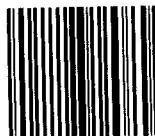


SOLICITUD DE
PATENTE DE



00 26001

ION

Radicacion : 00026001 00000000
Fecha (AMD): 2003-01-10 12:54:04
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 37

DA

ANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

PENNSYLVANIA

Dirección

Ciudad

FILADELFIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No.15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá,

Teléfono 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Joelle Lorraine BURGESS

James Francis CALLAHAN

Identificación

Dirección

Collegeville, Pennsylvania, Estados Unidos de América

Collegeville, Pennsylvania, Estados Unidos de América

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención TRIARILIMIDAZOLES

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País E.U.A.

(32) Fecha Abril 9, 1999

(31) No. Solicitud 60/128.687

Fuente : Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/435 || 31/41



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda



**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

00-26001

54. TITULO

TRIARILIMIDAZOLES

61. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/435
// 31/41

71. SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO

FILADELFIA, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

10-04-2000

202038

TRIARILIMIDAZOLES

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

TGF- β 1 es el miembro prototípico de una familia de citoquinas que incluye los TGF- β , activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas óseas y la sustancia inhibidora Mülleriana, que producen señales a través de una familia de receptores de serina/treonina-quinasa transmembrana individuales. Estos receptores pueden dividirse en dos clases, los receptores de quinasa similares a activina (ALK) o de tipo I y los receptores de tipo II. Los receptores ALK se distinguen de los receptores de tipo II en que los receptores ALK (a) carecen de la cola intracelular rica en serina/treonina, (b) poseen dominios de serina/treonina-quinasa que son muy homólogos entre los receptores de tipo I, y (c) comparten un fragmento de secuencia común denominado el dominio GS, constituido por una región rica en restos de glicina y serina. El dominio GS está en el extremo amino terminal del dominio de quinasa intracelular y es crítico para activación por el receptor de tipo II. Varios estudios han indicado que la producción de señales por medio de TGF- β necesita tanto receptores ALK como de tipo II. Concretamente, el receptor de tipo II fosforila el dominio GS del receptor de tipo I para TGF- β , ALK5, en presencia de TGF- β . A su vez, el receptor ALK5 fosforila las proteínas citoplasmáticas smad2 y smad3 en dos serinas carboxi terminales. Generalmente, se cree que en muchas especies, los receptores de tipo II regulan la proliferación celular y los receptores de tipo I regulan la producción de matriz. Por lo tanto, los compuestos preferidos de esta invención son selectivos ya que inhiben el receptor de tipo I y por tanto la producción de matriz, pero no la proliferación mediada por el receptor de tipo II.

La activación del eje TGF- β 1 y la expansión de la matriz extracelular son factores precoces y persistentes que contribuyen al desarrollo y la progresión de la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular. Border W.A., Noble N.A., *N. Engl. J. Med.*, 10 de Noviembre de 1994; 331(19):1.286-92. Además, TGF- β 1 juega un papel en la formación de fibronectina e inhibidor 1 del activador de plasminógeno, componentes de los depósitos escleróticos, a través de la acción de fosforilación de smad3 por el receptor ALK5 de TGF- β 1.

Zhang Y., Feng X.H., Derynck R., *Nature*, 27 de Agosto de 1998; **394**(6.696):909-13, Usui T., Takase M., Kaji Y., Suzuki K., Ishida K., Tsuru T., Miyata K., Kawabata M., Yamashita H., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Octubre de 1998; **39**(11): 1.981-9.

La fibrosis progresiva en el riñón y el sistema cardiovascular es una causa primordial de padecimiento y muerte y un factor importante que contribuye al costo del cuidado de la salud. TGF- β 1 ha sido implicado en muchos trastornos fibróticos renales. Border W.A., Noble N.A., *N. Engl. J. Med.*, 10 de Noviembre de 1994; **331**(19): 1.286-92. TGF- β 1 está elevado en glomerulonefritis aguda y crónica, Yoshioka K., Takemura T., Murakami K., Okada M., Hino S., Miyamoto H., Maki S., *Lab. Invest.*, Febrero de 1993; **68**(2): 154-63, nefropatía diabética, Yamamoto, T., Nakamura, T., Noble, N.A., Ruoslahti, E., Border, W.A., (1993) *PNAS* **90**:1.814-1.818, rechazo de aloinjertos, nefropatía por VIH y nefropatía inducida por angiotensina, Border W.A., Noble N.A., *N. Engl. J. Med.*, 10 de Noviembre de 1994; **331**(19):1.286-92. En estas enfermedades, los niveles de expresión de TGF- β 1 coinciden con la producción de matriz extracelular. Tres líneas de evidencia sugieren una relación causal entre TGF- β 1 y la producción de matriz. Primero, los glomérulos normales, las células mesangiales y las células no renales pueden ser inducidas a producir proteína de matriz extracelular e inhibir actividad de proteasa por TGF- β 1 exógeno *in vitro*. Segundo, la neutralización de anticuerpos frente a TGF- β 1 puede prevenir la acumulación de matriz extracelular en ratas nefróticas. Tercero, ratones transgénicos con TGF- β 1 o la transfección *in vivo* del gen TGF- β 1 en riñones de ratas normales dieron como resultado el rápido desarrollo de glomeruloesclerosis. Kopp, J.B., Factor V.M., Mozes M., Nagy P., Sanderson N., Bottinger E.P., Klotman P.E., Thorgeirsson S.S., *Lab. Invest.*, Junio de 1996; **74**(6):991-1.003. Así, la inhibición de actividad TGF- β 1 está indicada como intervención terapéutica en la enfermedad renal crónica.

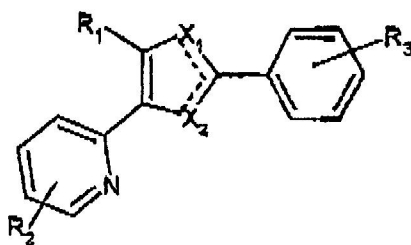
TGF- β 1 y sus receptores están elevados en los vasos sanguíneos dañados y están indicados en la formación de la neointima después de angioplastia con globo, Saltis J., Agrotis A., Bobik A., *Clin Exp Pharmacol Physiol*, Marzo de 1996; **23**(3):193-200. Además, TGF- β 1 es un potente estimulador de la migración de las células de los músculos lisos ("SMC") *in vitro*, y la migración de SMC en la pared arterial es un factor contribuyente en la patogénesis de aterosclerosis y restenosis. Además, en análisis multivariado de los productos de las células endoteliales frente a colesterol total, el receptor ALK5 de TGF- β estaba correlacionado con colesterol total ($P < 0.001$) Blann A.D., Wang J.M., Wilson P.B., Kumar S., *Atherosclerosis*, Febrero de 1996; **120**(1-2):221-6. Además, SMC obtenido a partir de lesiones ateroscleróticas humanas tiene una relación de receptores ALK5/TGF- β tipo II incrementada. Como TGF- β 1 está sobreexpresado en lesiones vasculares fibroproliferativas, las células variantes frente al

receptor se dejarían crecer de un modo lento, pero descontrolado, mientras que se producirían excesivamente componentes de matriz extracelular, McCaffrey T.A., Consigli S., Du B., Falcone D.J., Sanborn T.A., Spokojny A.M., Bush H.L., Jr., *J Clin Invest*, Diciembre de 1995; 96(6):2.667-75. TGF- β 1 fue inmunolocalizado a macrófagos no espumosos en lesiones ateroscleróticas en las que ocurre síntesis de matriz activa, sugiriendo que los macrófagos no espumosos pueden participar en la modulación de la expresión génica de matriz en la remodelación aterosclerótica vía un mecanismo dependiente de TGF- β . Por lo tanto, la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 también está indicada en aterosclerosis y restenosis.

