoplásmicas smad2 y smad3 en dos serinas carboxi-terminales. Las proteínas smad fosforiladas se translocan en el núcleo y genes activados que contribuyen a la producción de matriz extracelular. Por lo tanto,

los compuestos preferidos de esta invención son selectivos en cuanto que inhiben el receptor de tipo I y, por lo tanto, la producción de matriz.

La activación del eje de TGF- β 1 y la expansión de la matriz extracelular son contribuyentes tempranos y persistentes al desarrollo y progreso de la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular. Border W.A., Noble N.A., *N. Engl. J. Med.*, 10 de Noviembre de 1994; 331 (19): 1286-92. Adicionalmente, el TGF- β 1 desempeña una función en la formación de fibronectina e inhibidor-1 activador de plasminógeno, componentes de depósitos escleróticos, a través de la acción de la fosforilación de smad3 por el receptor de TGF- β 1 ALK5. Zhang Y., Geng X.H., Derynck R., *Nature*, 27 de Agosto de 1998; 394 (6696): 909-13; Usui T., Takase M., Kaji Y., Suzuki K., Ishida K., Tsuru T., Miyata K., Kawabata M., Yamashita H., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Octubre de 1998; 39 (11): 1981-9.

La fibrosis progresiva en el riñón y el sistema cardiovascular es una causa principal de padecimiento y muerte y un contribuyente importante al coste de la atención sanitaria. El TGF- β 1 ha estado implicado en muchos trastornos fibróticos renales. Border W.A., Noble N.A., *N. Engl. J. Med.*, 10 de Noviembre de 1994; 331 (19):1286-92. El TGF- β 1 es elevado en la glomerulonefritis aguda y crónica, Yoshio-ka K., Takemura T., Murakami K., Okada M., Hino S., Miyamoto H., Maki S., *Lab. Invest.*, Febrero de 1993; 68 (2):154-63, nefropatía diabética, Yamamoto, T., Nakamura, T., Noble, N.A., Ruoslahti, E., Border, W.A., (1993) *PNAS* 90: 1814-1818, rechazo de aloinjertos, nefropatía de HIV y nefropatía inducida por angiotensina, Border W.A., Noble N.A., *N. Engl. J. Med.*, 10 de Noviembre de 1994; 331 (19):1286-92. En estas enfermedades, los niveles de expresión de TGF- β 1 coinciden con la producción de matriz extracelular. Tres

líneas de evidencia sugieren una relación causal entre TGF- β 1 y la producción de matriz. En primer lugar, los glomérulos normales, células mesangiales y células o renales se puede inducir que produzcan proteína de matriz extracelular e inhiban la actividad de proteasa por TGF- β 1 exógeno in vitro. En segundo lugar, la neutralización de anticuerpos frente a TGF- β 1 puede evitar la acumulación de matriz extracelular en ratas nefróticas. En tercer lugar, los ratones transgénicos de TGF- β 1 o la transfección in vivo del gen TGF- β 1 en riñones de ratas normales dio lugar al rápido desarrollo de la glomeruloesclerosis. Kopp J.B., Factor V.M., Mozes M., Nagy P., Sanderson N., Bottinger E.P., Klotman P.E., Thorgeirsson S.S., *Lab Invest*, Junio de 1996; 74 (6):991-1003. Por tanto, la inhibición de la actividad de TGF- β 1 es indicada como una intervención terapéutica en la enfermedad renal crónica.

El TGF- β 1 y sus receptores están aumentados en los vasos sanguíneos heridos y están indicados en la formación neointima después de una angioplastia con sonda-balón, Saltis J., Agrotis A., Bobik A., *Clin Exp Pharmacol Physiol*, marzo de 1996; 23(3):193-200. Además, el TGF- β 1 es un potente estimulador de la migración de células musculares lisas ("SMC") in vitro y la migración de SMC en la pared arterial es un factor contribuyente en la patogénesis de la aterosclerosis y restenosis. Además de ello, en análisis multivariados de los productos de células endoteliales frente al colesterol total, el receptor de TGF- β , ALK5, se correlaciona con el colesterol total ($P < 0,001$) Blann A.D., Wang J.M., Wilson P.B., Kumar S., *Atherosclerosis*, febrero de 1996; 120(1-2):221-6. Además de ello, las SMC derivadas de lesiones ateroscleróticas humanas tienen una relación aumentada de ALK/receptor de tipo 2 de TGF- β . Como el TGF- β 1 está sobre-expresado en las lesiones vasculares

fibroproliferativas, se permitiría que las células recepto-
ras-variantes crecieran de una forma lenta pero descontro-
lada, mientras se sobre-producirían componentes de matriz
extracelulares, McCaffrey T.A., Consigli S., Du B., Falcone
5 D.J., Sanborn T.A., Spokojny A.M., Bush H.L., Jr., *J Clin*
Invest, Dec. 1995; 96(6):2667-75. El TGF- β 1 fue inmunoloca-
lizado a macrófagos no espumosos en lesiones ateroscleróti-
cas en las que se produce una síntesis de matriz activa,
sugiriendo que los macrófagos no espumosos pueden partici-
10 par en la modulación de la expresión génica de la matriz en
la remodelación aterosclerótica a través de un mecanismo
dependiente de TGF- β . Por lo tanto, la inhibición de la ac-
ción de TGF- β 1 sobre ALK5 está indicada también en la ate-
rosclerosis y la restenosis.

15 El TGF- β está también indicado en la reparación de he-
ridas. Los anticuerpos neutralizantes de TGF- β 1 han sido
usados en un cierto número de modelos para ilustrar que la
inhibición de la señalización de TGF- β 1 es ventajosa en la
función restauradora después de una herida limitando la ex-
20 cesiva formación de cicatrices durante el procedimiento de
curación. Por ejemplo, los anticuerpos neutralizantes res-
pecto a TGF- β 1 y TGF- β 2 redujeron la formación de cicatriz
y mejoraron la citoarquitectura de la neodermis reduciendo
el número de monocitos y macrófagos, así como disminuyendo
25 la fibronectina dérmica y el depósito de colágeno en ratas
Shah M, *J.Cell.Sci.*, 1995, 108:985-1002. Además de ello,
los anticuerpos de TGF- β mejoran también la curación de he-
ridas de la córnea en conejos Moller-Pedersen T, *Curr.Eye*
Res., 1998, 17:736-747 y aceleran la curación de heridas de
30 úlceras gástricas en ratas. Ernst H, *Gut*, 1996, 39:172-175.
Estos datos sugieren fuertemente que la limitación de la
actividad de TGF- β sería ventajosa en muchos tejidos y su-
gieren que cualquier enfermedad con elevación crónica de

9

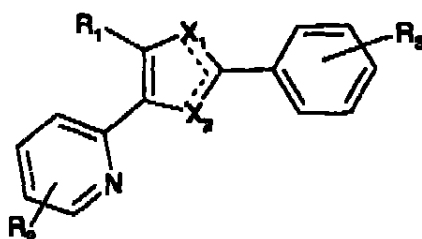
TGF- β podría aprovechar la inhibición de las trayectorias de señalización de smad2 y smad3. El TGF- β está implicado también en adhesiones peritoneales Saed G.M., Zhang W., Chegini N., Holmdahl L., and Diamond MP., *Wound Repair Re-*
5 *generation*, noviembre-diciembre 1999, 7(6):504-510. Por lo tanto, los inhibidores de ALK5 serían ventajosos para prevenir las adhesiones fibróticas peritoneales y subdérmicas a continuación de procedimientos quirúrgicos.

