

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 05-24820

54. TITULO NUEVOS COMPUESTOS DE IMIDAZOL
COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE
CRECIMIENTO TRANSFORMANTE (TGF)

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/4178 ; A61P35/00.

71. SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC
Eastern Point Road, Groton

DOMICILIO Connecticut, E.U.A.

74. APODERADO CARLOS R. OLARIE

22. BOGOTA, D.C., MARZO 16, 2005.

P-202099

(SS) *OT*

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05024820 00000000 Folios: 113
Fecha (MM/AA): 2005-03-17 09:37:44
Ítem: 1 Vía PCT-PALEI 573 FASE NCL 411 Presentar
Dependencia: CUEV DIVISION DE NUEVOS INVENTOS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

18-04-2005

SOLICITUD DE:



X

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.



SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Laura Cook Blumberg, (2) Michael John Munchhof.

Dirección: (1 y 2) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: (1 y 2) Estadounidense.



PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB2003/003833

Fecha

Septiembre 8, 2003

Publicación Internacional No.

WO 2004/026859

Fecha

Abril 1, 2004



Título (54) NUEVOS COMPUESTOS DE IMIDAZOL COMO INHIBIDORES DEL
FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE (TGF).

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14,

A61K31/4178; A61P35/00

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Septiembre 18, 2002

Julio 2, 2003

(31) Número de Solicitud

60/411,894

60/484,522



Comprobante de pago No. 18,328

Fecha

Marzo 10, 2005

2

6

ANEXOS

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso.

x

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

x

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

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 12 x 12.

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

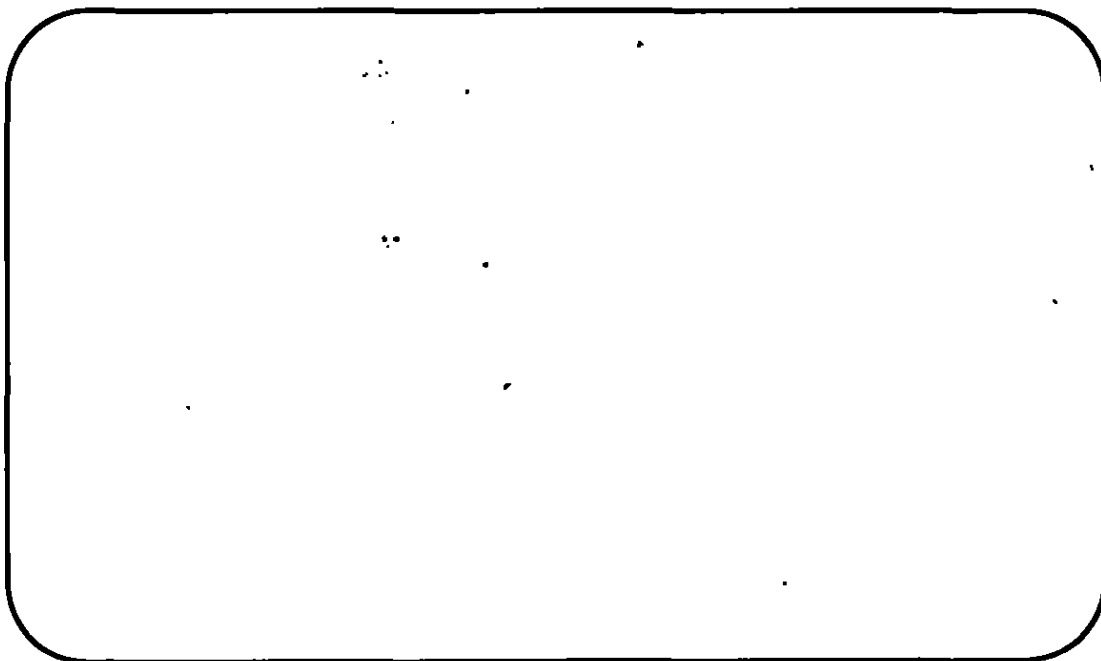
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

NIT : 800176089-2

CONSIGNACION

***** C O N C E P T O *****

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

2

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

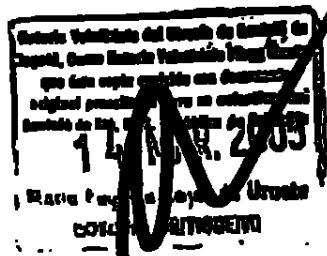
Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
 2. ha sido firmado por K. Greenwood
 3. ejerce funciones de Notario Público
 4. Lleva el sello de dicho Notario Público
- CERTIFICADO**
5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
 7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
 8. No. G210435
 9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
 10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia
confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Archivo para
Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

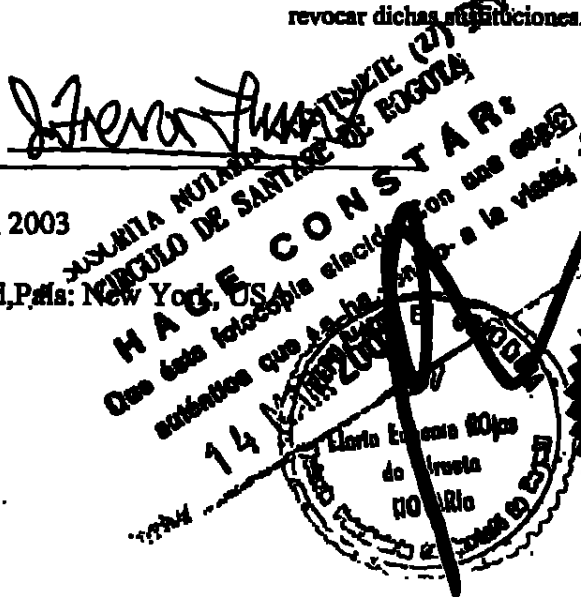
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistirse y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas substitutions.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, US



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

6

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

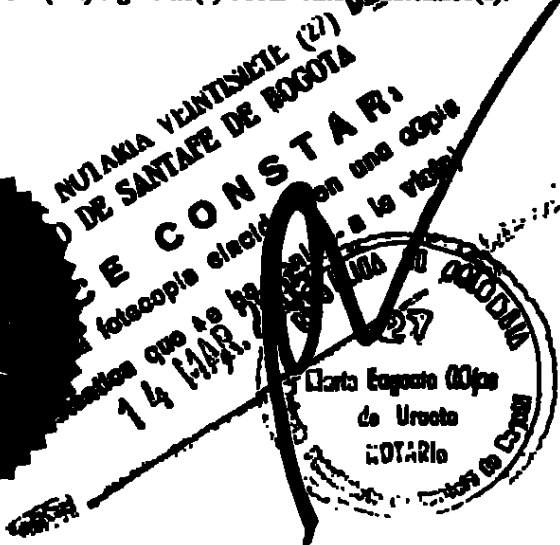
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

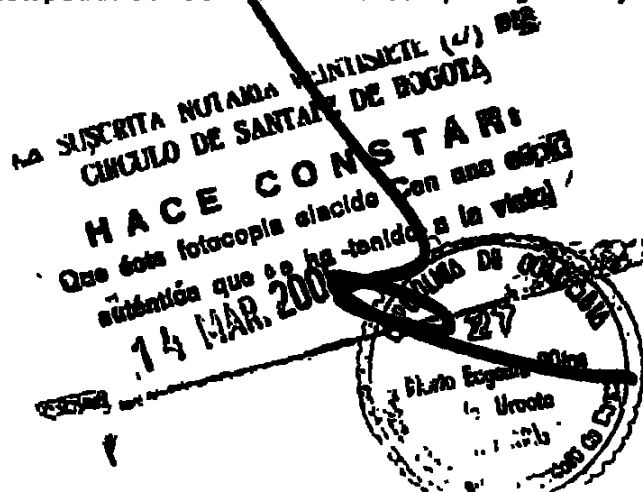
8. Number/sous No **G210435**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en NUEVOS COMPUESTO DE IMIDAZOL COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE (TGF), en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Laura Cook BLUMBERG

03 de febrero de 2005.

Lugar, fecha y firma - Laura Cook BLUMBERG

(Fdo) Michael John MUNCHHOF

03 de febrero de 2005.

Lugar, fecha y firma - Michael John MUNCHHOF

Todos los inventores firmaron el Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

Por el presente certifico que este es el documento original.
Suscrito y jurado ante mí, el 09 de febrero de 2005, Notario Público de
Washington D. C.
(Fdo.) ALBERT L. THEMES, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009,
según consta en su correspondiente sello notarial.

8

1

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1. País: Distrito de Columbia**
Estados Unidos de América
- 2. El presente documento público**
Fue firmado por: Albert L. Themes
- 3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia**
- 4. Lleva el sello del mencionado Notario Público Albert L. Themes**
Se certificó
- 5. En Washington D.C.**
- 6. El 09 de febrero de 2005**
- 7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
- 8. Bajo el Número 137217**
- 9. Aparece el sello del Distrito de Columbia**
- 10. Firmado por Sherryl H. Newman.**



10
H

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT**
OF COLUMBIA

4. bears the seal/stamp of **ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.**

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.

6. the 9TH day of **FEBRUARY 2005**

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 137217

9. Seal/Stamp



10. Signature


SHERRY H. NEWMAN

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NOVEL IMIDAZOLE COMPOUNDS AS TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF) INHIBITORS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Laura Cook 3 February 2005 /
Place, date and signature - Laura Cook BLUMBERG

Michael John Munchhof 3 February 2005 /
Place, date and signature - Michael John MUNCHHOF

All inventors signed at Groton, Connecticut, USA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
9 day of Feb, 2009, a Notary Public
in and for the State of Maryland
Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/026859 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/14,
471/04, 405/14, 417/14, A61K 31/4178, A61P 35/00 //
(C07D 471/04, 221:00, 221:00, 471:04, 249:00, 221:00)

Research & Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/003833

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date:
8 September 2003 (08.09.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/411,894 18 September 2002 (18.09.2002) US
60/484,522 2 July 2003 (02.07.2003) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

Published:

— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BLUMBERG,
Laura, Cook [US/US]; Pfizer Global Research & De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
MUNCHHOF, Michael, John [US/US]; Pfizer Global

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: NOVEL IMIDAZOLE COMPOUNDS AS TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF) INHIBITORS

(57) Abstract: Novel imidazole compounds, including derivatives thereof, to intermediates for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their medicinal use are described. The compounds of the present invention are potent inhibitors of transforming growth factor ("TGF")- β signaling pathway. They are useful in the treatment of various TGF-related disease states including, for example, cancer and fibrotic diseases.

WO 2004/026859 A1

13

**NOVEL IMIDAZOLE COMPOUNDS AS TRANSFORMING GROWTH
FACTOR (TGF) INHIBITORS**

Background of the Invention

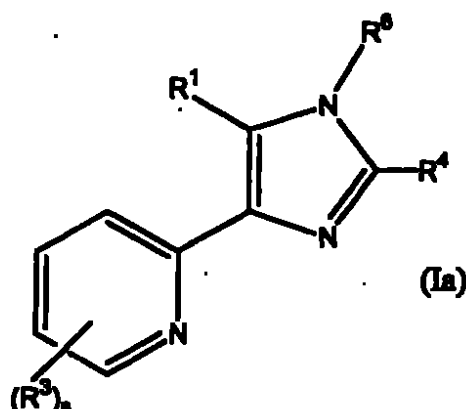
The present invention relates to novel imidazole compounds, including
5 derivatives thereof, to intermediates for their preparation, to pharmaceutical
compositions containing them and to their medicinal use. The compounds of the
present invention are potent inhibitors of the transforming growth factor ("TGF")- β
signaling pathway. They are useful in the treatment of TGF- β related disease states
including, for example, cancer and fibrotic diseases.

10 TGF- β activates both antiproliferative and tumor-promoting signaling
cascades. Three mammalian TGF- β isoforms have been identified (TGF- β I, - β II,
and - β III). TGF- β production promotes tumor progression while its blockade
enhances antitumor activity. Blockade of TGF- β enhances antitumor immune
responses and inhibits metastasis. Thus there exists a need in the art for compounds
15 that inhibit the TGF- β signaling pathway. The present invention, as described
below, answers such a need.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a novel compound containing a core
20 imidazole ring substituted with at least one substituted or unsubstituted 2-pyridyl
moiety and at least one R¹ moiety as set forth herein, and all pharmaceutically
acceptable salts, prodrugs, tautomers, hydrates, and solvates thereof. In a compound
of the invention, the substituted or unsubstituted 2-pyridyl moiety and R¹ moiety can
be in an 1,2-, 1,3- or 1,4- relationship around the core imidazole ring; preferably, in
25 an 1,2- or *ortho* relationship.

The present invention provides a compound of the formula (Ia):



- and all pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, tautomers, hydrates, and solvates thereof, where R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , and s are each as set forth below, with the proviso that when R^4 is a substituted phenyl group, then (a) R^1 is not a naphthyl, anthracenyl or phenyl and (b) if R^1 is a phenyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, then the fused cyclic ring of said R^1 moiety is substituted; and
- with the proviso that when R^4 is hydrogen, then (a) R^1 is not a naphthyl or phenyl and (b) if R^1 is a phenyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, then the fused cyclic ring of said R^1 moiety is substituted; and
- with the proviso that when R^4 is not hydrogen or substituted phenyl, then (a) R^1 is not a naphthyl, anthracenyl or phenyl and (b) if R^1 is a phenyl or pyridyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, and is optionally substituted by oxo (=O), then the fused cyclic ring of said R^1 moiety contains at least one substituted heteroatom.

In formula (Ia), as set forth above:

R^1 is a saturated, unsaturated, or aromatic C_3 - C_{20} mono-, bi- or polycyclic ring optionally containing at least one heteroatom selected from the group consisting of N, O and S, wherein R^1 can optionally be further independently substituted with

at least one moiety independently selected from the group consisting of: carbonyl, halo, halo(C₁-C₆)alkyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, hydroxy, oxo, mercapto, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₁₀)aryl or (C₃-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₁₀)aryloxy or (C₃-C₁₀)heteroaryloxy, (C₃-C₁₀)ar(C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₁₀)heteroar(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)ar(C₁-C₆)alkoxy or (C₃-C₁₀)heteroar(C₁-C₆)alkoxy, HO-(C=O)-, ester, amido, ether, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)heterocyclyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl- and di(C₁-C₆)alkylamino, cyano, nitro, carbamoyl, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₃-C₁₀)arylcarbonyl, (C₃-C₁₀)aryloxycarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, and (C₃-C₁₀)arylsulfonyl;

preferably, R¹ can optionally be further independently substituted with zero to two moieties independently selected from the group consisting of, but not limited to, halo(C₁-C₆)alkyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₁₀)ar(C₁-C₆)alkoxy or (C₃-C₁₀)heteroar(C₁-C₆)alkoxy, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl; and (C₃-C₁₀)heterocyclyl(C₁-C₆)alkyl;

each R³ is independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo, halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₃-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₁₀)heterocyclic, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₃-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, O₂N-, NC-, amino, Ph(CH₂)₁₋₆HN-, (C₁-C₆)alkyl HN-, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, amino(C=O)-, aminoO₂S-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[(((C₁-C₆)alkyl)-N]-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(((C₁-C₆)alkyl)-N]-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-,

$[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$,
 $(C_3-C_{10})heteroaryl-NH-(C=O)-$, $(C_3-C_{10})heterocyclic-NH-(C=O)-$,
 $(C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-$ and $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$; preferably, R^3 is
 hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$; more preferably, R^3 is hydrogen or methyl;

5

where alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, heterocyclic, cycloalkyl,
 alkoxy, phenoxy, amino of R^3 is optionally substituted by at least one substituent
 independently selected from $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, halo $(C_1-C_6)alkyl$, halo,
 H_2N- , $Ph(CH_2)_{1-6}HN-$, and $(C_1-C_6)alkylHN-$;

10

s is an integer from one to five; preferably, one to two; more preferably, one;

R^4 is independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo,
 halo $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, perhalo $(C_1-C_6)alkyl$,
 15 phenyl, $(C_3-C_{10})heteroaryl$, $(C_3-C_{10})heterocyclic$, $(C_3-C_{10})cycloalkyl$, hydroxy,
 $(C_1-C_6)alkoxy$, perhalo $(C_1-C_6)alkoxy$, phenoxy, $(C_3-C_{10})heteroaryl-O-$,
 $(C_3-C_{10})heterocyclic-O-$, $(C_3-C_{10})cycloalkyl-O-$, $(C_1-C_6)alkyl-S-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, $(C_1-C_6)alkyl-NH-SO_2-$, O_2N- , $NC-$,
 amino, aminoalkyl, $Ph(CH_2)_{1-6}HN-$, $(C_1-C_6)alkylHN-$,
 20 $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-amino$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, amino $(C=O)-$,
 amino O_2S- , $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N-$,
 phenyl- $(C=O)-NH-$, phenyl- $(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$,
 phenyl- $(C=O)-$, $(C_3-C_{10})heteroaryl-(C=O)-$, $(C_3-C_{10})heterocyclic-(C=O)-$,
 $(C_3-C_{10})cycloalkyl-(C=O)-$, $HO-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $H_2N(C=O)-$,
 25 $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2-N-(C=O)-$, phenyl-NH- $(C=O)-$,
 phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$, $(C_3-C_{10})heteroaryl-NH-(C=O)-$,
 $(C_3-C_{10})heterocyclic-NH-(C=O)-$, $(C_3-C_{10})cycloalkyl-NH-(C=O)-$,
 $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-(C_1-C_6)alkyl$,
 $(C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl$, and $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl$;
 30 preferably, R^4 is hydrogen, $(C_1-C_6)alkyl$, perhalo $(C_1-C_6)alkyl$, phenyl,

5

-5-

(C₁-C₆)alkyl-S-(C₁-C₆)alkyl-, (C₃-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, aminoalkyl, amino(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-(C₁-C₆)alkyl; or
 (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl; more preferably, R⁴ is hydrogen, methyl, t-butyl, trifluoromethyl, phenol, isopropyl, thiazole, cyclopropyl, or H₂N-C(=O)- or
 5 methanol;

where alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, heterocyclic, cycloalkyl, alkoxy, phenoxy, amino of R⁴ is optionally substituted by at least one substituent independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy,
 10 halo(C₁-C₆)alkyl, halo, H₂N-, NC-, HO-, Ph (CH₂)₁₋₆NH-, (C₁-C₆)alkylHN-, (C₃-C₁₀)heteroaryl and (C₃-C₁₀)heterocyclyl; preferably, halo, HO-, NC-, (C₃-C₁₀)heteroaryl;

R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl,
 15 (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, phenyl, (C₃-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₁₀)heterocyclic, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-(C₁-C₆)alkyl, phenyl-(SO₂)-, H₂N-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-NH-(SO₂)-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-(SO₂)-, phenyl-NH-(SO₂)-,
 20 (phenyl)₂N-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, phenyl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-(C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-,
 25 (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, phenyl-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-(C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-(C₃-C₁₀)cycloalkyl,
 30 (((C₁-C₆)alkyl)₂N-(C=O)-, (phenyl)₂N-(C=O)-, phenyl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heteroaryl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-,

- (C_3-C_{10}) heterocyclic- $[((C_1-C_6)$ alkyl)-N]- $(C=O)-$, and
 (C_3-C_{10}) cycloalkyl- $[((C_1-C_6)$ alkyl)-N]- $(C=O)-$; preferably, R^6 is H, (C_1-C_6) alkyl,
 (C_3-C_{10}) cycloalkyl, (C_1-C_6) alkyl- $(SO_2)-(C_1-C_6)$ alkyl,
 (C_1-C_6) alkyl- $(SO_2)-NH-(C_1-C_6)$ alkyl, (C_1-C_6) alkyl- $NH-(SO_2)-(C_1-C_6)$ alkyl, "
5 (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alkyl, (C_3-C_{10}) cycloalkyl- $(C=O)-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl,
 (C_1-C_6) alkyl- $NH-(C=O)-(C_1-C_6)$ alkyl, (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-NH-(C_1-C_6)$ alkyl,
 (C_3-C_{10}) cycloalkyl- $NH-(C=O)-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl, or
 (C_3-C_{10}) cycloalkyl- $(C=O)-NH-(C_3-C_{10})$ cycloalkyl;
- where alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, benzyl, heteroaryl, heterocyclic,
 10 cycloalkyl, alkoxy, phenoxy, amino of R^6 is optionally substituted with at least one
 moiety independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl,
 (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) cycloalkyl, phenyl,
 benzyl, (C_3-C_{10}) heterocyclic, (C_3-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_6) alkyl- SO_2 , formyl, NC-,
 (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl- $(C=O)-$, phenyl- $(C=O)-$,
 15 (C_3-C_{10}) heterocyclic- $(C=O)-$, (C_3-C_{10}) heteroaryl- $(C=O)-$, $HO-(C=O)-$,
 (C_1-C_6) alkyl-O- $(C=O)-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-O- $(C=O)-$,
 (C_3-C_{10}) heterocyclic-O- $(C=O)-$, (C_1-C_6) alkyl- $NH-(C=O)-$,
 (C_3-C_{10}) cycloalkyl- $NH-(C=O)-$, phenyl- $NH-(C=O)-$,
 (C_3-C_{10}) heterocyclic- $NH-(C=O)-$, (C_3-C_{10}) heteroaryl- $NH-(C=O)-$,
 20 $[((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ N- $(C=O)-$, phenyl- $[((C_1-C_6)$ alkyl)-N]- $(C=O)-$, hydroxy,
 (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-O-, phenoxy,
 (C_3-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_3-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-O-$,
 (C_3-C_{10}) cycloalkyl- $(C=O)-O-$, phenyl- $(C=O)-O-$, (C_3-C_{10}) heterocyclic- $(C=O)-O-$,
 (C_3-C_{10}) heteroaryl- $(C=O)-O-$, O_2N- , amino, (C_1-C_6) alkylamino,
 25 $[((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ -amino, formamidyl, (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-NH-$,
 (C_3-C_{10}) cycloalkyl- $(C=O)-NH-$, phenyl- $(C=O)-NH-$,
 (C_3-C_{10}) heterocyclic- $(C=O)-NH-$, (C_3-C_{10}) heteroaryl- $(C=O)-NH-$,
 (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-[((C_1-C_6)$ alkyl)-N]-, phenyl- $(C=O)-[((C_1-C_6)$ alkyl)-N]-,
 (C_1-C_6) alkyl- SO_2NH- , (C_3-C_{10}) cycloalkyl- SO_2NH- , phenyl- SO_2NH- ,

16

(C₅-C₁₀)heterocyclic-SO₂NH- and (C₅-C₁₀)heteroaryl-SO₂NH-; preferably, R⁶ is substituted with zero to two groups independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl and (C₃-C₁₀)cycloalkyl;

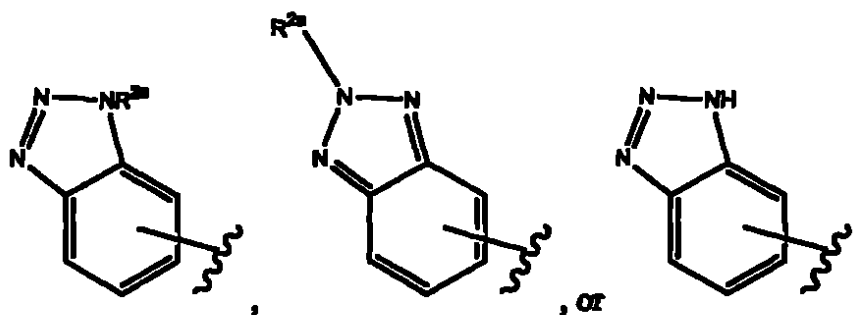
wherein the phenyl or heteroaryl moiety of a R⁶ substituent is optionally further substituted with at least one radical independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, perfluoro(C₁-C₆)alkyl and perfluoro(C₁-C₆)alkoxy,

with the proviso that when R⁴ is a substituted phenyl group, then (a) R¹ is not a naphthyl, anthracenyl or phenyl and (b) if R¹ is a phenyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, then the fused cyclic ring of said R¹ moiety is substituted; and

with the proviso that when R⁴ is hydrogen, then (a) R¹ is not a naphthyl or phenyl and (b) if R¹ is a phenyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, then the fused cyclic ring of said R¹ moiety is substituted; and

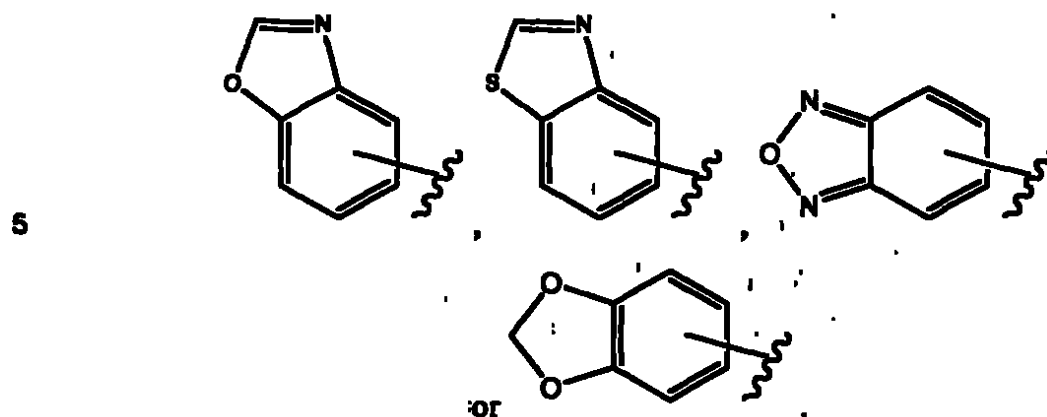
with the proviso that when R⁴ is not hydrogen or substituted phenyl, then (a) R¹ is not a naphthyl, anthracenyl or phenyl and (b) if R¹ is a phenyl or pyridyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, and is optionally substituted by oxo, then the fused cyclic ring of said R¹ moiety contains at least one substituted heteroatom.

In another embodiment of the invention, R¹ of formula (Ia), as set forth above, is

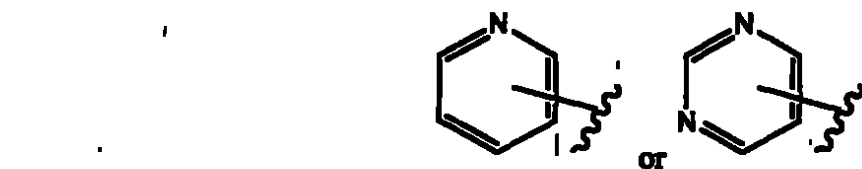


where R^{2a} is as set forth herein.

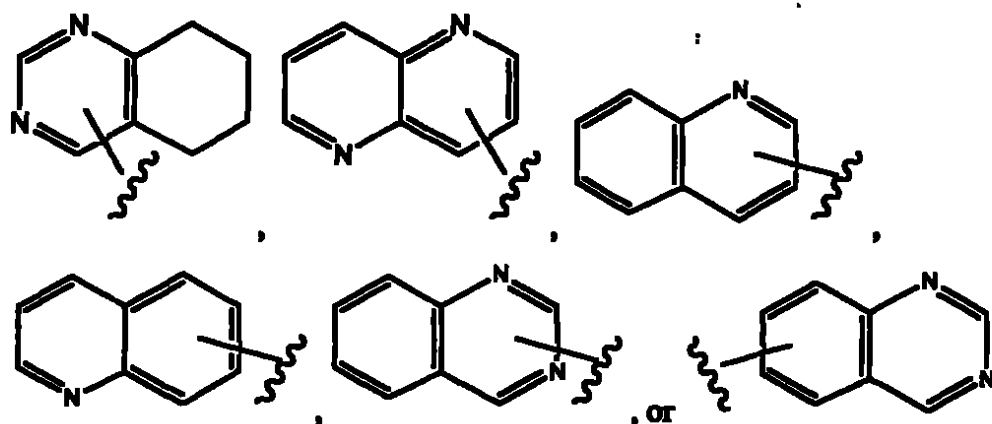
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



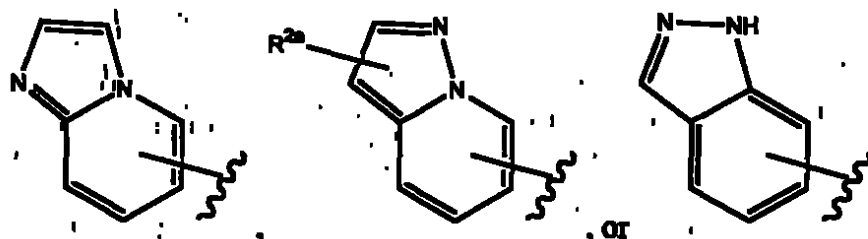
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

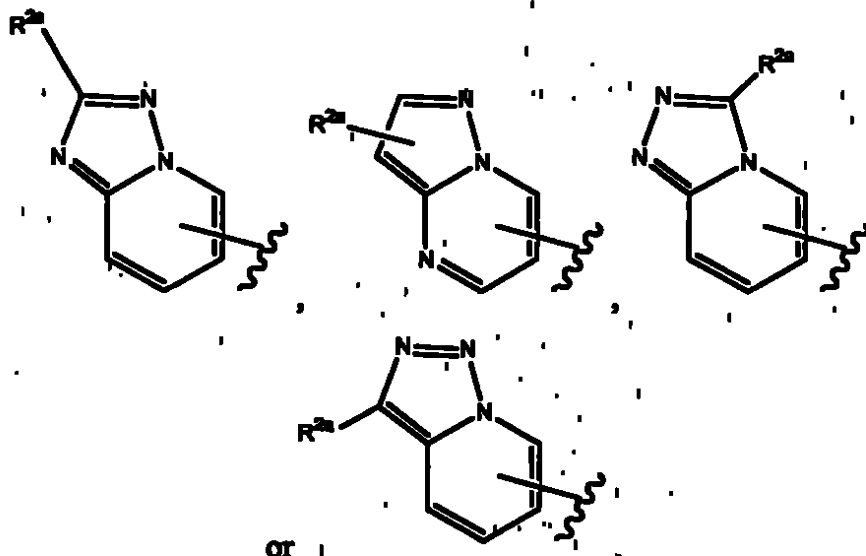
17

-9-



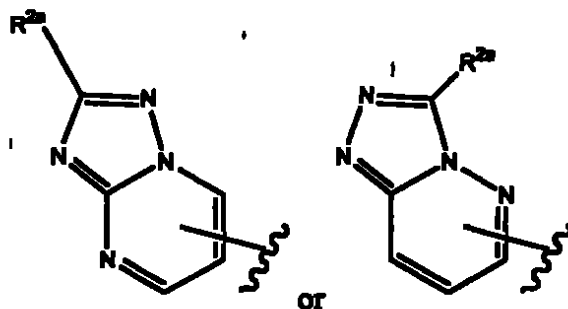
where R^{2a} is as set forth herein.