10 TGF- β también está implicado en adherencias peritoneales Saed G.M., Zhang W., Chegini N., Holmdahl L., y Diamond MP., *Wound Repair Regeneration*. 7(6):504-510, Noviembre-Diciembre de 1999. Por lo tanto, los inhibidores de ALK5 serían beneficiosos previniendo adherencias fibróticas peritoneales y subdérmicas después de procedimientos quirúrgicos.

15 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que una clase de triarilimidazoles sustituidos con 2-piridilo de fórmula (I), funcionan como inhibidores no peptídicos, potentes y selectivos, de ALK5-quinasa y, por lo tanto, tienen utilidad en el tratamiento y la prevención de diversos estados de enfermedad mediados por mecanismos ALK5-quinasa, tales como enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas corneales, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, condiciones tróficas, aterosclerosis, adherencia peritoneal y subdérmica, cualquier enfermedad
20 en la que la fibrosis es un componente principal, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, y restenosis.

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



(I)

en la que R_1 es naftilo, antraceno, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio, alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-Ph$, $-S-(CH_2)_n-Ph$, ciano, fenilo y CO_2R , en donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n es 0, 1, 2 ó 3; o R_1 es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros, en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S;

R_2 es H, $NH(CH_2)_n-Ph$ o NH -alquilo C_{1-6} , en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

R_3 es CO_2H , $CONH_2$, CN , NO_2 , alquil C_{1-6} -tio, $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $SONH_2$, $CONHOH$, NH_2 , CHO , CH_2OH , CH_2NH_2 ó CO_2R , en donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

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

Tal como se utiliza aquí, el doble enlace indicado por las líneas discontinuas de la fórmula (I), representa las posibles formas anulares tautómeras de los compuestos que caen dentro del alcance de esta invención. Se entenderá que cuando uno de X_1 y X_2 es carbono y el otro es nitrógeno, entonces el doble enlace podría dirigirse, o bien al carbono, o al nitrógeno. Cuando X_1 y X_2 son ambos carbono, entonces el doble enlace podría dirigirse, o bien a X_1 , o a X_2 . Cuando X_1 y X_2 son ambos nitrógeno, entonces el doble enlace se dirige al nitrógeno no sustituido.

Preferiblemente, R_1 es naftilo o fenilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de halo, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio y fenilo; o R_1 es fenilo condensado con un anillo cíclico aromático o no aromático de 5-7 miembros, en donde dicho anillo cíclico contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, por ejemplo R_1 representa benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o dihidrobenzofuranilo.

Preferiblemente, R_2 está situado en posición orto respecto del nitrógeno del anillo de piridilo. Más preferiblemente, R_2 es hidrógeno.

Preferiblemente, R_3 es CO_2H , $CONH_2$, CN , NO_2 , $SONH_2$, $CONHOH$, NH_2 , CHO , CH_2OH o CH_2NH_2 .

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

X_1 y X_2 es N y el otro es NR' .

Preferiblemente, cada R' es hidrógeno.

Compuestos específicos de la invención que se pueden mencionar incluyen los siguientes y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-hidroxi-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;
4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;
Ácido 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzoico;
4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzoato de metilo;
4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzoato de etilo;
10 4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzonitrilo;
4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzonitrilo;
Ácido 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzoico;
2-[4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il]-piridina;
3-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-fenilamina;
15 4-[4-(4-Fluorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il]-piridina;
4-[4-(4-Fluorofenil)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-fenilamina;
4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-fenil-metanol;
4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzamida;
4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;
20 4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;
4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;
3-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzonitrilo;
4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;
4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;
25 Ácido 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzoico;
4-[4-(4-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;
4-[4-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;
4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-
benzamida;
30 4-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-4-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-
benzimida;
4-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-piridin-2-il-oxazol-2-il)-benzonitrilo;
4-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-piridin-2-il-oxazol-2-il)-benzamida; y
4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-pirrol-2-il)-benzamida.

Las sales farmacéuticamente aceptables y adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero sin limitarse a ellas, sales con ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, sulfato, fosfato, difosfato, hidrobromuro y nitrato, o sales con un ácido orgánico tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, palmitato, salicilato y estearato.

Algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recrystalizar en disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En tales casos, se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos, incluyendo hidratos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que pueden producirse por procedimientos tales como liofilización.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros ópticos, p.ej., diastereoisómeros y mezclas de isómeros en todas proporciones, por ejemplo mezclas racémicas. La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse entre sí por métodos convencionales, o puede obtenerse cualquier isómero dado por métodos de síntesis convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Como los compuestos de fórmula (I) están destinados a uso en composiciones farmacéuticas, será fácilmente evidente que preferiblemente sean proporcionados en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% pura (los porcentajes están en una base peso/peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deberán contener al menos 1%, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente al menos 10% de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "alquilo C₁₋₆" tal como se utiliza aquí, ya sea por sí sola o como parte de un grupo más grande, p.ej., alcoxi C₁₋₆, significa un radical de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo.

Los grupos haloalquilo C₁₋₆ pueden contener uno o más átomos de halógeno; un grupo haloalquilo C₁₋₆ particular que se puede mencionar es CF₃.

Los términos "halo" o "halógeno" se utilizan indistintamente aquí para representar radicales derivados de los elementos cloro, flúor, yodo y bromo.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", tal como se utiliza aquí, significa radicales cíclicos

de 3 a 7 carbonos, incluyendo pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilo", tal como se utiliza aquí, significa uno o más anillos o sistemas de anillos aromáticos sustituidos o no sustituidos, de 5 a 14 miembros, que pueden incluir sistemas bi- o tricíclicos, incluidos pero sin limitarse a ellos, fenilo y naftilo.

5 La expresión "inhibidor de ALK5", tal como se utiliza aquí, significa un compuesto, distinto de smads inhibidores, p.ej. smad6 y smad7, que inhibe selectivamente al receptor ALK5 con más preferencia que los receptores p38 o de tipo II.

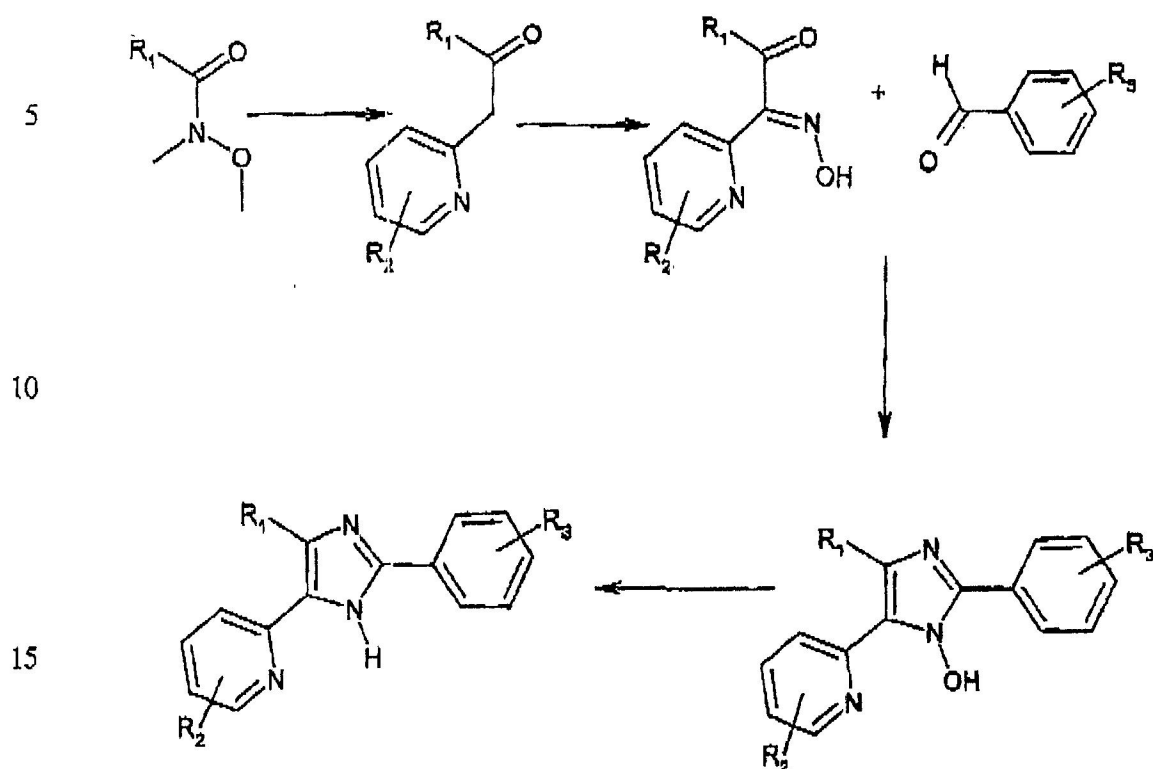
La expresión "estado de enfermedad mediada por ALK5", tal como se utiliza aquí, significa cualquier estado de enfermedad que está mediado (o modulado) por ALK5, por
10 ejemplo una enfermedad que está modulada por la inhibición de la fosforilación de smad 2/3 en la ruta que produce señales por medio de TGF-1 β .