Los anticuerpos de TGF- β 1 evitan el crecimiento de tu-
10 moren renales trasplantados en ratones con sistema inmunológico suprimido a través de lo que se cree que es un mecanismo anti-angiogénico Ananth S, Knebelmann B, Gruning W, Dhanabal M, Walz G, Stillman I, Sukhatme V, *Journal Of The American Society Of Nephrology Abstracts*, 1998, 9:433A (Re-
15 sumen). Aunque el tumor en sí no es responsable del TGF- β , el tejido circundante es responsable y sirve de apoyo al crecimiento tumoral por la neovascularización del tumor que segrega TGF- β . Por tanto, el antagonismo de la trayectoria de TGF- β evitaría el crecimiento por metástasis y reduciría
20 la carga del cáncer.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que una clase de triarilimidazoles sustituidos con 2-piridilo de
Fórmula (I) actúa como inhibidores no péptidos potentes y selectivos de quinasa-ALK5 y, por lo tanto, tiene utilidad
25 en el tratamiento y prevención de diversos estados de enfermedad mediados por mecanismos de quinasa-ALK5 tales como enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad del riñón, fallo cardíaco congestivo, úlceras, trastornos oculares, he-
30 ridas de la córnea, nefropatía diabética, función neurológica defectuosa, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adhesión peritoneal y sub-dérmica, cualquier enfermedad en la que la fibrosis sea un componente principal incluidas,

pero sin estar limitadas a ellas, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática,, metástasis de cáncer y restenosis.

Según la invención, se proporcionar un compuesto de Formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que R₁ es naftilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-Ph, -S-(CH₂)_n-Ph, ciano, fenilo y CO₂R en donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y n es 0, 1, 2 ó 3; o R₁ es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros, en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos, independientemente seleccionados entre N, O y S;

R₂ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, NH(CH₂)_n-Ph, NH-alquilo C₁₋₆, halo o alcoxi;

R₃ es COOH, tetrazol, CN, NO₂, OH, -S-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, SONH₂, CHO, CH₂OH, (CH₂)_nNH₂, CONHOR', O(CH₂)_nCO₂R', O(CH₂)_nCONHR', CONHR', (CH₂)_nCO₂R' o (CH₂)_nCONHR' en donde R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y n es 0, 1, 2 ó 3; y

uno de X₁ y X₂ es N o CR'' y el otro es NR'' o CHR'' en donde R'' es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; o cuando de X₁ y X₂ es N o CR'' entonces el otro puede ser S u O;

con la condición de que el compuesto no es uno en el

que R_1 sea naftilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , -O-(CH₂)_n-Ph, -S-(CH₂)_n-Ph, ciano, fenilo y CO₂R en donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n es 0, 1, 2 ó 3; o R_1 es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos, independientemente seleccionados entre N, O y S;

10 y R_2 es H, NH(CH₂)_n-Ph o NH-alquilo C_{1-6} ;

y R_3 es CO₂H, CONH₂, CN, NO₂, alquiltio C_{1-6} , SO₂-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SONH₂, CONHOH, NH₂, CHO, CH₂OH, CH₂NH₂ o CO₂R en donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el
15 enlace doble indicado por las líneas de puntos en la Fórmula (I) representa las posibles formas anular tautómeras de los compuestos que caen dentro del alcance de esta invención. Debe entenderse que cuando X_1 o X_2 son carbono, entonces el enlace doble podría ser al átomo de carbono o al
20 heteroátomo. Cuando X_1 y X_2 son los dos carbono, entonces el enlace doble podría ser a X_1 o X_2 . Cuando X_1 y X_2 son los dos heteroátomos, entonces el enlace doble es al heteroátomo sin sustituir.

Preferentemente, R_1 es naftilo o fenilo opcionalmente
25 sustituido. Más preferentemente, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} y fenilo; o R_1 es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros, en donde dicho
30 anillo cíclico contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, por ejemplo, R_1 representa benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobzeno[1,4]dioximilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, benzo[,1,2,5]tiadiazolilo, quinoxalinilo o dihidrobzenofuranilo.
35

Preferentemente, R_2 está colocado en orto respecto al átomo de nitrógeno del anillo de piridilo.

Preferentemente, R_3 es CO_2H , CONH_2 , CONHOH , CH_2OH , CN o tetrazol.

5 Preferentemente, uno de X_1 y X_2 es N o CR' y el otro es NR' o CHR' en donde R' es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , con la condición de que al menos uno de X_1 y X_2 es N o NR' ; o uno de X_1 y X_2 es N y el otro es O . Más preferentemente, uno de X_1 y X_2 es N y el otro es NR' .

10 Preferentemente, cada R' es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula (I) tienen preferentemente un peso molecular de menos de 800.

Los compuestos particulares según la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero sin estar limitadas a ellas, sales con ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, sulfatos, fosfato, difosfato, hidrobromuro y

20 nitrato o sales con un ácido orgánico tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, palmitato, salicilato y estearato.

Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser

25 cristalizados o recristalizados en disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En tales casos, se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos que incluyen los hidratos así como los compuestos que contienen cantidades variables

30 de agua que puedan ser producidos mediante procedimientos tales como liofilización.

Algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en la forma de isómeros ópticos, por ejemplo, diastereoisómeros y mezclas de isómeros en todas las relaciones,

35 por ejemplo, mezclas racémicas. La invención incluye la to-

talidad de tales formas, en particular las formas isómeras puras. Las diferentes formas isómeras pueden ser separadas o resueltas unas de otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede ser obtenido por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

Como los compuestos de Fórmula (I) están destinados a ser usados en composiciones farmacéuticas, se comprenderá fácilmente que se proporcionan preferentemente cada uno en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferentemente al menos 85%, especialmente al menos 98% pura (% son sobre un peso para una base en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos pueden ser usadas para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, más adecuadamente al menos 5% y preferentemente de 10 a 59% de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "alquilo C_{1-6} ", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, ya sea en sí misma o como parte de un grupo mayor, por ejemplo, alcoxi C_{1-6} , significa un radical de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada al mismo, incluyen sin limitación metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo.

Los grupos haloalquilo C_{1-6} pueden contener uno o más átomos de halógenos, un grupo haloalquilo C_{1-6} particular que puede ser mencionado es CF_3 .

Los términos "halo" o "halógeno" se usan de forma intercambiable en la presente memoria descriptiva para indicar radicales derivados de los elementos cloro, flúor, yodo y bromo.

El término "cicloalquilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa radicales cíclicos,

preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono, que incluyen sin limitación ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa anillo(s) aromático(s) sustituido(s) o sin sustituir de 5 a 14 miembros que pueden incluir sistemas di- o tri-cíclicos que incluyen sin limitación fenilo naftilo.

La expresión "inhibidor de ALK5" se usa en la presente memoria descriptiva para indicar un compuesto, distinto de smad6 inhibidores, por ejemplo, smad6 y smad7, que inhiben selectivamente el receptor de ALK5 preferentemente sobre p38 o receptores de tipo II.

La expresión "estado de enfermedad mediado por ALK5" se usa en la presente memoria descriptiva para indicar cualquier estado de enfermedad que esté mediado (o modulado) por ALK5, por ejemplo, una enfermedad que esté modulada por la inhibición de la fosforilación de smad 2/3 en la trayectoria de señalización de TGF- β .