In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



where R^{2a} is as set forth herein.

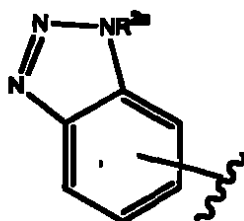
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



where R^{2a} is as set forth herein.

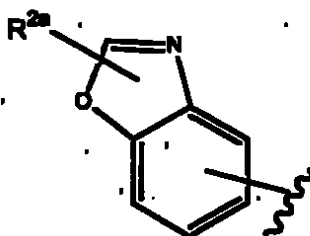
Each of R^1 above can optionally be further substituted by at least one R^{2a} group, as set forth herein.

In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

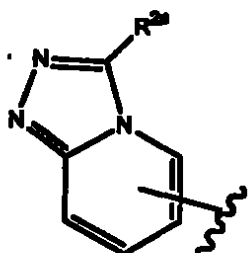


where R^{2a} is as set forth herein.

5 In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

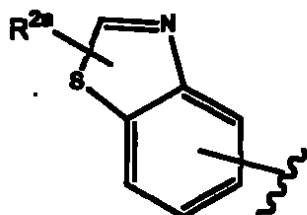


In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



10

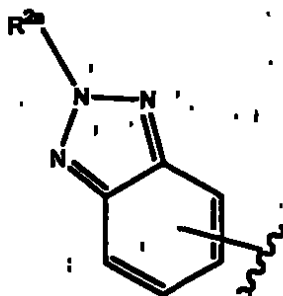
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



15 In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

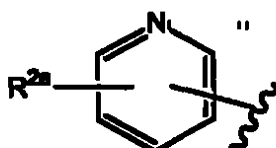
18

-11-



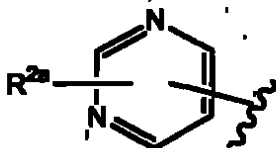
where R^{2a} is as set forth herein.

In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

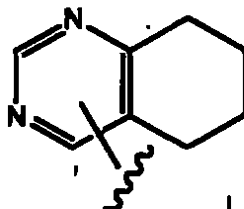


5

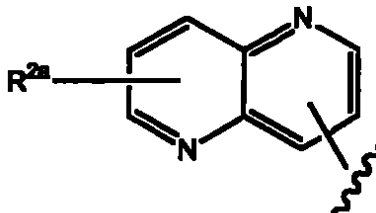
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



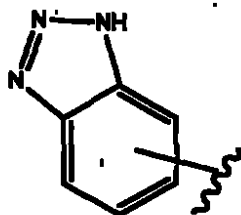
10 In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



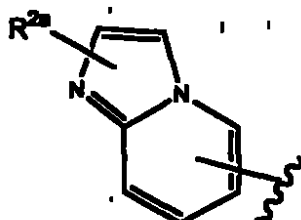
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



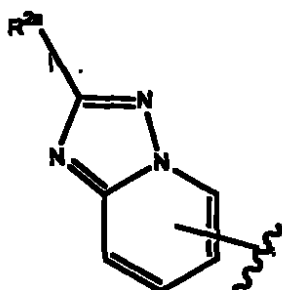
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

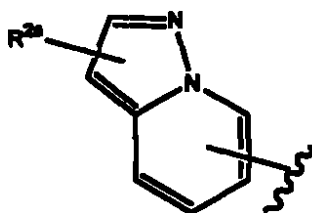


In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



10 where R^{2a} is as set forth herein.

In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

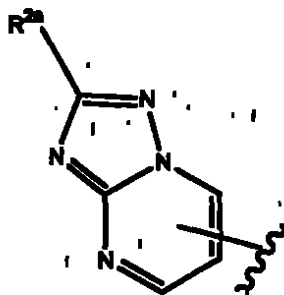


where R^{2a} is as set forth herein.

15 In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

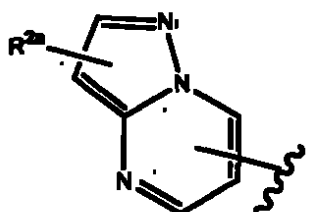
pd

-13-



where R^{2a} is as set forth herein.

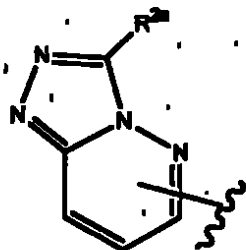
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



5

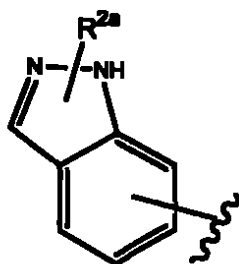
where R^{2a} is as set forth herein.

In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

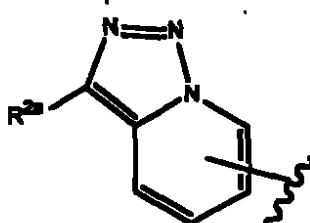


10 where R^{2a} is as set forth herein.

In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

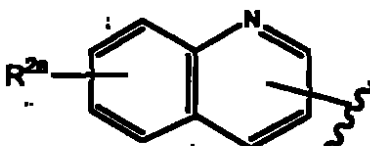


In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

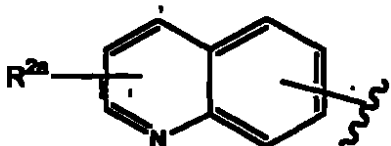


where R^{2a} is as set forth herein.

5 In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

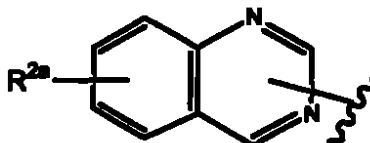


In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

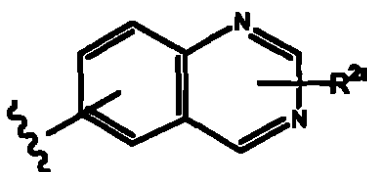


10

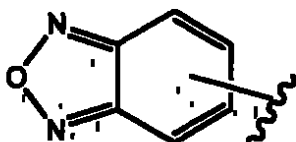
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



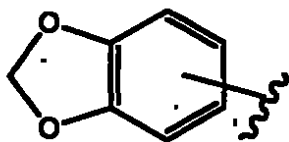
15 In another embodiment of the invention R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



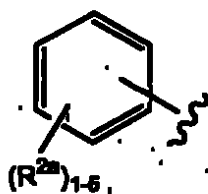
In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is



In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

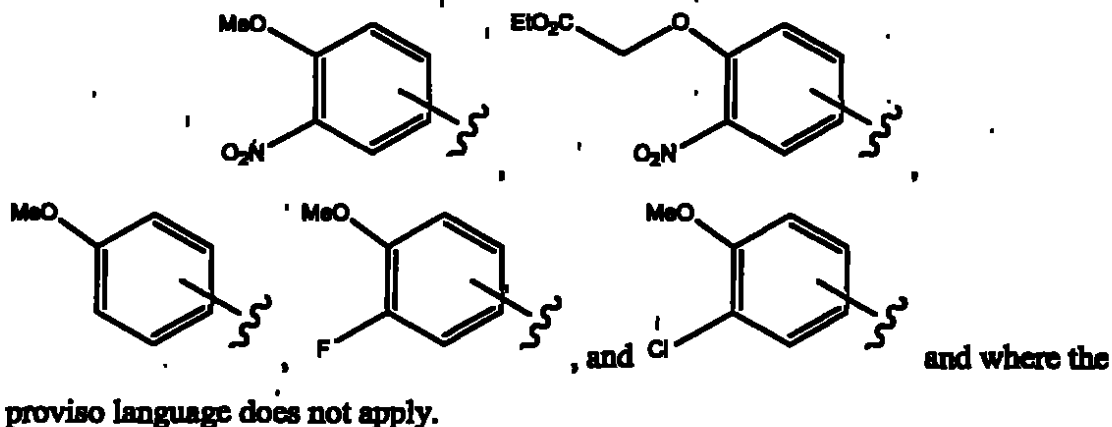


5 In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is

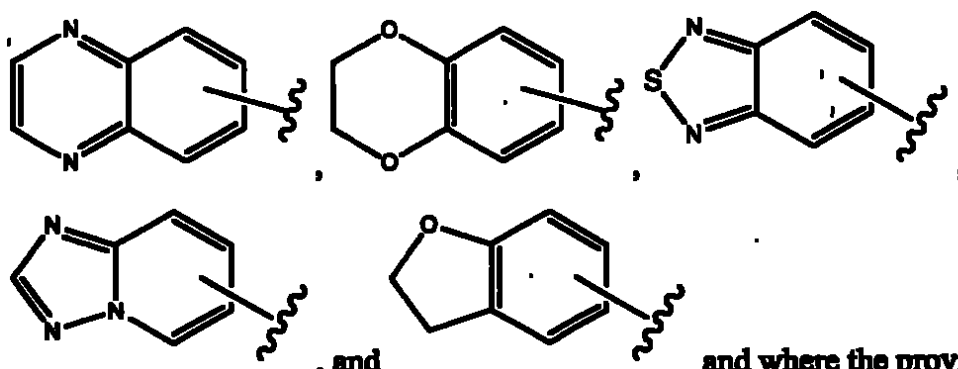


where R^{2a} is as set forth herein and where the proviso language does not apply.

10 In another embodiment of the invention, R^1 of formula (Ia), as set forth above, is selected from the group consisting of:

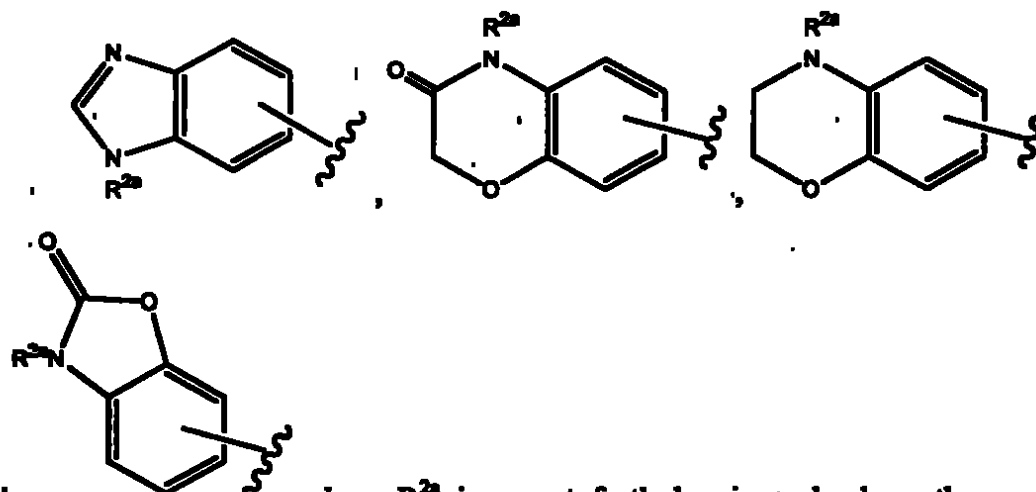


15 In another embodiment of the invention, R^1 of formula of (Ia), as set forth above, is selected from the group consisting of:



does not apply.

In another embodiment of the invention, R^1 of formula of (Ia), as set forth above, is selected from the group consisting of:



and where R^{2a} is as set forth herein and where the proviso language does not apply.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention further provides a method of preparation of a compound of the invention.

The invention still further provides a method of preventing or treating a TGF-related disease state in an animal or human comprising the step of administering a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention to the animal or human suffering from the TGF-related disease state.

The invention still further provided the use of a compound in the preparation of a medicament for the prevention or treatment of a TGF-related disease state in an animal or human.

21

DEFINITIONS

As used herein, the article "a" or "an" refers to both the singular and plural form of the object to which it refers.

As used herein, the term "alkyl," as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy) refers to a linear or branched saturated hydrocarbon (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, *isopropyl*, *n*-butyl, *iso*-butyl, *secondary*-butyl, *tertiary*-butyl).

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a mono or bicyclic carbocyclic ring (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[3.2.1]octanyl and bicyclo[5.2.0]nonanyl).

As used herein, the term "halogen" or "halo" refers to includes fluoro, chloro, bromo or iodo or fluoride, chloride, bromide or iodide.

As used herein, the term "halo-substituted alkyl" or "haloalkyl" refers to an alkyl radical, as set forth above, substituted with one or more halogens, as set forth above, including, but not limited to, chloromethyl, dichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, and 2,2,2-trichloroethyl.

As used herein, the term "perhaloalkyl" refers to an alkyl radical, as set forth above, where each hydrogen of the alkyl group is replaced with a "halogen" or "halo", as set forth above.

As used herein, the term "alkenyl" refers to a linear or branched hydrocarbon chain radical containing at least two carbon atoms and at least one double bond. Examples include, but are not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), *iso*-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, and 2-butenyl.

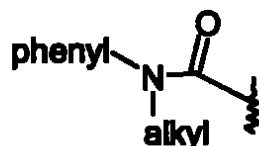
As used herein, the term "alkynyl" refers to a linear or branched hydrocarbon chain radical having at least one triple bond including, but not limited to, ethynyl, propynyl, and butynyl.

As used herein, the term "carbonyl" refers to a $>C=O$ moiety.

Alkoxycarbonylamino (*i.e.* alkoxy(C=O)-NH-) refers to an alkyl carbamate group.

The carbonyl group is also equivalently defined herein as (C=O).

As used herein, the term "phenyl-[(alkyl)-N]-(C=O)-" refers to a N,N'-disubstituted amide group of the formula



As used herein, the term "aryl" refers to an aromatic radical such as, for example, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, and indanyl.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to an aromatic group containing at least one heteroatom selected from O, S and N. For example, heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, and indolyl.

As used herein, the term "heterocyclic" refers to a saturated or unsaturated C₃-C₂₀ mono-, bi- or polycyclic group containing at least one heteroatom selected from N, O, and S. Examples of heterocyclic groups include, but are not limited to, azetidiny, tetrahydrofuranyl, imidazolidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, oxazolidiny, thiazolidiny, pyrazolidiny, thiomorpholinyl, tetrahydrothiazinyl, tetrahydro-thiadiazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydrodiazinyl, oxazinyl, oxathiazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, benzocazinyl, and the like. Examples of monocyclic saturated or unsaturated ring systems are tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidine, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, thiomorpholin-yl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazin-yl, morpholin-yl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, and 1,2,5-oxathiazin-4-yl.

22

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to non-toxic acid addition salts, *i.e.*, salts derived from pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

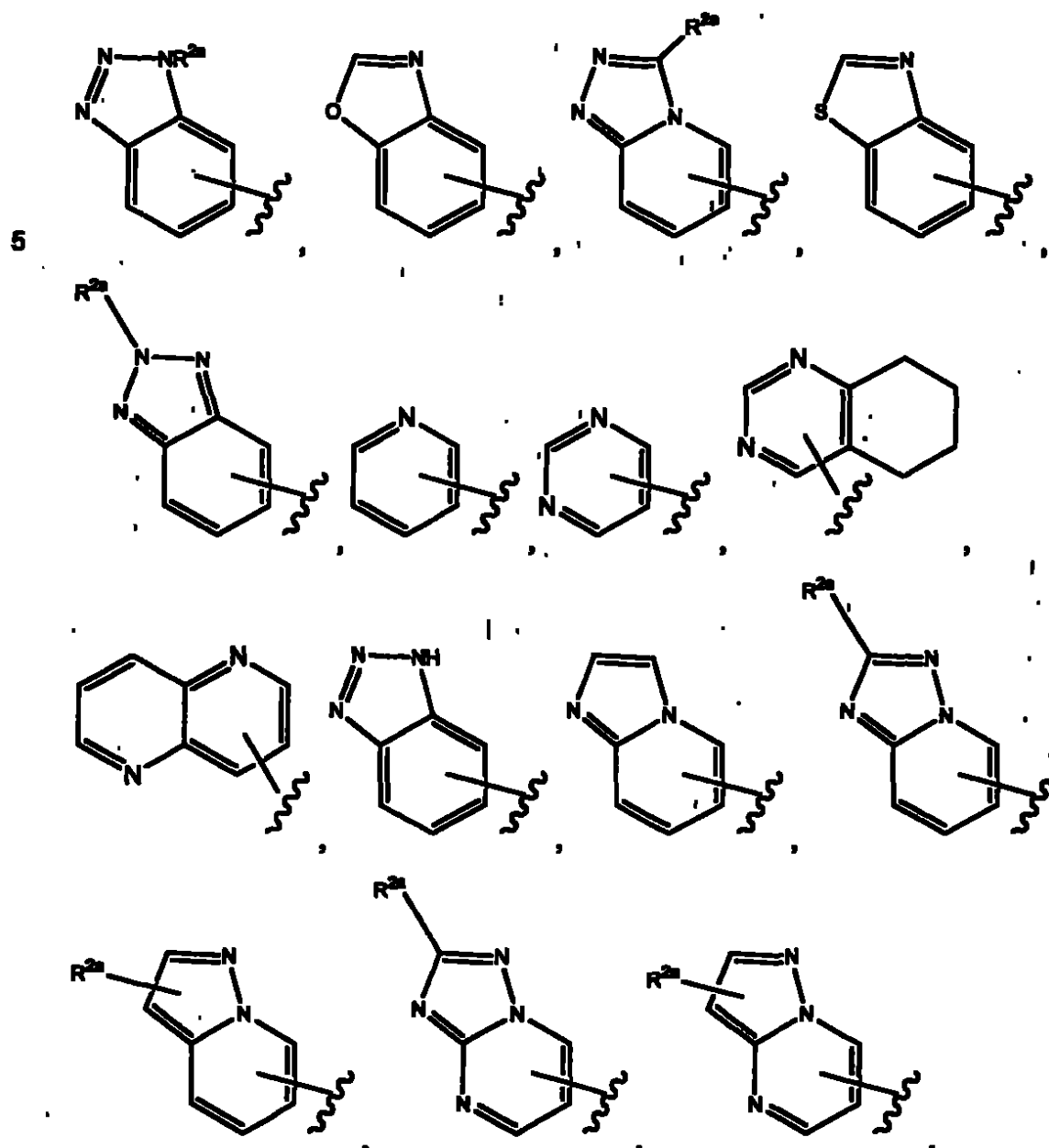
As used herein, the term "pharmaceutically acceptable base addition salt" refers to non-toxic base addition salts, *i.e.*, salts derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (*e.g.*, potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (*e.g.*, calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

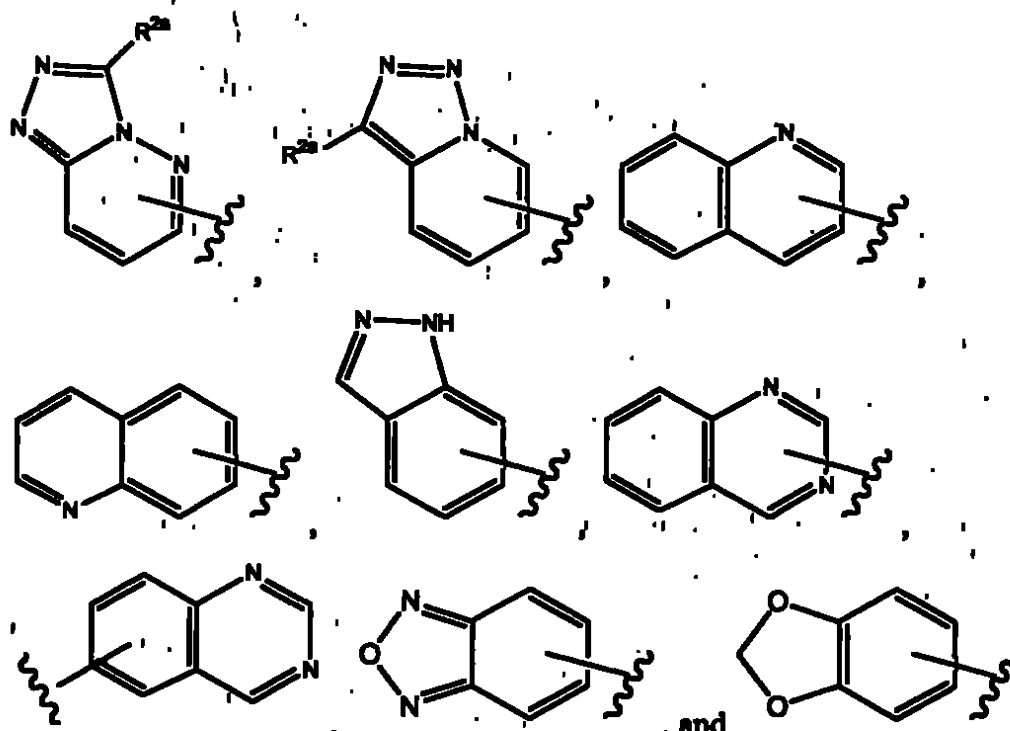
As used herein, the term "suitable substituent", "substituent", or "substituted" refers to a chemically and pharmaceutically acceptable functional group, *i.e.*, a moiety that does not negate the inhibitory and/or therapeutic activity of the inventive compounds. Such suitable substituents may be routinely selected by those skilled in the art. Illustrative examples of suitable substituents include, but are not limited to, carbonyl, halo, haloalkyl, perfluoroalkyl, perfluoroalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, oxo, mercapto, alkylthio, alkoxy, aryl or heteroaryl, aryloxy or heteroaryloxy, aralkyl or heteroaralkyl, aralkoxy or heteroaralkoxy, HO-(C=O)-, ester, amido, ether, amino, alkyl- and dialkylamino, cyano, nitro, carbamoyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl and the like. Those skilled in the art will appreciate that many substituents can be substituted by additional substituents.

As used herein, the term "TGF-related disease state" refers to any disease state mediated by the production of TGF- β .

As used herein, the term "Ph" refers to phenyl.

As used herein, the term "a saturated, unsaturated, or aromatic C₃-C₂₀ mono-, bi- or polycyclic ring optionally containing at least one heteroatom" refers to, but is not limited to,





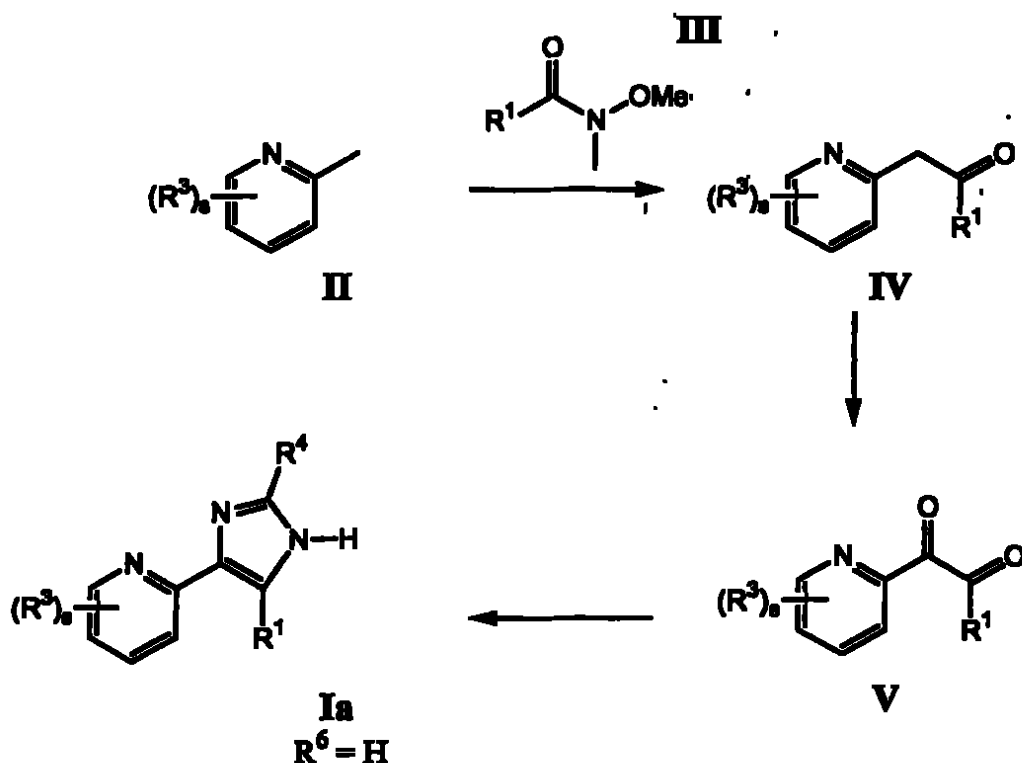
- where R^{2a} is independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl,
- 5 (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylaryl, amino, carbonyl, carboxyl, (C₂-C₆)acid, (C₁-C₆)ester, (C₃-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, halo, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)ester, and those groups described in U.S. Application Nos. 10/094,717, 10/094,760, and 10/115,952, each of which is herein incorporated in its entirety by
- 10 reference; and where alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, amino, acid, ester, heteroaryl, heterocyclyl, and alkoxy of R^{2a} is optionally substituted by at least one moiety independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₁₀)heterocyclic, formyl, NC-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, 15 phenyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-, O₂N-, amino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-, phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-, H₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-NH-, 20 ((C₁-C₆)alkyl)₂N-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-((C₁-C₆)alkyl)-N)-, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-(C=O)-((C₁-C₆)alkyl)-N)-, phenyl-HN-(C=O)-NH-,

(phenyl)₂N-(C=O)-NH-, phenyl-HN-(C=O)-[((C₁-C₆)alkyl)-N]-, (phenyl)₂N-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl)-N]-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-[(C₁-C₆)alkyl)-N]-, phenyl-O-(C=O)-NH-, phenyl-O-(C=O)-[(alkyl)-N]-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl-SO₂-, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)ester-(C₁-C₆)alkyl-O-, phenyl-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-O-, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-(C=O)-O-, phenyl-HN-(C=O)-O-, and (phenyl)₂N-(C=O)-O-.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following reaction schemes illustrate the preparation of the compounds of the present invention. A compound of the invention may be prepared by methods analogous to those described in U.S. Application Nos. 10/094,717, 10/094,760, and 10/115,952 and WO 02/40476. Unless otherwise indicated, R¹, R³, R⁴, R⁶, and s in the reaction schemes and the discussion that follow are defined above.

SCHEME 1



9M

Scheme 1 refers to the preparation of compounds of the formula (Ia) where $R^6 = H$. Referring to Scheme 1, a compound of the formula IV was prepared from a compound of the formula II by treating with a base, such as butyl lithium, at a temperature of about -60°C for a time period of about 90 minutes, followed by the
5 slow addition of an amide of the formula III, which is either commercially available or prepared according to Preparation B, as set forth below, in a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The aforesaid reaction was run at a temperature from about -78°C to about 0°C , preferably about -20°C , for a period from about 1 hour to about 10 hours, preferably about 3 hours.

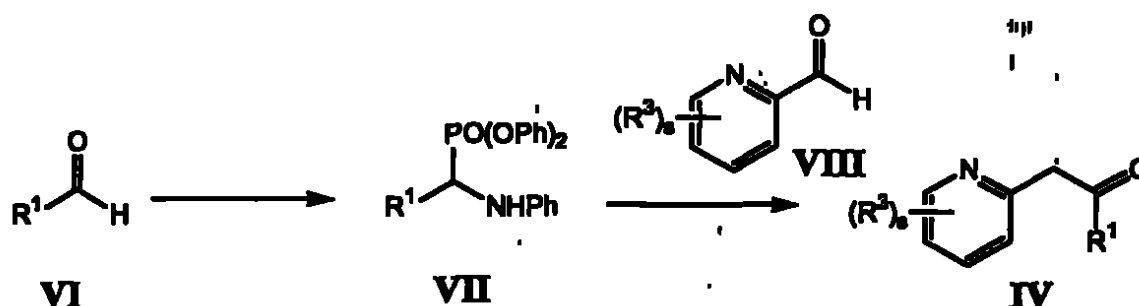
10 Alternatively the compound of formula IV is prepared according to the methods of Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Journet, M.; Cai, D.-W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P. J.; *J. Org. Chem.*, Vol. 65, pp. 8415-8420 (2000).

The compound of formula V is prepared from a compound of the formula IV
15 by reaction with an oxidizing reagent in a polar protic solvent. Suitable oxidizing reagents include hydrogen bromide, cuprous acetate, pyridiniumchlorochromate (PCC) and tetrapropylammonium peruthenate/N-methyl morpholine-N-oxide (TPAP/NMO), preferably cuprous acetate. Suitable solvents include acetic acid and dimethyl sulfoxide. The aforesaid reaction can be run neat or in the presence of a
20 solvent such as alcohols (e.g., methanol, ethanol or butanol) and acetic acid. The aforesaid reaction can be run at a temperature from about 20°C to about 80°C for a period from about 15 minutes to about 4 hours. Preferably, the reaction is run under neat conditions at about 60°C for about 3 hours.

A compound of the formula (Ia) can be prepared from a compound of
25 formula V by reaction with $R^4-(\text{C}=\text{O})\text{H}$ in the presence of an ammonia source. Suitable ammonia sources include ammonium trifluoroacetate, ammonia, and ammonium acetate, preferably ammonium acetate. The aforesaid reaction can be run neat or in the presence of a solvent such as alcohols (e.g., methanol, ethanol or butanol) and acetic acid. The aforesaid reaction can be run at a temperature from
30 about 20°C to about 80°C for a period from about 15 minutes to about 4 hours, preferably neat conditions at about 60°C for about 2 hours.

Alternatively, compound of the formula (Ia) can be prepared according to the procedures set forth in WO 02/72576.