El término "úlceras", tal como se utiliza aquí, incluye, pero sin limitarse a ellas, úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas y úlceras duodenales.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por procedimientos conocidos en
15 la técnica a partir de materiales de partida conocidos o asequibles en el mercado. Si los materiales de partida son inasequibles a partir de una fuente comercial, su síntesis se describe aquí, o se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica.

Concretamente, los compuestos de fórmula (I) en la que uno de X_1 y X_2 es N y el otro es NH ó N-OH se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 1 para compuestos en
20 los que X_1 es N y X_2 es NH ó N-OH. Utilizando el método detallado en el documento US 3.940.486, se alquila N-metoxi-N-metilaril-amida con el anión generado a partir de una 2(6)-metilpiridina para dar una acetona. La cetona se trata con nitrito de sodio para formar la oxima que se condensa con un aldehído y NH_4OAc para dar un hidroxí-imidazol. Después, el hidroxí-imidazol se puede reducir con fosfito de trifenilo por el método descrito en el documento US
25 5.656.644 para dar el correspondiente imidazol.

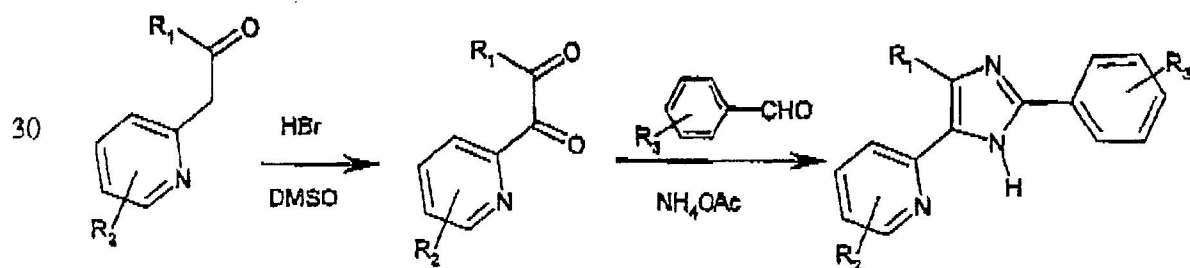
Esquema 1



20 Alternativamente, la cetona se puede oxidar para dar una dicetona con HBr en DMSO. Después esta dicetona se puede condensar con un benzaldehído adecuadamente sustituido y acetato de amonio para dar el imidazol de acuerdo con el método descrito en el documento WO 98/56788 y como se ilustra en el Esquema 2 para compuestos en los X_1 es N y X_2 es NH.