El término "úlceras" tal como se usa en la presente memoria descriptiva incluye, pero sin limitación, úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas y úlceras duodenales.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos reconocidos en la técnica a partir de materiales de partida conocidos o disponibles en el comercio. Si los materiales de partida no están disponibles a partir de una fuente comercial, su síntesis se describe en la presente memoria descriptiva, o pueden ser preparados por procedimientos conocidos en la técnica.

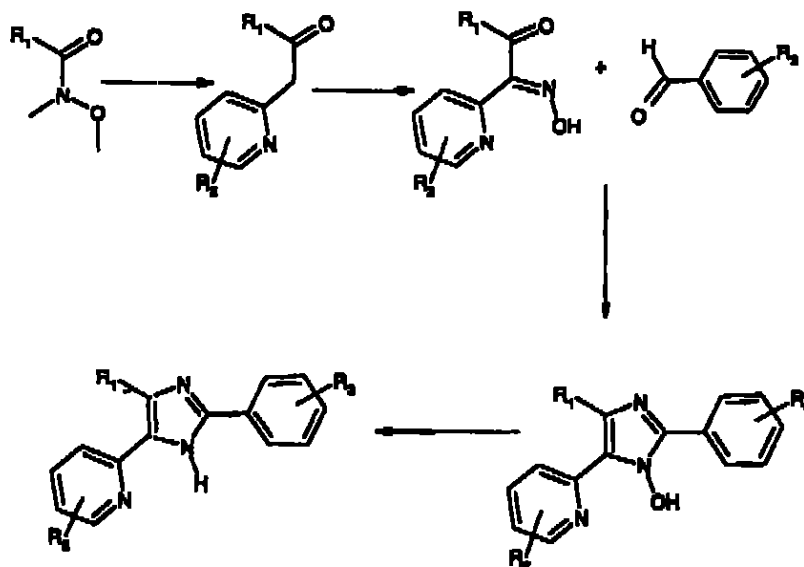
Específicamente, los compuestos de Fórmula (I) en la que uno de X_1 y X_2 es N y el otro es NH se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 1 para los compuestos en los que X_1 es N y X_2 es NH. Usando el método detallado en el documento US 3.940.486, una N-metoxi-N-metilaril-amida es

alquilada con el anión generado a partir de una 2(6)-metilpiridina para proporcionar una cetona. La cetona es tratada con nitrito de sodio para formar la oxima que es condensada con un aldehído y NH_4OAc para proporcionar un

5 hidroxí-imidazol. El hidroxí-imidazol puede ser seguidamente reducido con trifenilfosfito mediante el método descrito en el documento US 5.656.644 para proporcionar el correspondiente imidazol. Los hidroxí-imidazoles usados como intermediarios en esta reacción son también nuevos y como tales

10 forman parte de la presente invención.

Esquema 1

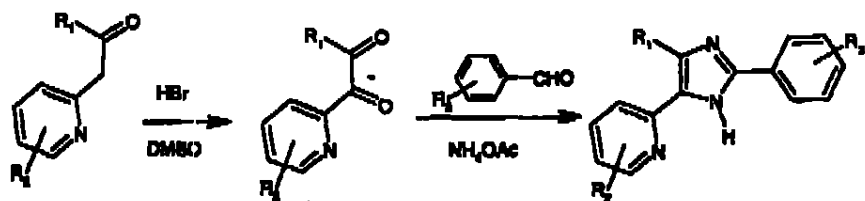


Alternativamente, la cetona puede ser oxidada a una

15 dicetona con HBr en DMSO . Esta dicetona puede ser seguidamente condensada con un benzaldehído adecuadamente sustituido y acetato de amonio para proporcionar el imidazol según el método indicado en el documento WO 98/56788 y como se ilustra en el Esquema 2 para compuestos en los que X_1 es

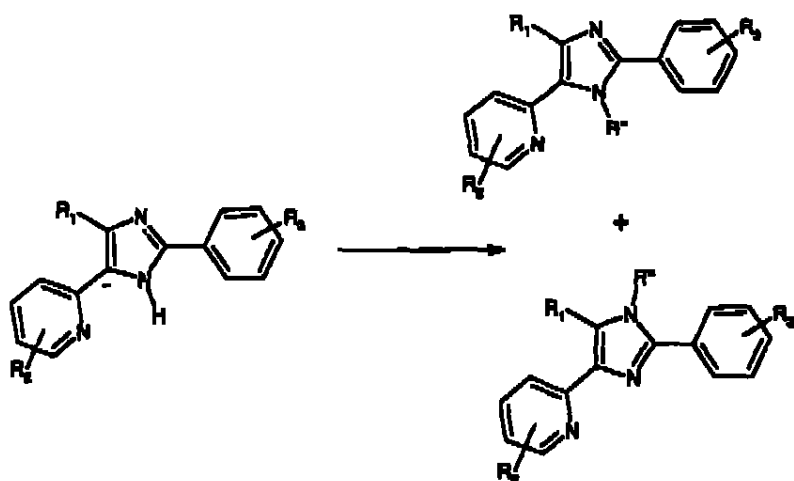
20 N y X_2 es NH .

Esquema 2



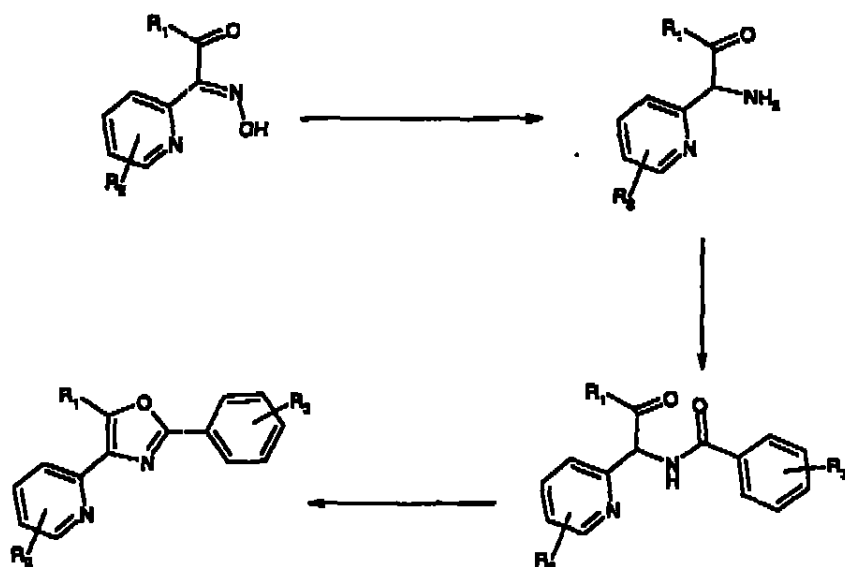
La alquilación no selectiva del nitrógeno del imidazol
(usando uno de los procedimientos indicados en la publica-
ción de N. J. Liverton et al; *J. Med. Chem.*, 1999, 42,
5 2180-2190) con un compuesto de Fórmula L-R'' en la que L es
un grupo lábil, por ejemplo, halo, sulfonato o trifl to,
producirá los dos isómeros de los compuestos en los que uno
de X₁ o X₂ es NR'', en donde R'' es alquilo C₁₋₆, o cicloal-
quilo C₃₋₇, como se ilustra en el Esquema 3, y los isómeros
10 pueden ser separados por métodos cromatográficos.