SCHEME 2



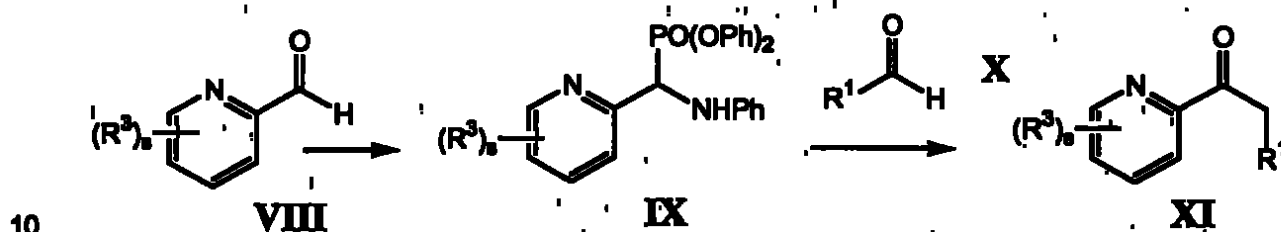
Scheme 2 refers to the preparation of compounds of the formula IV, which are intermediates useful in the preparation of compounds of the formula (Ia). Referring to Scheme 2, compounds of the formula VII were prepared from aldehydes of the formula VI by first treatment with an aromatic amine, such as aniline, in a polar solvent. Suitable solvents include ethyl acetate, isopropyl acetate, or tetrahydrofuran, preferably isopropyl acetate. The resulting reaction mixture is heated to a temperature from about 50°C to about 100°C, preferably about 60°C, and then slowly treated with phosphorous acid diphenyl ester. The temperature of the reaction mixture was maintained for a period from about 30 minutes to about 3 hours, preferably about 1 hour, and then cooled to ambient temperature overnight.

A compound of the formula IV was prepared from a compound of the formula VII by reaction with a pyridine aldehyde of the formula VIII in the presence of a base, such as potassium tert-butoxide, in a polar solvent. Suitable solvents for the aforesaid reaction include ethyl acetate, isopropyl acetate, or tetrahydrofuran, preferably a mixture of tetrahydrofuran and isopropyl acetate. The aforesaid reaction was run at a temperature from about 0°C to about 100°C, preferably about 22°C (ambient temperature), for a period from about 30 minutes to about 5 hours, preferably about 2 hours. The resulting reaction mixture was then treated with acid, such as hydrochloric acid for a period from about 30 minutes to about 5 hours, preferably about 1 hour.

The compound of formula VI can be prepared according to Preparation A, set forth below. The compound of formula VI can also be prepared according to the methods of 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, pp. 8415-8420 (2000).

A compound of the formula VIII was prepared according to Preparation D set forth below.

SCHEME 3



Scheme 3 refers to the preparation of compounds of the formula XI, which are intermediates useful in the preparation of compounds of the formula (Ia). Referring to Scheme 3, compounds of the formula IX were prepared from pyridine aldehydes of the formula VIII in a manner analogous to the procedure described in Scheme 2 for the preparation of a compound of the formula VII from a compound of the formula VI. A compound of formula VIII can be prepared according to Preparation D set forth below.

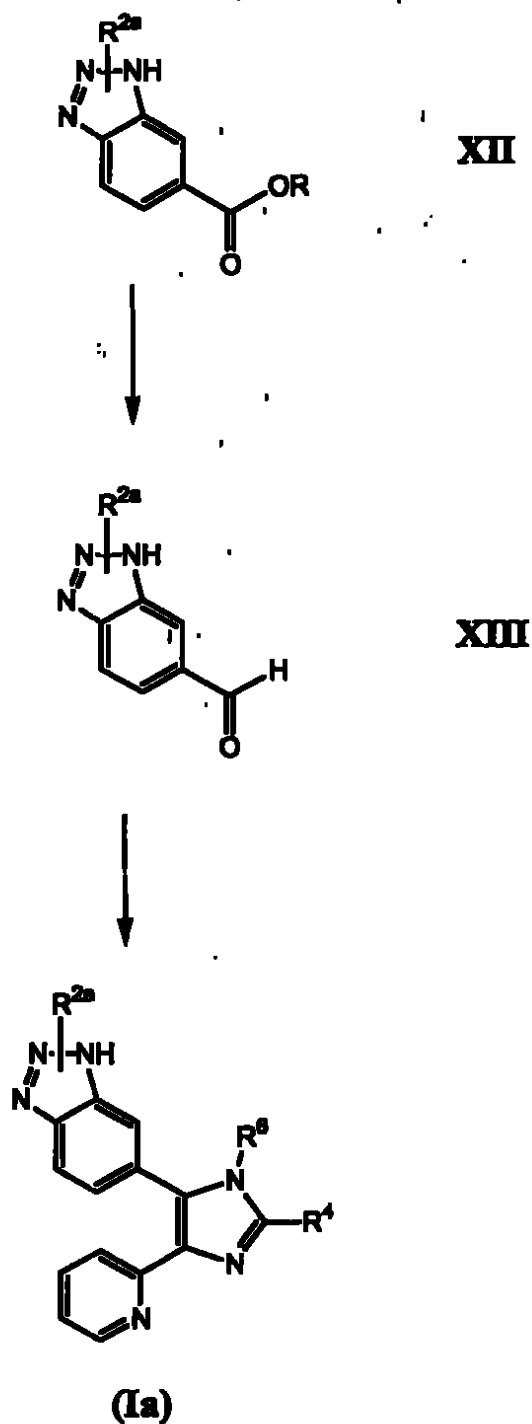
A compound of the formula XI was prepared by reaction of a compound of the formula IX with a compound of the formula X under conditions analogous to those described in Scheme 2 for the preparation of a compound of the formula IV from a compound of the formula VII.

Alternatively the compound of formula XI can be prepared according to the methods of Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Journet, M.; Cai, D.-W.;
25 Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P. J.; *J. Org. Chem.*, Vol. 65, pp. 8415-8420 (2000).

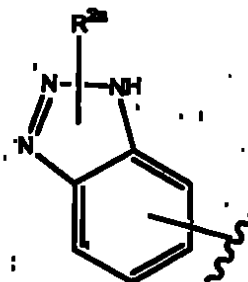
A compound of formula XI can be converted to a compound of formula (Ia) by methods analogous to those described in Scheme 1 for the conversion of compound IV to compound V to compound of formula (Ia).

5

SCHEME 4

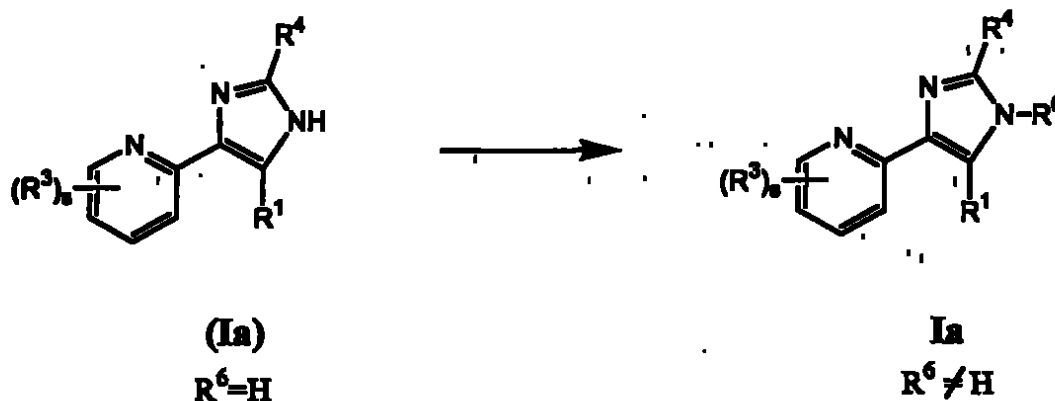


Scheme 4 refers to the preparation of compounds of the formula Ia where R¹ is



Referring to Scheme 4, compounds of the formula XIII were prepared from compounds of the formula XII, which are either commercially available or can be prepared according to the procedure described in Preparation A for the preparation of compound XVI or in Preparation C, each as set forth below. In Scheme 4 the compounds (Ia) were prepared from compound XIII according to procedures described in Scheme 1.

SCHEME 5

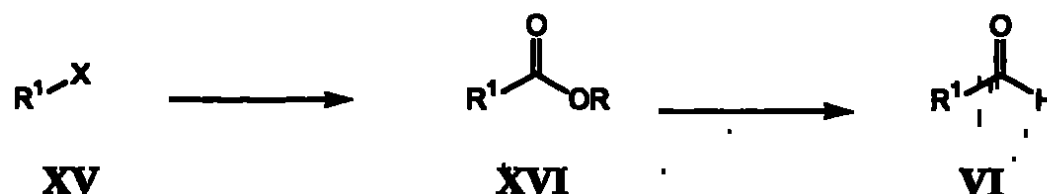


10

Scheme 5 refers to the preparation of a compound of formula (Ia) where R^6 is other than H. Referring to Scheme 5, such a compound was prepared by reaction of a compound of formula (Ia) where R^6 is H with an alkylating reagent of the formula R^6L' , wherein L' is halo or other leaving group such as mesyl, in the presence of a base and a solvent. Suitable bases include sodium hydride and cesium carbonate. Suitable solvents include dimethyl sulfoxide, NN-dimethylformamide. The aforesaid reaction is conducted at a temperature from about 0°C to about 30°C , preferably about 22°C , for a period from about 10 minutes to about 2 hours, preferably about 1 hour. A compound of formula (Ia) where R^6 is H was prepared according to Scheme 1, set forth above.

20

PREPARATION A



5 Preparation A refers to the preparation of compounds of the formula VI, which are intermediates useful in the preparation of compounds of the formula VIII and XI in Scheme 2 and Scheme 3, respectively. In Preparation A, R is a simple alkyl group such as methyl or ethyl. Referring to Preparation A, compounds of the formula XVI were prepared from a compound of the formula XV, wherein X is a
 10 chloride or bromide, by an alkoxycarbonylation reaction. Suitable conditions include metal-halogen exchange with butyl lithium, in a solvent such as tetrahydrofuran at a temperature of about 0°C, for a period of time of about 30 minutes, followed by the addition of ethylchloroformate at a temperature of about 0°C, followed by a period of time of about 2.4 hours at about 50°C.

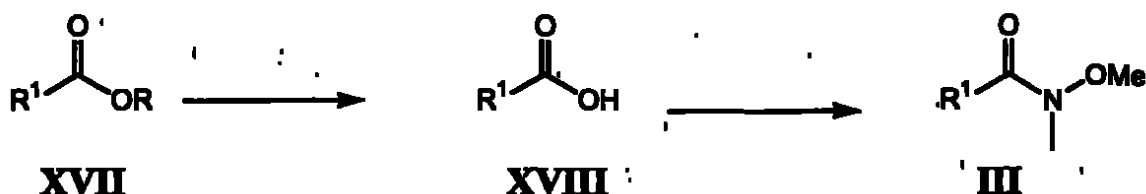
15 The compound of the formula VI was prepared from a compound of the formula XVI by a two-step process. First the compound of formula XVI was treated with a reducing agent in a suitable solvent. Suitable reducing agents include lithium borohydride, sodium borohydride, lithium aluminum hydride, and borane in tetrahydrofuran. Suitable solvents include methanol, ethanol, tetrahydrofuran,
 20 diethyl ether, and dioxane. The aforesaid reaction was run at a temperature from about 0°C to about 100°C, preferably about 65°C, for a period from about 10 minutes to about 1 hour, preferably about 30 minutes. The resulting primary alcohol was then oxidized to the corresponding aldehyde of the formula VI by treatment with an oxidizing agent, such as N-methyl morpholine N-oxide/TPAP, Dess-Martin reagent, PCC or oxalyl chloride-DMSO, preferably oxalyl chloride-DMSO in a
 25 suitable solvent. Suitable solvents for the aforesaid reaction include chloroform, tetrahydrofuran, or dichloromethane. The aforesaid reaction was conducted at a temperature from about

29

-29-

-78°C to about 22°C for a time from about 15 minutes to about 3 hours, preferably about 1 hour.

PREPARATION B.



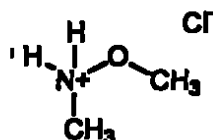
5

Preparation B refers to the preparation of compounds of the formula III, which are intermediates useful in the preparation of compounds of the formula (Ia). In Preparation B, R is a simple alkyl group such as methyl or ethyl. Referring to Preparation B, compounds of the formula XVIII were prepared from a compound of the formula XVII, which may be prepared according to a procedure described in Preparation A or are commercially available, by treatment with a base such as lithium hydroxide, in a polar protic solvent. Suitable solvents for the aforesaid reaction included methanol, ethanol, and water. The aforesaid reaction was conducted at a temperature from about 0°C to about 30°C, preferably about 22°C (room temperature) for a time from about 15 minutes to about 3 hours, preferably about 1 hour.

10

15

The compound of the formula III was prepared from a compound of the formula XVIII by reaction with a suitable activating agent and a compound of the formula



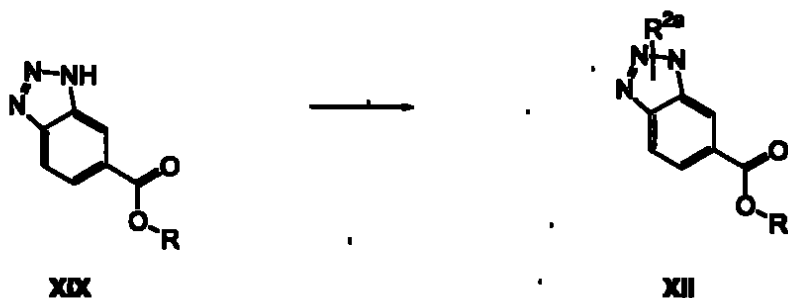
20

and a base. Suitable activating agents included thionyl chloride, carbonyldiimidazole, EDCI and DCC, preferably oxalyl chloride. Suitable bases included triethylamine, Hunig's base, or DBU, preferably triethylamine. Suitable solvents for the aforesaid reaction include methylene chloride, N,N'-dimethylformamide, tetrahydrofuran, and a mixture thereof, preferably methylene chloride. The aforesaid reaction was conducted at a temperature from about 0°C to

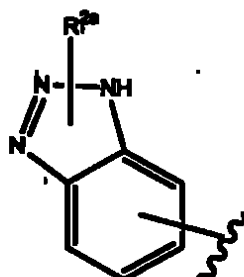
25

about 30°C, preferably about 22°C (room temperature) for a time from about 6 hours to about 48 hours, preferably about 12 hours.

PREPARATION C

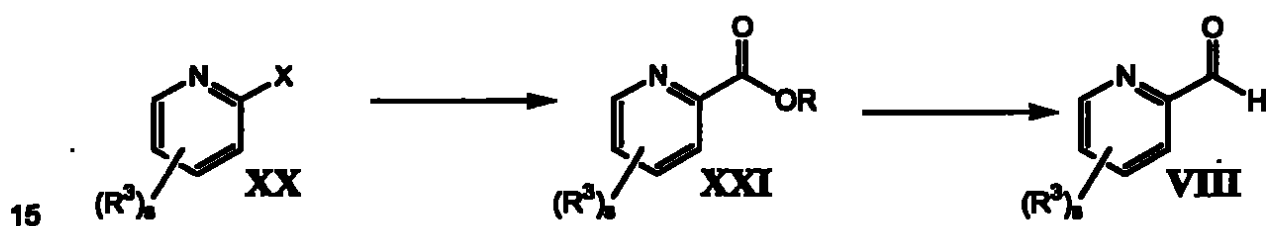


5. Preparation C refers to the preparation of compounds of the formula XII, which is an intermediate useful in the preparation of compounds of formula (Ia), as set forth above, where R¹ is



- 10 In Preparation C, R is (C₁-C₆)alkyl. The compound of formula XII was prepared from a compound of formula XIX by treatment with an alkyl halide, such as methyl iodide, in the presence of a base such as sodium hydride, in a polar aprotic solvent such as N,N'-dimethylformamide. Compounds of the formula XIX are commercially available.

PREPARATION D

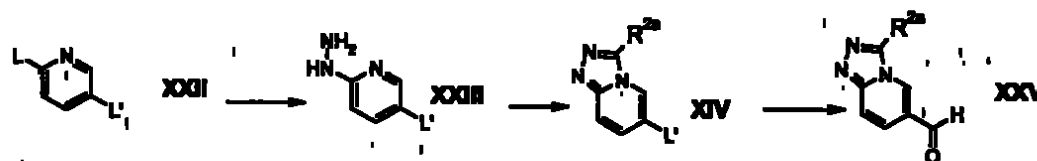


Preparation D refers to the preparation of compounds of the formula VIII, which are intermediates useful in the preparation of compounds of formula (Ia), as

set forth above. In Preparation D, R is a simple alkyl group such as methyl or ethyl. Referring to Preparation D, compounds of the formula XXI were prepared from heteroarylhalides of the formula XX, wherein X is a chloride or bromide, under conditions analogous for the preparation of compound XVI from compound XV described in Preparation A set forth above.

The compound of the formula VIII was prepared from a compound of the formula XXI under conditions analogous to the two-step process described for the preparation of compound VI from compound XVI in Preparation A set forth above.

PREPARATION E.



Preparation E refers to the preparation of compounds of the formula XXV which are intermediates in the preparation of compounds of the formula (Ia).

Referring to preparation E, compounds of formula XXV were prepared from compounds of formula XIV by a formylation reaction. Suitable conditions for formylation include metal halogen exchange with isopropylmagnesium chloride in a solvent such as tetrahydrofuran at a temperature of about 0°C, for a period of time of about 30 minutes, followed by the addition of N,N-dimethylformamide at a temperature of about 0°C, followed by a period of time of about 2.5 hours at a temperature of about 50°C.

Compounds of formula XXIII were prepared as described in the literature (Moran, D. B.; Morton, G. O.; Albright, J. D., J. Heterocycl. Chem., Vol. 23, pp. 1071-1077 (1986)) or from compounds of formula XXII wherein L and L', which can be the same or different, are chloride, bromide or iodide, by reaction with hydrazine. A compound of formula XIV was prepared from a compound of formula XXIII by condensation of compound XIV with a cyclization reagent such as acid chloride, acid anhydride, trialkylorthoacetate or trialkylorthoformate. Compounds of formula XXII are commercially available.

All pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, tautomers, hydrates and solvates of a compound of the invention is also encompassed by the invention.

A compound of the invention which is basic in nature is capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although
5 such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals and humans, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and subsequently convert the free base to a pharmaceutically
10 acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as, for example, methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained.

15 The acids which can be used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, *i.e.*, salts containing pharmacologically acceptable anions, such as chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bitartrate, succinate,
20 maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate and pantoate [*i.e.*, 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

A compound of the invention which is also acidic in nature, *e.g.*, contains a COOH or tetrazole moiety, is capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Although such salts must be
25 pharmaceutically acceptable for administration to animals and humans, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free acid compound by treatment with an acidic reagent, and subsequently convert the free acid to a pharmaceutically acceptable base addition
30 salt. Examples of such pharmaceutically acceptable base addition salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium

g

salts. These salts can be prepared by conventional techniques. The chemical bases which can be used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base addition salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the herein described acidic compounds of the invention. These non-toxic base salts include salts derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum product yields.

Isotopically-labeled compounds are also encompassed by the present invention. As used herein, an "isotopically-labeled compound" refers to a compound of the invention including pharmaceutical salts, prodrugs thereof, each as described herein, in which one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively.

By isotopically-labeling a compound of the present invention, the compounds may be useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (^3H) and carbon-14 (^{14}C) labeled compounds are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (^2H) can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances.

Isotopically labeled compounds of the invention, including pharmaceutical salts, prodrugs thereof, can be prepared by any means known in the art.

Stereoisomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers of a compound of the invention (e.g., R and S enantiomers), as well as racemic, "11"
5 diastereomeric and other mixtures of such isomers are contemplated by the present invention.

The compounds, salts, prodrugs, hydrates, and solvates of the present invention can exist in several tautomeric forms, including the enol and imine form, and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. All
10 such tautomeric forms are included within the scope of the present invention. Tautomers exist as mixtures of a tautomeric set in solution. In solid form, usually one tautomer predominates. Even though one tautomer may be described, the present invention includes all tautomers of the present compounds.

The present invention also includes atropisomers of the present invention.
15 Atropisomers refer to compounds of the invention that can be separated into rotationally restricted isomers.

A compound of the invention, as described above, can be used in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of a TGF-related disease state in an animal or human.

20 A compound of the invention is a potent inhibitor of transforming growth factor ("TGF")- β signaling pathway and are therefore of use in therapy. Accordingly, the present invention provides a method of preventing or treating a TGF-related disease in an animal or human comprising the step of administering a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention to the
25 animal or human suffering from the TGF-related disease state.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" refers to an amount of a compound of the invention required to inhibit the TGF- β signaling pathway. As would be understood by one of skill in the art, a "therapeutically effective amount" will vary from patient to patient and will be determined on a case
30 by case basis. Factors to consider include, but are not limited to, the patient being treated, weight, health, compound administered, etc.

30

There are numerous disease states that can be treated by inhibition of the TGF- β signaling pathway. Such disease states include, but are not limited to, all types of cancer (e.g., breast, lung, colon, prostate, ovarian, pancreatic, melanoma, all hematological malignancies, etc.) as well as all types of fibrotic diseases (e.g.,
5 glomerulonephritis, diabetic nephropathy, hepatic fibrosis, pulmonary fibrosis, arterial hyperplasia and restenosis, scleroderma, and dermal scarring).

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the invention and at least one pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutically acceptable carrier may be any such carrier known in the
10 art including those described in, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985). A pharmaceutical composition of the invention may be prepared by conventional means known in the art including, for example, mixing at least one compound of the invention with a pharmaceutically acceptable carrier.

15 A pharmaceutical composition of the invention may be used in the prevention or treatment of a TGF-related disease state, as described above, in an animal or human. Thus, a compound of the invention may be formulated as a pharmaceutical composition for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous), topical, or rectal administration or in a form suitable for
20 administration by inhalation or insufflation.

For oral administration, the pharmaceutical composition may take the form of, for example, a tablet or capsule prepared by conventional means with a pharmaceutically acceptable excipient such as a binding agent (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); filler (e.g.,
25 lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricant (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrant (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agent (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of a, for example, solution, syrup or suspension, or they may be presented
30 as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with a

pharmaceutically acceptable additive such as a suspending agent (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agent (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicle (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservative (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

A compound of the present invention may also be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art.

Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742, and 3,492,397, which are herein incorporated by reference in their entirety.

A compound of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain a formulating agent, such as a suspending, stabilizing and/or dispersing agent. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

A compound of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, a compound of the invention may be conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to

31

deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the compound of the invention. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

A proposed dose of a compound of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of a TGF-related disease state is about 0.1 mg to about 2000 mg, preferably, about 0.1 mg to about 200 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains about 20 μ g to about 10,000 μ g, preferably, about 20 μ g to about 1000 μ g of a compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range from about 100 μ g to about 100 mg, preferably, about 100 μ g to about 10 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

Aerosol combination formulations for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains from about 0.01 mg to about 1000 mg, preferably, about 0.01 mg to about 100 mg of a compound of this invention, more preferably from about 1 mg to about 10 mg of such compound. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains from about 0.01 mg to about 20,000 mg, preferably, about 0.01 mg to about 2000 mg of a compound of the invention, more preferably from about 1 mg to about 200 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

For topical administration, a compound of the invention may be formulated as an ointment or cream.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing and methods of treatment or prevention comprising administering prodrugs of at least one
5 compound of the invention. As used herein, the term "prodrug" refers to a pharmacologically inactive derivative of a parent drug molecule that requires biotransformation, either spontaneous or enzymatic, within the organism to release the active drug. Prodrugs are variations or derivatives of the compounds of this invention which have groups cleavable under metabolic conditions. Prodrugs
10 become the compounds of the invention which are pharmaceutically active *in vivo*, when they undergo solvolysis under physiological conditions or undergo enzymatic degradation. Prodrug compounds of this invention may be called single, double, triple etc., depending on the number of biotransformation steps required to release the active drug within the organism, and indicating the number of functionalities
15 present in a precursor-type form. Prodrug forms often offer advantages of solubility, tissue compatibility, or delayed release in the mammalian organism (see, Bundgaard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 and Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Prodrugs commonly known in the art include acid
20 derivatives well known to practitioners of the art, such as, for example, esters prepared by reaction of the parent acids with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with an amine, or basic groups reacted to form an acylated base derivative. Moreover, the prodrug derivatives of this invention may be combined with other features herein taught to enhance bioavailability. For
25 example, a compound of the invention having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of the invention. The amino
30 acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine,

32

isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters which are covalently bonded to the above substituents of a compound of the invention
5 through the carbonyl carbon prodrug sidechain.

According to the invention, in the treatment of a TGF-related disease state, a compound of the invention, as described herein, whether alone or as part of a pharmaceutical composition may be combined with another compound(s) of the invention and/or with another therapeutic agent(s). Examples of suitable therapeutic
10 agent(s) include, but are not limited to, standard non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID's) (e.g., piroxicam, diclofenac), propionic acids (e.g., naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen), fenamates (e.g., mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone), pyrazolones (e.g., phenylbutazone), salicylates (e.g., aspirin), COX-2 inhibitors (e.g., celecoxib,
15 valdecoxib, rofecoxib and etoricoxib), analgesics and intraarticular therapies (e.g., corticosteroids) and hyaluronic acids (e.g., hyalgan and synvisc), anticancer agents (e.g., endostatin and angiostatin), cytotoxic drugs (e.g., adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere), alkaloids (e.g., vincristine), and antimetabolites (e.g., methotrexate), cardiovascular agents (e.g., calcium channel
20 blockers), lipid lowering agents (e.g., statins), fibrates, beta-blockers, Ace inhibitors, Angiotensin-2 receptor antagonists and platelet aggregation inhibitors, CNS agents (e.g., as antidepressants (such as sertraline)), anti-Parkinsonian drugs (e.g., deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex), MAOB inhibitors (e.g., selegine and rasagiline), compP inhibitors (e.g., Tasmar), A-2 inhibitors, dopamine reuptake inhibitors, NMDA
25 antagonists, Nicotine agonists, Dopamine agonists and inhibitors of neuronal nitric oxide synthase), anti-Alzheimer's drugs (e.g., donepezil, tacrine, COX-2 inhibitors, propentofylline or metryfonate), osteoporosis agents (e.g., roloxifene, droloxifene, lasofoxifene or fosomax), and immunosuppressant agents (e.g., FK-506 and rapamycin).

Biological Activity

The activity of the compounds of the invention for the various TGF-related disease states as described herein can be determined according to one or more of the following assays. According to the invention, a compound of the invention exhibits an *in vitro* IC₅₀ value of less than about 10 μ M. For example, the compound of Example 12 exhibits a T β RI IC₅₀ value of about 44.5nM.

The compounds of the present invention also possess differential activity (i.e. are selective for) for T β RI over T β RII and T β RIII. Selectivity is measured in standard assays as a IC₅₀ ratio of inhibition in each assay.

TGF- β Type II Receptor (T β RII) Kinase Assay Protocol

Phosphorylation of myelin basic protein (MBP) by the T β RII kinase was measured as follows: 80 microliters of MBP (Upstate Biotechnology #13-104) diluted in kinase reaction buffer (KRB) containing 50 mM MOPS, 5 mM MgCl₂, pH 7.2 to yield a final concentration of 3 micromolar MBP was added to each well of a Millipore 96-well multiscreen-DP 0.65 micron filtration plate (#MADPNOB50). 20 microliters of inhibitor diluted in KRB was added to appropriate wells to yield the desired final concentration (10 – 0.03 micromolar). 10 microliters of a mixture of ATP (Sigma #A-5394) and ³³P-ATP (Perkin Elmer #NEG/602H) diluted in KRB was added to yield a final concentration of 0.25 micromolar ATP and 0.02 microcuries of ³³P-ATP per well. 10 microliters of a GST-T β RII fusion protein (glutathione S-transferase at the N-terminal end of the cytoplasmic domain of T β RII - amino acids 193-567 with A to V change at 438) diluted in KRB was added to each well to yield a final concentration of 27 nanomolar GST-T β RII. Plates were mixed and incubated for 90 minutes at room temperature. After the reaction incubation, 100 microliters of cold 20% trichloroacetic acid (Aldrich #25,139-9) was added per well and plates were mixed and incubated for 60 minutes at 4°C. Liquid was then removed from the wells using a Millipore vacuum manifold. Plates were washed once with 200 microliters per well of cold 10% trichloroacetic acid followed by two washes with 100 microliters per well of cold 10% trichloroacetic acid. Plates were allowed to dry overnight at room temperature. 20 microliters of Wallac OptiPhase

93

SuperMix scintillation cocktail was added to each well. Plates were sealed and counted using a Wallac 1450 Microbeta liquid scintillation counter. The potency of inhibitors was determined by their ability to reduce TBRII-mediated phosphorylation of the MBP substrate.

5 ALK-5 (TBRII) Kinase Assay Protocol

The kinase assays were performed with 65 nM GST-ALK5 and 84 nM GST-Smad3 in 50 mM HEPES, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 1 mM dithiothreitol, and 3 μ M ATP. Reactions were incubated with 0.5 μ Ci of [33 P] ATP for 3 h at 30°C. Phosphorylated protein was captured on P-81 paper (Whatman, Maidstone, England), washed with 0.5% phosphoric acid, and counted by liquid scintillation. Alternatively, Smad3 or Smad1 protein was also coated onto FlashPlate Sterile Basic Microplates (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). Kinase assays were then performed in Flash-Plates with same assay conditions using either the kinase domain of ALK5 with Smad3 as substrate or the kinase domain of ALK6 (BMP receptor) with Smad1 as substrate. Plates were washed three times with phosphate buffer and counted by TopCount (Packard Bio-science, Meriden, CT). (Laping, N.J. et al. *Molecular Pharmacology* 62:58-64 (2002)).

10
15

The following Examples illustrate the preparation of the compounds of the present invention. Melting points are uncorrected. NMR data are reported in parts per million (δ) and are referenced to the deuterium lock signal from the sample solvent (deuteriochloroform unless otherwise specified). Mass Spectral data were obtained using a Micromass ZMD APCI Mass Spectrometer equipped with a Gilson gradient high performance liquid chromatograph. The following solvents and gradients were used for the analysis. Solvent A; 98% water/2% acetonitrile/0.01% formic acid and solvent B; acetonitrile containing 0.005% formic acid. Typically, a gradient was run over a period of about 4 minutes starting at 95% solvent A and ending with 100% solvent B. The mass spectrum of the major eluting component was then obtained in positive or negative ion mode scanning a molecular weight range from 165 AMU to 1100 AMU. Specific rotations were measured at room temperature using the sodium D line (589 nm). Commercial reagents were utilized without further purification. THF refers to tetrahydrofuran. DMF refers to

20
25
30

N,N-dimethylformamide. Chromatography refers to column chromatography performed using 32-63 mm silica gel and executed under nitrogen pressure (flash chromatography) conditions. Room or ambient temperature refers to 20-25°C. All non-aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere for convenience and to maximize yields. Concentration at reduced pressure means that a rotary evaporator was used.