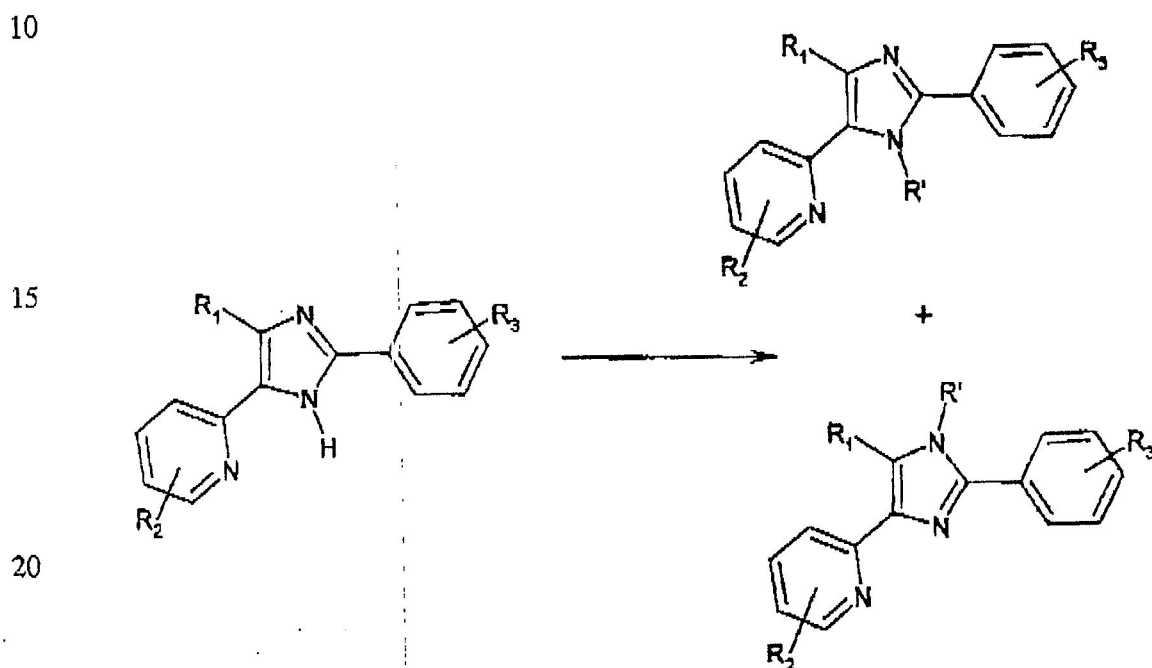
25

Esquema 2



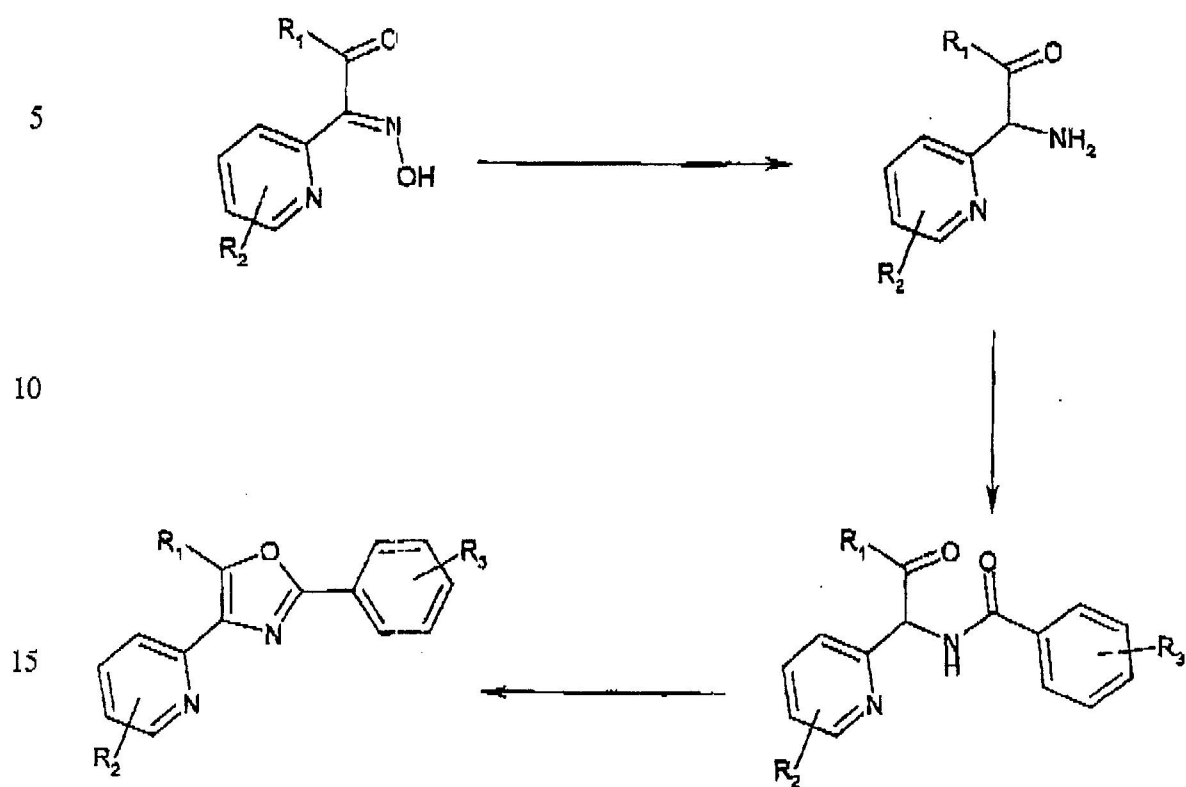
La alquilación no selectiva del nitrógeno de imidazol (empleando uno de los procedimientos mencionados en N.J. Liverton y col., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2.180-2.190) con un compuesto de fórmula L-R', donde L es un grupo saliente, p.ej., halo, sulfonato o triflato, producirá ambos isómeros de los compuestos donde uno de X₁ o X₂ es NR', en donde R' es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, como se ilustra en el Esquema 3, los isómeros se pueden separar por métodos cromatográficos.

Esquema 3



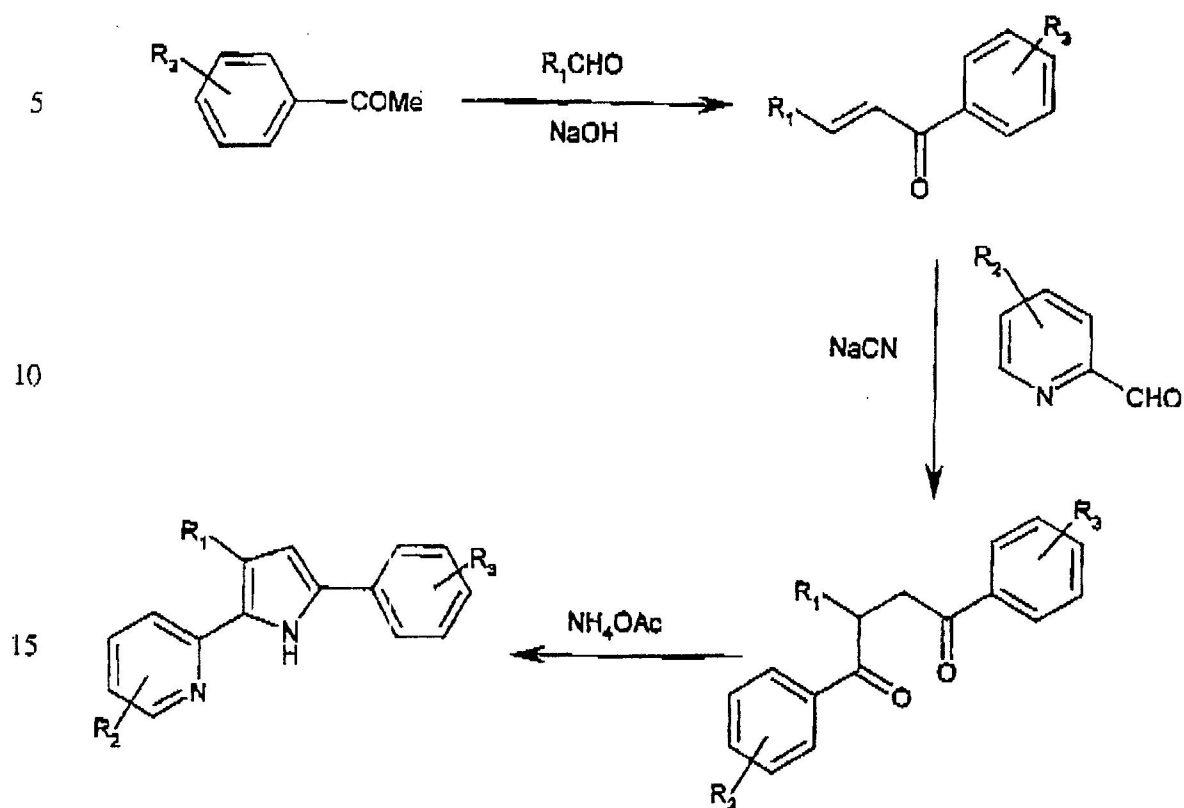
Los compuestos de fórmula (I) en la que uno de X₁ y X₂ es N y el otro es O se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4. La oxilimino-cetona se puede reducir por hidrogenación catalítica para producir la amino-cetona que se puede hacer reaccionar además con un compuesto de cloruro de benzilo apropiadamente sustituido. La reacción del producto amida con cloruro de tionilo produce el producto oxazol.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (I) en la que uno de X₁ y X₂ es CH ó CHR' se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5. Una acetofenona adecuadamente sustituida y un benzaldehído se condensan en condiciones básicas para dar el producto enona-aldol. Esta enona se hace reaccionar después con una piridina-2-carboxaldehído bajo catálisis con cianuro sódico para dar la 1,4-dicetona que se condensa con acetato de amonio para dar el pirrol.

Esquema 5



20 Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), los grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, p.ej., hidroxí, carboxi y amino, se pueden proteger. Una discusión exhaustiva de los modos en los que se pueden proteger diversos grupos funcionales lábiles y de métodos para escindir los derivados protegidos resultantes se da, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Chemistry*. T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (Wiley-Interscience, Nueva York, 2ª edición, 1991).

En los Ejemplos, se encuentran detalles adicionales para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar individualmente o como colecciones de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, y más preferiblemente 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Las colecciones de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por una estrategia combinatoria de división y mezcla o por síntesis paralela múltiple empleando o bien química en fase de solución o en fase sólida, por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una

colección de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor ALK5 en mamíferos.

La invención proporciona además un método de tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor ALK5 en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que tiene necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los estados de enfermedad mediados por ALK5 incluyen, pero sin limitarse a ellos, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas corneales, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, condiciones tróficas, aterosclerosis, cualquier enfermedad en la que la fibrosis es un componente principal, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, adherencia peritoneal y subdérmica, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, y restenosis.

Por el término "tratar", se entiende o bien una terapia profiláctica o una terapia terapéutica.

La invención proporciona además un método de inhibición de la ruta que produce señales por medio de TGF- β en mamíferos, por ejemplo, inhibiendo la fosforilación de smad2 o smad3 por el receptor ALK5 de quinasa similar a activina o de tipo I, cuyo método comprende administrar a un mamífero que tiene necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la ruta que produce señales por medio de TGF- β en mamíferos.

La invención proporciona además un método para inhibir la formación de matriz en mamíferos, por ejemplo, inhibiendo la fosforilación de smad2 o smad3 por el receptor ALK5 de quinasa similar a activina o de tipo I, cuyo método comprende administrar a un mamífero que tiene necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la

formación de matriz en mamíferos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de fórmula (I) con vehículos o diluyentes farmacéuticos clásicos de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar mezcladura, granulación y prensado o disolución de los ingredientes, lo que resulte más apropiado, para la preparación deseada.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para administración por cualquier ruta e incluyen las formas adaptadas para administración oral, tópica o parenteral a mamíferos, incluidos los seres humanos.

Las composiciones se pueden formular para administración por cualquier ruta. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones parenterales estériles u orales.

Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar, por ejemplo, como pomadas, cremas o lociones, pomadas oftálmicas y gotas oftálmicas u óticas, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para facilitar la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas.

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

Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para el prensado, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilen-glicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como lauril-sulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo

con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas puede contener

5 aditivos convencionales, tales como agentes suspendedores, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina,

10 propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Los supositorios contendrán bases convencionales para supositorios, p.ej., manteca de cacao u otro glicérido.

Para administración oral, las formas de dosificación unitaria fluida se preparan

15 empleando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración que se utilicen, o bien se puede suspender, o disolver en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

20 Ventajosamente, en el vehículo se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, un conservante y un agente tampón. Para intensificar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y se puede eliminar el agua a vacío. El polvo liofilizado seco se encierra después herméticamente en el vial y se puede suministrar un vial adjunto que contenga agua para inyección con el fin de reconstituir el líquido antes de

25 utilizarlo. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo y la esterilización no puede realizarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del

30 compuesto.

Las composiciones pueden contener a partir de 0.1% en peso, preferiblemente 10-60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad preferiblemente contendrá 50-500 mg del ingrediente activo. La dosificación empleada para tratamiento en seres humanos

adultos estará comprendida preferiblemente en el intervalo de 100 a 3.000 mg al día, por ejemplo 1.500 mg al día dependiendo de la ruta y la frecuencia de administración. Tal dosificación corresponde a 1,5-50 mg/kg al día. Adecuadamente la dosis es de 5 a 20 mg/kg al día.

- 5 Será reconocido por cualquier experto en la técnica que la cantidad óptima y el espaciamiento de las dosificaciones individuales de un compuesto de fórmula (I) estarán determinados por la naturaleza y la extensión de la condición que se esté tratando, la forma, ruta y el sitio de administración, y el mamífero particular que se esté tratando, y que tales valores óptimos pueden determinarse por técnicas convencionales. También será apreciado por
- 10 cualquier experto en la técnica que el curso óptimo de tratamiento, es decir el número de dosis del compuesto de fórmula (I) que se administran al día durante un número definido de días, puede ser averiguado por los expertos en la técnica empleando ensayos convencionales de determinación de cursos de tratamiento.

- 15 No se indican efectos toxicológicos cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en el intervalo de dosificación mencionado anteriormente.

- 20 Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, las patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí como referencia, lo mismo que si cada publicación individual se indicara de modo específico individual que se incorpora como referencia aquí como si se hubiera descrito íntegramente.

- 25 Los Ejemplos siguientes se considerarán meramente ilustrativos, y en absoluto como una limitación del alcance de la invención. En los Ejemplos, salvo indicación específica en contrario, los espectros de masas se realizaron empleando un aparato Hitachi Perkin-Elmer RMU-6E con técnica de ionización química (CI) o con un instrumento Micromass Platform II con técnica de ionización por electropulverización (ES).

EJEMPLOS

Ejemplo 1: 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-hidroxi-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo

- 30 El compuesto del título se preparó empleando el método descrito en la Patente de EE.UU. 3.940.486 para preparar 2-(*t*-butil)-4-(fenil)-*N*-1-hidroxi-5-(4-piridil)-imidazol excepto que se utilizó 2-hidroxiimino-2-(2-piridil)-(4-fluoro)-acetofenona y 4-cianobenzaldehído. ESMS $(M+H)^+ = 357,1$.

Ejemplo 2: 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1H-imidazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. 5.656.644 (Ejemplo 1) para preparar 2-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1H-imidazol, excepto que se utilizó 2-(4-cianofenil)-4-(4-fluorofenil)-N-1-hidroxi-5-(2-piridil)-imidazol. ESMS (M+H)⁺ = 341,2.

Ejemplo 3: ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1H-imidazol-2-il]-benzoico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. 5.656.644 (Ejemplo 9) para preparar ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1H-imidazol-2-il]-benzoico, excepto que se utilizó 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1H-imidazol-2-il]-benzonitrilo. ESMS (M+H)⁺ = 360,1.

Ejemplo 4: 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1H-imidazol-2-il]-benzoato de metilo

Se calentó a reflujo producto del Ejemplo 3 en una solución de metanol/ácido sulfúrico durante 18 h. La solución se concentró para separar el metanol y la solución acuosa resultante se extrajo con cloroformo para dar el compuesto del título. ESMS (M+H)⁺ = 374,2.

Ejemplo 5: 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1H-imidazol-2-il]-benzoato de etilo

Se calentó a reflujo producto del Ejemplo 3 en una solución de etanol/ácido sulfúrico durante 18 h. La solución se concentró para separar el etanol y la solución acuosa resultante se extrajo con cloroformo para dar el compuesto del título. ESMS (M+H)⁺ = 388,2.

Ejemplo 6: 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se utilizó oxima de 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-piridin-2-il-etano-1,2-diona y 4-cianobenzaldehído. ESMS (M+H)⁺ = 383,1.

Ejemplo 7: 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que se reemplazó 4-[4-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il]-benzonitrilo por 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-benzonitrilo. ESMS (M+H)⁺ = 367,1.

Ejemplo 8: ácido 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzoico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que se reemplazó 4-[4-(4-fluorofenil)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo por 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzonitrilo. ESMS ($M+H$)⁺ = 386,1.

Ejemplo 9: 2-[4-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il]-piridina

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se utilizó la oxima de 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-piridin-2-il-etano-1,2-diona y 4-nitrobenzaldehído. ¹H NMR (250 MHz; CD₃OD) δ: 5,71 (2H, s), 6,58 (1H, d), 6,73 (2H, m), 7,03 (1H, m), 7,20-7,35 (1H, m), 7,47 (1H, m), 8,00 (4H, m), 8,31 (1H, m); m/z (ESMS): 372 [M+H].

Ejemplo 10: 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-fenilamina

El compuesto del título se preparó por reducción de 2-[4-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il]-piridina (Ejemplo 9) con cloruro de estaño (II). m/z (ESMS): 342 [M+H].

Ejemplo 11: 4-[4-(4-fluorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il]-piridina

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se utilizó oxima de 1-(4-fluorofenil)-2-piridin-2-il-etano-1,2-diona y 4-nitrobenzaldehído. m/z (ESMS): 372 [M+H].

Ejemplo 12: 4-[4-(4-fluorofenil)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-fenilamina

El compuesto del título se preparó por reducción de 4-[4-(4-fluorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il]-piridina (Ejemplo 11) con cloruro de estaño (II). (ESMS): 342. [M+H].

Ejemplo 13: 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-fenil-metanol

Se disolvió 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-piridin-2-il)-benzoato de metilo (204 mg; 0,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) en argón y se trató gota a gota con una solución de hidruro de litio en tetrahidrofurano (1 M; 1 ml; 1 mmol). Después de 1 h, se añadió más solución de hidruro de litio y aluminio (1 ml) y la mezcla resultante se agitó hasta que el examen por cromatografía en capa fina (tlc) no indicó material de partida remanente. Se añadió

solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida por acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (x2), salmuera saturada, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. La trituración del residuo en éter de petróleo 60-80° dio un sólido blanco que se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 60-80° y se secó bajo presión reducida (103 mg; 54%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,10-2,80 (1H, ancho, intercambiable), 4,73 (2H, s), 6,02 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,08-7,18 (3H, m), 7,41 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,53 (2H, m ancho), 7,92 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5$ Hz); (ESMS) $(\text{M}+\text{H})^+ = 372,4$.