Esquema 3



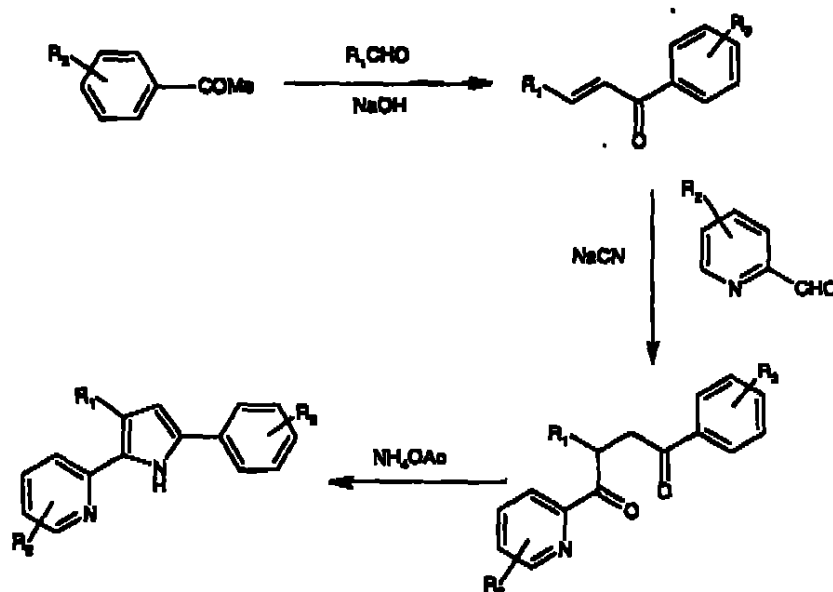
Los compuestos de Fórmula (I) en la que uno de X₁ y X₂
15 es N y el otro es O pueden ser preparados según el Esquema
4. La oximino-cetona puede ser reducida a través de hidró-
geno catalítico para producir la amino-cetona que se puede
hacer reaccionar adicionalmente con un compuesto de cloruro
de benzoilo apropiadamente sustituido. La reacción del pro-
ducto de amida con cloruro de tionilo proporciona el pro-
ducto de oxazol.
20

Esquema 4



Los compuestos de Fórmula (I) en la que uno de X₁ y X₂ es CH o CHR' se pueden preparar según el Esquema 5. Una cetofenona adecuadamente sustituida y un benzaldehído son condensados bajo condiciones básicas para proporcionar el producto aldólico de enona. Esta enona se hace reaccionar seguidamente con un piridino-2-carboxaldehído bajo catálisis con cianuro de sodio para proporcionar la 1,4-dicetona que es condensada con acetato de amonio para proporcionar el pirrol.

Esquema 5



5 Durante la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) puede ser protegidos los grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, por ejemplo, los grupos hidroxí, carboxi y amino. Una explicación completa de las formas en que los diversos grupos funcionales lábiles pueden ser protegidos y los métodos para escindir los derivados protegidos resultantes se proporciona, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (Wiley-Interscience, New York, 2nd edition, 1991).

15 Detalles adicionales para la preparación de compuestos de Fórmula (I) se encuentran en los ejemplos.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser preparados aisladamente o como conjuntos de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos y, más preferentemente, 10 a 100 compuestos de Fórmula (I). Los conjuntos de compuestos de Fórmula (I) pueden ser preparados mediante una aproximación combinada de "división y mezcla" o por una síntesis paralela múltiple usando una química en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos

conocidos por los expertos en la técnica .

Por tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un conjunto de compuestos que comprenda al menos 2 compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de ALK5 en mamíferos.

Los estados de enfermedad mediados por ALK5 incluyen, pero sin limitación, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad del riñón, fallo cardíaco congestivo, úlceras, trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, función neurológica defectuosa, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adhesión peritoneal y subdérmica, cualquier enfermedad en la que la fibrosis sea un componente principal incluidas, pero sin limitación, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, metástasis de cáncer y restenosis.

Mediante el término "tratamiento" se quiere indicar una terapia profiláctica o terapéutica.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para inhibir la trayectoria de señales de TGF- β en mamíferos, por ejemplo, inhibiendo la fosforilación de smad2 o smad3 mediante el receptor de quinasa-ALK5 de tipo I o de tipo activina.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para inhibir la formación de matriz en mamíferos inhibiendo la trayectoria de señalización de TGF- β , por ejemplo, inhibiendo la fosforilación de smad2 y smad3 mediante el receptor de quinasa-ALK5 de tipo I o de tipo activina.

Los compuestos farmacéuticamente eficaces de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos o diluyentes farmacéuticos estándar según procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden incluir mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes en la medida apropiada para la preparación deseada.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser formuladas para una administración por cualquier vía, e incluyen las que están en una forma adaptada para una administración oral, tópica o parenteral a mamíferos, incluidos los seres humanos.

Las composiciones pueden ser formuladas para una administración por cualquier vía. Las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden estar presentes, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o lociones, ungüentos oculares y gotas para los ojos u oídos, vendas impregnadas y aerosoles o pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas.

Las formulaciones pueden contener también vehículos convencionales compatibles tales como bases para cremas o ungüentos y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes desde aproximadamente 1%

hasta aproximadamente 98% de la formulación. Más habitualmente, formarán hasta aproximadamente un 80% de la formulación.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; materiales de carga, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como lauril-sulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar revestidos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos o aceitosos, o pueden ser preparadas en forma de un producto seco para una reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspensores, por ejemplo, sorbitol, metil-celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir grasas comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromáticos o colorantes convencionales.

Los supositorios contendrán bases convencionales para supositorios, por ejemplo, manteca de cacao u otro glicérido.

Para una administración parenter l, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, siendo preferida el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede estar en suspensión o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto pueda ser disuelto en agua para inyección y ser filtrado y esterilizado antes de introducir en un vial o ampolla adecuados y sellar.

10 Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo agentes tales como un anestésico local, un conservante y agentes tamponantes. Para aumentar la estabilidad, la composición puede ser congelada antes de ser introducida en el vial y el agua puede ser separada bajo vacío. El polvo lio-
15 filizado seco es seguidamente sellado en el vial y se puede suministrar un vial acompañante de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera con la excepción de que el compuesto se pone en suspensión
20 en el vehículo en lugar de ser disuelto y la esterilización no puede ser realizada por filtración. El compuesto pueda ser esterilizado mediante exposición a óxido de etileno antes de poner en suspensión en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en
25 la composición para facilitar una distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden contener de 0,1% en peso, preferentemente 10-60% en peso del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composicio-
30 nes comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferentemente 5-500 mg del ingrediente activo. La dosificación que se emplea para un tratamiento a un ser humano adulto variará preferentemente en el intervalo de 100 a 3.000 mg por día, por ejemplo, 1.500 mg por día, depen-
35 diendo de la vía y la frecuencia de administración. Tal do-

sificación corresponde a 1,5 hasta 50 mg/kg por día. Adecuadamente, la dosificación es de 5 a 20 mg/kg por día.

Debe reconocerse por un experto en la técnica que la cantidad óptima y el distanciamiento de las dosificaciones individuales de un compuesto de Fórmula (I) se determinarán por la naturaleza y el alcance de el estado que esté siendo tratado, la forma, vía y sitio de administración y el mamífero particular que esté siendo tratado, y que tales aspectos óptimos pueden ser determinados mediante técnicas convencionales. Debe apreciarse también por un experto en la técnica que el transcurso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis del compuesto de Fórmula (I) proporcionadas por día para un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica usando el transcurso convencional de ensayos para la determinación del tratamiento.