One of ordinary skill in the art will appreciate that in some cases protecting groups may be required during preparation. After the target molecule is made, the protecting group can be removed by methods well known to those of ordinary skill in the art, such as described in Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2nd Ed, John Wiley & Sons 1991).

Analytical high performance liquid chromatography on reverse phase with mass spectrometry detection (LSMS) was done using Polaris 2x20 mm C18 column. Gradient elution was applied with increase of concentration of acetonitrile in 0.01 % aqueous formic acid from 5% to 100% during 3.75 min period. Mass spectrometer Micromass ZMD was used for molecular ion identification.

Example 1

Preparation of 1-Methyl-6-[5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1H-benzotriazole

Step A: Preparation of 3-Methyl-3H-benzotriazole-5-carboxylic acid methoxymethyl-amide

3-Methyl-3H-benzotriazole-5-carboxylic acid (1.67g, 5.6mmol) was suspended in 25 ml N,N-dimethylformamide. 1,1'-carbonyldiimidazole (1.0g, 6.2mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 90 minutes. Then, N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (593mg, 6.2mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted three times with chloroform. The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness. Crude material was purified on Biotage Flash 40S silica gel column using chloroform/methanol

gradient system (100:0 to 97:3, respectively) as eluent to afford 3-methyl-3H-benzotriazole-5-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (1.01g, 82%).

Step B: Preparation of 1-(3-Methyl-3H-benzotriazol-5-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-ethanone

5 A solution of 2,6-dimethylpyridine (292 μ l, 2.5mmol) in 10 ml anhydrous tetrahydrofuran was cooled to -30°C. A 2.5M solution of n-butyllithium in hexanes (1.0ml, 2.5mmol) was slowly added dropwise. Once the addition was complete, the reaction was stirred at

-30°C for 1 hour. In a separate flask, a solution of 3-methyl-3H-benzotriazole-5-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (500mg, 2.27mmol) in 3 ml anhydrous tetrahydrofuran was cooled to -30°C. The cold anion solution was slowly added dropwise to the cold amide solution. Once the addition was complete, the reaction was allowed to slowly warm to room temperature over several hours and stirred overnight. The reaction was quenched with water and the solvent removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in saturated aqueous ammonium chloride and extracted three times with chloroform. The combined organics were washed once with water and then once with brine. The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness. Crude material was purified on Biotage Flash 40S silica gel column using hexanes/ethyl acetate gradient system (80:20 to 40:60, respectively) as eluent to afford 1-(3-Methyl-3H-benzotriazol-5-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-ethanone (320mg, 53%).

Step C: Preparation of 1-(3-Methyl-3H-benzotriazol-5-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-ethane-1,2-dione

25 A solution of 1-(3-Methyl-3H-benzotriazol-5-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-ethanone (280mg, 1.05mmol) in 16 ml dimethyl sulfoxide was heated to 60°C. 48% hydrobromic acid solution in water (7.4ml, 65.1 mmol) was slowly added over several minutes. Once the addition was complete, the reaction was stirred at 60°C for 3 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into 75 ml water. The pH was adjusted to 8 with the addition of saturated sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layer was then extracted three times with ethyl

acetate. The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford 1-(3-Methyl-3H-benzotriazol-5-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-ethane-1,2-dione (146mg, 50%).

5 Step D. Preparation of 1-Methyl-6-[5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1H-benzotriazole

In a threaded glass pressure tube was combined 1-(3-Methyl-3H-benzotriazol-5-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-ethane-1,2-dione (35mg, 0.125mmol), 37% formaldehyde solution in water (14 μ l, 0.188mmol), ammonium acetate (97mg, 1.25mmol), 2 ml methyl t-butyl ether and 2 ml methanol. The tube was sealed and the reaction heated at 65°C for two days. The reaction was concentrated to dryness. Crude material was purified on Biotage Flash 12S silica gel column using chloroform/methanol gradient system (99:1 to 90:10, respectively) as eluent to afford 1-Methyl-6-[5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1H-benzotriazole (8mg, 22%). HPLC t_R = 3.30 min, LC-MS = 291 (M+1).

Example 2

6-[5-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1H-benzotriazole

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 2.92 min, LC-MS = 277 (M+1).

20

Example 3

2-Methyl-5-[5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2H-benzotriazole

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 4.00 min, LC-MS = 291 (M+1).

Example 4

25 2-Methyl-5-[2-methyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2H-benzotriazole

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.84 min, LC-MS = 305 (M+1).

Example 5

30 6-[2-tert-Butyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1H-benzotriazole

39

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.27 min, LC-MS = 319 (M+1).

Example 6

1-Methyl-6-[5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl]-1H-

5

benzotriazole

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 4.45 min, LC-MS = 359 (M+1).

Example 7

2-[2-Methyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-[1,5]naphthyridine

10

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.12 min, LC-MS = 302 (M+1).

Example 8

2-[2-Methyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-[1,5]naphthyridine

15

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.12 min, LC-MS = 302 (M+1).

Example 9

6-[2-Methyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1H-benzotriazole

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 2.89 min, LC-MS = 291 (M+1).

20

Example 10

1-Methyl-6-[2-methyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1H-

benzotriazole

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.25 min, LC-MS = 305 (M+1).

25

Example 11

1-Methyl-6-(2-methyl-5-pyridin-2-yl-1H-imidazol-4-yl)-1H-benzotriazole

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 2.93 min, LC-MS = 291 (M+1).

Example 12

30

1-Methyl-6-[5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1H-benzotriazole

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 2.92 min, LC-MS = 277 (M+1).

Example 13

2-[5-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-[1,5]naphthyridine

- 5 The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.16 min, LC-MS = 288 (M+1).

Example 14

6-[2-Methyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-3-trifluoromethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

- 10 The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.9 min, LC-MS = 359 (M+1).

Example 15

6-[2-Methyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-3-trifluoromethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

- 15 The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.83 min, LC-MS = 345 (M+1).

Example 16

4-[4-(2-Methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-phenol

- 20 The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 4.36 min, LC-MS = 383 (M+1).

Example 17

4-[4-(2-Methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-benzonitrile

- 25 The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 5.29 min, LC-MS = 392 (M+1).

Example 18

5-[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-methyl-ethyl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methyl-2H-benzotriazole

- 30 The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 5.2 min, LC-MS = 453 (M+1).

26

Example 19**2-Methyl-5-[5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2H-benzotriazole**

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 4.12 min, LC-MS = 365 (M+1).

Example 20**2-Methyl-5-[5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-2-thiazol-2-yl-1H-imidazol-4-yl]-2H-benzotriazole**

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 4.75 min, LC-MS = 374 (M+1).

Example 21**6-[2-Cyclopropyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-1-methyl-1H-benzotriazole**

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.62 min, LC-MS = 331 (M+1).

Example 22**5-[2-Cyclopropyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methyl-2H-benzotriazole**

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.82 min, LC-MS = 331 (M+1).

Example 23**6-[2-Cyclopropyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-quinoxaline**

The title compound was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. HPLC t_R = 3.73 min, LC-MS = 328 (M+1).

Example 24**Preparation of [4-(2-Methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-methanol**

Step A: 5-[2-Dimethoxymethyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methyl-2H-benzotriazole

5-[2-Dimethoxymethyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methyl-2H-benzotriazole was prepared according to procedures analogous to those described in Example 1. LC-MS = 365 (M+1).

5 Step B: 4-(2-Methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carbaldehyde

5-[2-Dimethoxymethyl-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methyl-2H-benzotriazole (700 mg, 1.92 mmol) was dissolved in 40 ml anhydrous tetrahydrofuran. 6M hydrochloric acid solution in water (3.2 ml, 19.2 mmol) was added. The reaction was refluxed for 3 hours and then cooled to room temperature. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added until approximately pH 8. The organic solvent was removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in water and then extracted three times with chloroform. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to afford 4-(2-methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carbaldehyde (600 mg, 98% yield) as a brown solid.

Step C: [4-(2-Methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-methanol

4-(2-methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carbaldehyde (20 mg, 0.063 mmol) was dissolved in 2 ml anhydrous methanol. Sodium borohydride (3 mg, 0.069 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was quenched with water and solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified on Biotage Flash 12S silica gel column using chloroform/methanol gradient system (97:3 to 95:5, respectively) as eluent to afford [4-(2-methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-methanol (13 mg, 64% yield) as a white solid. HPLC t_R = 3.18 min, LC-MS = 321 (M+1).

Example 25

30 Preparation of Dimethyl-[4-(2-methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-amine

97

2M solution of dimethylamine in tetrahydrofuran (189 μ l, 0.378 mmol) was dissolved in 2 ml anhydrous methanol. Glacial acetic acid was added until approximately pH 4. 4-(2-methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carbaldehyde (20 mg, 0.063 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. Sodium cyanoborohydride (6 mg, 0.095 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. 1M solution of sodium hydroxide in water was added until the reaction pH was 8 and the organic solvent was then removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in water and extracted three times with chloroform. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness. The residue was purified on Biotage Flash 12S silica gel column using chloroform/methanol gradient system (95:5 to 80:20, respectively) as eluent to afford dimethyl-[4-(2-methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-amine (6 mg, 28% yield). HPLC t_R = 3.29 min, LC-MS = 348 (M+1).

15 **Example 26**

Preparation of 4-(2-Methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carboxylic acid amide

Suspension of ammonium chloride (12 mg, 0.21 mmol) in 2 ml dry benzene was cooled to 0°C. 2M solution of trimethylaluminum in toluene (105 μ l, 0.21 mmol) was slowly added and the reaction warmed to room temperature and stirred for 2 hours. This suspension was added to separate suspension of 4-(2-ethyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carboxylic acid methyl ester (25 mg, 0.07 mmol) (prepared according to procedures analogous to example 1) in 1 ml dry benzene and the reaction heated at 50°C overnight. The reaction was quenched by the addition of excess 1M aqueous solution of hydrochloric acid. The reaction was extracted three times with chloroform. Mass spectrometry analysis of organic extracts show no presence of desired product. The remaining aqueous layer was concentrated to dryness. The aqueous extract residue was purified on Biotage Flash 12S silica gel column using chloroform/methanol gradient system (99:1 to 80:20, respectively) as eluent to afford 4-(2-methyl-2H-benzotriazol-5-yl)-5-(6-

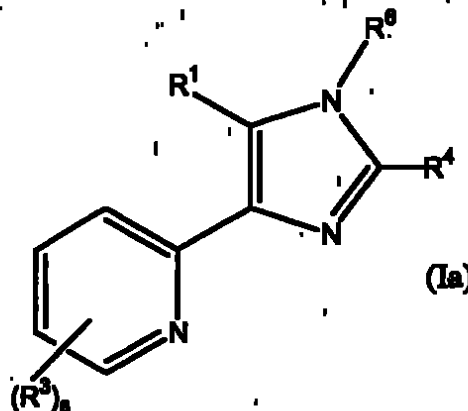
methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carboxylic acid amide (4 mg, 16% yield).
HPLC t_R = 3.70 min, LC-MS = 344 (M+1).

All publications, including but not limited to, issued patents, patent
applications, and journal articles, cited in this application are each herein
5 incorporated by reference in their entirety.

Although the invention has been described above with reference to the
disclosed embodiments, those skilled in the art will readily appreciate that the
specific experiments detailed are only illustrative of the invention. It should be
understood that various modifications can be made without departing from the spirit
10 of the invention. Accordingly, the invention is limited only by the following claims.

The claimed invention is:

1. A compound of formula (Ia):



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, tautomer, hydrate, or solvate thereof,
 5 wherein:

- R^1 is a saturated, unsaturated, or aromatic C_3 - C_{20} mono-, bi- or polycyclic ring optionally containing at least one heteroatom selected from the group consisting of N, O and S, wherein R^1 can optionally be further independently substituted with at least one moiety independently selected from the group consisting of: carbonyl,
 10 halo, halo(C_1 - C_6)alkyl, perhalo(C_1 - C_6)alkyl, perhalo(C_1 - C_6)alkoxy, (C_1 - C_6)alkyl, (C_2 - C_6)alkenyl, (C_2 - C_6)alkynyl, hydroxy, oxo, mercapto, (C_1 - C_6)alkylthio, (C_1 - C_6)alkoxy, (C_5 - C_{10})aryl or (C_5 - C_{10})heteroaryl, (C_5 - C_{10})aryloxy or (C_5 - C_{10})heteroaryloxy, (C_5 - C_{10})ar(C_1 - C_6)alkyl or (C_5 - C_{10})heteroar(C_1 - C_6)alkyl, (C_5 - C_{10})ar(C_1 - C_6)alkoxy or (C_5 - C_{10})heteroar(C_1 - C_6)alkoxy, HO-(C=O)-, ester, amido,
 15 ether, amino, amino(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkylamino(C_1 - C_6)alkyl, di(C_1 - C_6)alkylamino(C_1 - C_6)alkyl, (C_5 - C_{10})heterocyclyl(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkyl- and di(C_1 - C_6)alkylamino, cyano, nitro, carbamoyl, (C_1 - C_6)alkylcarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)alkylaminocarbonyl, di(C_1 - C_6)alkylaminocarbonyl, (C_5 - C_{10})arylcabonyl, (C_5 - C_{10})aryloxycarbonyl,
 20 (C_1 - C_6)alkylsulfonyl, and (C_5 - C_{10})arylsulfonyl;

- each R^3 is independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo, halo(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkyl, (C_2 - C_6)alkenyl, (C_2 - C_6)alkynyl, perhalo(C_1 - C_6)alkyl, phenyl, (C_5 - C_{10})heteroaryl, (C_5 - C_{10})heterocyclic,
 25 (C_3 - C_{10})cycloalkyl, hydroxy, (C_1 - C_6)alkoxy, perhalo(C_1 - C_6)alkoxy, phenoxy,

(C₃-C₁₀)heteroaryl-O-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-,
 (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, O₂N-, NC-, amino,
 Ph(CH₂)₁₋₆HN-, (C₁-C₆)alkyl HN-, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino,
 (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, amino(C=O)-, aminoO₂S-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-,
 5 (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[(((C₁-C₆)alkyl)-N]-, phenyl-(C=O)-NH-,
 phenyl-(C=O)-[((C₁-C₆)alkyl)-N]-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-,
 (C₃-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-,
 HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-,
 [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, phenyl-[(C₁-C₆)alkyl)-N]-(C=O)-,
 10 (C₃-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₃-
 C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)- and (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-;

where alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, heterocyclic, cycloalkyl,
 alkoxy, phenoxy, amino of R³ is optionally substituted by at least one substituent
 independently selected from (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₆)alkyl, halo,
 15 H₂N-, Ph(CH₂)₁₋₆HN-, and (C₁-C₆)alkylHN-;

s is an integer from one to five;

R⁴ is independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo,
 20 halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl,
 phenyl, (C₃-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₁₀)heterocyclic, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, hydroxy,
 (C₁-C₆)alkoxy, perhalo(C₁-C₆)alkoxy, phenoxy, (C₃-C₁₀)heteroaryl-O-,
 (C₃-C₁₀)heterocyclic-O-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-, (C₁-C₆)alkyl-S-,
 (C₁-C₆)alkyl-S-(C₁-C₆)alkyl-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-NH-SO₂-, O₂N-, NC-,
 25 amino, aminoalkyl, Ph(CH₂)₁₋₆HN-, (C₁-C₆)alkylHN-,
 (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂-amino, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, amino(C=O)-,
 aminoO₂S-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-((C₁-C₆)alkyl)-N-,
 phenyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-[(((C₁-C₆)alkyl)-N]-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-,
 phenyl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-,
 30 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, H₂N(C=O)-,
 (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, ((C₁-C₆)alkyl)₂-N-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-,

phenyl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-, (C₅-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-,
 (C₅-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-,
 (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-(C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, and (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl;

5

where alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, heterocyclic, cycloalkyl,
 alkoxy, phenoxy, amino of R⁴ is optionally substituted by at least one substituent
 independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy,
 halo(C₁-C₆)alkyl, halo, H₂N-, NC-, HO-, Ph (CH₂)₁₋₆HN-, (C₁-C₆)alkylHN-, (C₅-
 10 C₁₀)heteroaryl and (C₅-C₁₀)heterocyclyl;

R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl,
 (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, phenyl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₅-C₁₀)heterocyclic,
 (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-(C₁-C₆)alkyl,
 15 phenyl-(SO₂)-, H₂N-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(SO₂)-,
 (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-NH-(SO₂)-(C₁-C₆)alkyl,
 ((C₁-C₆)alkyl)₂N-(SO₂)-, phenyl-NH-(SO₂)-,
 (phenyl)₂N-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl,
 phenyl-(C=O)-, (C₅-C₁₀)heteroaryl-(C=O)-, (C₅-C₁₀)heterocyclic-(C=O)-,
 20 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-(C₃-C₁₀)cycloalkyl,
 (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, (C₅-C₁₀)heterocyclic-O-(C=O)-,
 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-,
 (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, phenyl-NH-(C=O)-,
 25 (C₅-C₁₀)heteroaryl-NH-(C=O)-, (C₅-C₁₀)heterocyclic-NH-(C=O)-,
 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-(C₃-C₁₀)cycloalkyl,
 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-(C₃-C₁₀)cycloalkyl,
 ((C₁-C₆)alkyl)₂N-(C=O)-, (phenyl)₂N-(C=O)-, phenyl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-,
 (C₅-C₁₀)heteroaryl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-,
 30 (C₅-C₁₀)heterocyclic-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-, and
 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(((C₁-C₆)alkyl)-N)-(C=O)-;

where alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, benzyl, heteroaryl, heterocyclic, cycloalkyl, alkoxy, phenoxy, amino of R^6 is optionally substituted with at least one moiety independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, perhalo (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) cycloalkyl, phenyl, benzyl, (C_5-C_{10}) heterocyclic, (C_5-C_{10}) heteroaryl, (C_1-C_6) alkyl-SO₂-, formyl, NC-, (C_1-C_6) alkyl-(C=O)-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, (C_5-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-, (C_5-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-, HO-(C=O)-, (C_1-C_6) alkyl-O-(C=O)-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-O-(C=O)-, (C_5-C_{10}) heterocyclic-O-(C=O)-, (C_1-C_6) alkyl-NH-(C=O)-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-NH-(C=O)-, phenyl-NH-(C=O)-, (C_5-C_{10}) heterocyclic-NH-(C=O)-, (C_5-C_{10}) heteroaryl-NH-(C=O)-, $((C_1-C_6)alkyl)_2-N-(C=O)-$, phenyl- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-(C=O)-$, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, perhalo (C_1-C_6) alkoxy, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-O-, phenoxy, (C_5-C_{10}) heterocyclic-O-, (C_5-C_{10}) heteroaryl-O-, (C_1-C_6) alkyl-(C=O)-O-, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-O-, phenyl-(C=O)-O-, (C_5-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-O-, (C_5-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-O-, O₂N-, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ -amino, formamidy, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-NH-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-(C=O)-NH-, phenyl-(C=O)-NH-, (C_5-C_{10}) heterocyclic-(C=O)-NH-, (C_5-C_{10}) heteroaryl-(C=O)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, phenyl-(C=O)- $[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2NH-$, (C_3-C_{10}) cycloalkyl-SO₂NH-, phenyl-SO₂NH-, (C_5-C_{10}) heterocyclic-SO₂NH- and (C_5-C_{10}) heteroaryl-SO₂NH-;

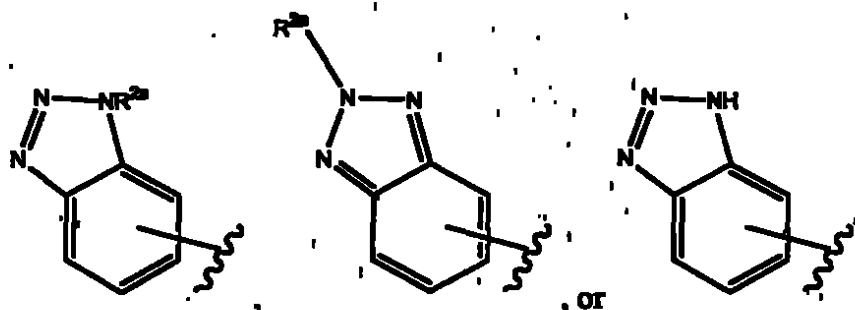
wherein the phenyl or heteroaryl moiety of a R^6 substituent is optionally further substituted with at least one radical independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, perfluoro (C_1-C_6) alkyl and perfluoro (C_1-C_6) alkoxy,

with the proviso that when R^4 is a substituted phenyl group, then (a) R^1 is not a naphthyl, anthracenyl or phenyl and (b) if R^1 is a phenyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, then the fused cyclic ring of said R^1 moiety is substituted; and

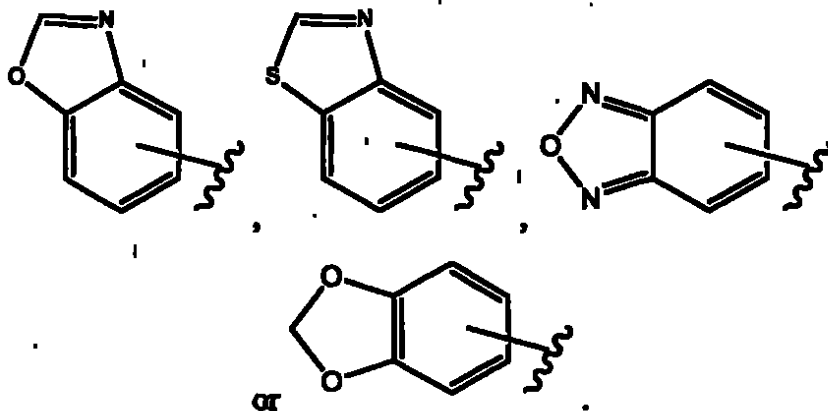
with the proviso that when R^4 is hydrogen, then (a) R^1 is not a naphthyl or phenyl and (b) if R^1 is a phenyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, then the fused cyclic ring of said R^1 moiety is substituted; and

with the proviso that when R^4 is not hydrogen or substituted phenyl, then (a) R^1 is not a naphthyl, anthracenyl or phenyl and (b) if R^1 is a phenyl or pyridyl fused with an aromatic or non-aromatic cyclic ring of 5-7 members wherein said cyclic ring optionally contains up to three heteroatoms independently selected from N, O and S, and is optionally substituted by oxo, then the fused cyclic ring of said R^1 moiety contains at least one substituted heteroatom.

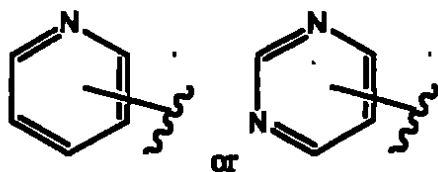
2. A compound of claim 1, wherein R^1 is



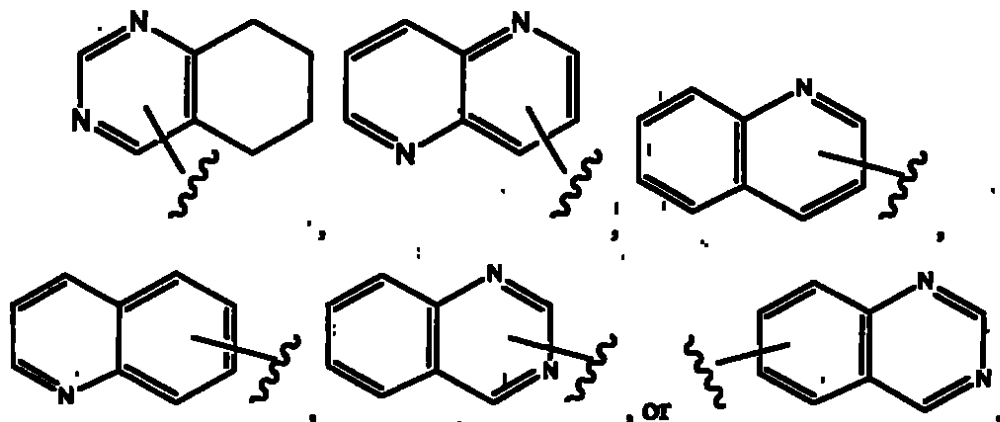
3. A compound of claim 1, wherein R^1 is



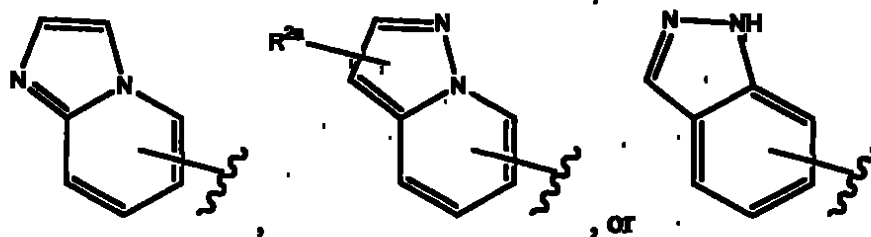
4. A compound of claim 1, wherein R^1 is



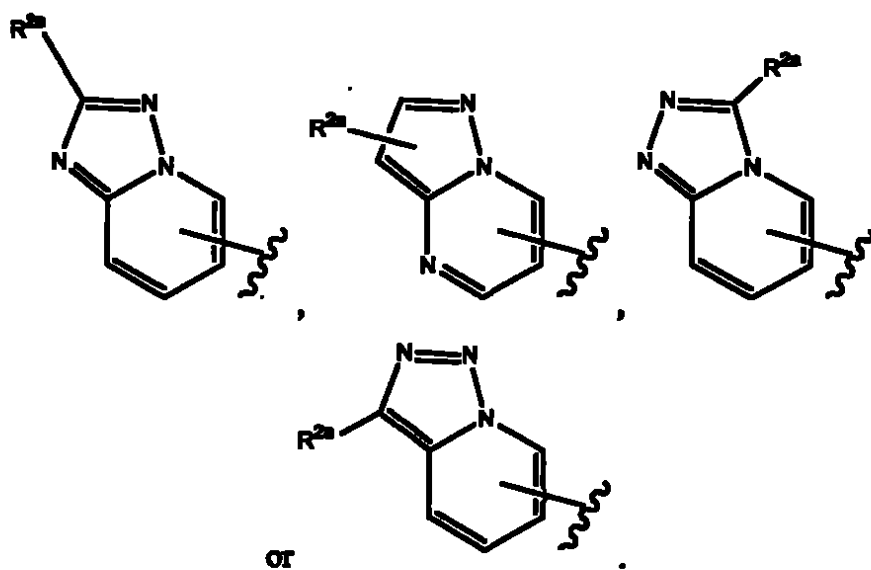
5. A compound of claim 1, wherein R^1 is



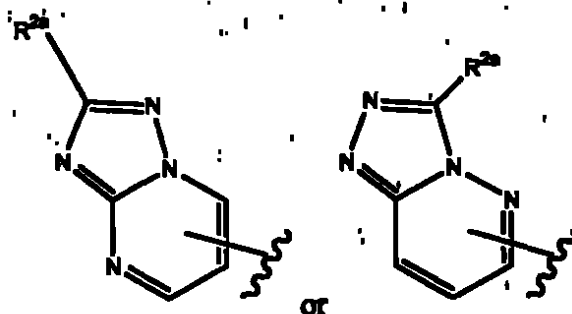
6. A compound of claim 1, wherein R^1 is



7. A compound of claim 1, wherein R^1 is



8. A compound of claim 1, wherein R^1 is



9. A compound of claim 1, wherein s is one to two; R^3 is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; R^4 is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, perhalo(C₁-C₆)alkyl, phenyl, (C₁-C₆)alkyl-S-(C₁-C₆)alkyl-, (C₃-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, aminoalkyl, amino(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, or (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl; and R^6 is H, (C₁-C₆)alkyl,
- 10 (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-NH-(SO₂)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-(C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-NH-(C=O)-(C₃-C₁₀)cycloalkyl, or
- 15 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C=O)-NH-(C₃-C₁₀)cycloalkyl.

10. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 11. A method of preventing or treating a TGF-related disease state in an animal or human comprising the step of administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to the animal or human suffering from the TGF-related disease state.

25 12. A method of claim 11, wherein said TGF-related disease state is selected from the group consisting of cancer, glomerulonephritis, diabetic nephropathy,

hepatic fibrosis, pulmonary fibrosis, intimal hyperplasia and restenosis, scleroderma, and dermal scarring.

22

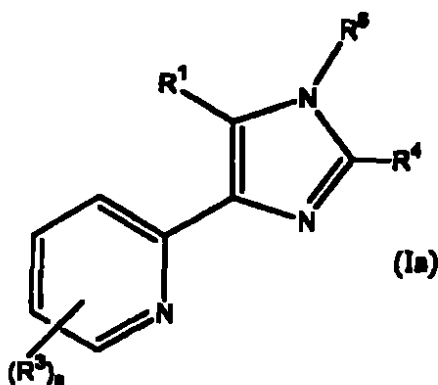
**NUEVOS COMPUESTOS DE IMIDAZOL COMO INHIBIDORES DEL
FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE (TGF)**

Antecedentes de la invención

- La presente invención se refiere a nuevos compuestos de imidazol, incluyendo sus derivados, a los intermedios para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso medicinal. Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la ruta de señalización del factor de crecimiento transformante ("TGF")- β . Son de utilidad en el tratamiento de estados de enfermedad relacionados con TGF- β incluyendo, por ejemplo, cáncer y enfermedades fibróticas.
- TGF- β activa tanto la cascada de señalización antiproliferativa como la promotora de tumores. Se han identificado tres isoformas de TGF- β en mamíferos (TGF- β I, - β II, - β III). La producción de TGF- β promueve la progresión tumoral mientras que su bloqueo promueve la actividad antitumoral. El bloqueo de TGF- β potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e inhibe la metástasis. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de compuestos que inhiben la ruta de señalización de TGF- β . La presente invención, como se describe a continuación, da respuesta a tal necesidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

- La presente invención proporciona un compuesto novedoso que contiene un anillo de imidazol núcleo al menos con un resto 2-piridilo sustituido o no sustituido y al menos un resto R^1 , como se describe en la presente memoria, y todas sus sales, profármacos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables. En un compuesto de la invención, el resto 2-piridilo sustituido o no sustituido y resto R^1 puede estar en una posición 1,2-, 1,3- o 1,4- alrededor del anillo de imidazol núcleo; preferiblemente, en una posición 1,2- u *orto*.
- La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



y todas sus sales, profármacos, tautómeros, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde R^1 , R^3 , R^4 y s son cada una como se describe más abajo, con la condición de que cuando R^4 es un grupo fenilo sustituido, entonces (a) R^1

YB

no es un naftilo, antracenilo o fenilo y (b) si R^1 es un fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, entonces el anillo cíclico condensado de dicho resto R^1 está sustituido; y

- 5 con la condición de que cuando R^4 es hidrógeno, entonces (a) R^1 no es un naftilo o fenilo y (b) si R^1 es un fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, entonces el anillo cíclico condensado de dicho resto R^1 está sustituido; y
- 10 con la condición de que cuando R^4 no es hidrógeno o fenilo sustituido, entonces (a) R^1 no es un naftilo, antracenilo o fenilo y (b) si R^1 es un fenilo o piridilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y está sustituido opcionalmente con oxo (=O),
- 15 entonces el anillo cíclico condensado de dicho resto R^1 contiene al menos un heteroátomo sustituido.

En la fórmula (Ia), como se describe anteriormente:

- R^1 es un anillo saturado o insaturado o aromático mono-, bi-, o policíclico C_3 - C_{20} que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo
- 20 constituido por N, O y S, en el que R^1 además puede estar opcionalmente sustituido independientemente al menos con un resto seleccionado independientemente del grupo constituido por: carbonilo, halo, haloalquilo C_1 - C_6 , perhaloalquilo C_1 - C_6 , perhaloalcoxi C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , hidroxilo, oxo, mercapto, alquiltio C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , arilo C_5 - C_{10} , o heteroarilo C_5 - C_{10} , ariloxi C_5 - C_{10} , o heteroariloxi
- 25 C_5 - C_{10} , (ar C_5 - C_{10})alquilo C_1 - C_6 o (heteroar C_5 - C_{10})alquilo C_1 - C_6 , (ar C_5 - C_{10})alcoxi C_1 - C_6 o (heteroar C_5 - C_{10})alcoxi C_1 - C_6 , HO-(C=O)-, éster, amido, éter, amino, aminoalquilo C_1 - C_6 , (alquil C_1 - C_6)aminoalquilo C_1 - C_6 , di(alquil C_1 - C_6)aminoalquilo C_1 - C_6 , (heterociclil C_5 - C_{10})alquil C_1 - C_6 , (alquil C_1 - C_6) y di(alquil C_1 - C_6)amino, ciano, nitro, carbamoilo, (alquil C_1 - C_6)carbonilo, (alcoxi C_1 - C_6)carbonilo, (alquil C_1 -
- 30 C_6)aminocarbonilo, di(alquil C_1 - C_6)aminocarbonilo, (aril C_5 - C_{10})carbonilo, (aril C_5 - C_{10})oxicarbonilo, (alquil C_1 - C_6)sulfonilo, y (aril C_5 - C_{10})sulfonilo;

- preferiblemente, cada R^1 puede estar sustituido además de forma independiente con cero a dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido, pero sin limitación, por haloalquilo C_1 - C_6 , perhaloalquilo C_1 - C_6 , perhaloalcoxi (C_1 - C_6), alquilo
- 35 (C_1 - C_6), alcoxi (C_1 - C_6), (ar C_5 - C_{10})alcoxi C_1 - C_6 o (heteroar C_5 - C_{10})alcoxi C_1 - C_6 , amino, aminoalquilo C_1 - C_6 , (alquil C_1 - C_6)aminoalquilo C_1 - C_6 , di(alquil C_1 - C_6)aminoalquilo C_1 - C_6 , y (heterociclil C_5 - C_{10})alquilo C_1 - C_6 ;

MM

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por: hidrógeno, halo, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , perhaloalquilo C_1-C_6 , fenilo, heteroarilo C_5-C_{10} , heterociclo C_5-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , perhaloalcoxi C_1-C_6 , fenoxi, (heteroaril C_5-C_{10})-O-, (heterociclo C_5-C_{10})-O-, (cicloalquil C_3-C_{10})-O-, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-SO₂-, (alquil C_1-C_6)-NH-SO₂-, -O₂N-, -NC-, amino-, -Ph(CH₂)₁₋₆-HN-, -(alquil C_1-C_6)-HN-, (alquil C_1-C_6)amino-, [(alquil C_1-C_6)]₂-amino-, (alquil C_1-C_6)-SO₂-NH-, amino-(C=O)-, -amino-O₂S-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-NH-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-[(alquil C_1-C_6)-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil C_1-C_6)-N]-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, (heteroaril C_5-C_{10})-(C=O)-, (heterociclo C_5-C_{10})-(C=O)-, (cicloalquil C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, (alquil C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (alquil C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [(alquil C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil C_1-C_6)-N]-(C=O)-, (heteroaril C_5-C_{10})-NH-(C=O)-, (heterociclo C_5-C_{10})-NH-(C=O)-, (cicloalquil C_3-C_{10})-NH-(C=O)- y (alquil C_1-C_6)-(C=O)-O-, preferiblemente, R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; más preferiblemente, R^3 es hidrógeno o metilo;

donde alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcoxi, fenoxi, amino de R^3 está opcionalmente sustituido al menos con un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, H₂N, Ph(CH₂)₁₋₆-HN, y (alquil C_1-C_6)-HN;

s es un número entero de uno a cinco; preferiblemente, uno a dos; más preferiblemente uno;

R^4 se selecciona independientemente del grupo constituido por: hidrógeno, halo, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , perhaloalquilo C_1-C_6 , fenilo, heteroarilo C_5-C_{10} , heterociclo C_5-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , perhaloalcoxi C_1-C_6 , fenoxi, (heteroaril C_5-C_{10})-O-, (heterociclo C_5-C_{10})-O-, (cicloalquil C_3-C_{10})-O-, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-S-alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-SO₂-, (alquil C_1-C_6)-NH-SO₂-, -O₂N-, -NC-, amino-, aminoalquilo, Ph(CH₂)₁₋₆NH-, -(alquil C_1-C_6)-NH-, (alquil C_1-C_6)amino-, [(alquil C_1-C_6)]₂-amino-, (alquil C_1-C_6)-SO₂-NH-, amino-(C=O)-, amino-O₂S-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-NH-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-(alquil C_1-C_6)-N-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil C_1-C_6)-N]-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, (heteroaril C_5-C_{10})-(C=O)-, (heterociclo C_5-C_{10})-(C=O)-, (cicloalquil C_3-C_{10})-(C=O)-, HO-(C=O)-, (alquil C_1-C_6)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (alquil C_1-C_6)-NH-(C=O)-, (alquil C_1-C_6)₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil[(alquil C_1-C_6)-N]-(C=O)-, (heteroaril C_5-C_{10})-NH-(C=O)-, (heterociclo C_5-C_{10})-NH-(C=O)-, (cicloalquil C_3-C_{10})-NH-(C=O)-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-O-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-NH-alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-NH-(C=O)-alquilo C_1-C_6 , y (alquil C_1-C_6)-(C=O)-alquilo C_1-C_6 ; preferiblemente R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , perhaloalquilo C_1-C_6 , fenilo, (alquil C_1-C_6)-S-alquilo

VB

C₁-C₆, heteroarilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, aminoalquilo, amino-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-alquilo C₁-C₆, o (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-alquilo C₁-C₆; más preferiblemente R⁴ es hidrógeno, metilo, *tert*-butilo, trifluorofenilo, fenol, isopropilo, tiazol, ciclopropilo, o H₂NC(=O)- o metanol;

- 5 donde alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcoxi, fenoxi, y amino de R⁴ está opcionalmente sustituido de forma independiente al menos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, H₂N-, NC-, HO-, Ph(CH₂)₁₋₆-NH-, (alquil C₁-C₆)-HN, heteroarilo C₅-C₁₀ y heterociclilo C₅-C₁₀; preferiblemente halo, HO-,
10 NC-, heteroarilo C₅-C₁₀;

- R⁶ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, fenilo, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)-(SO₂)-, (alquil C₁-C₆)-(SO₂)-alquilo C₁-C₆, fenil-(SO₂)-, H₂N(SO₂)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(SO₂)-, (alquil C₁-C₆)₂-(SO₂)-NH-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-NH-
15 (SO₂)-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)₂-N-SO₂, fenil-NH-(SO₂)-, (fenil)₂N-(SO₂)-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, fenil-(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-O-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-
20 NH-(C=O)-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-alquilo C₁-C₆, fenil-NH-(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-NH-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-NH-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)₂N-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)₂N-(C=O)-, (fenil)₂N-(C=O)-, fenil-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-[(alquil C₁-C₆)-
25 N]-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, y (cicloalquil C₃-C₁₀)-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-; preferiblemente, R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)-(SO₂)-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-(SO₂)-NH-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-NH-(SO₂)-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-
30 (C=O)-NH-alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀, o (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-cicloalquilo C₃-C₁₀;

- donde alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcoxi, fenoxi, amino de R⁶ está opcionalmente sustituido al menos con un resto seleccionado independientemente del grupo constituido por halo, alquilo C₁-C₆,
35 alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, perhaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, bencilo, heterociclo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, (alquil C₁-C₆)-SO₂-, formilo, -NC-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-

26

(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-O-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-O-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-NH-(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-NH-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)₂-N-(C=O)-, fenil-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, perhaloalcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₁₀)-O-, fenoxi, (heterociclo C₅-C₁₀)-O-, (heteroaril C₅-C₁₀)-O-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-O-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, (heterociclo C₅-C₁₀)-(C=O)-O-, (heteroaril C₅-C₁₀)-(C=O)-O-, -O₂N; amino, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)₂-amino, formamidilo, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-, (heterociclo C₅-C₁₀)-(C=O)-NH-, (heteroaril C₅-C₁₀)-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, fenil-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, (alquil C₁-C₆)-SO₂NH-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, (heterociclo C₅-C₁₀)-SO₂NH- y (heteroaril C₅-C₁₀)-SO₂NH-; preferiblemente R⁶ está sustituido con cero a dos grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₀;

en el que el resto fenilo o heteroarilo de un sustituyente R⁶ está opcionalmente sustituido además al menos con un radical seleccionado independientemente del grupo constituido por halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ y perfluoroalcoxi C₁-C₆,

con la condición de que cuando R⁴ es un grupo fenilo sustituido, entonces (a) R¹ no es un naftilo, antracenilo o fenilo y (b) si R¹ es un fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, entonces el anillo cíclico condensado de dicho resto R¹ está sustituido; y

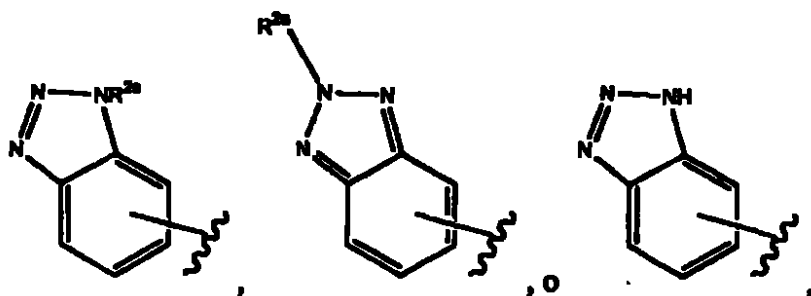
con la condición de que cuando R⁴ es hidrógeno, entonces (a) R¹ no es un naftilo o fenilo y (b) si R¹ es un fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, entonces el anillo cíclico condensado de dicho resto R¹ está sustituido; y

con la condición de que cuando R⁴ no es hidrógeno o fenilo sustituido, entonces (a) R¹ no es un naftilo, antracenilo o fenilo y (b) si R¹ es un fenilo o piridilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y está sustituido opcionalmente con oxo, entonces el anillo cíclico condensado de dicho resto R¹ contiene al menos un heteroátomo sustituido.

En otra realización de la invención, R¹ de la fórmula (Ia), como se describe

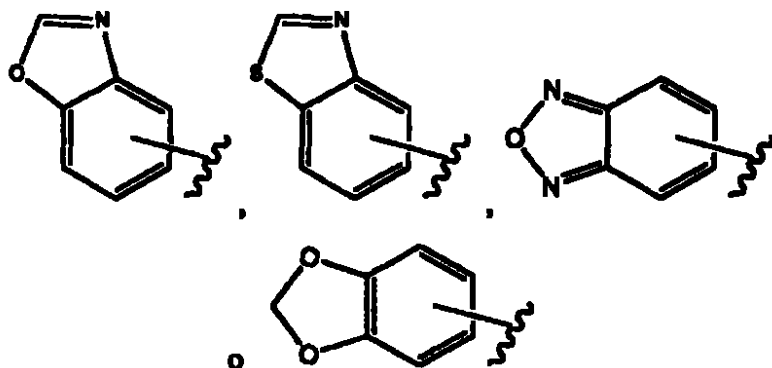
48

anteriormente, es:

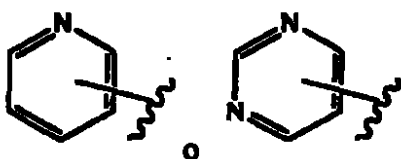


donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria.

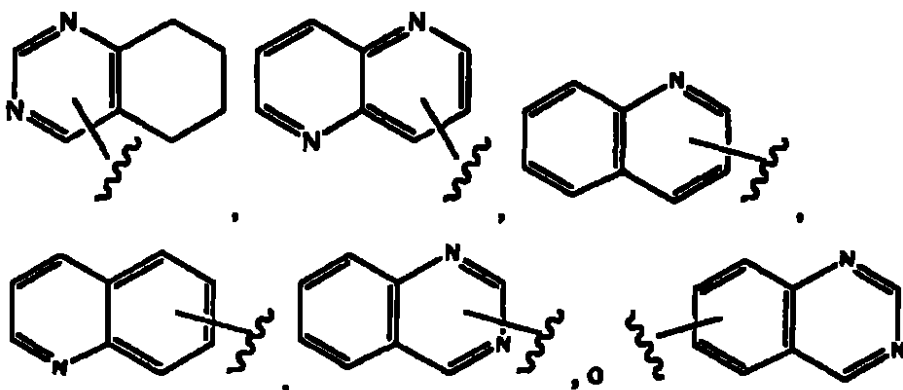
En otra realización de la invención, R^1 de fórmula (Ia), como se describe
5 anteriormente, es



En otra realización de la invención, R^1 de fórmula (Ia), como se describe
anteriormente, es

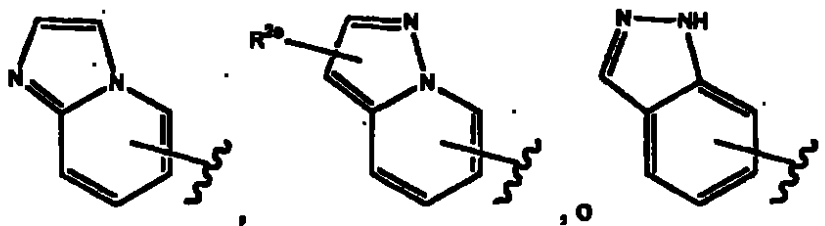


10 En otra realización de la invención, R^1 de fórmula (Ia), como se describe
anteriormente, es



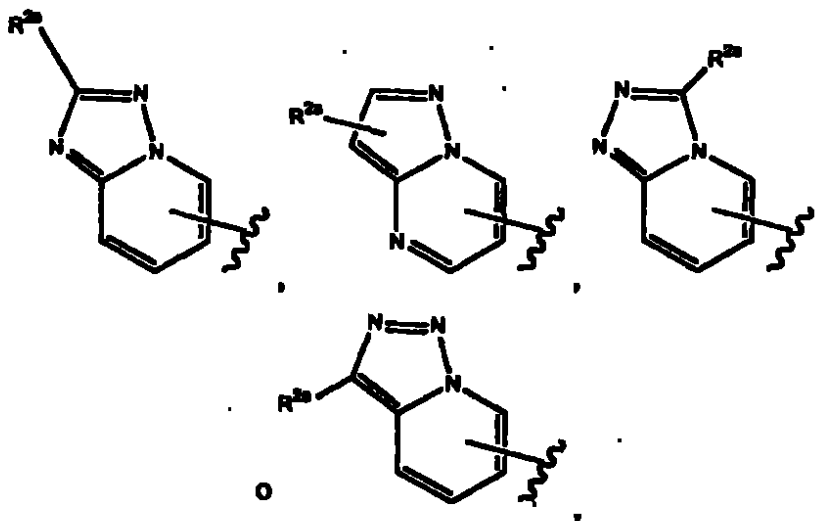
En otra realización de la invención, R^1 de fórmula (Ia), como se describe
anteriormente, es

Wb



donde R_{2a} es como se describe en la presente memoria.

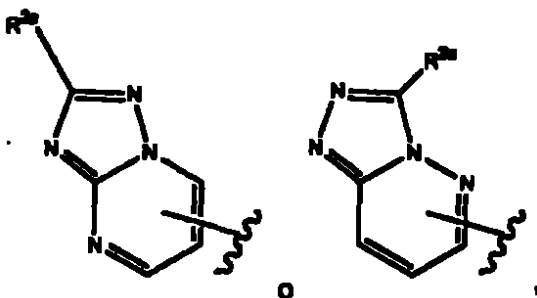
En otra realización de la invención, R^1 de fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



5

donde R_{2a} es como se describe en la presente memoria.

En otra realización de la invención, R^1 de fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



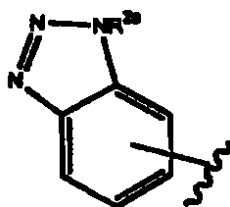
10

donde R_{2a} es como se describe en la presente memoria.

Cada uno de los R^1 anteriores puede estar sustituido además al menos con un grupo R^{2a} , como se describe en la presente memoria.

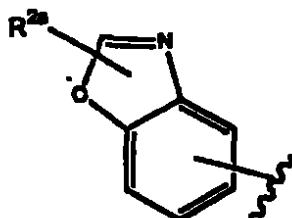
En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

V4



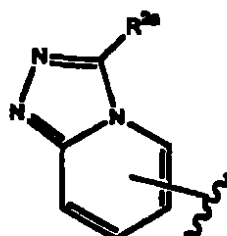
donde R_{2a} es como se describe en la presente memoria.

En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

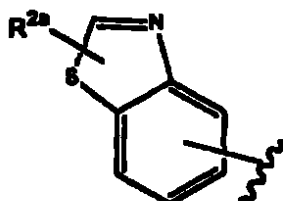


5

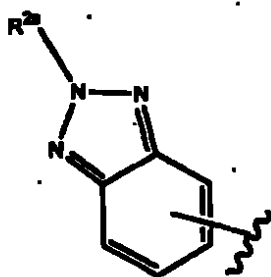
En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



10 En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

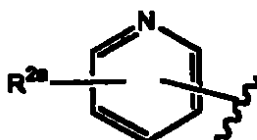


En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



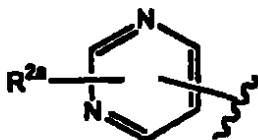
donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria.

En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

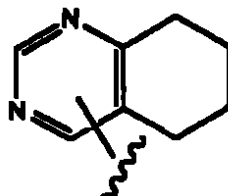


5

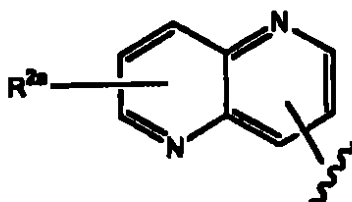
En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



10 En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

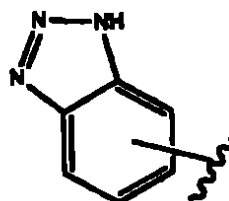


En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

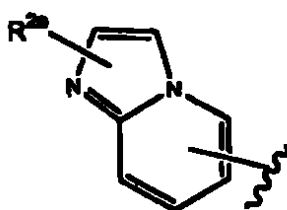


15 En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

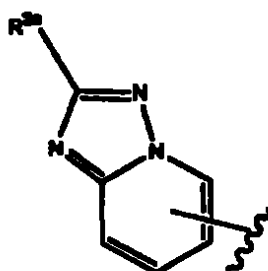
5



En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

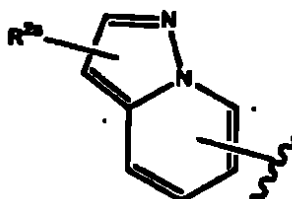


5 En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria.

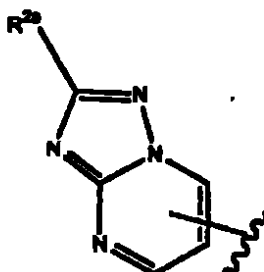
10 En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria.

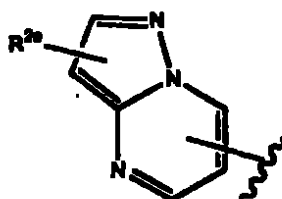
En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

SV



donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria.

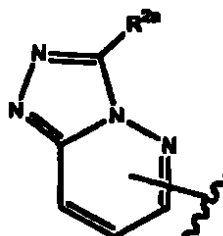
En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



5

donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria.

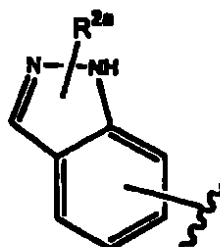
En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



10

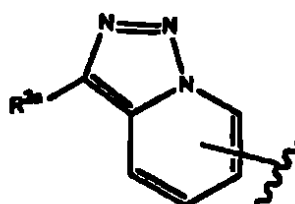
donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria.

En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



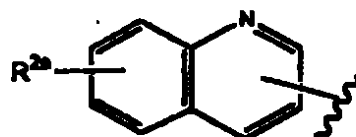
15 En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

53



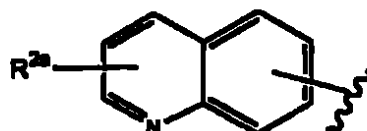
donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria.

En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

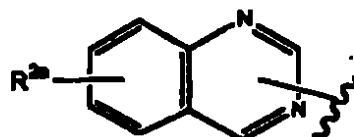


5

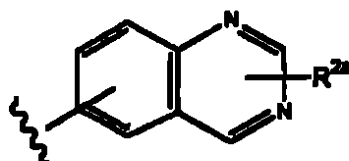
En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



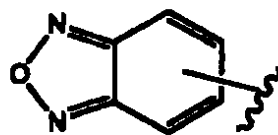
10 En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

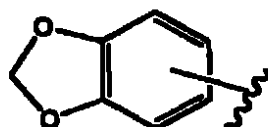


15 En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

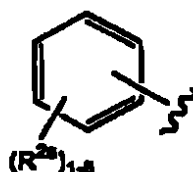


En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es

52

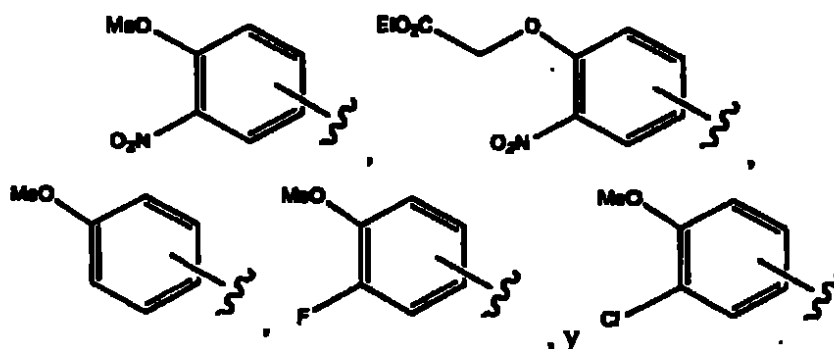


En otra realización de la invención, R^1 de fórmula (Ia), como se describe anteriormente, es



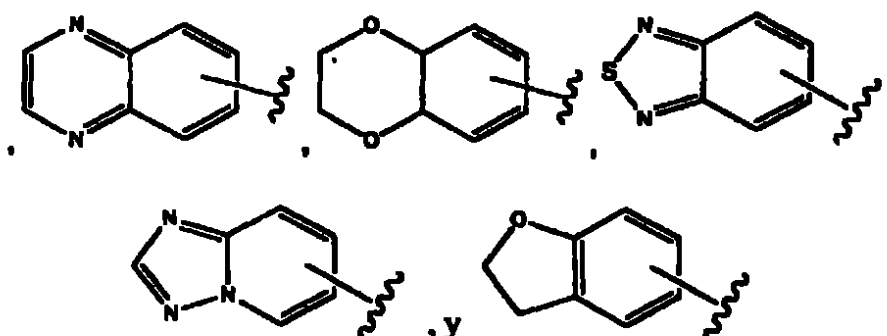
5 donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria y donde no es de aplicación el lenguaje de las disposiciones.

En otra realización de la invención, R^1 de fórmula (Ia), como se describe anteriormente, se selecciona del grupo constituido por:



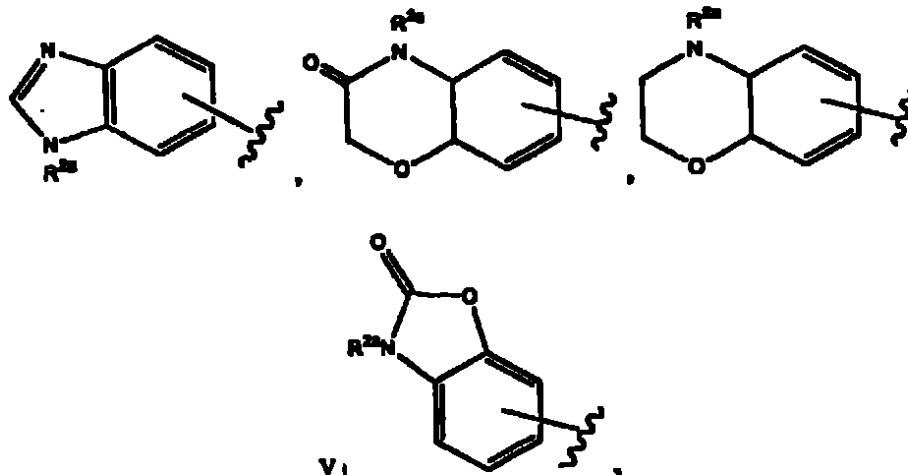
10 y donde no es de aplicación el lenguaje de las disposiciones.

En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, se selecciona del grupo constituido por:



15 y donde no es de aplicación el lenguaje de las disposiciones.

En otra realización de la invención, R^1 de la fórmula (Ia), como se describe anteriormente, se selecciona del grupo constituido por:



donde R^{2a} es como se describe en la presente memoria y donde no es de aplicación el lenguaje de las disposiciones.

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

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

10 La invención todavía proporciona además un procedimiento para prevenir o tratar un estado de enfermedad relacionado con TGF en un animal o humano que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva al menos de un compuesto de la invención al animal o humano que sufre el estado de enfermedad relacionado con TGF.

15 La invención proporciona todavía además el uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un estado de enfermedad relacionado con TGF en un animal o humano.

DEFINICIONES

20 Como se usa en la presente memoria, el artículo "uno" o "una" se refiere tanto a la forma singular como plural del objeto al que se refiere.

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

25 Como se usa en la presente memoria, 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).

Como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" o "halo" se refiere o

56

incluye flúor, cloro, bromo o yodo o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo sustituido con halo" o "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se describe anteriormente, sustituido con uno o más halógenos, como se describe anteriormente, incluyendo, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 2,2,2-tricloroetilo.

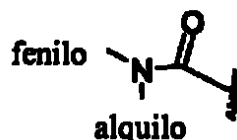
Como se usa en la presente memoria, el término "perhaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se describe anteriormente, en el que cada hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un "halógeno" o "halo", como se describe anteriormente.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), *iso*-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, y 2-butenilo.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace triple incluyendo, pero sin limitación, etinilo, propinilo, y butinilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "carbonilo" se refiere a un resto $>C=O$. Alcoxycarbonilamino (es decir alcoxi($C=O$)-NH-) se refiere a un grupo alquilcarbamato. El grupo carbonilo se define también de forma equivalente en la presente memoria como ($C=O$).

Como se usa en la presente memoria, el término "fenil[(alquil)-N]-($C=O$)-" se refiere a un grupo amida disustituido en N,N' de fórmula



25

Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un radical aromático tal como, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, e indanilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Por ejemplo, los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 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), imidazolilo, tetrazolilo, imidazolilo (por ejemplo 1,2,3-imidazolilo, 1,2,4-imidazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, e indolilo.

35

5X

Como se usa en la presente memoria, el término "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado o insaturado mono-, bi-, o policíclico C₃-C₂₀ que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidino, tetrahydrofurano, imidazolidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxazolidino, tiazolidino, imidazolidino, tiomorfolino, tetrahydrotiazino, tetrahydrotiadiazino, morfolino, oxetano, tetrahydrodiazino, oxazino, oxcitiazino, indolino, isoindolino, quinuclidino, cromano, isocromano, benzocazino, y similares. Los ejemplos de sistemas de anillos 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, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-imidazolidin-2-ilo, 1,3-imidazolidin-1-ilo, tiomorfolin-1-ilo, 1,2-tetrahydrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrotiazin-3-ilo, tetrahydrotiadiazino, morfolino, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, y 1,2,5-oxatiazin-4-ilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales derivadas de aniones farmacológicamente aceptables, tales como 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'-metilen-bis-(2-hidrox-3-naftoato)].