10 **Ejemplo 14:** 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzamida

Se suspendió hidrocloreto de cloruro de 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzoilo (100 mg; 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se trató con solución de amoníaco acuoso 0,88 (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. El compuesto del título (42 mg; 48%) se obtuvo como un polvo de color pardo y se recogió por 15 filtración, se lavó con agua y se secó a 40°C bajo presión reducida. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 5,50-6,40 (2H, ancho, intercambiable), 6,03 (2H, s), 6,90 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,15 (3H, m), 7,55 (2H, m ancho), 7,89 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,06 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,54 (1H, d ancho); (ESMS) $(\text{M}+\text{H})^+ = 385,4$.

20 **Ejemplo 15:** 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2 a partir de 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 4,32 (4H, s ancho), 6,94 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,03-7,26 (4H, m), 7,59 (2H, s ancho), 7,72 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,07 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,53 (1H, d ancho, $J = 4,6$ Hz); m/z (API^+): 381,1 (MH^+).

Ejemplo 16: 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo

30 Se disolvió 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo (1 g) en metanol (200 ml). Se añadió carbonato de potasio (1 g) y la suspensión resultante se trató gota a gota con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (10 ml de solución al 30% p/v) a 0°C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se vertió cuidadosamente en una solución saturada de hidrógeno-sulfito de sodio (200 ml) a 0°C. La

mezcla se ensayó para determinar la presencia de agente oxidante (tiras de ensayo de yoduro de almidón) antes de la separación del disolvente orgánico por evaporación rotatoria bajo presión reducida. El producto bruto se digirió en acetato de etilo (200 ml). La capa de acetato de etilo se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El compuesto del título se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice (empleando una solución de amoníaco:metanol:diclorometano 1:9:190 como eluyente) como un sólido de color beige (153 mg, 15%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 4,26 (4H, s ancho), 6,05 (1H, s ancho), 6,60 (1H, s ancho), 6,87 (1H, d ancho, $J = 7,7$ Hz), 7,0-7,25 (3H, m), 7,53 (2H, d, $J = 3,7$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,95 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 4,6$ Hz); m/z (ESMS): 399 (MH^+).

Ejemplo 17: 4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 14 a partir de 4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il]-benzonitrilo, que se preparó a partir de 4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il]-benzonitrilo de acuerdo con el método del Ejemplo 2. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,27 (2H, t ancho, $J = 8,5$ Hz), 4,63 (2H, t ancho, $J = 8,5$ Hz), 5,50-5,90 (1H, s ancho), 6,05-6,35 (1H, s ancho), 7,08-7,20 (3H, m), 7,18-7,30 (3H, m), 7,56 (2H, s ancho), 8,86 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,54 (1H, d ancho, $J = 4,5$ Hz); m/z (ESMS): 383,5 (MH^+).

Ejemplo 18: 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-benzonitrilo

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2 a partir de 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-benzonitrilo. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,03 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, $J = 8,37$ Hz), 7,15 (m, 3H), 7,57 (m, 4H), 8,16 (d, 1H, $J = 7,90$ Hz), 8,23 (s, 1H), 8,51 (d, 1H); m/z (AP+): 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 368 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 19: 4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se utilizó oxima de 1-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-2-piridin-2-il-etano-1,2-diona y 4-cianobenzaldehído. m/z (ESMS): 365 [$\text{M}+\text{H}$].

Ejemplo 20: 4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 16 a partir de 4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo, que se preparó a partir de 4-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo de acuerdo con el método del Ejemplo 2. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 3,27 (2H, t ancho, J = 8,5 Hz), 4,63 (2H, t ancho, J = 8,5 Hz), 5,50-5,90 (1H, s ancho), 6,05-6,35 (1H, s ancho), 7,08-7,20 (3H, m), 7,18-7,30 (3H, m), 7,56 (2H, s ancho), 8,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,54 (1H, d ancho, J = 4,5 Hz); m/z (ESMS): 383,5 (MH⁺).

Ejemplo 21: ácido 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzoico

Se disolvió 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzonitrilo (600 mg, 1,64 mmol) en etanol (20 ml) acuoso. Se añadió NaOH 2 M (50 ml) y la mezcla se calentó a refluxo durante una noche. Al enfriar, la solución se aciduló a pH 1 con HCl acuoso 5 M y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después con éter dietílico y se secó para dar un sólido de color amarillo/verdoso. ¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 6,06 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,20 (dd, 3H), 7,57 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,74 (s, 1H); m/z (AP⁺): 385 (M+H)⁺ 386 (M+2H)⁺.

Ejemplo 22: 4-[4-(4-metoxifenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se utilizó oxima de 1-(4-metoxifenil)-2-piridin-2-il-etano-1,2-diona y 4-cianobenzaldehído. m/z (ESMS) 353 [M+H].

Ejemplo 23: 4-[4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 16, excepto que se utilizó 4-[4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo, que se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2. m/z (ESMS): 421 [M+H].

Ejemplo 24: 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito en N.J. Liverton y col., *J. Med Chem.* 1999, 42, 2.180-2.190 por alquilación del Ejemplo 15 seguida

por hidrólisis del nitrilo como se describe en el Ejemplo 16. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,74 (3H, s), 4,24 (4H, s), 5,30 (1H, s ancho), 6,25 (1H, s ancho), 6,74 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7,26 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,66 (1H, m), 7,83 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 7$ Hz); m/z (AP+): 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 25: 4-[5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-4-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzimidida

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito en N.J. Liverton y col., *J. Med Chem.* 1999, **42**, 2.180-2.190 por alquilación del Ejemplo 15 seguida por hidrólisis de nitrilo como se describe en el Ejemplo 16. ^1H NMR (250 MHz; DMSO) δ : 3,52 (3H, s), 4,29 (4H, s), 6,92 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,14 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,81 (2H, m), 7,83 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,34 (1H, d, $J = 2$ Hz); m/z (AP+): 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 26: 4-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-piridin-2-il-oxazol-2-il)-benzonitrilo

Se disolvió N-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-oxo-1-piridin-2-il-etil)-4-ciano-benzamida (0,1 g, 0,26 mmol) en cloruro de tionilo neto (10 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. La solución enfriada se añadió gota a gota cuidadosamente a una mezcla de hidróxido de sodio concentrado-hielo. El producto bruto se extrajo en diclorometano y se purificó empleando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar el compuesto del título (9 mg, 9%). ^1H NMR (CHCl_3) δ : 6,06 (2H, s), 6,84-6,99 (2H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,86 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,23 (1H, dd, $J = 7$ y 1 Hz), 8,42 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,65 (1H, dd, $J = 7$ y 1 Hz); m/z (API) 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 27: 4-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-piridin-2-il-oxazol-2-il)-benzamida

Se preparó a partir de 4-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-piridin-2-il-oxazol-2-il)-benzonitrilo empleando peróxido de hidrógeno y carbonato de potasio metanólico de acuerdo con el Ejemplo 16 y se aisló con un 44% de rendimiento. ^1H NMR (DMSO) δ : 6,15 (2H, s), 7,08-7,16 (2H, m), 7,45-7,54 (2H, m), 7,95-7,99 (1H, m), 8,02 (1H, s ancho), 8,08 (1H, s ancho), 8,12-8,15 (2H, m), 8,22 (1H, dd, $J = 7$ y 1 Hz), 8,48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,74 (1H, d, $J = 8$ Hz); m/z (API) 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 28: 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-pirrol-2-il)-benzamida

Se hicieron reaccionar juntos 4-(3-benzo[1,3]dioxol-4-il-4-oxo-4-piridin-2-il-butanoil)-benzamida (1,69 g, 4,2 mmol) y acetato de amonio (2,1 g; 27,3 mmol) de acuerdo con el método descrito en *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 1998, 8, 2.689-2.694. El compuesto del título se aisló como un polvo de color pardo a partir de metanol (126 mg; 8%). ¹H NMR (DMSO) δ: 6,04 (2H, s), 6,82-6,93 (4H, m), 7,18-7,32 (3H, m), 7,63-7,74 (1H, m), 7,86-7,96 (5H, m), 8,61 (1H, d, J = 4 Hz), 11,63 (1H, s ancho); m/z (LCMS): 383,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIOS

10

Preparación 1: 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-piridin-2-il-etanol

Se disolvió diisopropilamina (18,8 ml, 1,1 equiv.) En THF seco (200 ml) en argón y se enfrió la solución a -78°C. Se añadió n-butil-litio en hexano (2,5 M → 53,6 ml, 1,1 equiv.), seguido por una adición gota a gota de 2-metil-piridina (12,0 ml, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C y luego se trató con 1,4-benzodioxan-6-carboxaldehído (20 g, 121,8 mmol) en THF seco (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y después se dejó volver a la temperatura ambiente durante una noche.

Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado en exceso a la mezcla seguido por 200 ml de EtOAc. La fase orgánica se separó y lavó con NaOH 2 M (2 x 150 ml), H₂O (3 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. (31,6 g, rendimiento cuantitativo). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,07 (d, 2H), 4,20 (s, 4H), 5,03 (m, 1H), 5,57 (s ancho, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 8,46 (s, 1H); m/z (ES⁺): 253 (M+H)⁺, 240 (M-OH)⁺.

25 **Preparación 2: hidrocioruro de cloruro de 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-benzoílo**

Se suspendió ácido 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-benzoico (379 mg; 0,98 mmol) en diclorometano seco (20 ml) en argón y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (0,1 ml) y después N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió más cloruro de oxalilo (2 x 0,1 ml) en 1 h y 2 h y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La materia volátil se separó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un polvo naranja: m/z (éster metílico; API): 400,3 (M+H)⁺.

26

Preparación 3: 2,3-dihidro-benzofuran-6-ol

Se suspendió 6-hidroxi-2*H*-benzofuran-3-ona (3 g) en tetrahidrofurano anhidro en una atmósfera de argón y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota hidruro de litio-aluminio (20 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano) a lo largo de 10 min y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución saturada de cloruro de amonio. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. La mezcla resultante de 2,3-dihidro-benzofuran-3,6-diol y benzofuran-6-ol (aproximadamente 1:1 por ¹H NMR a 250 MHz) se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico (200 ml, solución acuosa 5 M) y metanol (300 ml) y se añadió hidróxido de paladio (0,5 g). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas y después se filtró a través de Celite. El material orgánico se separó por evaporación bajo presión reducida y la solución resultante se neutralizó con una solución concentrada de amoníaco. El producto se extrajo en diclorometano. La solución en diclorometano se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,5 g, 92%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 3,11 (2H, t, J = 8,4 Hz), 4,57 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,27-6,34 (2H, m), 6,92-7,02 (1H, m); m/z (API⁺): 139 (M+3H⁺).

20 Preparación 4: éster 2,3-dihidro-benzofuran-6-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico

Se disolvió 2,3-dihidro-benzofuran-6-ol (2,5 g) en diclorometano anhidro en una atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (3,5 ml) y la reacción se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluorometano-sulfónico (3,1 ml) y diclorometano (10 ml) durante 1 minuto. Después de 2 horas, la reacción se detuvo por adición una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (200 ml). La capa de diclorometano se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se aisló con rendimiento cuantitativo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (empleando acetato de etilo:hexano 1:3 como eluyente). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 3,22 (2H, s, J = 8,4 Hz), 4,66 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 1 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 8 y 1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8 Hz); m/z (API⁺): 271 (M+3H⁺).

Preparación 5: ácido 2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico

Se añadió dibromuro de bis(trifenilfosfina)-paladio (3 g) a una solución metanólica

desgasificada (30 ml) de éster 2,3-dihidro-benzofuran-6-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (5 g) y tributilamina (5 ml). La mezcla se cargó con monóxido de carbono a 2,8 kg/cm² (40 psi) en un recipiente a presión Bregghoff y después se calentó a 100°C durante 72 horas. La solución metanólica resultante de éster metílico de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico se trató con una solución de hidróxido de sodio (50 ml de solución acuosa 2 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se aciduló a pH 1 con ácido clorhídrico (solución acuosa 5 M) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Se separó la capa de acetato de etilo y el producto se extrajo en una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). La solución de bicarbonato de sodio se aciduló a pH 1 con ácido clorhídrico (solución acuosa 5 M) y el precipitado resultante se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,6 g, 20%). ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD) δ: 3,20 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,54 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8 Hz), 7,25 (1H, s ancho), 7,49 (1H, dd, J = 8 y 1 Hz).

15

Preparación 6: dihidrocloruro de 2-amino-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-piridin-2-etanona

Se disolvió 2-oxima de 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-etano-1,2-diona (2 g, 7,75 mmol) en etanol (100 ml) y se añadió ácido clorhídrico (2 ml de una solución al 36% en agua). Se añadió catalizador de paladio sobre carbón vegetal (0,5 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno durante 1,5 horas. El catalizador se separó por filtración a través de Kieselguhr y el filtrado resultante se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. La trituración en éter dietílico anhidro dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (1,5 g, 59%); m/z (API) 257 (M+H⁺; 100%).

25 **Preparación 7: N-(benzo[1,3]dioxol-5-il-2-oxo-1-piridin-2-il-etil)-4-ciano-benzamida**

Se añadió dihidrocloruro de 2-amino-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-piridin-2-il-etanona (1 g, 3 mmol) a una solución agitada de cloruro de 4-ciano-benzoílo (0,459 g, 3 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (2 ml, 14 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (50 ml) y la fase orgánica se extrajo en diclorometano. La purificación por cromatografía empleando una solución en diclorometano de amoníaco metanólico (0,5% c. amoníaco : 4,5% metanol : 95% diclorometano) dio el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0,9 g, 76%); m/z (API) 386 (M+H⁺, 100%).

30

24

Preparación 8: 4-((E/Z)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-alanoil)-benzamida

Se disolvió 4-acetil-benzamida (1,3 g; 8 mmol) en metanol (50 ml) y se añadió piperonal (1,19 g; 8 mmol), seguido por una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (6 ml; 12 mmol). La mezcla resultante se dejó estar a temperatura ambiente durante 72 horas. El precipitado cristalino se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó a 40°C bajo presión reducida (1,51 g; 64%); ν_{max} (CH_2Cl_2) 1682, 1651, 1424 y 1265 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO) δ : 6,08 (2H, s), 6,96 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,30 y 7,33 (1H, dde, $J = 8$ y 1 Hz), 7,54 (1H, ancho, intercambiable), 7,65 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 15$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 15$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,15-8,18 (3H, d ancho); m/z (API): 296 ($M+H$) $^+$.

10

Preparación 9: 4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-4-piridin-2-il-butanoil)-benzamida

Se mezclaron juntos 4-((E/Z)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-alanoil)-benzamida (1,47 g; 4,98 mmol), piridina-2-carboxaldehído (533 mg; 4,98 mmol) y cianuro de sodio (24 mg, 10% en moles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con agitación vigorosa y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera saturada, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma negra (1,69 g; 84%); m/z (API): 403,1 ($M+H$) $^+$.

20

Datos biológicos

La actividad biológica de los compuestos de la invención se puede estimar empleando los siguientes ensayos:

25 Método para evaluar la fosforilación de smad3 con ALK5-quinasa

Se revistieron placas instantáneas básicas (NEN Life Sciences) pipeteando 100 microlitros de bicarbonato de sodio 0,1 molar (pH 7,6) que contenía 150 nanogramos de la proteína de fusión glutathion-S-transferasa-smad3/100 microlitros de tampón de revestimiento. Las placas se cubrieron y se incubaron a temperatura ambiente durante 10-24 horas. Luego las placas se lavaron 2 veces con 200 microlitros de tampón de revestimiento (bicarbonato de sodio 0,1 molar) y se dejaron secar al aire durante 2-4 horas.

30

Para la reacción de fosforilación, cada pocillo recibió 90 microlitros que contenían tampón HEPES 50 milimolar (pH 7,4); MgCl_2 5 milimolar; CaCl_2 1 milimolar; ditiotreitól 1 milimolar; trifosfato de guanosina 100 micromolar; 0,5 micro Ci/pocillo de gamma- ^{33}P .

trifosfato de adenosina (NEN Life Sciences) y 400 nanogramos de una proteína de fusión de glutathion-S-transferasa en el extremo N terminal del dominio de quinasa de ALK5 (GST-ALK5). Se midieron recuentos de fondo sin añadir nada de GST-ALK5. Los inhibidores de ALK5 se evaluaron determinando la actividad de la enzima en presencia de diversos
5 compuestos. Las placas se incubaron durante 3 horas a 30°C. Después de la incubación, el tampón de ensayo se retiró por aspiración y los pocillos se lavaron 3 veces con 200 microlitros de pirofosfato de sodio 10 milimolar frío en solución salina tamponada con fosfato. El último lavado se aspiró y la placa se secó por transferencia. Después la placa se sometió a recuento en un contador Packard del tipo TopCount.

10

Inhibición de marcadores de matriz: Protocolo de transferencia Western

Los datos que confirmaban la actividad en el ensayo enzimático se obtuvieron como sigue:

Se cultivaron células hasta casi confluencia en matraces, se privaron de alimento
15 durante una noche y se trataron con TGF- β y compuestos. Las células se lavaron 24 ó 48 horas después del tratamiento con solución salina tamponada con fosfato y enfriada con hielo, después se añadieron 500 microlitros de 2X tampón de carga a la placa y las células se rascaron y recogieron en un tubo de microcentrífuga. (2X tampón de carga: Tris-Cl 100 mM; pH 6,8, 4% de dodecil-sulfato de sodio, 0,2% de azul de bromofenol, 20% de glicerol, 5% de beta-
20 mercapto-etanol). Las células se lisaron en un tubo y se sometieron a vórtice. La muestra se calentó a ebullición durante 10 minutos. Se cargaron 20 microlitros de muestra en gel de poliacrilamida al 7,5% (BioRad) y se sometieron a electroforesis.

Se transfirieron proteínas fraccionadas por tamaño en gel a una membrana de nitrocelulosa por transferencia semiseca. La membrana se bloqueó durante una noche con 5%
25 de leche en polvo en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y 0,05% de Tween 20 a 4 grados C. Después de 3 lavados con PBS/Tween, las membranas se incubaron con anticuerpo primario durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de 3 lavados con PBS/Tween, la membrana se incubó con anticuerpo secundario durante 1 hora a temperatura ambiente. Finalmente, se visualizó una señal con el estuche de detección ECL de Amersham.

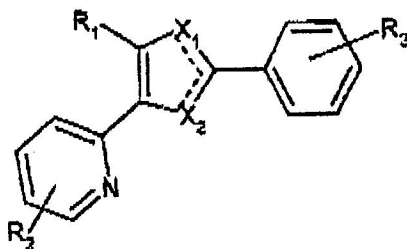
30 Los compuestos de esta invención generalmente muestran actividad moduladora del receptor ALK5 con valores IC₅₀ en el intervalo de 0,0001 a 10 μ M.

30

REIVINDICACIONES

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

10



(I)

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

20 R₂ es H, NH(CH₂)_n-Ph o NH-alquilo C₁₋₆, en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

R₃ es CO₂H, CONH₂, CN, NO₂, alquil C₁₋₆-tio, -SO₂-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, SONH₂, CONHOH, NH₂, CHO, CH₂OH, CH₂NH₂ ó CO₂R, en donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

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

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

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

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en

el que R_3 es CO_2H , $CONH_2$, CN , NO_2 , $SONH_2$, $CONHOH$, NH_2 , CHO , CH_2OH o CH_2NH_2 .

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno de X_1 y X_2 es N o CR' , y el otro es NR' o CHR' , en donde R' es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , con la condición de que al menos uno de X_1 y X_2 es N o NR' ; o uno de X_1 y X_2 es N y el otro es O.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que uno de X_1 y X_2 es N y el otro es NR' .

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

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

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-hidroxi-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;

Ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzoico;

15 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzoato de metilo;

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzoato de etilo;

4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-hidroxi-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzonitrilo;

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

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

20 2-[4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il]-piridina;

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

4-[4-(4-Fluorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il]-piridina;

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-fenilamina;

4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-fenil-metanol;

25 4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il)-benzamida;

4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;

4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;

4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;

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

30 4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;

4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;

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

4-[4-(4-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1*H*-imidazol-2-il]-benzonitrilo;

4-[4-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;

23

4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-5-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzamida;

4-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-4-piridin-2-il-1*H*-imidazol-2-il]-benzimidazida;

- 5 4-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-piridin-2-il-oxazol-2-il)-benzonitrilo;
 4-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-piridin-2-il-oxazol-2-il)-benzamida; y
 4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-piridin-2-il-1*H*-pirrol-2-il)-benzamida;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9, Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una
 10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un
 vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un método para inhibir la ruta que produce señales por medio de TGF- β
 en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que necesita de dicho tratamiento,
 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 15

11. Un método para tratar una enfermedad seleccionada entre enfermedad renal
 crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad del
 riñón, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas corneales,
 nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, condiciones
 20 tróficas, aterosclerosis, adherencia peritoneal y subdérmica, cualquier enfermedad en que la
 fibrosis es un componente fundamental, y restenosis, que comprende administrar a un mamífero
 que necesita de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según
 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

37

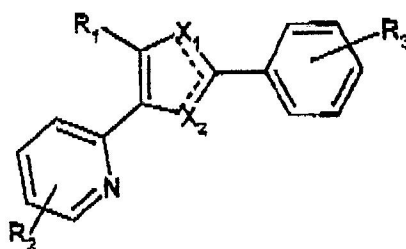
RESUMEN

TRIARILIMIDAZOLES

5

Compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

10



(I)

15

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

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

y su uso como fármacos.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|----|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | 0 | [] |
| • Nombre e identificación del Inventor | 1 | [] |
| • Título o nombre de la Invención | 1 | [] |
| • Descripción | 4 | [] |
| • Reivindicaciones | 30 | [] |
| • Resumen | 2 | [] |
| • Comprobante de Pago | 3 | [] |

COMPLETA ☒ []

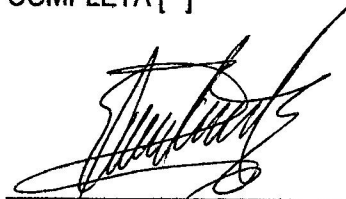
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | |
|--|-----|
| • Nombre e identificación del peticionario | [] |
| • Nombre e identificación del inventor o diseñador | [] |
| • Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse | [] |
| • Representación gráfica | [] |
| • Comprobante de pago | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha: 2000-04-10

39
35

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-026001.

Fecha: 11 de abril del 2000.

Se certifica que:

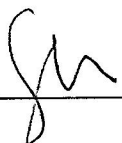
Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

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

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

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado .

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

1000-04-11
430

EXPEDIENTE 00-026001

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

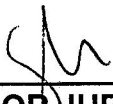
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 11 de abril del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SEGUNDO EXAMEN DE FORMA

2000-07-04
430CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC979
00 026.001
A 61K 31/435 // 31/41

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 4, 2000EXAMINADOR TÉCNICO DE PATENTES
202007