No están indicados efectos toxicológicos cuando se administra un compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de dosificación anteriormente mencionado.

Todas las publicaciones, incluidas sin limitación las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada a ser incorporada como referencia a la presente memoria descriptiva como si se expusieran en su totalidad.

Los siguientes ejemplos no están concebidos como meramente ilustrativos ni como una limitación del alcance de la invención en modo alguno. En los ejemplos, los espectros de masas se realizaron con un instrumento Hitachi Perkin-Elmer RMU-6E con una técnica de ionización química (CI) o un instrumento Mircomass Plarform II con una técnica de ionización por electropulverización (ES).

35 EJEMPLOS

24

Ejemplo 1: 4-(4-Benz [1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(4-hidroxifenil)-5-piridin-2-ilimidazol-1-ol usando el procedimiento de la patente de EE.UU. 5.656.644 (Ejemplo 1) para preparar 2-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1H-imidazol. ¹H NMR (250 MHz; CD₃OD) δ: 5,92 (2H, s), 6,83 - 6,98 (5H, m), 7,35 - 7,45 (2H, m), 7,74 - 7,82 (3H, m), 8,59 (1H, d): m/z [ESMS]: 358,1 (M+H⁺).

Ejemplo 2: 4-(4-Benz[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-N-metil-benzamida

Se puso en suspensión hidrocloreuro de 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)benzoilo (100 mg; 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se trató con una solución de metilamina en agua (40% p/v; ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El compuesto del título (55 mg; 60%) se obtuvo en forma de un polvo marrón por filtración, lavando con agua y secando a 40°C bajo presión reducida. ¹H NMR (250 MHz; CD₃OD) δ: 2,84 (3H, s), 5,89 (2H, s), 6,76 (1H, d), 6,85 - 7,80 (5H, m), 7,82 (2H, d), 8,00 (2H, d), 8,49 (1H, br); m/z (ESMS): 399 (M+H⁺).

Ejemplo 3: 4-(4-Benz[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-N-metoxi-benzamida

Se puso en suspensión hidrocloreuro de 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)benzoilo (100 mg; 0,23 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió hidrocloreuro de N,O-dimetil-hidroxilamina (38 mg, 0,45 mmol) y seguidamente trietilamina (0,16 ml; 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se dividió en partes entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera

saturada, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El compuesto del título (4 mg; 4%) se obtuvo por cromatografía líquida de alta resolución. ^1H NMR (250 MHz; CD_3OD) δ : 3,74 (3H, s), 6,00 (2H, s), 6,94 (1H, d), 7,04 - 7,08 (2H, m), 7,50 - 7,70 (2H, m), 7,85 (2H, d), 8,00 - 8,20 (3H, m), 8,59 (1H, d); m/z (ESMS): 415,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 4: 2-{4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-imidazol-5-il}-piridina

Preparado según el método del Ejemplo 1 a partir de 2-{4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]imidazol-1-ol (19%). ^1H NMR (250 MHz; CD_3OD) δ : 6,03 (2H, s), 6,96 - 7,12 (3H, m), 7,59 - 7,74 (2H, m), 8,10 - 8,25 (5H, m), 8,61 - 8,63 (1H, m); m/z [ESMS]: 382,0 [$\text{M}+\text{H}-\text{N}_2$] $^+$.

Ejemplo 5: Ácido [4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-acético

Se disolvió 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-fenol (357 mg; 1 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) bajo argón y se trató por partes con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite; 60 mg; 1,5 mol). Cuando cesó la efervescencia, se añadió bromoacetonitrilo (178,5 mg; 103,5 μl ; 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el nitrilo se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera saturada, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía a través de SiO_2 , eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo 60-80° (gradiente de acetato de etilo 50 $\rightarrow$ 100%) para proporcionar [4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-acetonitrilo (120 mg; 30%). Este nitrilo (120 mg; 0,31 mmol) fue tratado con etanol (30 ml) y solución acuosa

2 M de hidróxido de sodio, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue tratado con agua y se acidificó a pH 4-5 con ácido clorhídrico 5 M. El
 5 precipitado amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 40°C bajo presión reducida (92 mg; 73%).
¹H NMR (250 MHz; CD₃OD) δ: 4,77 (2H, s), 6,12 (2H, s), 7,02 (1H, d), 7,12 - 7,14 (2H, m), 7,18 (2H, d), 7,44 - 7,49 (1H, m), 7,50 (1H, d), 7,86 - 7,92 (1H, m), 8,05 (2H,
 10 d), 8,72 (1H, d); m/z (API): 416,3 (M+H⁺).

Ejemplo 6: 4-[4-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-H-imidazol-2-il]benzonitrilo

Preparado según el método del Ejemplo 1 a partir de 4-[4-(fluoro-3-metilfenil)-1-hidroxi-5-(6-metilpiridin-2-il)-
 15 1-H-imidazol-2-il]benzonitrilo. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,51 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,02-7,16 (3H, m), 7,33 (2H, d), 7,50 (1H, t), 7,69 (2H, d), 8,06 (2H, d, 8Hz); m/z (API) 385 (M+H⁺).

Ejemplo 7: 4-[4-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-H-imidazol-2-il]benzamida

Se añadieron 4-[4-(fluoro-3-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-H-imidazol-2-il]benzonitrilo (1 g, 2,6 mmol) (preparado según el método del Ejemplo 1) e hidróxido de potasio (0,53 g) a terc-butanol (50 ml) y se calentó durante una noche a reflujo. Tras enfriar, la mezcla
 25 sólida se diluyó con acetato de etilo y se evaporó a vacío. El residuo se dividió seguidamente en partes entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título.
 30 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,57 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,01 (1H, d), 7,09-7,21 (2H, m), 7,33 (2H, d), 7,46 (1H, t), 7,90 (2H, d), 8,06 (2H, d); m/z (API) 403 (M+H⁺).

Ejemplo 8: 4-[4-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-H-imidazol-2-il]benzonitrilo

Preparado según el método del Ejemplo 1 a partir de 4-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxi-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo. ¹H NMR (CDCl₃) δ: (2,48 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,00-7,08 (2H, m), 7,30-7,57 (4H, m), 7,67 (2H, d), 8,03 (2H, d); ^{m/z}(API) 405 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 9: 4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida

Preparado según el método del ejemplo 7 a partir de 4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,57 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,00-7,09 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,39-7,50 (3H, m), 7,89 (2H, d), 8,05 (2H, d); ^{m/z}(API) 403 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 10: 4-[4-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo

Preparado según el método del ejemplo 1 a partir de 4-[4-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-1-hidroxi-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,66 (3H, s), 6,85-6,97 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,52-7,76 (1H, m), 7,75 (3H, t), 7,87 (1H, d), 7,92-7,98 (1H, m), 8,12 (2H, d); ^{m/z}(API) 379 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 11: 4-[4-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida

Preparado según el método del Ejemplo 7 a partir de 4-[4-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo; ^{m/z}(API) 397.

Ejemplo 12: 4-[4-(6-Metoxinaftalen-2-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo

Preparado según el método del Ejemplo 1 a partir de 4-[4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1-hidroxi-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,79 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,27 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,68 (2H, d), 7,88-7,98 (2H, m).