Como se usa en la presente memoria, el término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de bases no tóxicas, es decir, sales derivadas de cationes farmacológicamente aceptables, tales como sales de cationes de metales alcalinos (por ejemplo potasio y sodio) y cationes de metales alcalino térreos (por ejemplo calcio y magnesio), amonio o amina soluble en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y los alcanolamonio inferiores y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente memoria, el término "sustituyente adecuado", "sustituyente" o "sustituido" se refiere a un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no niega la actividad inhibidora y/o terapéutica de los compuestos de la invención. Tales sustituyentes adecuados pueden ser seleccionados rutinariamente por los expertos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonilo, halo, haloalquilo, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, alquilo, alqueno, alquino, hidrox, oxo, mercapto, alquiltio, alcoxi, arilo o heteroarilo, ariloxi o heteroariloxi, aralquilo o heteroaralquilo,

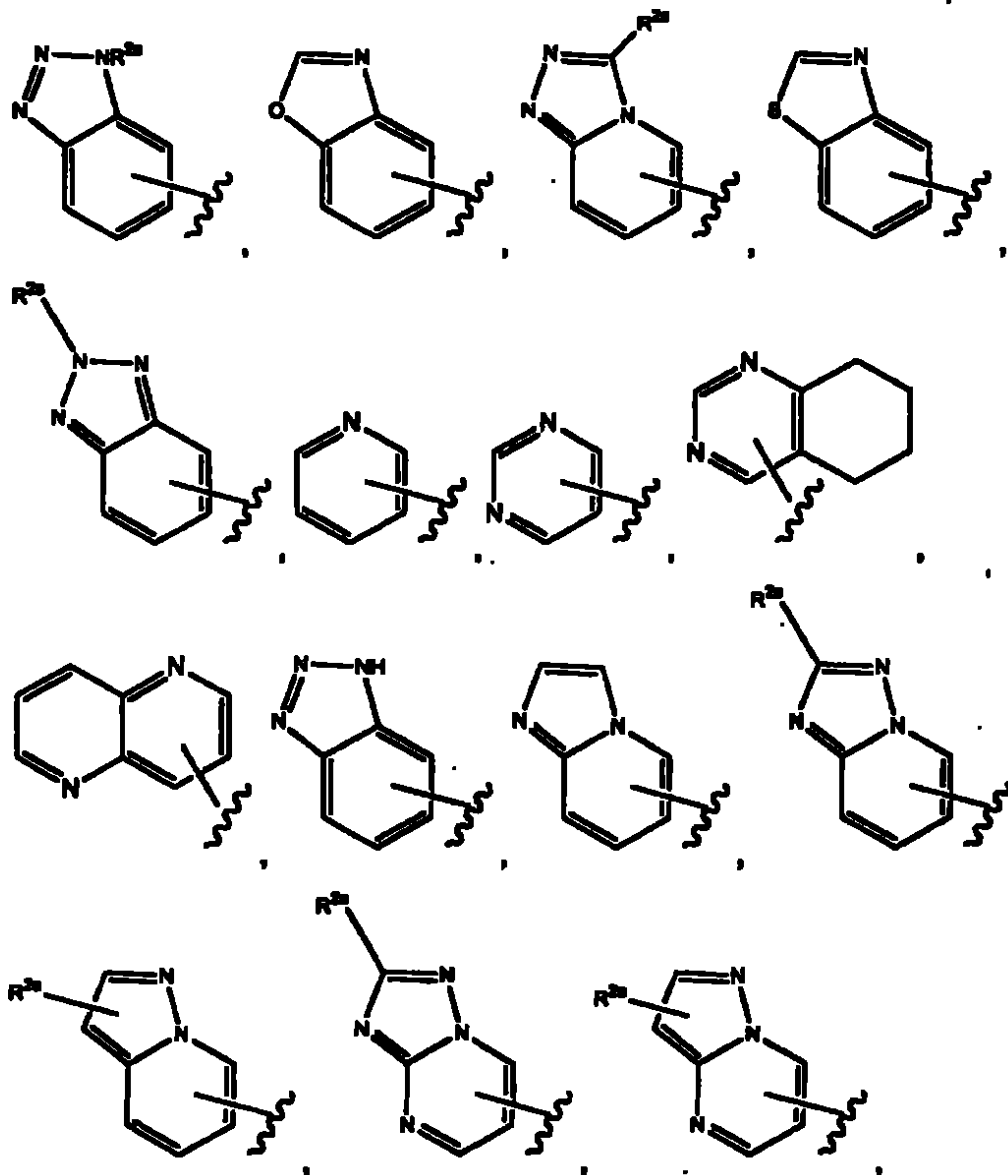
58

aralcoxi o heteroaralcoxi, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})$ -, éster, amido, éter, amino, alquil- y dialquilamino, ciano, nitro, carbamilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y similares. Los expertos en la técnica apreciarán que muchos sustituyentes pueden sustituirse con sustituyentes adicionales.

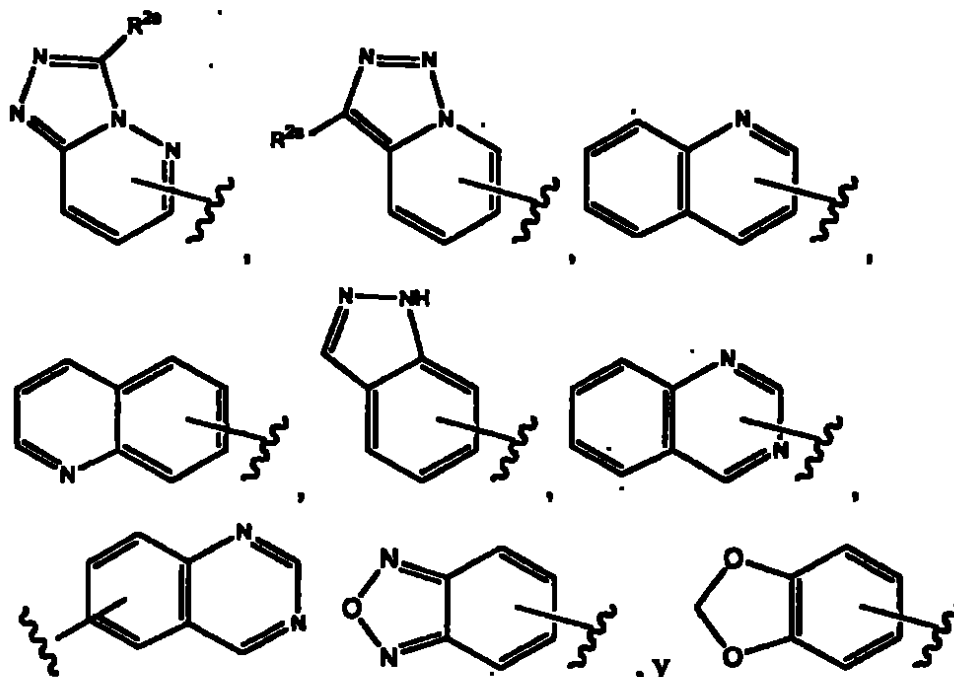
Como se usa en la presente memoria, el término "estado de enfermedad relacionados con TGF" se refiere a cualquier estado de enfermedad mediado por la producción de TGF- β .

Como se usa en la presente memoria, el término "Ph" se refiere a fenilo.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "un anillo saturado o insaturado o aromático mono-, bi-, o policíclico $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo" se refiere, pero sin limitación, a



84



- donde R^{2a} se selecciona independientemente del grupo constituido por: alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₅-C₁₀, (alquil C₁-C₆)arilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido C₂-C₆, éster C₁-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclilo C₅-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, nitro, halo, hidroxilo, (alcoxi C₁-C₆)éster C₁-C₆, y aquellos grupos descritos en las solicitudes de patente de Estados Unidos n° 10/094.717, 10/094.760, y 10/115.952, cada una de las cuales se incorpora a la presente memoria como referencia; y donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, amino, ácido, éster, heteroarilo, heterociclilo, y alcoxi de R^{2a} está sustituido adicionalmente al menos con un resto seleccionado independientemente del grupo constituido por halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, perhaloalquilo C₁-C₆, fenilo, (cicloalquilo C₃-C₁₀), heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, formilo, -NC, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, HO-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, -O₂N, amino, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)₂-amino, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil)-N]-, H₂N-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)-HN-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)₂N-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)-HN-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, (alquil C₁-C₆)₂N-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, fenil-HN-(C=O)-NH-, (fenil)₂N-(C=O)-NH-, fenil-HN-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, (fenil)₂N-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, fenil-O-(C=O)-NH-, fenil-O-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, (alquil C₁-C₆)-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, (alquil C₁-C₆)-SO₂-, fenil-SO₂-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, perhaloalcoxi C₁-C₆, fenoxi, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-O-, (éster C₁-C₆)-(alquil C₁-C₆)-O-,

60

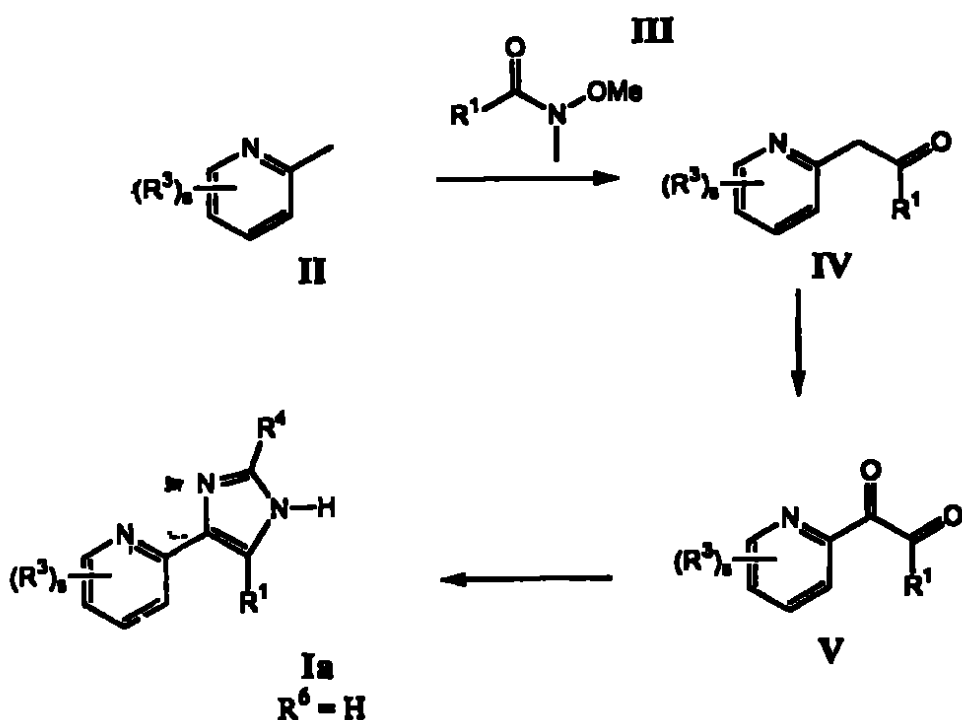
fenil-(C=O)-O-, H₂N-(C=O)-O-, (alquil C₁-C₆)-HN-(C=O)-O-, (alquil C₁-C₆)₂N-(C=O)-O-, fenil-HN-(C=O)-O-, y (fenil)₂N-(C=O)-O-.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Puede prepararse un compuesto de la invención mediante procedimientos análogos a los descritos en las solicitudes de patentes de Estados Unidos n° 10/094.717, 10/094.760, y 10/115.952, y el documento WO 02/40476. A no ser que se indique lo contrario, R¹, R³, R⁶, R^{2a} y s en los esquemas de reacción y en la exposición a continuación son los definidos anteriormente.

10

Esquema 1



El esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula (Ia) donde R⁶ = H. En referencia al Esquema 1, se preparó un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula II mediante tratamiento con una base, tal como butyllitio, 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 prepara de acuerdo con la Preparación B, como se describe a continuación, en un disolvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano. La reacción mencionada se realiza a una temperatura de aproximadamente -78°C a

20

61

aproximadamente 0°C preferiblemente a aproximadamente -20°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas, preferiblemente aproximadamente 3 horas.

De forma alternativa, el compuesto de fórmula IV se prepara de acuerdo con los procedimientos de Davies, I. W.; Marcoux, J. F.; Corley, E. G.; Journet, M.; Cai, D. -
5 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, pág. 8415-8420 (2000).

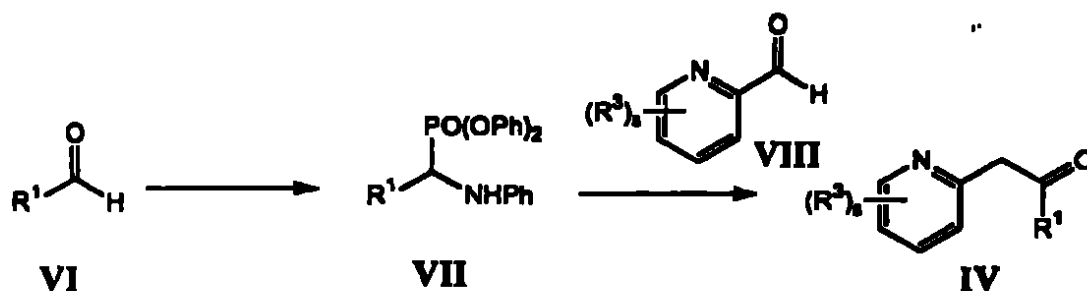
El compuesto de fórmula V se prepara a partir de un compuesto de fórmula IV mediante reacción con un agente oxidante en un disolvente polar prótico. Los reactivos
10 de oxidación adecuados incluyen bromuro de hidrógeno, acetato cuproso, clorocromato de piridinio (PCC) y perutenato de tetrapropilamonio/N-óxido de N-metilmorfolina (TPAP/NMO), preferiblemente acetato cuproso. Los disolventes adecuados incluyen ácido acético y sulfóxido de dimetilo. La reacción mencionada puede llevarse a cabo pura o en presencia de un disolvente tal como alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, o
15 butanol) y ácido acético. La reacción mencionada puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas. Preferiblemente la reacción se realiza en condiciones puras a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 horas.

20 Un compuesto de fórmula (Ia) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula V mediante reacción con $R^4-(C=O)-H$ en presencia de una fuente de amoníaco. Las fuentes de amoníaco adecuadas incluyen trifluoroacetato de amonio, amoníaco, y acetato de amonio, preferiblemente trifluoroacetato de amonio. La reacción mencionada puede llevarse a cabo pura o en presencia de un disolvente tal como alcoholes (por
25 ejemplo, metanol, etanol, o butanol) y ácido acético. La reacción mencionada puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas, preferiblemente condiciones puras a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 2 horas.

30 De forma alternativa, el compuesto de fórmula (Ia) puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 02/72576.

62

ESQUEMA 2



El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula IV, que son
intermedios de utilidad en la preparación de compuestos de fórmula (Ia). En referencia
al Esquema 2, los compuestos de fórmula VII se preparan a partir de aldehídos de
fórmula VI primero mediante tratamiento con una amina aromática, tal como anilina, en
un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, acetato de
isopropilo, o tetrahidrofurano, preferiblemente acetato de isopropilo. La mezcla de
reacción resultante se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C a
aproximadamente 100°C, preferiblemente aproximadamente 60°C, y después se trata
lentamente con 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 aproximadamente 1 hora, y después se
enfrió a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente.

Se preparó un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula
VII mediante reacción con un aldehído de piridina de fórmula VIII en presencia de una
base, tal como *tert*-butóxido potásico, en un disolvente polar. Los disolventes
adecuados para la reacción mencionada incluyen acetato de etilo, acetato de isopropilo o
tetrahidrofurano, preferiblemente una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de
isopropilo. La reacción mencionada se realizó 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 aproximadamente 2 horas. Después la mezcla de reacción
resultante se trató con ácido tal como ácido clorhídrico durante un periodo de
aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, preferiblemente
aproximadamente 1 hora.

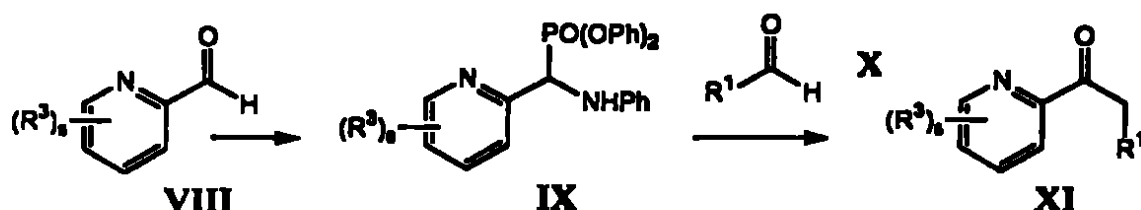
El compuesto de fórmula VI puede prepararse de acuerdo con la preparación A
descrita a continuación. El compuesto de fórmula VI puede prepararse también de
acuerdo con los procedimientos de Davies, I. W.; Marcoux, J. F.; Corley, E. G.; Journet,
M.; Cai, D. - W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele,

L.; Dormer, P.; Reider, P. J.; *J. Org. Chem.*, Vol. 65, pág. 8415-8420 (2000).

Se preparó un compuesto de fórmula VIII de acuerdo con la Preparación D descrita a continuación.

5

ESQUEMA 3



El Esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XI, que son intermedios de utilidad en la preparación de compuestos de fórmula (Ia). En referencia

10 al Esquema 3, se prepararon los compuestos de fórmula IX a partir de aldehídos de piridina de fórmula VIII de forma análoga al procedimiento descrito en el Esquema 2 para la preparación de un compuesto de fórmula VII a partir de un compuesto de fórmula VI. Puede prepararse un compuesto de fórmula VIII de acuerdo con la preparación D descrita a continuación.

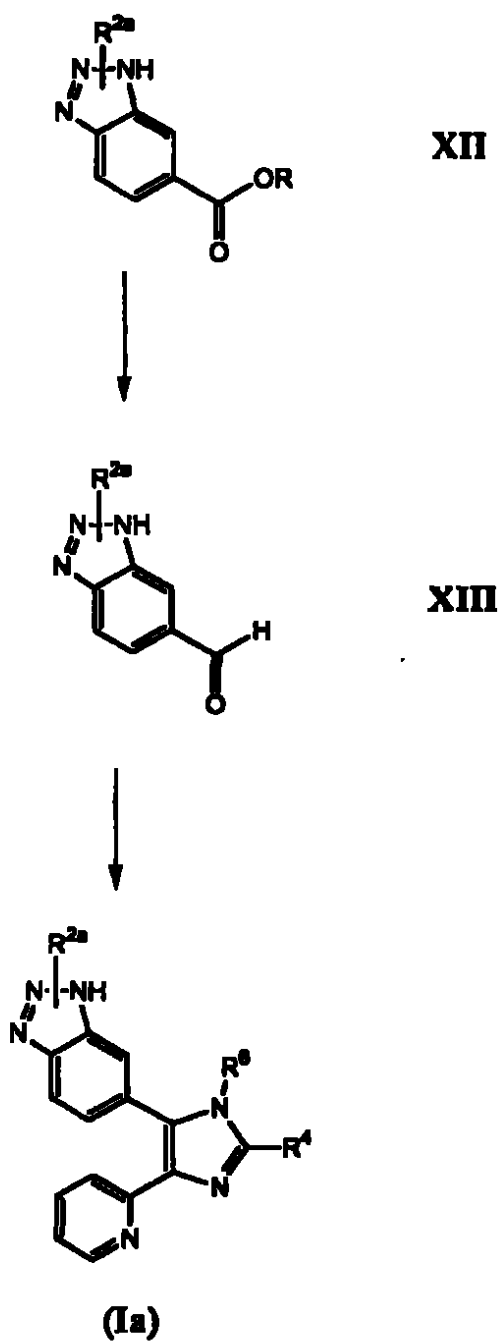
15 Se preparó un compuesto de fórmula XI mediante reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X en condiciones análogas a las descritas en el Esquema 2 para la preparación de un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula VII.

20 De forma alternativa, el compuesto de fórmula XI puede prepararse de acuerdo con 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, pág. 8415-8420 (2000).

25 Un compuesto de fórmula XI puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ia) mediante procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1 para la conversión del compuesto IV al compuesto V a un compuesto de fórmula (Ia).

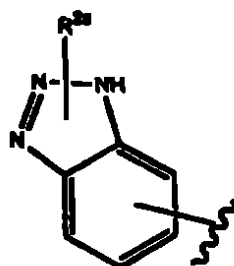
64

ESQUEMA 4



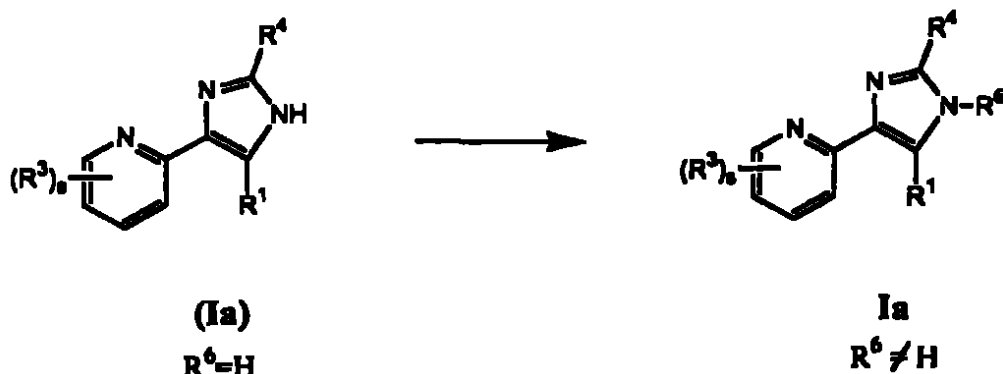
5 El Esquema 4 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula Ia en los que
R¹ es

6



En referencia al Esquema 4, los compuestos de fórmula XIII se prepararon a partir de compuestos de fórmula XII, que están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación A para la preparación del compuesto XVI o en la Preparación C, cada una como se describe a continuación. En el Esquema 4, los compuestos (Ia) se prepararon a partir del compuesto XIII de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

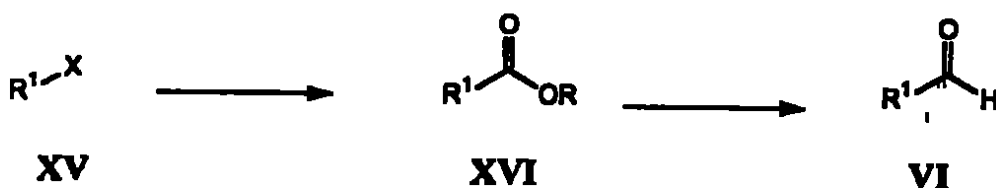
ESQUEMA 5



El Esquema 5 se refiere a la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) donde R^6 es distinto de H. En referencia al Esquema 5, tal compuesto se preparó mediante reacción de un compuesto de fórmula (Ia) donde R^6 es H con un reactivo de alquilación de fórmula R^6L' , en el que L' es halo u otro grupo saliente tal como mesilo, en presencia de una base y un disolvente. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico y carbonato de cesio. Los disolventes adecuados incluyen sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida. La reacción mencionada se realiza a una temperatura de aproximadamente $0^{\circ}C$ a aproximadamente $30^{\circ}C$ preferiblemente a aproximadamente $22^{\circ}C$ durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente aproximadamente 1 hora. Se preparó un compuesto de fórmula (Ia) donde R^6 es H de acuerdo con el Esquema 1, descrito anteriormente.

66

PREPARACIÓN A

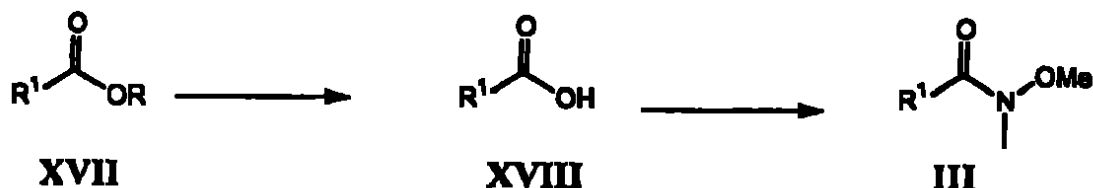


La preparación A se refiere a la preparación de compuestos de fórmula VI, que son intermedios de utilidad en la preparación de compuestos de fórmula VIII y XI en el Esquema 2 y Esquema 3, respectivamente. En la Preparación A, R es un alquilo simple tal como metilo o etilo. En referencia a la Preparación A, se prepararon compuestos de fórmula XVI a partir de un compuesto de fórmula XV, en el que X es un cloruro o bromuro, mediante una reacción de alcoxycarbonilación. Las condiciones adecuadas incluyen intercambio de butillitio por metal-halógeno en un disolvente tal como tetrahydrofurano 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.

El compuesto de fórmula VI se preparó a partir de un compuesto de fórmula XVI mediante un procedimiento de dos etapas. Primero se trató el compuesto de fórmula XVI con un agente reductor. Los agentes reductores adecuados incluyen borohidruro de litio, borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, y borano en tetrahydrofurano. Los disolventes adecuados para la reacción mencionada incluyen, metanol, etanol, tetrahydrofurano, éter dietílico, y dioxano. La reacción mencionada se realizó a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente aproximadamente 65°C, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, preferiblemente aproximadamente 30 minutos. El alcohol primario resultante se oxidó después al aldehído correspondiente de fórmula VI mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como N-óxido de N-metilmorfolina/TPAP, reactivo de Dess-Martin, PCC o cloruro de oxalilo-DMSO, preferiblemente cloruro de oxalilo-DMSO en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para la reacción mencionada incluyen cloroformo, tetrahydrofurano, o diclorometano. La reacción mencionada se realizó a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 22°C, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas, preferiblemente aproximadamente 1 hora.

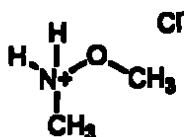
27

PREPARACIÓN B



La Preparación B se refiere a la preparación de compuestos de fórmula III, que son intermedios de utilidad en la preparación de compuestos de fórmula (Ia). En la Preparación B, R es un grupo alquilo simple tal como metilo o etilo. En referencia a la Preparación B, los compuestos de fórmula XVIII se prepararon a partir de un compuesto de fórmula XVII, que puede prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en la Preparación A o están disponibles en el mercado, mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de litio, en un disolvente prótico. Los disolventes adecuados para la reacción mencionada incluyen metanol, etanol, y agua. La reacción mencionada se realizó a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente aproximadamente 22°C (temperatura ambiente), durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas, preferiblemente aproximadamente 1 hora.

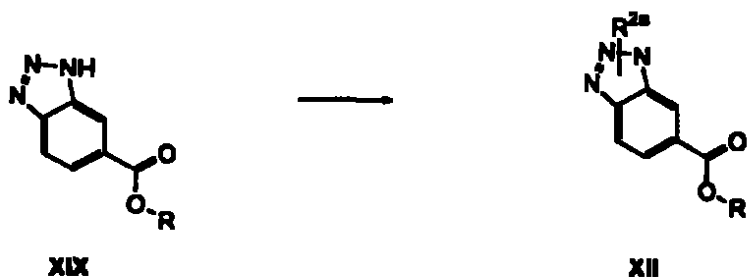
El compuesto de fórmula III se preparó a partir de un compuesto de fórmula XVIII mediante reacción con un agente activador adecuado y un compuesto de fórmula



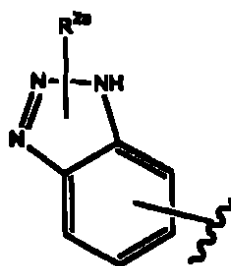
y una base. Los agentes activadores adecuados incluían cloruro de tionilo, carbonildiimidazol, EDCI y DCC, preferiblemente cloruro de oxalilo. Las bases adecuadas incluían trietilamina, base de Hunig, o DBU, preferiblemente trietilamina. Los disolventes adecuados para la reacción mencionada incluyen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

66

PREPARACIÓN C

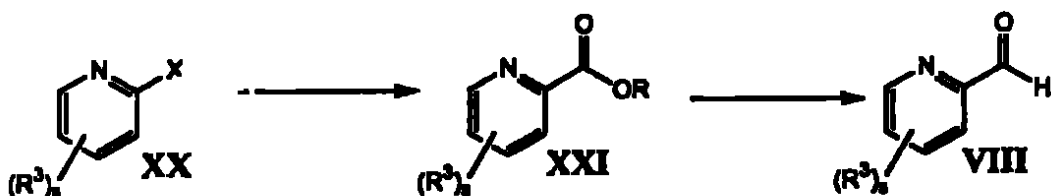


La Preparación C se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XII, que es un intermedio de utilidad en la preparación de compuestos de fórmula (Ia), como se describe anteriormente donde R¹ es



En la Preparación C, R es alquilo C₁-C₆. El compuesto de fórmula XII se preparó a partir de un compuesto de fórmula XIX mediante tratamiento con un haluro de alquilo, tal como yoduro de metilo, en presencia de una base tal como hidruro sódico, en un disolvente aprótico polar tal como N,N'-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula XIX están disponibles en el mercado.

PREPARACIÓN D



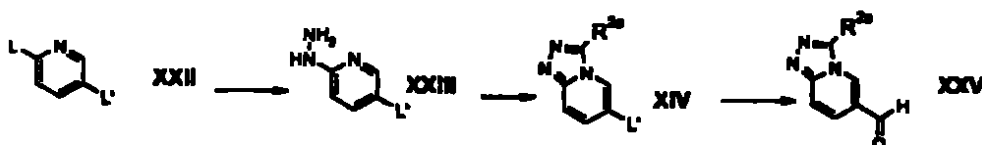
La Preparación D se refiere a la preparación de compuestos de fórmula VIII, que son intermedios de utilidad en la preparación de compuestos de fórmula (Ia), como se describe anteriormente. En la Preparación D, R es un grupo alquilo simple tal como metilo o etilo. En referencia a la Preparación D, los compuestos de fórmula XXI se prepararon a partir de heteroarilhaluros de fórmula XX, en los que X es un cloruro o bromuro, en condiciones análogas para la preparación del compuesto XVI a partir del

64

compuesto XV descrita en la Preparación A como se describe anteriormente.

El compuesto de fórmula VIII se preparó a partir de un compuesto de fórmula XXI en condiciones análogas al de acuerdo con el proceso de dos etapas descrito para la preparación del compuesto VI a partir del compuesto XVI en la Preparación A, como se describe anteriormente.

PREPARACIÓN E



La Preparación E se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XXV que son intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (Ia). En referencia a la Preparación E, se prepararon compuestos de fórmula XXV a partir de compuestos de fórmula XIV mediante una reacción de formilación. Las condiciones adecuadas para la formilación incluyen intercambio de cloruro de isopropilmagnesio por halógeno metálico en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 0°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos, seguido de la adición de N,N-dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 0°C, seguido de un periodo de tiempo de aproximadamente 2,5 horas a una temperatura de aproximadamente 50°C.

Los compuestos de fórmula XXIII se prepararon como se describe en la bibliografía (Moran, D. B.; Morton, G. O.; Albright, J. D., J. Heterocycl. Chem. Vol. 23, pág. 1071-1077 (1986)) o a partir de compuestos de fórmula XXII en los que L y L', que pueden ser iguales o diferentes, son cloruro, bromuro o yoduro, mediante reacción con hidracina. Se preparó un compuesto de fórmula XIV a partir de un compuesto de fórmula XXIII mediante condensación de un compuesto XIV con un reactivo de ciclación tal como cloruro de ácido, anhídrido de ácido, ortoacetano de trialquilo u ortoformiato de trialquilo. Los compuestos de fórmula XXII están disponibles en el mercado.

Todas las sales, profármacos, tautómeros, hidratos y solvatos de un compuesto de la invención están comprendidos también en la invención.

Un compuesto de la invención que es de naturaleza básica es capaz de formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales y humanos, es a menudo deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la invención de la mezcla de reacción como sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir ésta última de nuevo al compuesto de base

20

libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y subsiguientemente convertir la base libre a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido 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 de disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, metanol o etanol. Tras cuidadosa evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales 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)].

Un compuesto de la invención que es de naturaleza ácida, por ejemplo, contiene un resto COOH o tetrazol, es capaz de formar de sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales y humanos, es a menudo deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la invención de la mezcla de reacción como sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir ésta última de nuevo al compuesto de ácido libre mediante tratamiento con un reactivo ácido, y subsiguientemente convertir el ácido libre a una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales pueden prepararse mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la invención descritos en la presente memoria. Estas sales básicas no tóxicas incluyen sales derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. De forma alternativa, pueden prepararse también mezclando soluciones de alcoholes inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la solución resultante a sequedad del mismo modo que anteriormente. En cualquier caso, preferiblemente se

71

emplean cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que se completa la reacción y rendimientos de producto máximos.

Los compuestos marcados isotópicamente están incluidos también en la presente invención. Como se usa en la presente memoria, un "compuesto marcado isotópicamente" se refiere a un compuesto de la invención que incluye sus sales y profármacos farmacéuticos, cada uno como se describe en la presente memoria, en el que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

Mediante el marcaje isotópico de un compuesto de la presente invención, los compuestos pueden ser de utilidad en ensayos de distribución tisular del fármaco y/o sustrato. Los compuestos tritiados (^3H) y marcados con carbono 14 (^{14}C) se prefieren particularmente por la facilidad de su preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio (^2H) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, semividas *in vivo* aumentadas o necesidades de dosificación reducidas y, por lo tanto, pueden ser preferibles en algunas circunstancias. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente, incluyendo sus sales farmacéuticas, y profármacos pueden prepararse por cualesquiera medios conocidos en la técnica.

Se contemplan en la presente invención los estereoisómeros (por ejemplo isómeros *cis* y *trans*) y los isómeros ópticos de un compuesto de la invención (por ejemplo enantiómeros *R* y *S*), así como mezclas racémicas, diastereoisoméricas y otras de tales isómeros.

Los compuestos, sales, profármacos, hidratos y solvatos de la presente invención pueden existir en diversas formas tautómeras, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y sus mezclas. Todas tales formas tautómeras están incluidas en el alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautómero en solución. En forma sólida, habitualmente predomina un tautómero. Aunque puede describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

La presente invención incluye también los atropisómeros de la presente invención. Los atropisómeros se refieren a compuestos de la invención que pueden separarse en isómeros con rotación restringida.

Puede usarse un compuesto de la invención, como se describe anteriormente,

82
72

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un estado de enfermedad relacionado con TGF en un animal o humano.

Un compuesto de la invención es un inhibidor potente de la ruta de señalización del factor de crecimiento transformante ("TGF")- β y es por lo tanto de uso terapéutico.

5 En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con TGF en un animal o humano que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva al menos de un compuesto de la invención al animal o humano que padece el estado de enfermedad relacionado con TGF.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención necesaria para inhibir la ruta de señalización de TGF- β . Como entenderán los expertos en la técnica, una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará de paciente a paciente y se determinará caso a caso. Los factores a considerar incluyen, pero sin limitación, el paciente en
15 tratamiento, peso, salud, compuesto administrado, etc.

Hay numerosos estados de enfermedad que pueden tratarse mediante la inhibición de la ruta de señalización de TGF- β . Tales estados de enfermedad incluyen, pero sin limitación, todos los tipos de cáncer (por ejemplo, pulmón mama, colon, próstata, ovario, pancreático, melanoma, todas los cánceres hematológicos, etc.) así
20 como todos los tipos de enfermedades fibróticas (por ejemplo glomerulonefritis, nefropatía diabética, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, hiperplasia y reestenosis arteriales, escleroderma, y cicatrización dérmica).

La presente invención proporciona también 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
25 cualquier vehículo conocido en la técnica, incluyendo los descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A.R. Gennaro editores, 1985). Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse por medios conocidos en la técnica incluyendo, por ejemplo, la mezcla al menos de un compuesto
30 de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Puede usarse una composición farmacéutica de la invención en la prevención o tratamiento de un estado de enfermedad relacionado con TGF, como se describe anteriormente, en un animal o humano. Así, puede formularse un compuesto de la invención como composición farmacéutica para la administración oral, bucal, intranasal,
35 parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, o rectal o en una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede tomar forma, por

73

ejemplo, de comprimido o cápsula preparados por medios convencionales con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un agente aglutinante (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricante (por ejemplo, estearato magnésico, talco o sílice); disgregante (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agente humectante (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos notorios en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar forma, por ejemplo, de una solución, jarabe, o suspensión, o pueden presentarse como producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con un aditivo farmacéuticamente aceptable tal como un agente de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o goma arábica); vehículo no acuoso (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservante (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede tomar forma de comprimidos o pastillas formuladas de forma convencional.

Un compuesto de la presente invención puede formularse también para la administración mantenida de acuerdo con procedimientos notorios para los expertos en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de tales formulaciones en las patentes de Estados Unidos n° 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742, y 3.492.397, que se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Un compuesto de la presente invención puede formularse para la administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma unidosis, por ejemplo en ampollas o en envases de multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener un agente tal como un agente de suspensión, estabilización y/o dispersión. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para ser reconstituido con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril apirógena, antes de su uso.

Un compuesto de la invención puede formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, un compuesto de la invención puede administrarse convenientemente en forma de solución

SA
74

o suspensión con un envase de spray bombeado que es apretado o bombeado por el paciente o en forma de spray en aerosol con un envase presurizado o un nebulizador, usando un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluororetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

- 5 En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. El envase presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto de la invención. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usarse en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de un
- 10 compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

- Una dosis propuesta de un compuesto de la invención para la administración oral, parenteral o bucal al humano adulto medio para tratamiento de un estado de enfermedad relacionado con TGF es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg del
- 15 ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

- Las formulaciones en aerosol para tratar las afecciones mencionadas anteriormente en el humano adulto medio se preparan preferiblemente de forma que cada dosificación o "puff" de aerosol contiene de aproximadamente 20 µg a
- 20 aproximadamente 10.000, preferiblemente, aproximadamente de 20 µg a aproximadamente 1000 µg de un compuesto de la invención. La dosis diaria total de un aerosol estará en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4, u 8 veces,
- 25 administrando por ejemplo, 1, 2, ó 3 dosis cada vez.

- Las formulaciones combinadas en aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente en el humano adulto medio se preparan preferiblemente de forma que cada dosificación o "puff" de aerosol contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg a
- 30 aproximadamente 100 mg de un compuesto de esta invención, más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de tal compuesto. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4, u 8 veces, administrando por ejemplo, 1, 2, ó 3 dosis cada vez.

- Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente en el humano adulto medio se preparan preferiblemente de forma que cada dosificación o "puff" de aerosol contiene de aproximadamente 0,01 mg a
- 35 aproximadamente 20.000 mg, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg a

8

aproximadamente 2000 mg de un compuesto de la 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, administrando por ejemplo, 1, 2, ó 3 dosis cada vez.

- 5 Para la administración tópica, un compuesto de la invención puede formularse en forma de ungüento o crema.

- Esta invención comprende también composiciones farmacéuticas que contienen y procedimientos de tratamiento o prevención que comprenden la administración de profármacos al menos de un compuesto de la invención. Como se usa en la presente
- 10 memoria, el término "profármaco" se refiere a un derivado farmacológicamente inactivo de una molécula de fármaco parental que requiere biotransformación, ya sea 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 escindibles en condiciones metabólicas. Los profármacos se transforman en los
- 15 compuestos de esta invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*, cuando se someten a solvolisis en condiciones fisiológicas o sufren degradación enzimática. Los compuestos profármacos de esta invención pueden denominarse únicos, dobles, triples, etc., dependiendo del número de etapas de biotransformación necesario para liberar el fármaco activo en el organismo, e indicando el número de funciones presentes en una
- 20 forma tipo precursor. Las formas profármaco a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retardada en el organismo mamífero (véase, Bundgard, Design of Prodrugs, pág. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985 y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Pág. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica
- 25 incluyen derivados ácidos notorios para los practicantes de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción de los ácidos parentales con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto del ácido parental con una amina, o grupos básicos que se hacen reaccionar para formar un derivado básico acilado. Además, los derivados profármacos de esta invención pueden combinarse con
- 30 otras características que se enseñan en la presente memoria para mejorar la biodisponibilidad. Por ejemplo, puede convertirse a profármaco un compuesto de la invención que tiene grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos aminoácidos que están unidos
- 35 covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o carboxílico libres de compuestos de la invención. Los residuos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente con los 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
5 que están unidos covalentemente a los sustituyentes anteriores de un compuesto de la invención a través del carbono del carbonilo de la cadena lateral del profármaco.

De acuerdo con la invención, en el tratamiento de un estado de enfermedad relacionado con TGF, un compuesto de la invención, como se describe en la presente memoria, ya sea solo o como parte de una composición farmacéutica puede combinarse
10 con otro(s) compuesto(s) de la invención y/o con otro(s) agente(s) terapéutico(s). Los ejemplos de agente(s) terapéutico(s) adecuado(s) incluyen, pero sin limitación, agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (denominados en lo sucesivo NSAID) (por ejemplo, piroxicam, diclofenaco), ácidos propiónicos (por ejemplo, naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno), fenamatos (por ejemplo ácido
15 mefenámico, indometacina, sulindac, apazona), imidazolonas (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 anticáncerosos (por ejemplo, endostatina y angiostatina), fármacos citotóxicos
20 (por ejemplo, adriamicina, daunomicina, cis-platino, etopósido, taxol, taxotero), alcaloides (por ejemplo, vincristina), y antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato), agentes cardiovasculares (por ejemplo, bloqueantes del canal de calcio), agentes reductores de lípidos (por ejemplo, estatinas), fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de Ace, antagonistas del receptor de la angiotensina-2 e inhibidores de la agregación
25 plaquetaria, agentes del SNC (por ejemplo, como antidepresivos (tales como sertralina)), fármacos antiparkinsonianos (por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex), inhibidores de MAOB (por ejemplo, selegina y rasagilina), inhibidores de comP (por ejemplo, Tasmar), inhibidores de A-2, inhibidores de la reabsorción de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e
30 inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal), fármacos antialzherimer (por ejemplo, donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato), agentes para la osteoporosis (por ejemplo, roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax), y agentes inmunodepresores (por ejemplo, FK-506 y rapamicina).

Actividad biológica

35 Puede determinarse la actividad de los compuestos de la invención para los diversos estados de enfermedad relacionados con TGF descritos en la presente memoria de acuerdo con uno o más de los siguientes ensayos. De acuerdo con la invención, un

77

compuesto de la invención exhibe un valor de CI_{50} *in vitro* inferior a aproximadamente 10 μ M. Por ejemplo el compuesto del Ejemplo 12 exhibe un valor de CI_{50} de T β RI de aproximadamente 44,5 nM.

Los compuestos de la presente invención poseen también actividad diferencial (es decir, son selectivos) hacia T β RI comparado con T β RII y T β RIII. La selectividad se mide en ensayos estándar como la relación entre las CI_{50} de inhibición en cada ensayo.

Protocolo del ensayo de la cinasa del receptor de TGF- β tipo II (T β RII)

Se midió la fosforilación de la proteína básica de la mielina (MBP) por la T β RII cinasa de la forma siguiente: 80 microlitros de MBP (Upstate Biotechnology n° 13-104) diluido en tampón de reacción de cinasa (KRB) que contenía MOPS 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, a pH 7,2 para dar una concentración final de MBP 3 micromolar se añadieron a cada pocillo de una placa de filtración de 0,65 micras con filtros múltiples DP de Millipore de 96 pocillos (n° MADPNOB50). Se añadieron 20 microlitros de inhibidor diluido en KRB a los pocillos apropiados para dar la concentración final deseada (10 - 0,03micromolar). Se añadieron 10 microlitros de una mezcla de ATP (Sigma n° A-5394) y ^{33}P -ATP (Perkin Elmer n° NEG/602H) diluida en KRB para dar una concentración final de ATP 0,25 micromolar y 0,02 microcuries de ^{33}P -ATP por pocillo. Se añadieron a cada pocillo 10 microlitros de una proteína de fusión GST-T β RII (glutadiona S-transferasa en el extremo N del dominio citoplásmico de T β RII - aminoácidos 193-567 con un cambio de A a V en 438) diluida en KRB para dar una concentración final de GST- T β RII 27 nanomolar. Se mezclaron las placas y se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después de la reacción de incubación, se añadieron 100 microlitros de ácido tricloroacético frío al 20% (Aldrich n° 25.139-9) y las placas se mezclaron y se incubaron durante 60 minutos a 4°C. Después se extrajo el líquido de los pocillos usando un colector múltiple de vacío. Se lavaron las placas una vez con 200 microlitros por pocillo de ácido tricloroacético frío al 10% seguido de dos lavados con 100 microlitros por pocillo de ácido tricloroacético frío al 10%. Se dejaron secar las placas hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Se añadieron 20 microlitros de cóctel de centelleo Wallac OptiPhase SuperMix a cada pocillo. Se sellaron las placas y se contaron usando un contador de centelleo líquido Wallac 1450 Microbeta. Se determinó la potencia de los inhibidores por su capacidad de reducir la fosforilación mediada por T β RII del sustrato MBP.

Protocolo de ensayo de ALK-5 (T β RI) cinasa

Se realizaron los ensayos de cinasa con GST-ALK5 65 nM y GST-Smad3 84 nM en HEPES 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, $CaCl_2$ 1 mM, ditiotretitol 1 mM, y ATP 3 M. Se incubaron las reacciones con 0,5 Ci de ^{33}P -ATP durante 3 h a 30°C. Se capturó la proteína fosforilada sobre papel P-81 (Whatman, Maidstone, Inglaterra), se lavó con

28

ácido fosfórico al 0,5%, y se contó por centelleo líquido. De forma alternativa, se recubrió también proteína Smad3 o Smad1 sobre microplacas básicas estériles ultrarrápidas FlashPlate (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). Después se realizaron los ensayos de cinasa en placas ultrarrápidas con las mismas condiciones de ensayo usando el dominio de cinasa de ALK5 con Smad3 como sustrato o el dominio de cinasa de ALK6 (receptor BMP) con Smad1 como sustrato. Se lavaron las placas tres veces con tampón fosfato y se contaron con una TopCount (Packard Bio-science, Meriden, CT). (Laping, N.J. y col., *Molecular Pharmacology* 62: 58-64 (2002)).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión no están corregidos. Los datos de RMN se comunican en partes por millón (d) y son en referencia a la señal base del deuterio del disolvente de la muestra (deuteriocloroformo a no ser que se especifique lo contrario). Los datos de los espectros de masas se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Micromass ZMD APCI provisto con un cromatógrafo líquido de alta resolución en gradiente Gilson. Se usaron los siguientes disolventes y gradientes para el análisis. Disolvente A; agua al 98%/acetonitrilo al 2%/ácido fórmico al 0,01% y disolvente B; acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,005%. Típicamente, el gradiente se desarrolló en un periodo de aproximadamente 4 minutos comenzando con disolvente A al 95% y terminando con disolvente B al 100%. El espectro de masas del componente mayoritario en la elución se obtuvo después en modo iónico positivo o negativo barriendo un intervalo de peso molecular de 165 AMU a 1100 AMU. 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. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada 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 realizaron en atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar el rendimiento. La concentración a presión reducida quiere decir que se usó una evaporadora giratoria.

Los expertos en la técnica apreciarán que en algunos casos pueden ser necesarios grupos protectores durante la preparación. Después de preparar la molécula diana, puede eliminarse el grupo protector mediante procedimientos notorios para los expertos en la técnica, tales como los que se describen en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2ª Ed. John Wiley & Sons, 1991).

Se realizó la cromatografía líquida de alta resolución analítica de fase inversa con detección espectrométrica de masas (LSMS) usando una columna Polaris de 2x20 mm C18. Se aplicó una elución en gradiente con una concentración creciente del 5% al

7

100% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso al 0,01% durante un periodo de 3,75 minutos. Se usó el espectrómetro de masas Micromass ZMD para la identificación de los iones moleculares.

5

Ejemplo 1

Preparación de 1-Metil-6-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-1H-benzotriazol

Etapa A: Preparación de metoximetilamida del ácido 3-metil-3H-benzotriazol-5-carboxílico

10 Se suspendió ácido 3-metil-3H-benzotriazol-5-carboxílico (1,67 g, 5,6 mmol) en 25 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,0 g, 6,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (593 mg, 6,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El disolvente se eliminó por evaporación giratoria. El residuo se disolvió en solución de cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a sequedad. Se purificó el material bruto en una columna de gel de sílice Biotage Flash 40S usando como eluyente un sistema de cloroformo/metanol en gradiente (100:0 a 97:3, respectivamente) para dar metoximetilamida del ácido 3-metil-3H-benzotriazol-5-carboxílico.

15

20

Etapa B: Preparación de 1-(3-Metil-3H-benzotriazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etanona

Se enfrió a -30°C una solución de 2,6-dimetilpiridina (292 µl, 2,5 mmol) en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro. Se añadió lentamente gota a gota una solución 2,5 M de n-butilitio en hexanos (1,0 ml, 2,5 mmol). Una vez se hubo completado la adición, se agitó la reacción a -30°C durante 1 hora. En un matraz diferente se enfrió a -30°C una solución de metoximetilamida del ácido 3-metil-3H-benzotriazol-5-carboxílico (500 mg, 2,27 mmol) en 3 ml de tetrahydrofurano anhidro. La solución de anión frío se añadió lentamente gota a gota a la solución de amida fría. Una vez se hubo completado la adición, se dejó calentar la reacción lentamente a temperatura ambiente durante varias horas y se agitó hasta la mañana siguiente. La reacción se inactivó con agua y el disolvente se eliminó por evaporación giratoria. El residuo se disolvió en cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y después una vez con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a sequedad. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice Biotage Flash 40S usando como eluyente un sistema de hexanos/acetato de etilo en gradiente (80:20 a

25

30

35

40:60, respectivamente) para dar 1-(3-metil-3*H*-benzotriazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etanona (320 mg, 53%).

Etapas C: Preparación de 1-(3-metil-3*H*-benzotriazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etan-1,2-diona

5 Se calentó a 60°C una solución de 1-(3-metil-3*H*-benzotriazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etanona (280 mg, 1,05 mmol) en 16 ml de sulfóxido de dimetilo. Lentamente se añadió una solución de ácido bromhídrico al 48% en agua (7,4 ml, 65,1 mmol) durante varios minutos. Una vez se completó la adición, la reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 75 ml
10 de agua. El pH se ajustó a 8 añadiendo una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo después tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron para dar 1-(3-metil-3*H*-benzotriazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etan-1,2-diona (146 mg, 50%).

15 **Etapas D: Preparación de 1-Metil-6-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-1*H*-benzotriazol**

En un tubo de presión roscado se combinaron 1-(3-metil-3*H*-benzotriazol-5-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etan-1,2-diona (35 mg, 0,125 mmol), solución de formaldehído al 37% en agua (14 µl, 0,188 mmol), acetato de amonio (97 mg, 1,25 mmol), 2 ml de
20 metil-*tert*-butiléter y 2 ml de metanol. El tubo se selló y la reacción se calentó a 65°C durante dos días. La reacción se concentró a sequedad. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice Biotage Flash 12S usando como eluyente un sistema de cloroformo/metanol en gradiente (99:1 a 90:10, respectivamente) para dar 1-metil-6-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-1*H*-benzotriazol (8 mg, 22%). HPLC t_R = 3,30
25 minutos, CL-EM = 291 (M+1).

Ejemplo 2

6-[5-(6-Metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-1*H*-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 2,92 minutos, CL-EM = 277 (M+1).

30

Ejemplo 3

2-Metil-5-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-2*H*-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 4,00 minutos, CL-EM = 291 (M+1).

Ejemplo 4

35

2-Metil-5-[2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-2*H*-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 3,84 minutos, CL-EM = 305 (M+1).

61

Ejemplo 5

6-[2-*terc*-Butil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-1*H*-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 3,27$ minutos, CL-EM = 319 (M+1).

5

Ejemplo 6

1-Metil-6-[5-(6-metilpiridin-2-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-4-il]-1*H*-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 4,45$ minutos, CL-EM = 359 (M+1).

10

Ejemplo 7

2-[2-Metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-[1,5]naftiridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 3,12$ minutos, CL-EM = 302 (M+1).

Ejemplo 8

15

2-[2-Metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-[1,5]naftiridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 3,12$ minutos, CL-EM = 302 (M+1).

Ejemplo 9

6-[2-Metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-1*H*-benzotriazol

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 2,89$ minutos, CL-EM = 291 (M+1).

Ejemplo 10

1-Metil-6-[2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-1*H*-benzotriazol

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 3,25$ minutos, CL-EM = 305 (M+1).

Ejemplo 11

1-Metil-6-(2-metil-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 2,93$ minutos, CL-EM = 291 (M+1).

30

Ejemplo 12

1-Metil-6-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-1*H*-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 2,92$ minutos, CL-EM = 277 (M+1).

Ejemplo 13

35

2-[5-(6-Metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-[1,5]naftiridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC $t_R = 3,16$ minutos, CL-EM = 288 (M+1).

42

Ejemplo 14

6-[2-Metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-3-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 3,9 minutos, CL-EM = 359 (M+1).

Ejemplo 15

6-[2-Metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-3-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 3,83 minutos, CL-EM = 345 (M+1).

Ejemplo 16

4-[4-(2-Metil-2H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]fenol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 4,36 minutos, CL-EM = 383 (M+1).

Ejemplo 17

4-[4-(2-Metil-2H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 5,29 minutos, CL-EM = 392 (M+1).

Ejemplo 18

5-[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-metiletil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2H-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 5,2 minutos, CL-EM = 453 (M+1).

Ejemplo 19

2-Metil-5-[5-(6-metilpiridin-2-il)-2-(2-metilsulfaniletil)-1H-imidazol-4-il]-2H-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 4,12 minutos, CL-EM = 365 (M+1).

Ejemplo 20

2-Metil-5-[5-(6-metilpiridin-2-il)-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il]-2H-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 4,75 minutos, CL-EM = 374 (M+1).

Ejemplo 21

6-[2-Ciclopropil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-1-metil-1H-

43

benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 3,62 minutos, CL-EM = 331 (M+1).

Ejemplo 22

5 5-[2-Ciclopropil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-1H-benzotriazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 3,82 minutos, CL-EM = 331 (M+1).

Ejemplo 23

10 6-[2-Ciclopropil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]quinoxalina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. HPLC t_R = 3,73 minutos, CL-EM = 328 (M+1).

Ejemplo 24

15 Preparación de [4-(2-Metil-2H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]metanol

Etapas A : 5-[2-Dimetoximetil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2H-benzotriazol

5-[2-Dimetoximetil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2H-benzotriazol se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. CL-EM = 365 (M+1).

Etapas B : 4-(2-Metil-2H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído

Se disolvió 5-[2-Dimetoximetil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-2H-benzotriazol (700 mg, 1,92 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 6 M en agua (3,2 ml, 19,2 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico hasta un pH aproximado de 8. El disolvente orgánico se eliminó por evaporación giratoria. El residuo se disolvió en agua y después se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron para dar 4-(2-metil-2H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído (600 mg, rendimiento del 98%) en forma de sólido marrón.

Etapas C: [4-(2-Metil-2H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]metanol

35 Se disolvió 4-(2-metil-2H-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído (20 mg, 0,063 mmol) en 2 ml de metanol anhidro. Se añadió borohidruro sódico (3 mg, 0,069 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

84

durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y el disolvente se eliminó por evaporación giratoria. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice Biotage Flash 12S usando como eluyente un sistema de cloroformo/metanol en gradiente (97:3 a 95:5, respectivamente) para dar [4-(2-metil-2*H*-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]metanol (13 mg, rendimiento del 64%) en forma de sólido blanco. HPLC t_R = 3,18 minutos (88%), CL-EM = 321 (M+1).

Ejemplo 25

Preparación de Dimetil-[4-(2-metil-2*H*-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]metil]amina

10 Se disolvió una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (189 μ l, 0,378 mmol) en 2 ml de metanol anhidro. Se añadió ácido acético glacial hasta un pH aproximado de 4. Se añadió 4-(2-metil-2*H*-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (20 mg, 0,063 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (6 mg, 0,095 mmol) y la
15 reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se añadió una solución de hidróxido sódico 1 M en agua hasta que el pH de la reacción era de 8 y el disolvente orgánico se eliminó después mediante evaporación giratoria. El residuo se disolvió en agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a sequedad.
20 El residuo se purificó en una columna de gel de sílice Biotage Flash 12S usando como eluyente un sistema de cloroformo/metanol en gradiente (95:5 a 80:20, respectivamente) para dar dimetil-[4-(2-metil-2*H*-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]metil]amina (6 mg, rendimiento del 28%), HPLC t_R = 3,29 minutos, CL-EM = 348 (M+1).

25

Ejemplo 26

Preparación de Amida del ácido 4-(2-metil-2*H*-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-carboxílico.

Se enfrió a 0°C una suspensión de cloruro de amonio (12 mg, 0,21 mmol) en 2 ml de benceno seco. Se añadió lentamente una solución 2 M de trimetilamonio en
30 tolueno (105 μ l, 0,21 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Esta suspensión se añadió a una suspensión aparte de éster metílico del ácido 4-(2-etil-2*H*-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-carboxílico (25 mg, 0,07 mmol) (preparado de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 1) en 1 ml de benceno seco y la reacción se calentó a 50°C hasta la mañana siguiente. La
35 reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M en exceso. La reacción se extrajo tres veces con cloroformo. El análisis por espectrometría de masas de los extractos orgánicos no muestra presencia del producto

45

deseado. La fase acuosa restante se concentró a sequedad. El residuo del extracto acuoso se purificó en una columna de gel de sílice Biotage Flash 12S usando como eluyente un sistema de cloroformo/metanol en gradiente (99:1 a 80:20, respectivamente) para dar amida del ácido 4-(2-metil-2*H*-benzotriazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-carboxílico (4 mg, rendimiento del 16%). HPLC t_R = 3,70 minutos CL-EM = 344 (M+1).

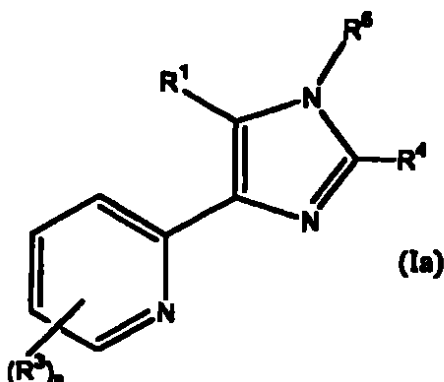
Todas las publicaciones incluyendo, pero sin limitación, las patentes expedidas, solicitudes de patente, y artículos de publicaciones citados en esta solicitud se incorporan cada una de ellas a la presente memoria como referencia en su totalidad.

10 Aunque la invención ha sido descrita anteriormente con relación a las realizaciones descritas, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son únicamente ilustrativos de la invención. Debe entenderse que pueden realizarse diversas modificaciones sin separarse del espíritu de la invención. En consecuencia, la invención está limitada únicamente por las siguientes reivindicaciones.

86

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



- 5 o una sal, profármaco, tautómero, hidrato y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
R¹ es un anillo saturado, insaturado o aromático mono-, bi-, o policíclico C₃-C₂₀ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por N, O y S, en el que R¹ además puede estar opcionalmente sustituido
- 10 independientemente al menos con un resto seleccionado independientemente del grupo constituido por: carbonilo, halo, haloalquilo C₁-C₆, perhaloalquilo C₁-C₆, perhaloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilo, oxo, mercapto, alquiltio C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo C₅-C₁₀, o heteroarilo C₅-C₁₀, ariloxi C₅-C₁₀, o heteroariloxi C₅-C₁₀, (ar C₅-C₁₀)alquilo C₁-C₆ o (heteroar C₅-C₁₀)alquilo C₁-C₆, (ar C₅-C₁₀)alcoxi C₁-C₆ o (heteroar C₅-C₁₀)alcoxi C₁-C₆, HO-(C=O)-, éster, amido, éter, amino, aminoalquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆, (heterociclil C₅-C₁₀)alquil C₁-C₆, (alquil C₁-C₆) y di(alquil C₁-C₆)amino, ciano, nitro, carbamoilo, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, (aril C₅-C₁₀)carbonilo, (aril C₅-C₁₀)oxicarbonilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, y (aril C₅-C₁₀)sulfonilo;
- 20 cada R³ se selecciona independientemente del grupo constituido por: hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, perhaloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, perhaloalcoxi C₁-C₆, fenoxi, (heteroaril C₅-C₁₀)-O-, (heterociclo C₅-C₁₀)-O-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-O-, (alquil C₁-C₆)-S-, (alquil C₁-C₆)-SO₂-, (alquil C₁-C₆)-NH-SO₂-, -O₂N-, -NC-, amino, -Ph(CH₂)₁₋₆HN-, -(alquil C₁-C₆)-HN-, (alquil C₁-C₆)amino, [(alquil C₁-C₆)₂-amino, (alquil C₁-C₆)-SO₂-NH-, amino-(C=O)-, -amino-O₂S-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-(C=O)-,
- 25

ft

(heterociclo C₅-C₁₀)-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [(alquil C₁-C₆)₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-NH-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-NH-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)- y (alquil C₁-C₆)-(C=O)-O-;

donde alquilo, alqueno, alquino, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcoxi, fenoxi, amino de R³ está opcionalmente sustituido al menos con un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, H₂N-, Ph(CH₂)₁₋₆-HN, y (alquil C₁-C₆)-HN;

10 s es un número entero de uno a cinco;

R⁴ se selecciona independientemente del grupo constituido por: hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, perhaloalquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, perhaloalcoxi C₁-C₆, fenoxi, (heteroaril C₅-C₁₀)-O-, (heterociclo C₅-C₁₀)-O-,
 15 (cicloalquil C₃-C₁₀)-O-, (alquil C₁-C₆)-S-, (alquil C₁-C₆)-S-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-SO₂-, (alquil C₁-C₆)-NH-SO₂-, O₂N-, NC-, amino, aminoalquilo, Ph(CH₂)₁₋₆-NH-, (alquil C₁-C₆)-NH-, (alquil C₁-C₆)amino, [(alquil C₁-C₆)₂-amino, (alquil C₁-C₆)-SO₂-NH-, amino-(C=O), amino-O₂S-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-(alquil C₁-C₆)-N-, fenil-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-, fenil-(C=O)-,
 20 (heteroaril C₅-C₁₀)-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)₂-N-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, fenil[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-NH-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-NH-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-O-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-alquilo C₁-C₆, y (alquil C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆;

donde alquilo, alqueno, alquino, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcoxi, fenoxi, amino de R⁴ está opcionalmente sustituido de forma independiente al menos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, H₂N, NC-, HO-, Ph(CH₂)₁₋₆-NH,
 30 (alquil C₁-C₆)-NH, heteroarilo C₅-C₁₀ y heterociclilo C₅-C₁₀;

R⁶ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, fenilo, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)-(SO₂)-, (alquil C₁-C₆)-(SO₂)-alquilo C₁-C₆, fenil-(SO₂)-, H₂N(SO₂)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(SO₂)-, (alquil C₁-C₆)-(SO₂)-NH-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-NH-(SO₂)-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)₂N-(SO₂)-, fenil-NH-(SO₂)-, (fenil)₂N-(SO₂)-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-alquilo C₁-C₆, fenil-(C=O)-, (heteroaril C₅-C₁₀)-(C=O)-, (heterociclo C₅-C₁₀)-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-

- (C=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-, (heterociclo C₃-C₁₀)-O-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-O-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-alquilo C₁-C₆, fenil-NH-(C=O)-, (heteroaril C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, (heterociclo C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)₂N-(C=O)-, (fenil)₂N-(C=O)-, fenil-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, (heteroaril C₃-C₁₀)-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, (heterociclo C₃-C₁₀)-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, y (cicloalquil C₃-C₁₀)-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-;
- donde alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcoxi, fenoxi, amino de R⁶ está opcionalmente sustituido al menos con un resto seleccionado independientemente del grupo constituido por halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, perhaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, bencilo, heterociclo C₃-C₁₀, heteroarilo C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)-SO₂-, formilo, NC-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-, fenil-(C=O)-, (heterociclo C₃-C₁₀)-(C=O)-, (heteroaril C₃-C₁₀)-(C=O)-, HO-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-O-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-O-(C=O)-, (heterociclo C₃-C₁₀)-O-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)-NH-(C=O)-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, fenil-NH-(C=O)-, (heterociclo C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, (heteroaril C₃-C₁₀)-NH-(C=O)-, (alquil C₁-C₆)₂N-(C=O)-, fenil-[(alquil C₁-C₆)-N]-(C=O)-, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, perhaloalcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₁₀)-O-, fenoxi, (heterociclo C₃-C₁₀)-O-, (heteroaril C₃-C₁₀)-O-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-O-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-O-, fenil-(C=O)-O-, (heterociclo C₃-C₁₀)-(C=O)-O-, (heteroaril C₃-C₁₀)-(C=O)-O-, O₂N-; amino, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)₂-amino, formamidilo, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-NH-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-, fenil-(C=O)-NH-, (heterociclo C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-, (heteroaril C₃-C₁₀)-(C=O)-NH-, (alquil C₁-C₆)-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, fenil-(C=O)-[(alquil C₁-C₆)-N]-, (alquil C₁-C₆)-SO₂NH-, (cicloalquil C₃-C₁₀)-SO₂NH-, fenil-SO₂NH-, (heterociclo C₃-C₁₀)-SO₂NH- y (heteroaril C₃-C₁₀)-SO₂NH-;

- en el que el resto fenilo o heteroarilo de un sustituyente R⁶ está opcionalmente sustituido además al menos con un radical seleccionado independientemente del grupo constituido por halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ y perfluoroalcoxi C₁-C₆,

- con la condición de que cuando R⁴ es un grupo fenilo sustituido, entonces (a) R¹ no es un naftilo, antracenilo o fenilo y (b) si R¹ es un fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, entonces el anillo cíclico condensado de dicho resto R¹ está sustituido; y

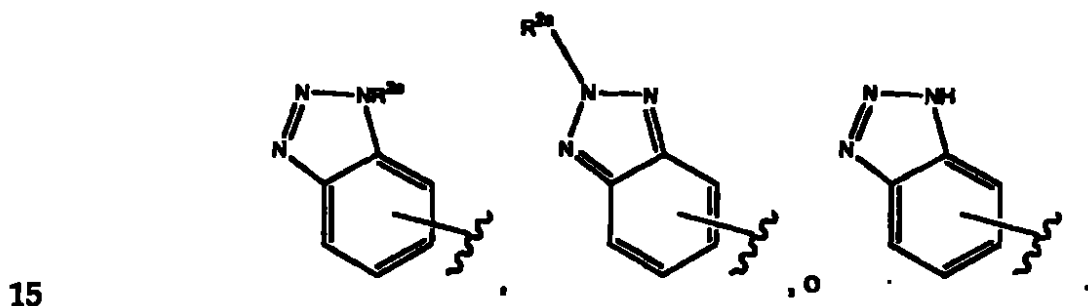
con la condición de que cuando R⁴ es hidrógeno, entonces (a) R¹ no es un naftilo

SA

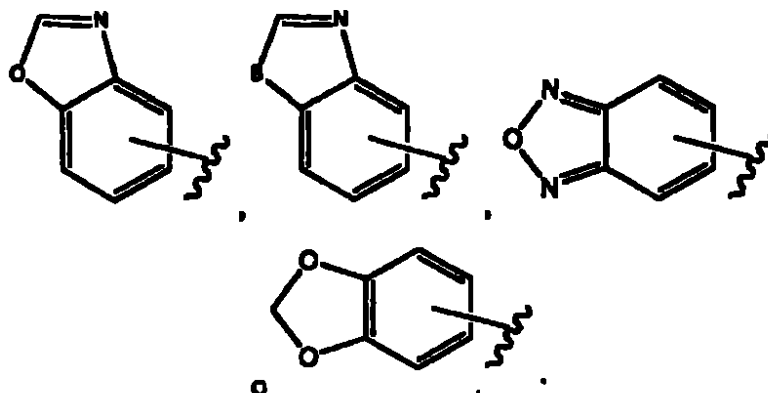
o fenilo y (b) si R^1 es un fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, entonces el anillo cíclico condensado de dicho resto R^1 está sustituido; y

- 5 con la condición de que cuando R^4 no es hidrógeno o fenilo sustituido, entonces (a) R^1 no es un naftilo, antraceno o fenilo y (b) si R^1 es un fenilo o piridilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros en el que dicho anillo cíclico opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y está sustituido opcionalmente con oxo, entonces el
- 10 anillo cíclico condensado de dicho resto R^1 contiene al menos un heteroátomo sustituido.

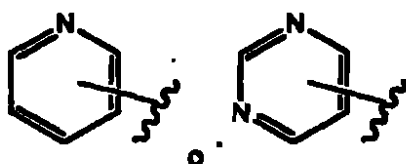
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es



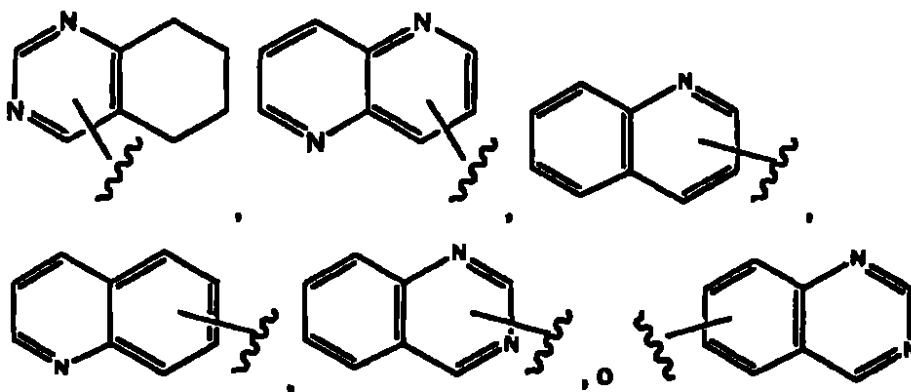
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es



- 20 4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es

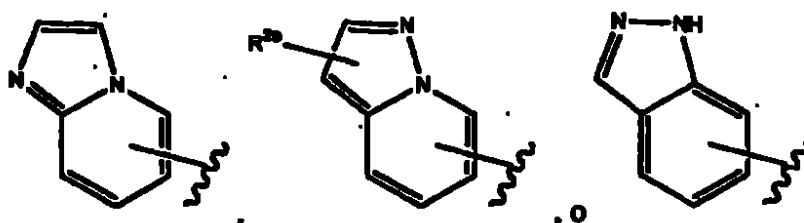


5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es



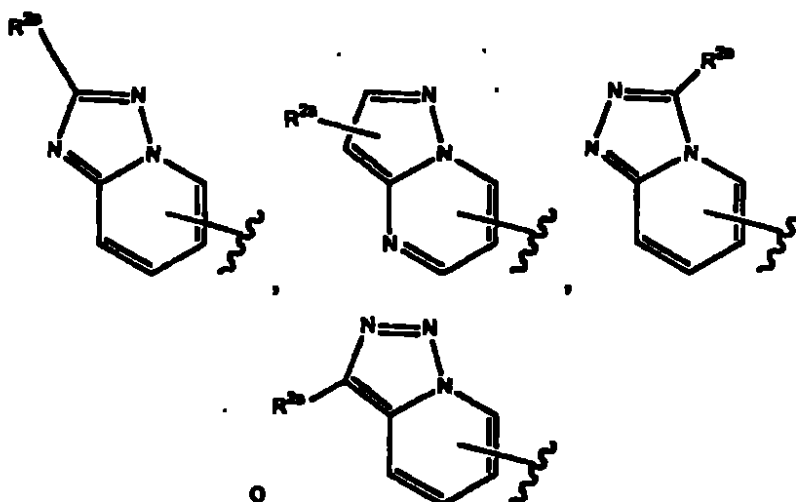
5

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es



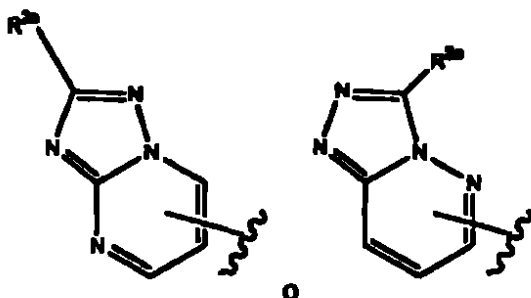
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es

10



a1

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es



- 5 9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que s es uno o dos; R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , perhaloalquilo C_1-C_6 , fenilo, (alquil C_1-C_6)-S-alquilo C_1-C_6 , heteroarilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_1-C_6 , aminoalquilo, amino(C=O)-, (alquil C_1-C_6)-(C=O)-NH-alquilo C_1-C_6 , o (alquil C_1-C_6)-NH-(C=O)-alquilo C_1-C_6 ; y R^6 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , (alquil C_1-C_6)-(SO₂)-alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-(SO₂)-NH-alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-NH-(SO₂)-alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-(C=O)-alquilo C_1-C_6 , (cicloalquil C_3-C_{10})-(C=O)-cicloalquilo C_3-C_{10} , (alquil C_1-C_6)-NH-(C=O)-alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-(C=O)-NH-alquilo C_1-C_6 , (cicloalquil C_3-C_{10})-NH-(C=O)-cicloalquilo C_3-C_{10} , o (cicloalquil C_3-C_{10})-(C=O)-NH-cicloalquilo C_3-C_{10} .
- 10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Un procedimiento para prevenir o tratar un estado de enfermedad relacionado con TGF en un animal o humano que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 al animal o humano que sufre el estado de enfermedad relacionado con TGF.
12. Un procedimiento de la reivindicación 11, 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 de la íntima, escleroderma, y cicatrización dérmica.

af

RESUMEN

5 Se describen nuevos compuestos de imidazol, incluyendo sus derivados, intermedios para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso medicinal. Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la ruta de señalización del factor del crecimiento transformante ("TGF)- β . Son de utilidad en el tratamiento de diversos estados de enfermedad relacionados con TGF incluyendo, por ejemplo cáncer y enfermedades fibróticas.

13

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 4 de enero de 2005 MOPS IP GLBL SRVS

Sello de recibido 5 de enero de 2005, PFIZER INC. Departamento de Patentes,
Presentaciones extranjeras Groton.

Fecha de envío: 30.12.2004

Referencia del solicitante o representante: PC25291A

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03833

Fecha de presentación internacional: 08.09.2003

Fecha de prioridad: 18.09.2002

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Ullrich, J.

Tel: + 49 89 2399-8048

AS

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25291A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03833
Fecha de presentación internacional: 08.09.2003
Fecha de prioridad: 18.09.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
A61P35/00
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 7 hojas, incluyendo esta cubre hoja.
Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de __hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. X Base para el reporte
- II. Prioridad
- III. X Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. X Falta de unidad inventiva
- V. X Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 06.10.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 30.12.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: Ousset, J-B
Tel: +49 89 2399-8271

ab

67

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03833

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-50 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-12 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

asb

- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 11,12

puesto que:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver página adjunta

☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

IV. Unidad de Invención

1. En respuesta a la invitación de restringir el pago por honorarios adicionales, el solicitante tiene:

☐ Restringir las reivindicaciones

☐ Pagar honorarios adicionales

☐ Pagar honorarios adicionales bajo juramento

☐ Ninguna restricción o pago adicional de honorarios.

2. Esta autoridad considera que los requerimientos de unidad, invención no están completos con los requerimientos, de acuerdo con la Regla 68.1, invita al solicitante a restringirlo o a pagar honorarios adicionales.

3. Esta autoridad considera que los requerimientos de unidad, invención de acuerdo con la Regla 13.1, 13.2 y 13.3 esta

☐ Completa

☐ Incompleta por las siguientes razones:

4. En consecuencia, la siguiente parte de la solicitud internacional esta sujeta al examen preliminar internacional establecido en este reporte:

☒ Parte total

☐ La parte relacionada con las reivindicaciones Nos.

gd

100

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-12
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-12
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-10
	No:	Reivindicaciones 11, 12

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

107

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
HOJA ADJUNTA**

Sección III

1). Las reivindicaciones 11 y 12 se relacionan con el tratamiento de cuerpos humanos y/o animales. Según la Regla 67(1)(iv), no se requiere un examen para tales reivindicaciones.

Sección IV

1). Una solicitud de patente internacional puede solamente contener un invento o un grupo de inventos si están vinculados entre sí mediante un único concepto inventivo. Por lo tanto, debe estar presente una característica técnica específica para todas las alternativas reivindicadas y la cual hace una contribución sobre el estado de la técnica anterior.

2). La presente solicitud se relaciona con el suministro de derivados de imidazolopiridinilo alternativos útiles en el tratamiento del cáncer.

Los compuestos divulgados en D1 (=WO-A-01/72737) tienen las mismas propiedades farmacéuticas que aquellas de la presente solicitud y están dentro del alcance reivindicado (ver, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 13).

Por lo tanto, el elemento técnico específico requerido compartido por todas las alternativas reivindicadas y el realizar una contribución al estado de la técnica anterior no está presente y la presente solicitud es considerada no unitaria.

3). Esta Autoridad considera que existen siete inventos cobijados por las reivindicaciones tal como se indica a continuación:

I: Reivindicaciones 1-12 las cuales se relacionan con compuestos y su uso cuando R^4 es hidrógeno.

II: Reivindicaciones 1-12 las cuales se relacionan con compuestos y su uso cuando R^4 es halógeno.

III. Reivindicaciones 1-12 las cuales se relacionan con compuestos y su uso cuando R^4 es un hidrocarburo lineal opcionalmente sustituido.

IV. Reivindicaciones 1-12 las cuales se relacionan con compuestos y su uso cuando R^4 es fenilo.

V. Reivindicaciones 1-12 las cuales se relacionan con compuestos y su uso cuando R^4 es un heterociclo.

VI. Reivindicaciones 1-12 las cuales se relacionan con compuestos y su uso cuando R^4 está unido a la fracción de imidazolilo mediante un heteroátomo.

VII. Reivindicaciones 1-12 las cuales se relacionan con compuestos y su uso cuando R^4 está unido a la fracción de imidazolilo mediante un grupo carbonilo.

Sección V

102

1). Anterioridades relevantes son representadas por:

D1: WO 01/72737 A (GASTER LARAMIE MARY; HARLING JOHN DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM C) OCTUBRE 4 2001 (2001-10-04)
D2: WO 02/40476 A (GASTER LARAMIE MARY; HEIGHTMAN THOMAS DANIEL (GB); PAYNE ANDREW HE) 23 MAYO 2002 (2002-05-23)
D3: US-A-5 656 644 (ADAMS JERRY LEROY ET AL) 12 AGOSTO 1997 (1997-08-12)
D4: EP-A-0 257 897 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 2 MARZO 1988 (1988-03-02)
D5: WO 02/072576 A (LETAVIC MICHAEL ANTHONY; MCCLURE KIM FRANCIS (US); PFIZER PROD INC) 19 SEPTIEMBRE 2002 (2002-09-19)

2). El tema reivindicado es novedoso respecto a D2, el cual divulga derivados de triazolilo en vez de derivados de imidazolilo. Novedad también se reconoce respecto a D3, puesto que los compuestos divulgados allí tienen una fracción de 4-piridinilo unida al anillo de imidazolilo en lugar de una fracción de 2-piridinilo tal como se reivindica para los compuestos de la presente solicitud. El grupo imidazolilo del documento D4 está sustituido en las posiciones 4 y 5 por un piridinilo y un grupo alquilo, por lo tanto R1, para los compuestos reivindicados, debe ser un grupo cíclico. D4 no desvirtúa la novedad del presente invento.

Sin embargo, no solamente el ejemplo 13 específicamente cae dentro del ámbito del invento IV pero también se considera que desvirtúa la novedad el hecho de que el tema del invento IV y la divulgación de la presente solicitud coinciden.

La primera condición encontrada en la página 54 o la segunda condición encontrada en la página 55 excluye del alcance reivindicado la posibilidad que R1 sea naftilo cuando R4 sea fenilo sustituido pero no la posibilidad que cuando R4 sea un fenilo sustituido R1 pueda ser un naftilo sustituido. Se hace hincapié sobre el hecho que las fracciones aromáticas para el grupo R1 pueden ser tanto no sustituidas como sustituidas.

Con respecto a los otros temas I-III y V-VII, se acepta la novedad respecto a todos los documentos citados.

3). Los temas de los inventos I-III y V-VII se consideran que cuentan con nivel inventivo respecto al documento D1, el cual es considerado la anterioridad más cercana, puesto que los compuestos divulgados en D1, aunque tienen las mismas propiedades farmacéuticas que las reivindicadas en la presente, si tiene como característica esencial un anillo de fenilo unido a la posición 2 de la fracción de imidazolilo. Por consiguiente, una persona versada no puede inferir a partir de esta anterioridad que el reemplazo de este anillo de fenilo por otros sustituyentes conllevaría a compuestos que retuvieran las propiedades farmacéuticas.

En otras palabras, la producción de derivados de imidazolilo adicionales, según los contenidos de los inventos I-III y V-VII con propiedades anti-cancerígenas, es resuelta de una manera inventiva por la persona versada teniendo la anterioridad citada a su disposición.

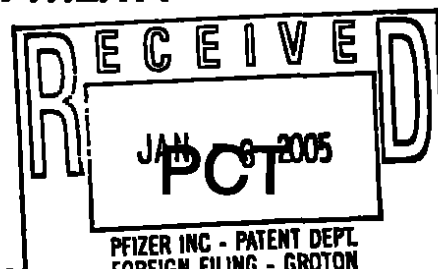
Sin embargo, en vista de la enseñanza de D1, la persona versada, al saber que por lo menos un compuesto específico (ver el ejemplo 13) cae dentro del alcance reivindicado y que también exhibe las mismas propiedades farmacéuticas (ver la página 3, líneas 1-11), reproduciría la divulgación de D1 y llegaría al contenido reivindicado sin habilidades inventivas. No se puede reconocer nivel inventivo para el contenido de IV.

103

4). Para la evaluación de las reivindicaciones presentes 11 y 12 con respecto a si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite, sin embargo, reivindicaciones sobre un compuesto conocido para un primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



To:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

JAN 04 2005

MOPS IP GLBL SRVS

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 30.12.2004

Applicant's or agent's file reference
PC25291A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/IB 03/03833	International filing date (day/month/year) 08.09.2003	Priority date (day/month/year) 18.09.2002
--	--	--

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ulrich, J
Tel. +49 89 2399-8048



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

105

Applicant's or agent's file reference PC25291A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA418)	
International application No. PCT/IB 03/03833	International filing date (day/month/year) 08.09.2003	Priority date (day/month/year) 18.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61P35/00		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☒ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06.10.2003	Date of completion of this report 30.12.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Ousset, J-B Telephone No. +49 89 2399-8271 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/03833**

106

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*)

Description, Pages

1-50 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/03833**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 11,12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

☐ restricted the claims.

☐ paid additional fees.

☒ paid additional fees under protest.

☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

☐ complied with.

☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

108

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B 03/03833**

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	11,12

2. Citations and explanations

see separate sheet

Yes

SECTION III

1). Claims 11 and 12 relate to the treatment of human and/or animal bodies. According to Rule 67(1)(iv) an examination is not required for such claims.

SECTION IV

1). An international patent application can contain only one invention or a group of inventions if they are all linked together by a single inventive concept. Therefore, a specific technical feature should be present for all the claimed alternatives and which makes a contribution over the prior art.

2). The current application deals with the provision of alternative imidazolopyridinyl derivatives which are useful in the treatment of cancer.

The compounds disclosed in D1 (=WO-A-01/72737) have the same pharmaceutical properties as those of the current application and fall within the claimed scope (see, for example, compound of example 13).

Therefore, the required specific technical element shared by all the claimed alternatives and making a contribution over the prior art is not present and the present application is considered as non-unitary.

3). This Authority considers that there are seven inventions covered by the claims indicated as follows:

- I: Claims 1-12 relating to compounds and their use when R⁴ is hydrogen
- II: Claims 1-12 relating to compounds and their use when R⁴ is halogen
- III: Claims 1-12 relating to compounds and their use when R⁴ is linear hydrocarbon optionally substituted
- IV: Claims 1-12 relating to compounds and their use when R⁴ is phenyl
- V: Claims 1-12 relating to compounds and their use when R⁴ is a heteroring
- VI: Claims 1-12 relating to compounds and their use when R⁴ is linked to the imidazolyl moiety by a heteroatom
- VII: Claims 1-12 relating to compounds and their use when R⁴ is linked to the imidazolyl moiety by a carbonyl group.

SECTION V

1). Relevant prior art is represented by:

- D1: WO 01/72737 A (GASTER LARAMIE MARY ;HARLING JOHN DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM C) 4 October 2001 (2001-10-04)
D2: WO 02/40476 A (GASTER LARAMIE MARY ;HEIGHTMAN THOMAS DANIEL (GB); PAYNE ANDREW HE) 23 May 2002 (2002-05-23)
D3: US-A-5 656 644 (ADAMS JERRY LEROY ET AL) 12 August 1997 (1997-08-12)
D4: EP-A-0 257 897 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 2 March 1988 (1988-03-02)
D5: WO 02/072576 A (LETAVIC MICHAEL ANTHONY ;MCCLURE KIM FRANCIS (US); PFIZER PROD INC) 19 September 2002 (2002-09-19)

2). The claimed matter is novel vis-à-vis D2, which discloses triazolyl derivatives instead of imidazolyl derivatives. Novelty is also acknowledged vis-à-vis D3, since the compounds disclosed therein have a 4-pyridinyl moiety attached to the imidazolyl ring instead of a 2-pyridinyl moiety as claimed for the compounds of the current application. The imidazolyl group of D4 is substituted in positions 4 and 5 by a pyridinyl and an alkyl group, thus R1 for the claimed compounds must be a cyclic group. D4 does not destroy novelty of the present application.

However, not only the specific example 13 falls within the ambit of invention IV but also the whole overlap between the subject-matter of invention IV and the disclosure of the current application is regarded as novelty-destroying.

The first proviso found on page 54 or the second proviso found on page 55 excludes from the claimed scope the possibility R1 is naphthyl when R4 is substituted phenyl but not the possibility when R4 is a substituted phenyl that R1 can be a substituted naphthyl. The applicant's attention is drawn on the fact that the aromatic moieties for the group R1 can be either unsubstituted or substituted.

Concerning the other subject-matters I-III and V-VII, novelty is acknowledged vis-à-vis all the cited documents.

3). The subject-matters of the inventions I-III and V-VII are regarded as inventive vis-à-vis D1, which is considered as the closest prior art, since the compounds disclosed in D1, although having the same pharmaceutical properties as those currently claimed, do have as essential feature a phenyl ring attached at the position 2 of the imidazolyl moiety. Hence, the skilled person cannot infer from this prior art, the replacement of this phenyl ring by other substituents would lead to compounds retaining the

pharmaceutical properties.

In other words, the making of further imidazolyl derivatives according to the subject-matters of inventions I-III and V-VII having anti-cancer properties is solved in an inventive way by the skilled person having the cited prior art at his disposal.

However, in view of the teaching of D1, the skilled person knowing that at least one specific compound (see example 13) falls within the claimed scope and also exhibits the same pharmaceutical properties (see page 3, lines 1-11), would reproduce the disclosure of D1 and arrive at the claimed subject-matter without any inventive skills. An inventive step cannot be acknowledged for the subject-matter IV.

4). For the assessment of the present claims 11 and 12 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D471/04 C07D405/14 C07D417/14 A61K31/4178
A61P35/00 //(C07D471/04,221:00,221:00),(C07D471/04,249:00,
221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 72737 A (GASTER LARAMIE MARY ;HARLING JOHN DAVID (GB); SMITHKLINE BEECHAM C) 4 October 2001 (2001-10-04) claims; examples	1,10-12
Y	WO 02 40476 A (GASTER LARAMIE MARY ;HEIGHTMAN THOMAS DANIEL (GB); PAYNE ANDREW HE) 23 May 2002 (2002-05-23) claims; examples	1,10-12
A	US 5 656 644 A (ADAMS JERRY LEROY ET AL) 12 August 1997 (1997-08-12) claims	1,10-12
A	EP 0 257 897 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 2 March 1988 (1988-03-02) claims	1,10-12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2003

Date of mailing of the international search report

09/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03833

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 072576 A (LETAVIC MICHAEL ANTHONY ;MCCLURE KIM FRANCIS (US); PFIZER PROD INC) 19 September 2002 (2002-09-19) cited in the application claims	1, 10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03833

123

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11,12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03833

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0172737	A	04-10-2001	AU 4257901 A	08-10-2001
			EP 1268465 A1	02-01-2003
			WO 0172737 A1	04-10-2001
			JP 2003528870 T	30-09-2003
			US 2003149277 A1	07-08-2003
WO 0240476	A	23-05-2002	AU 1416302 A	27-05-2002
			EP 1335916 A1	20-08-2003
			WO 0240476 A1	23-05-2002
US 5656644	A	12-08-1997	US 6268370 B1	31-07-2001
			US 5916891 A	29-06-1999
			US 2003064997 A1	03-04-2003
EP 0257897	A	02-03-1988	AU 7682587 A	18-02-1988
			CN 87105680 A	27-04-1988
			DK 425887 A	16-02-1988
			EP 0257897 A1	02-03-1988
			FI 873509 A	16-02-1988
			HU 44779 A2	28-04-1988
			JP 63054369 A	08-03-1988
			NO 873432 A	16-02-1988
			OA 8647 A	30-11-1988
			PT 85531 A ,B	01-09-1987
			US 4822805 A	18-04-1989
			ZA 8705790 A	15-02-1988
WO 02072576	A	19-09-2002	WO 02072576 A1	19-09-2002
			US 2003092749 A1	15-05-2003

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que 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:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05024020 00000000 Folios: 113

Fecha (MM): 2005-03-17 09:37:44

Fecha: Tramite : 011 PLI-PRIEMI 3/3 FASE PARA 011 PRIEMIN

dependencia: CUCV DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

Folio 115

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA:	Radicación No.	05 - 24820
	Solicitud Internacional	PCT/IB2003/003833
	Fecha límite inicio fase Nacional	18 - 04 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	219
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

15 JUL 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-024820

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 555

DE FECHA 31 DE AGOSTO DEL 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 28 DE NOVIEMBRE DEL 2005

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ **NO** ☒

Bogotá D.C., Noviembre de 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

117

RADICACIÓN: 5-24820

EDICTO No. 20473

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia proferió Resolución No. 33971 de 11-DIC-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al

Rad. Exp. N° 05-24820

Doctor Carlos Reinaldo Olarte García, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Products Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 11 DIC. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUIZ ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 22-DIC-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 20473

Esta edicto se desfija hoy 09-ENE-2007 a las 4:30 p.m.