8,07 (2H, d), 8,17 (2H, t), 8,25 (1H, s), 8,45 (2H, d); m/z (API) 417 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 13: 4-[4-(6-Metoxinaftalen-2-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida

5 Preparado según el método del Ejemplo 7 a partir de 4-[4-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,75 (1H, s), 3,92 (1H, s), 7,27 (1H, d), 7,43-7,71 (4H, m), 7,88-7,97 (2H, m), 8,10 (2H, d), 8,17-8,24 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,36 (2H, d); m/z (API) 435 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 14: 4-[4-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo

Se disolvió 1-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-(6-metilpiridin-2-il)-etano-1,2-diona (5,2 g, 18,4 mmol) en terc-butil-metil-éter (100 ml) y fue tratado con 4-cianobenzaldehído (2,4 g). Se añadió acetato de amonio (14,2 g en metanol (20 ml) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió en partes entre diclorometano y agua y seguidamente diclorometano y salmuera. La capa de diclorometano se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando una solución de acetato de etilo:esencia de petróleo 1:1 como eluyente (400 mg, 5,5%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,60 (3H, s), 7,08 (2H, d), 7,47-7,53 (2H, m), 7,77 (2H, d), 7,95-8,17 (4H, m), 8,38 (1H, s); m/z (API) 395 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 15: 4-[4-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida

30 Preparado según el método del Ejemplo 7 a partir de 4-[4-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,44 (3H, s), 6,94 (2H, d), 7,12 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,81 (2H, d), 8,13 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,57-8,64 (1H, m), 8,95 (1H,

s); m/z (API) 413 ($M+H^+$, 100%).

Ejempl 16: 4-[4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il-1H-imidazol-2-il)benzonitrilo

Preparado según el método del Ejemplo 1 a partir de 4-[4-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-hidroxi-5-(6-metilpiridin-2-il-1H-imidazol-2-il)benzonitrilo. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,48 (3H, s), 6,03 (2H, d), 6,88 (1H, d), 7,00 (2H, d), 7,14 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,68 (2H, d), 8,02 (2H, d); m/z (API) 381 ($M+H^+$).

Ejemplo 17: 4-[4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida

Preparado según el método del Ejemplo 7 a partir de 4-[4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il-1H-imidazol-2-il)benzonitrilo. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,48 (3H, s), 5,66 (1H, s ancho), 6,01 (2H, d), 6,01 (1H, s ancho), 6,86 (1H, d), 6,98 (2H, d), 7,14 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,94 (2H, d); m/z (API) 399 ($M+H^+$).

Ejemplo 18: 6-[2-(4-cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-quinoxalina

Una solución agitada de 6-(2-[6-metilpiridin-2-il]-2-oxo-acetil)quinoxalina (1,2 g, 4,3 mmoles) en t-BuOMe/MeOH (90/10 ml) fue tratada con acetato de amonio (13 g, 169 mmol) y calentada bajo reflujo durante 15 h. Los componentes volátiles se separaron a vacío y el residuo se sometió a cromatografía rápida (EtOAc/petróleo 4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (260 mg, 15%). 1H NMR (250 MHz; $CDCl_3$) δ : 8,89 (2H, s ancho), 8,45 (1H, s), 8,19 (2H, s), 8,09 (2H, d), 7,75 (2H, d), 7,52 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,09 (1H, d), 2,49 (3H, s); m/z [ESMS]: 389 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 19: 6-[2-(4-Carboxamidofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-quinoxalina

Una solución agitada de 6-[2-(4-cianofenil)-5-(6-

metilpiridin-2-il]-2-oxo-acetil)quinoxalina (200 mg, 0,52 mmol) en DMSO (10 ml) fue tratada con H₂O₂ (acuosa al 30%, 1 ml). Después de 15 h la solución se llevó a pH 5 con HCl 2 N y se introdujo en una columna de intercambio catiónico de fase sólida. Después de lavar con MeOH, el compuesto del título fue eluido con NH₃ 0,2 N en MeOH, proporcionando un sólido amarillo (32 mg, 15%). ¹H NMR (250 MHz; CD₃OD) δ : 8,78 (2H, s ancho), 8,24 (1H, s), 8,09 (2H, d), 7,98 (2H, s), 7,91 (2H, d), 7,61 (1H, t), 7,35 (1H, d ancho), 7,16 (1H, d), 2,43 (3H, s); m/z [ESMS]: 407 [M+H]⁺.

INTERMEDIOS

Preparación 1: Cloruro de 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)benzoico

Se puso en suspensión ácido 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)benzoico (preparado según el método del Ejemplo 1) (379 mg, 0,98 mmol) en diclorometano seco 200 ml) y fue tratado con cloruro de oxalilo (2 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y seguidamente se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo.

Preparación 2: 1-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-(6-metil-piridin-2-il)-etano-1,2-diona

Se disolvió 1-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-2-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (5,88 g, 21,8 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) calentado a 60°C. Se añadió gota a gota bromuro de hidrógeno (7,1 ml de una solución al 48% en agua) y la reacción se agitó durante 3 horas a 60°C. La reacción enfriada se vertió en agua (100 ml) y el pH se ajustó a pH 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto orgánico se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida (5,19 g, 84%);

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 7,40 (1H, d), 7,85 (1H, t), 8,06 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,45 (1H, s); ^{m/z}(API) 284 (M+H⁺, 100%).

Preparación 3: Cloruro de quinoxalino-6-carbonilo

5 Una suspensión de ácido quinoxalino-6-carboxílico (1,8 g, 10,3 mmol) (Che. Ber. 1953, 86, 1296) en SOCl₂ (30 ml) fue agitada a 80°C durante 3 h. La solución amarilla resultante se concentró por destilación y el residuo fue tratado con tolueno y concentrado hasta sequedad a vacío, proporcionando un sólido color beige pálido (2,0 g, cuantitativo). m/z [ESMS]: 203 [M+EtOH-Cl]⁺.

Preparación 4: 6-[2-(6-metilpiridin-2-il)-acetil]quinoxalina

15 Una solución agitada de 2,6-lutidina (1,4 g, 13 mmol) en THF seco (100 ml) a -60°C bajo Ar fue tratada gota a gota con una solución de BuLi en hexano (2,5 M, 5,2 ml, 13 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de Et₃AlCl en hexano (14 ml, 14 mmol) y la solución se calentó a 20°C. Después de 30 minutos adicionales, la solución se enfrió a -50°C y fue transferida a través de una cánula a una solución agitada de cloruro de quinoxalino-6-carbonilo (2,0 g, 10,3 mmol) en THF (100 ml) a -60°C. La agitación se continuó durante 20 minutos y la solución fue inactivada con solución acuosa saturada de NH₄Cl y calentada a 20°C. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado fue tratado como normal (EtOAc, agua, Na₂SO₄). Una filtración a través de sílice eluyendo con EtOAc proporcionó el producto en forma de un sólido amarillo (1,65 g, 51%). m/z [ESMS]: 264 [M+H]⁺.

30 **Preparación 5: 6-[2-(6-Metilpiridin-2-il)-2-oxo-acetil]quinoxalina**

Una suspensión agitada de 6-(2-[6-metilpiridin-2-il]-acetil)quinoxalina (1,65 g, 6,3 mmol) en DMSO seco (50 ml) fue calentada a 70-80°C (formando una solución amarilla) y

5 fue tratada gota a gota con HBr acuoso (48%, 6 ml). Después de 2 h, la solución fue enfriada, se vertió sobre agua con hielo y se llevó a pH 10 con K_2CO_3 . Una extracción con EtOAc (3x), secando sobre Na_2SO_4 , filtración y concentración hasta sequedad a vacío, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite color carmesí (1,5 g, 86%).
m/z [ESMS]: 278 [M+H]⁺.

Datos biológicos

10 La actividad biológica de los compuestos de la invención puede ser valorada usando los siguientes ensayos:

Método para evaluar la fosforilación por quinasa-ALK5 de smad3

15 Placas rápidas básicas (NEN Life Sciences) fueron revestidas pipeteando 100 microlitros de bicarbonato de sodio 0,1 molar (pH 7,6) que contenía 150 nanogramos de la proteína de fusión glutathion-S-transferasa-smad3/100 microlitros de tampón de revestimiento. Las placas fueron cubiertas e incubadas a temperatura ambiente durante 10-24 horas. Seguidamente, las placas se lavaron 2 veces con 200 microlitros de tampón de revestimiento (bicarbonato de sodio 0,1 molar) y se dejaron secar en aire durante 2-4 horas.

25 Para la reacción de fosforilación, cada pocillo recibió 90 microlitros que contenían tampón HEPES 50 milimolar (pH 7,4); $MgCl_2$ 5 milimolar; $CaCl_2$ 1 milimolar; ditiotretol 1 milimolar; trifosfato de guanosina 100 micromolar, 0,5 micro-Ci/pocillo de gamma P^{33} -adenosina-trifosfato (NEN Life Sciences) y 400 nanogramos de una proteína de fusión de glutathion-S-transferasa en el extremo terminal en N del dominio de quinasa-ALK5 (GST-ALK5). Los recuentos de fondo se midieron sin añadir nada de GST-ALK5. Los inhibidores de
30 ALK5 se evaluaron determinando la actividad de la enzima en presencia de diversos compuestos. Las placas fueron incubadas durante 3 horas a 30°C. Después de la incubación, el tampón del ensayo fue separado por aspiración y los pocillos

h

llos fueron lavados 3 veces con 20 microlitros de pirofosfato de sodio 10 milimolar frío en solución salina tamponada con fosfato. El último lavado fue aspirado y secado en placa secante. La placa se sometió seguidamente a recuento
5 en un dispositivo Packard TopCount.

Ensayo de unión de quinasa por anisotropía de fluorescencia

La enzima quinasa, ligando fluorescente y una concentración variable del compuesto del ensayo se incuban conjuntamente para alcanzar un equilibrio termodinámico bajo
10 condiciones tales que en ausencia de compuesto del ensayo el ligando fluorescente se une significativamente a la enzima ($> 50\%$) y en presencia de una concentración suficiente ($> 10 \times K_d$) de un inhibidor potente, la anisotropía del ligando fluorescente sin unir es mesurablemente diferente del
15 valor unido.

La concentración de enzima quinasa debe ser preferentemente $\sim 1 \times K_d$. La concentración de ligando fluorescente requerida dependerá de la instrumentación usada, y de las
20 propiedades fluorescentes y fisicoquímicas. La concentración usada debe ser inferior a la concentración de enzima quinasa y, preferentemente, menor que la mitad de la concentración de la enzima quinasa. Un protocolo típico es:

Todos los componentes disueltos en tampón de composición final HEPES 50 mM, pH 7,5m, CHAPS 1 mM, DTT 1 mM,
25 $MgCl_2$ 10 mM y DMSO al 2,5%.

Concentración de enzima ALK5: 4 nM

Concentración de ligando fluorescente: 1 nM

Concentración de compuesto del ensayo: 0,1 nM - 100 μ M

30 Componentes incubados en un volumen final de 10 μ l en una placa de microtitulación negra de tipo B LJI HE 384 hasta que se alcanzó el equilibrio (5-30 minutos)

Anisotropía de fluorescencia leída en LJI Acquest.

Definiciones: K_d = constante de disociación para la

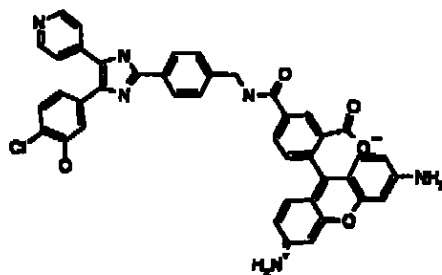
24

unión del inhibidor

K_d = constante de disociación para la unión del ligando fluorescente

El ligando fluorescente es el siguiente compuesto:

5



que es derivado de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol y verde rodamina.

10 **Inhibición de marcadores de matriz: protocolo de transferencia Northern**

Los datos que confirman la actividad en el ensayo de la enzima se obtuvieron como sigue.

Líneas celulares de carcinoma epitelial renal A498 se obtuvieron de la ATCC y se hicieron crecer en medio EMEM
15 complementado con 10% de suero de ternera fetal, penicilina (5 unidades/ml) y estreptomycin (5 ng/ml). Las células A498 se hicieron crecer hasta cerca de la confluencia en platos de 100 mm, privados de suero durante 24 horas, previamente tratados con compuestos durante 4 horas y seguidamente mediante una adición de 10 ng/ml de TGF-beta 1 (R&D
20 Systems, Inc., Minneapolis MN). Las células fueron expuestas a TGF-beta 1 durante 24 horas. Se extrajo RNA celular por extracción ácida con fenol/cloroformo (Chomczynski y Sacchi, 1987). Diez microgramos de RNA total fueron resueltos por electroforesis de gel sobre agarosa y transferidos
25 a una membrana de nilón (GeneScreen, NEN Life Sciences, Boston MA). Las membranas fueron sondadas con sondas de cDNA marcado con P^{32} (Stratagene, La Jolla, CA) en cuanto a mRNA de fibronectina. Las membranas fueron expuestas a
30 placas de formación de imágenes fosforiladas y las bandas

fueron visualizadas y cuantificadas con un software Image-Quant (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA).

Inhibición de marcadores de matriz: Protocolo de transferencia Western

5 Los datos que confirmaban la actividad en el ensayo de la enzima se obtuvieron como sigue.

Las células se hicieron crecer hasta cerca de la confluencia en matraces, fueron privadas de alimentación durante una noche y tratadas con TGF-beta y compuestos. Las
10 células fueron lavadas a las 24 ó 48 horas después del tratamiento con solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo, seguidamente se añadieron 500 microlitros de tampón con contenido doble a la placa y las células fueron raspadas y recogidas en un tubo de microcentrifugadora.
15 (Tampón de contenido doble: Tris-Cl 100 mM, pH 6,6, dodecil-sulfato de sodio al 4%, azul de bromofenol al 0,2%, glicerol al 20% y beta-mercapto-etanol al 5%). Las células fueron lisadas en un tubo y centrifugadas. La muestra se llevó a ebullición durante 10 minutos. Se introdujeron 20
20 microlitros de muestra en gel de poliacrilamida al 7,5% (Bio Rad) y fueron sometidas a electroforesis.

Las proteínas con fraccionamiento de tamaños en gel fueron transferidas a una membrana de nitrocelulosa por transferencia semiseca. La membrana fue bloqueada durante
25 una noche con leche en polvo al 5% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y 0,05 de Tween-20 a 4°C. Después de 3 lavados con TBS/Tween, las membranas fueron incubadas con anticuerpo primario durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de tres lavados con PBS/Tween, la membrana
30 fue incubada con anticuerpo secundario durante 1 hora a temperatura ambiente. Finalmente, una señal fue visualizada con un estuche de ensayo de detección ECL de la empresa Amersham.

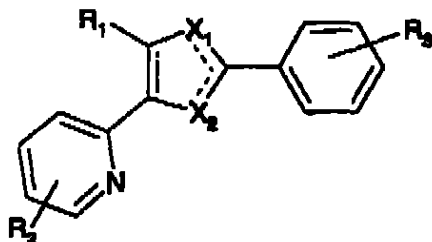
Los compuestos de esta invención muestran generalmente

36

una actividad moduladora de receptor de ALK5 que tiene valores de IC_{50} en el intervalo de 0,0001 a 10 μM .

REIVINDICACIONES

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



5

(I)

en la que R_1 es naftilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} ,
 10 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-(CH_2) $_n$ -Ph, -S-(CH_2) $_n$ -Ph, ciano, fenilo y CO_2R en donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n es 0, 1, 2 ó 3; o R_1 es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros, en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta tres he-
 15 teroátomos, independientemente seleccionados entre N, O y S;

R_2 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, $NH(CH_2)_n$ -Ph, NH -alquilo C_{1-6} , halo o alcoxi;

R_3 es $COOH$, tetrazol, CN , NO_2 , OH , -S-alquilo C_{1-6} ,
 20 -SO-alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , $SONH_2$, CHO , CH_2OH , $(CH_2)_nNH_2$, $CONHOR'$, $O(CH_2)_nCO_2R'$, $O(CH_2)_nCONHR'$, $CONHR'$, $(CH_2)_nCO_2R'$ o $(CH_2)_nCONHR'$ en donde R' es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n es 0, 1, 2 ó 3; y

uno de X_1 y X_2 es N o CR'' y el otro es NR'' o CHR'' en
 25 donde R'' es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; o cuando de X_1 y X_2 es N o CR'' entonces el otro puede ser S u O;

con la condición de que el compuesto no es uno en el que R_1 sea naftilo o fenilo opcionalmente sustituido con
 30 uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que

consiste en halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-Ph, -S-(CH₂)_n-Ph, ciano, fenilo y CO₂R en donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y n es 0, 1, 2 ó 3; o R₁ es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos, independientemente seleccionados entre N, O y S;

y R₂ es H, NH(CH₂)_n-Ph o NH-alquilo C₁₋₆;

y R₃ es CC₂H, CONH₂, CN, NO₂, alquiltio C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, SONH₂, CONHOH, NH₂, CHO, CH₂OH, CH₂NH₂ o CO₂R en donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y fenilo; o R₁ es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R₂ está colocado en orto respecto al átomo de nitrógeno del anillo de piridilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃ es CO₂H, CONH₂, CONHOH, CH₂OH, CN o tetrazol.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de X₁ y X₂ es N o CR'' y el otro es NR'' o CHR'' en donde R'' es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, con la condición de que al menos uno de X₁ y X₂ es N o NR''; o uno de X₁ y X₂ es N y el otro es O.

6. Un compuesto según la reivindicación 5 en el que uno de X₁ y X₂ es N y el otro es NR''.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que cada uno de R' es hidrógeno.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

✓ 4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)fenol;

5 4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-N-metil-benzamida;

4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-N-metoxi-benzamida;

10 2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-imidazol-5-il)-piridina;

Ácido[4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)fenoxi]-acético;

✓ 4-[4-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-H-imidazol-2-il]-benzonitrilo;

15 4-[4-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-H-imidazol-2-il]-benzamida;

4-[4-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo;

20 4-[4-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida;

4-[4-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo;

4-[4-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida;

25 4-[4-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo;

4-[4-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida;

30 4-[4-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo;

4-[4-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzamida;

4-[4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-benzonitrilo;

35 4-[4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-

imidazol-2-il]benzamida;

6-[2-(4-cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]quinoxalina; y

5 6-[2-(4-carboxamidofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-quinoxalina;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un método para inhibir la trayectoria de señales de TGF- β en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

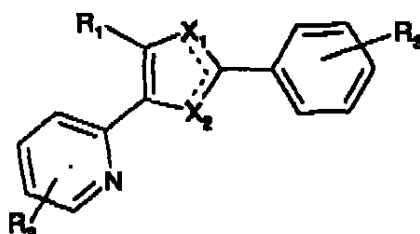
11. Un método para tratar una enfermedad seleccionada entre enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad del riñón, fallo cardíaco congestivo, úlceras, trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, función neurológica defectuosa, enfermedad de Alzheimer, estados atróficos, aterosclerosis, adhesión peritoneal y subdérmica, cualquier enfermedad en que la fibrosis sea un componente principal y restenosis, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un método para inhibir la formación de matriz en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN

TRIARILIMIDAZOLES

Compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



5

en la que R_1 , R_2 y R_3 son diversos grupos sustituyentes; y

uno de X_1 y X_2 es N o CR'' y el otro es NR'' o CHR'' , en donde R'' es hidrógeno, OH, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; o cuando uno de X_1 y X_2 es N o CR'' , entonces el otro puede ser S u O;

10

y su uso como productos farmacéuticos.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

42

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

(31) No. DE SOLICITUD: GB 0007405.4

(72) INVENTOR/ES:

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Marzo 27, 2000

Laramie Mary GASTER
John David HARLING

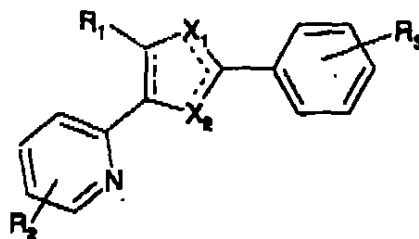
(33) PAÍS: INGLATERRA

(74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: COMPUESTOS

(57) RESUMEN:

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



(I)

en la que R_1 es naftilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-(CH₂)_n-Ph, -S-(CH₂)_n-Ph, ciano, fenilo y CO₂R en donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n es 0, 1, 2 ó 3; o R_1 es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros, en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos, independientemente seleccionados entre N, O y S;

R_2 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, NH(CH₂)_n-Ph, NH-alquilo C_{1-6} , halo o alcoxi;

R_3 es COOH , tetrazol, CN , NO_2 , OH , $-\text{S}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{SO}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , SONH_2 , CHO , CH_2OH , $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, CONHOR' , $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONHR}'$, CONHR' , $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}'$ o $(\text{CH}_2)_n\text{CONHR}'$ en donde R' es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n es 0, 1, 2 ó 3; y

uno de X_1 y X_2 es N o CR'' y el otro es NR'' o CHR'' en donde R'' es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; o cuando de X_1 y X_2 es N o CR'' entonces el otro puede ser S u O ;

con la condición de que el compuesto no es uno en el que R_1 sea naftilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que

consiste en halo, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{Ph}$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{Ph}$, ciano, fenilo y CO_2R en donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n es 0, 1, 2 ó 3; o R_1 es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos, independientemente seleccionados entre N , O y S ;

y R_2 es H , $\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{Ph}$ o NH -alquilo C_{1-6} ;

y R_3 es CC_2H , CONH_2 , CN , NO_2 , alquiltio C_{1-6} , SO_2 -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SONH_2 , CONHOH , NH_2 , CHO , CH_2OH , CH_2NH_2 o CO_2R en donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorporará el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable



BA745

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-24184.

Fecha: 30 de abril del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: Info@slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

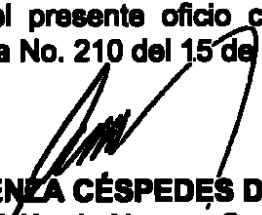
REFERENCIA:	Radicación No.	01-24184
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1357
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe modificar el título, ya que debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención, ubicando al lector en el sector técnico y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 3 MAYO 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia