



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 298 165**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00978816 .7**

(86) Fecha de presentación : **20.11.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1233769**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.08.2002**

(54)

Título: **Derivados de imidazol.**

(30)

Prioridad: **22.11.1999 US 166886 P**
22.11.1999 US 166885 P
22.11.1999 US 166814 P
22.11.1999 US 166895 P

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

(73)

Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM plc.**
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72)

Inventor/es: **Adams, Jerry, L.;**
Johnson, Neil, W. y
Murray, Jeffrey, H.

(74)

Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades, en un mamífero, en el que ha ocurrido angiogénesis inapropiada, excesiva o indeseable y/o en el que ha ocurrido actividad excesiva del receptor Tie2.

10 **Antecedentes de la invención**

La Solicitud de Patente WO 99/01449 describe una serie de 4,5-diaril imidazoles 2-sustituídos que se dice que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por $\text{TNF}\alpha$ e IL-1 tales como artritis reumatoide.

15 La Solicitud de Patente WO 00/26209 describe una serie de 4-fenil-5-pirimidinil imidazoles anti-inflamatorios.

La Solicitud de Patente WO 99/61437 describe una serie de compuestos imidazol 2-alquilo sustituido que se dice que son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por quinasa CSBP.

20 Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo están acompañadas de angiogénesis profunda, lo que puede contribuir a o mantener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción de tejido mediante la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos. (Folkman, EXS 79:1-8,1997; Folkman, Nature Medicine 1:27-31, 1995; Folkman y Shing, J. Biol. Chem. 267: 10931, 1992).

25 El término angiogénesis se usa generalmente para describir el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos o de reposición, o neovascularización. Es un procedimiento necesario y fisiológico normal mediante el que la vasculatura se establece en los embriones. La angiogénesis no ocurre, en general, en la mayoría de tejidos adultos normales, siendo excepciones los sitios de ovulación, menstruación y curación de heridas. Muchas enfermedades, sin embargo, se caracterizan por una angiogénesis persistente y mal regulada. Por ejemplo, en artritis, nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago (Colville-Nash y Scott, Ann. Rheum. Dis., 51, 919, 1992). En la diabetes (y en muchas enfermedades oculares diferentes), los nuevos vasos invaden la mácula o retina u otras estructuras oculares, y pueden provocar ceguera (Brooks *et al.*, Cell, 79, 1157, 1994). El procedimiento de aterosclerosis se ha ligado al de angiogénesis (Kahlon *et al.*, Can. J. Cardiol. 8, 60, 1992). Se ha encontrado que el crecimiento de tumores y la metástasis son dependientes de angiogénesis (Folkman, Cancer Biol. 3, 65, 1992; Denekamp, Br. J. Rad. 66, 181, 1993; Fidler y Ellis, Cell, 79, 185, 1994).

30 El reconocimiento de la relación de la angiogénesis en las principales enfermedades ha estado acompañado por investigación para identificar y desarrollar inhibidores de angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a dianas discretas en la cascada de la angiogénesis, tales como activación de células endoteliales mediante una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis ocurre en muchas fases y se han realizado intentos para descubrir y desarrollar compuestos que funcionan para bloquear la angiogénesis en estas diversas fases.

45 Hay publicaciones que muestran que los inhibidores de angiogénesis, que trabajan mediante diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades tales como cáncer y metástasis (O'Reilly *et al.*, Cell, 79, 315, 1994; Ingber *et al.*, Nature, 348, 555, 1990), enfermedades oculares (Friedlander *et al.*, Science, 270, 1500, 1995), artritis (Peacock *et al.*, J. Exp. Med. 175, 1135, 1992; Peacock *et al.*, Cell. Immun. 160, 178, 1995) y hemangioma (Taraboletti *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 87, 293, 1995).

50 Las señales de la angiogénesis resultan de la interacción de ligandos específicos con sus receptores. Los receptores Tie1 y Tie2 son receptores de tirosina quinasa sencillos-transmembrana. (Tie significa receptores de tirosina quinasa con dominios de homología de inmunoglobulina y EGF). Ambos se clonaron recientemente y los presentaron varios grupos (Dumont *et al.*, Oncogene 8:1293-1301, 1993; Partanen *et al.*, Mol. Cell Biol. 12:1698-1707, 1992; Sato *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 355-9358, 1993).

60 Basándose en la importancia de los receptores Tie2 en angiogénesis, se predice la inhibición de la actividad quinasa de Tie2 para interrumpir la angiogénesis, proporcionando efectos terapéuticos específicos para la enfermedad. Recientemente, Lin *et al.* (J. Clin. Invest. 100:2072-2078, 1997) ha demostrado que el receptor Tie2 soluble administrado de forma exógena inhibía la angiogénesis y el crecimiento del cáncer en modelos animales. De esta manera, la inhibición de receptores Tie2 por otros medios, tales como inhibición de la actividad quinasa del receptor Tie2, se espera que tenga beneficios terapéuticos en enfermedades proliferativas que implican angiogénesis.

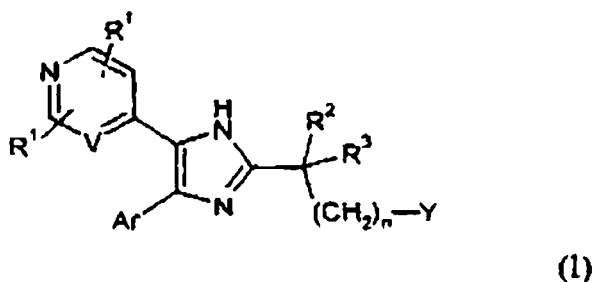
65 La presente solicitud muestra el nuevo hallazgo de que compuestos de estructura específica pueden inhibir la actividad quinasa del receptor Tie2, bloquear su transducción de señales y, de esta manera, pueden ser beneficiosos para enfermedades proliferativas mediante la inhibición de señales para angiogénesis.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), y a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de compuestos de Fórmula (I) como inhibidores quinasa del receptor Tie2. Los inhibidores quinasa del receptor Tie2 pueden usarse en el tratamiento, incluyendo profilaxis, de la inhibición de la angiogénesis, o enfermedades o trastornos inflamatorios crónicos o proliferativos o angiogénicos que están provocados por una angiogénesis excesiva o inapropiada en un mamífero en necesidad del mismo.

Los nuevos compuestos de Fórmula (I) están representados por la estructura:



en la que

V es CH;

Ar es un anillo de naft-2-ilo o naft-1-ilo, pudiendo estar dichos anillos opcionalmente sustituidos;

Y es $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{10}\text{C}(\text{Z})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ o $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

X es O, CH_2 , S o NH;

Z es oxígeno o azufre;

R^1 es independientemente hidrógeno, X-R^4 , halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquil C_{1-6} sulfinilo opcionalmente sustituido, CH_2OR^5 , amino, mono o di-alquil C_{1-6} amino, $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, o un anillo de N-heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NR^9 ;

R^2 y R^3 representan independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, o un resto heteroarilalquilo C_{1-6} , y en la que cualquiera de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

R^5 es hidrógeno, $\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$.

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, o heterociclilalquilo C_{1-6} ;

R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, o heterociclilalquilo C_{1-6} ;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} o arilo;

R^{10} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-6} , heteroarilo y heteroarilalquilo C_{1-6} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, y

R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, o heteroarilalquilo C_{1-6} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sus-

tituido, o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NR^9 ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que pueden inhibir quinasa Tie2, y al uso de estos compuestos para inhibir la angiogénesis en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas o proliferativas o angiogénicas que están provocadas por una angiogénesis excesiva o inapropiada en un mamífero en necesidad de los mismos.

Adecuadamente, el anillo de piridilo está opcionalmente sustituido, independientemente, de una a dos veces independientemente con, R^1 .

Adecuadamente, R^1 es independientemente hidrógeno, $X-R^4$, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquil C_{1-6} sulfínico opcionalmente sustituido, CH_2OR^5 , amino, mono o di-alquil C_{1-6} amino, $N(R^6)C(O)R^7$, $N(R^6)S(O)_2R^8$, o un anillo de *N*-heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NR^9 . Preferiblemente, el piridilo o pirimidina está sustituido en la posición 2. Preferiblemente, R^1 es hidrógeno o $X-R^4$.

X es adecuadamente, O, CH_2 , S o NH. Preferiblemente X es oxígeno o nitrógeno.

R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, o un resto heteroarilalquilo C_{1-6} , y en la que cualquiera de estos restos puede estar opcionalmente sustituido. Preferiblemente R^4 es un grupo alquilo, arilo, o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Cuando R^4 es arilo, es preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido. Cuando R^4 es aril alquilo, es preferiblemente un bencilo o fenetilo opcionalmente sustituido.

Estos restos R^4 pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, preferiblemente de 1 a 3 veces, independientemente con halógeno; alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o t-butilo; alquilo halosustituido, tal como CF_3 ; hidroxi; alquilo C_{1-4} hidroxi sustituido; alcoxi C_{1-4} , tal como metoxi o etoxi; $S(O)_m$ alquilo y $S(O)_m$ arilo (en la que m es 0, 1 ó 2); $C(O)OR^{11}$, tal como restos $C(O)$ alquilo C_{1-6} o $C(O)OH$; $C(O)R^{11}$; $OC(O)R^8$; $O-(CH_2)_sO-$, tal como un cetalo o puente de dioxialquilenos (s es un número que tiene un valor de 1 a 5); amino; mono- y di-alquil C_{1-6} amino sustituido; $N(R^{10})C(O)R^7$; $C(O)NR^{10}R^{11}$; ciano, nitro, o un anillo de *N*-heterociclilo, teniendo dicho anillo de 5 a 7 miembros y contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR^9 ; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo; un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; ariloxi, tal como fenoxi; o arilalquilo tal como benciloxi; estos restos arilo y arilalquilo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo, alcoxi, $S(O)_m$ alquilo, amino, o mono- y di-alquil C_{1-6} amino sustituido.

Preferiblemente los restos R^4 están sustituidos con un amino, mono- o di-alquil C_{1-6} amino sustituido, o un anillo de *N*-heterociclilo, teniendo dicho anillo de 5 a 7 miembros y contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR^9 .

Adecuadamente, n es 0, 1, 2, 3 ó 4. Preferiblemente, n es 1.

Adecuadamente, Y es $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(Z)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(Z)NR^{10}C(Z)OR^{11}$, $NR^{10}COOR^{11}$ o $NR^{10}SO_2R^{11}$.

Adecuadamente, R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, o heteroarilalquilo C_{1-6} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NR^9 .

Aunque R^{11} está opcionalmente sustituido como se ha definido en la memoria descriptiva, preferiblemente es un alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, o un heteroarilalquilo C_{1-6} . El alquilo, si estuviera sustituido, está sustituido preferiblemente una o más veces con halógeno, tal como en CF_3 , CH_2CF_3 , o $(CH_2)_2Cl$ o $(CH_2)_3Cl$, o con un grupo alcoxi C_{1-6} , un alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfínico o alquil C_{1-6} sulfonilo; si R^{11} es un cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , es preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros, tal como ciclohexilmetilo; si R^1 es un heterocicilalquilo C_{1-6} , es preferiblemente un morfolino alquilo C_{1-6} , o una piperidina alquilo C_{1-6} ; o si es un resto heteroarilalquilo C_{1-6} , un isoxazolilo opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R^{10} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. El grupo R^{10} y los restos R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido para el término alquilo.

Adecuadamente, R^5 es hidrógeno, $C(Z)R^{12}$ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $S(O)_2R^8$.

Adecuadamente, R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

ES 2 298 165 T3

Adecuadamente, R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , hetero-ciclilo, o heterociclilalquilo C_{1-6} .

Adecuadamente, R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, o heterociclilalquilo C_{1-6} .

Adecuadamente, R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} o arilo.

Adecuadamente, R^{10} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

El anillo Ar puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, preferiblemente de 1 a 3 veces, independientemente, en cualquier anillo. Los sustituyentes adecuados incluyen halógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo, cicloalquilo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halosustituido, arilalcoxi C_{1-6} , $(CR^{13}R^{14})_tOR^{12}$, nitro, ciano, $(CR^{13}R^{14})_tNR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tNR^{10}C(Z)R^{12}$, $(CR^{13}R^{14})_tC(Z)NR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tCOR^{12}$, $(CR^{13}R^{14})_tZC(Z)R^{12}$, $(CR^{13}R^{14})_tC(Z)OR^{12}$, $(CR^{13}R^{14})_tC(O)NR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tNR^{10}C(Z)NR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tNR^{10}C(=NH)NR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tC(=NH)NR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tNR^{10}S(O)_2R^8$, $(CR^{13}R^{14})_tS(O)_2NR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tS(O)_mR^{12}$, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo C_{1-6} o heteroaril alquilo C_{1-6} .

Adecuadamente t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10. Preferiblemente t es 0, o 1, más preferiblemente 0.

Adecuadamente, R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, o un alquilo C_{1-6} .

Preferiblemente, Ar está sustituido una o más veces con halo, ciano, $(CR^{13}R^{14})_tC(Z)NR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tC(Z)OR^{12}$, $(CR^{13}R^{14})_tCOR^{12}$, $(CR^{13}R^{14})_tS(O)_mR^{12}$, $(CR^{13}R^{14})_tOR^{12}$, alquilo C_{1-6} halosustituido, alquilo C_{1-6} , $(CR^{13}R^{14})_tNR^{10}C(Z)R^{12}$, $(CR^{13}R^{14})_tNR^{10}S(O)_2R^8$, $(CR^{13}R^{14})_tS(O)_2NR^{10}R^{11}$, $(CR^{13}R^{14})_tZC(Z)R^{12}$, o $(CR^{13}R^{14})_tNR^{10}R^{11}$.

Preferiblemente, el anillo Ar está sustituido una o más veces con halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halosustituido, hidroxilo alquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} . La sustitución más preferida es el grupo alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi: un alquilo C_{1-6} , tal como metilo, o halógeno, tal como flúor o cloro.

Preferiblemente, el anillo Ar es un anillo de naft-2-ilo. Una colocación de anillo preferida para el anillo de naft-2-ilo es en la posición 6.

Para su uso en este documento, el término “alquilo”, y los grupos “alquenilo”, individualmente o como parte de un grupo más grande por ejemplo “alcoxi”, pueden ser radicales de cadena lineal o ramificada que contienen hasta seis átomos de carbono, a menos que se limite de otra manera, incluyendo, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, y similares. Los grupos alquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en este documento.

Para su uso en este documento, “cicloalquilo” incluye radicales cíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, incluyendo aunque sin limitación ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en este documento.

Para su uso en este documento, “cicloalquenilo” incluye radicales cíclicos, preferiblemente de 5 a 8 carbonos, que tienen al menos un enlace, incluyendo aunque sin limitación ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares. Los grupos cicloalquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en este documento.

Para su uso en este documento el término “arilo” (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como “arilalquilo” o “ariloxi”) incluye un sistema de anillo sencillo o condensado, que adecuadamente contiene de 4 a 7, preferiblemente 5 o 6 átomos en el anillo en cada anillo, pudiendo estar cada uno de dichos anillos no sustituido o sustituido, independientemente por ejemplo, con hasta tres sustituyentes. Un sistema de anillo condensado puede incluir un anillo alifático, tal como un anillo saturado o parcialmente saturado, y solo necesitan incluir un anillo aromático. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo tales como 1-naftilo o 2-naftilo. Los anillos de arilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en este documento a menos que se indique otra cosa.

Para su uso en este documento el término “heterociclilo” (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como “heterociclil alquilo” o “heterociclil oxi”) incluye adecuadamente, a menos que se indique otra cosa, anillos no aromáticos, sencillos y condensados que adecuadamente contienen hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, seleccionado cada uno de ellos independientemente entre O, N y S, y dichos anillos pueden estar no sustituidos o sustituido independientemente, por ejemplo, con hasta tres sustituyentes. Cada anillo heterocíclico tiene adecuadamente de 4 a 7, preferiblemente 5 o 6, átomos en el anillo. Un sistema de anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y solo necesita incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, imidazolidina y pirazolidina. Los heterociclos y anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en este documento, a menos que se indique otra cosa.

Cuando se usa en este documento, el término “heteroarilo” (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como “heteroariloxi” o “heteroarilalquilo”) incluye adecuadamente, a menos que se indique otra cosa, sistemas de anillo heteroaromático mono- y bicíclicos que comprenden hasta cuatro, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos, seleccionados cada uno de ellos entre O, N y S. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferiblemente 5 o 6, átomos en el anillo. Un sistema de anillo heteroaromático bicíclico puede incluir un anillo carbocíclico. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, benzimidazol, isoxazol, tiofeno, benzotiofeno, furano y benzofurano. Los anillos de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en este documento a menos que se indique otra cosa.

Adecuadamente cuando el término “opcionalmente sustituido” se usa en este documento, tal como en los grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclil alquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, a menos que se indique otra cosa, significará que el grupo puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, preferiblemente con uno a tres sustituyentes, seleccionado cada uno de ellos independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquilo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, arilalcoxi C₁₋₆, (CR¹³R¹⁴)_tOR¹², nitro, ciano, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰C(Z)R¹², (CR¹³R¹⁴)_tC(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tCOR¹², (CR¹³R¹⁴)_tZC(Z)R¹², (CR¹³R¹⁴)_tC(Z)OR¹², (CR¹³R¹⁴)_tC(O)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰C(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰C(=NH)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tC(=NH)-NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰S(O)₂R⁸, (CR¹³R¹⁴)_tS(O)₂NR¹⁰R¹¹, S(O)_mR¹², heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo C₁₋₆ o heteroaril alquilo C₁₋₆. Además, dos átomos de carbono del anillo adyacentes pueden unirse para formar un sistema bicíclico.

Los compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen aquellos mencionados en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se entenderá que para uso en medicina las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes para los especialistas en la técnica e incluyen aquellas descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Otras sales por ejemplo oxalatos, pueden usarse, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de fórmula (I) y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de esta invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua.

La invención se extiende a todas las formas isoméricas incluyendo estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula (I) incluyendo enantiómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo racematos. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse unas de otras mediante procedimientos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por procedimientos sintéticos convencional o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

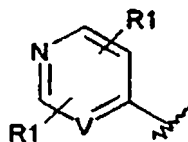
Como los compuestos de fórmula (I) están destinados para usarlos en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que se proporcionan preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos el 60% puro, más adecuadamente al menos el 75% puro y preferiblemente al menos el 85%, especialmente al menos el 98% puro (los % están en base de peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos pueden usarse para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de fórmula (I) son derivados de imidazol que pueden prepararse fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica, y descritos, por ejemplo, en Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984, 5, 457-497, a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o que pueden prepararse a partir de los mismos por analogía con procedimientos bien conocidos. Una etapa clave en muchas síntesis es la formación del núcleo central del imidazol, dando compuestos de fórmula (I). Estas patentes describen la síntesis de α -cetoximas y α -hidroxicetonas (benzoínas) y su uso posterior en la preparación de imidazoles y N-hidroxil imidazoles. Posteriormente, pueden obtenerse otros compuestos de fórmula (I) manipulando sustituyentes en cualquiera de los grupos HetAr, Ar e Y₁ usando procedimientos de interconversión de grupo funcional convencionales.

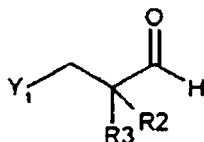
En particular, en un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse condensando una alfa-dicetona de fórmula (II):



en la que Ar se ha definido para la fórmula (I), o un equivalente del mismo y HetAr se define como el fragmento



de la Fórmula I, (debe observarse que en los esquemas a continuación, R^1 se muestra como $X-R^4$ sólo con fines representativos); con un aldehído de fórmula (III):



(III)

en la que Y_1 es un grupo convertible a Y , y R_2 y R^3 es como se ha definido anteriormente en este documento, o un equivalente de los mismos, y, si fuera necesario, con amoníaco o una fuente del mismo, en condiciones de formación del anillo de imidazol.

El grupo Y_1 como se usa en estos esquemas, es un grupo convertible en Y . Las conversiones a Y las conocen bien los especialistas en la técnica usando técnicas fácilmente disponibles. Por ejemplo, Y_1 podría ser una amina protegida, tal como amina CBZ o S -BOC, que se desprotege y se convierte en Y ; como alternativa Y_1 puede ser un ácido carboxílico o un éster del ácido carboxílico, que puede convertirse por medios bien conocidos en una amina, un bromuro o una azida (es decir, una degradación de 1 carbono) y funcionalizarse adicionalmente; como alternativa Y_1 puede ser un alcohol protegido, y usando interconversión de grupo funcional convencional, convertirse en una amina, tal como azida y reducirse, etc. al grupo Y .

Los equivalentes adecuados de la alfa-dicetona los conocen bien los especialistas en la técnica e incluyen las alfa-ceto-oxima y alfa-dioxima correspondientes. Los equivalentes adecuados del aldehído de fórmula (III) se conocen bien en la técnica e incluyen la oxima y acetal correspondiente.

Se usa amoníaco, o una fuente del mismo, preferiblemente en exceso, usando al menos una cantidad dimolar en el caso de la alfa-dicetona y al menos una cantidad equimolar en el caso de la alfa-ceto-oxima.

Las fuentes de amoníaco adecuadas incluyen sales de amonio de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como trifluoroacetato de amonio o un alcanato C_{1-6} de amonio, por ejemplo acetato amónico y formiato amónico, preferiblemente acetato amónico, y amidas carboxílicas, en particular de ácido fórmico, tales como formamida. Generalmente se usa una sal de amonio en un gran exceso y en presencia de un ácido, tal como un ácido carboxílico C_{1-6} , pudiendo usarse dicho ácido como disolvente para la reacción. Si se usa formamida, esta puede usarse en exceso, como disolvente de reacción. Puede usarse un disolvente alternativo tal como etanol o dimetilsulfóxido (Lantos *et al*, J Het Chem, 19, 1375, 1982). Puede emplearse también un disolvente adicional, por ejemplo, puede usarse dimetil formamida con formamida. La reacción se realiza generalmente a temperaturas elevadas, por ejemplo en condiciones de reflujo y, si se desea, en un recipiente sellado opcionalmente a presión y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo nitrógeno. También es posible ejecutar la reacción a temperatura elevada en una sal fundida, que contiene una fuente de amoníaco, por ejemplo en trifluoroacetato de amonio.

Otra fuente de amoníaco adecuada es hidroxilamina, en cuyo caso el imidazol formado inicialmente es un N -hidroxi- N -óxido imidazol. Este puede reducirse después al N -hidroxi imidazol correspondiente tratándolo con un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, en un disolvente apropiado tal como metanol, siguiendo el procedimiento de Akange y Allan, Chem and Ind, 5 de enero de 1975, 38. El N -hidroxi imidazol puede convertirse, a su vez, en un imidazol de fórmula (I) por tratamiento con un agente desoxigenante convencional tal como tricloruro de titanio, tricloruro de fósforo o un trialquilfosfito tal como trimetil- o trietil-fosfito. Los N -hidroxi- N -óxido imidazoles pueden obtenerse fácilmente tratando una alfa-dicetona de fórmula (II) con un aldehído de fórmula (III) con aproximadamente dos equivalentes de hidroxilamina o la aldoxima correspondiente y aproximadamente un equivalente de hidroxilamina, mediante catálisis con protones. Como alternativa, el N -óxido puede obtenerse mediante la condensación catalizada con ácido de la alfa-dioxima o alfa-ceto-oxima correspondiente con una aldoxima del aldehído de fórmula (III).

Cuando el compuesto de fórmula (II) anterior es un derivado de alfa-ceto-oxima, se entenderá que el producto obtenido inicialmente será un compuesto de fórmula (1) en el que el imidazol está N -hidroxilado que puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

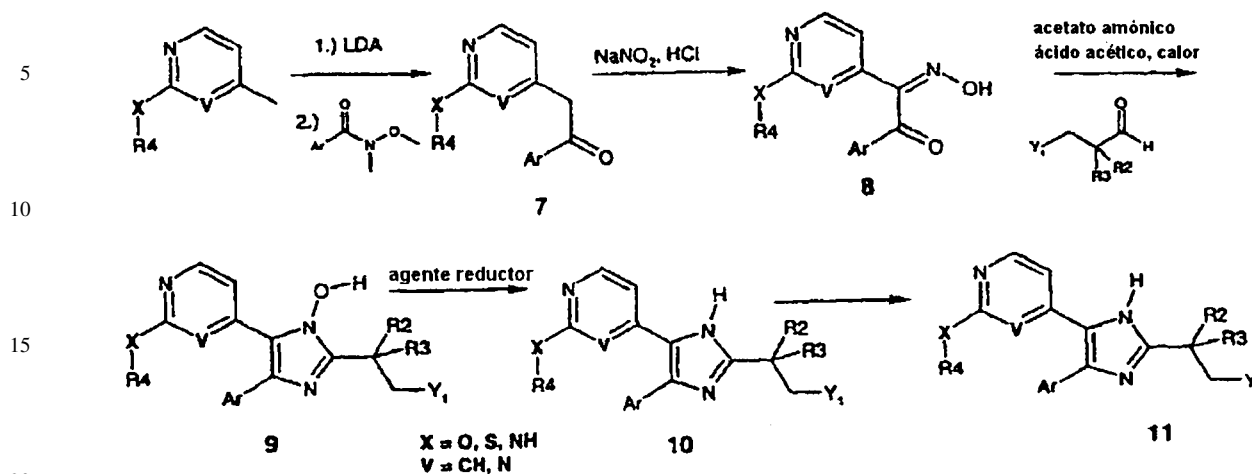
Los especialistas en la técnica entenderán que en algunos casos, no será necesario proporcionar una fuente de amoníaco diferente puesto que la alfa-dicetona o aldehído equivalente pueden contener ya dicha fuente. Los ejemplos de esto incluyen alfa-dioxima o alfa-ceto-oxima y aldoxima.

En el Esquema I, el anión preparado a partir de 1 (siendo un ejemplo específico $V = CH$, $X = S$, $R_1 = Me$), por tratamiento con una base fuerte tal como di-iso-propilamiduro de litio, se condensa con un aldehído de arilo, dando, después de la retirada del grupo protector, el diol 2. Este puede convertirse después en la alfa-dicetona 3 mediante una oxidación de Swern de la que se conoce cualquier número variaciones potencialmente útiles y pueden usarse. La alfa-dicetona 3 se cicla entonces a un imidazol 4 calentando 3 con un aldehído de fórmula (III) sustituido en una mezcla de acetato amónico, como fuente de amoniaco, y un disolvente apropiado, por ejemplo ácido acético o DMSO. El imidazol 4, con el grupo Y_1 puede convertirse en un grupo Y usando procedimientos de interconversión de grupo funcional convencionales dando imidazol 5, un compuesto de fórmula I. Las transformaciones de grupo funcional se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en Comprehensive Organic Functional Group Transformations, eds. A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, y C.W. Rees (Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995), Comprehensive Organic Chemistry, eds. D. Barton y W.D. Ollis (Pergamon Press, Oxford, 1979), y Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock (VCH Publishers Inc., Nueva York, 1989). Un ejemplo de un grupo Y_1 preferido es CH_2NH_2 o una forma protegida del mismo por ejemplo CH_2NHBoc . El Esquema I ilustra también la preparación de una alfa-hidroxicetona 6 protegida, condensando el anión de 1 con un derivado de carbonilo apropiadamente activado de una benzamida sustituida, tal como *N*-metoxi-*N*-metilamida, para producir una α -hidroxicetona protegida. Este aducto 6 puede convertirse después directamente en el imidazol 4, usando una combinación de una sal de cobre (II), talo como acetato de cobre (II), como agente oxidante y acetato amónico como fuente de amoniaco. La alfa-hidroxicetona 6 puede desprotegerse también y oxidarse después dando una alfa-dicetona 3, por ejemplo usando oxidación de Swern.

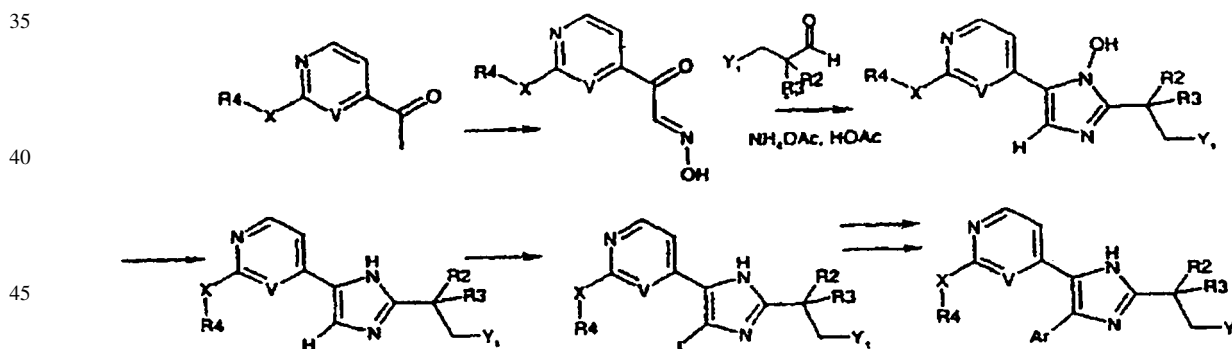
[illegible]

65

Esquema II



Esquema III



La oxidación de un derivado de piridina 4-acetil sustituido (V = CH, X = S, R₁ = Me) con nitrito sódico da la cetoxima. Calentando este producto con un aldehído de alquilo y acetato amónico en ácido acético da acceso al núcleo de imidazol. La reducción del hidroximidazol puede realizarse con calentamiento con un trialquil fosfito o agitación a temperatura ambiente con tricloruro de titanio. El tratamiento del imidazol con *N*-yodosuccinimida da el yodoimidazol que puede hacerse reaccionar después con diversos ácidos bóricos con catálisis con paladio dando los aril o heteroaril imidazoles. Pueden usarse también reacciones de acoplamiento de biarilo alternativas.

Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I) los grupos funcionales inestables en los compuestos intermedios, por ejemplo los grupos hidroxilo, carboxi y amino, pueden estar protegidos. Un análisis exhaustivo de las formas en las que diversos grupos funcionales inestables pueden protegerse y procedimientos 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).

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en solitario o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, y más preferiblemente de 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante un procedimiento combinatorio de "escisión y mezcla" o por síntesis paralela múltiple usando química en fase solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Procedimientos de tratamiento

Los receptores Tie son proteínas de aproximadamente 125 kDa, con una única región transmembrana putativa. El dominio extracelular de estos receptores se divide en varias regiones: hay 3 regiones que tienen un patrón de expresión de cisteína encontrado en los dominios de tipo EGF; hay 2 regiones que tienen una débil homología con y las características estructurales de los dominios de tipo inmunoglobulina; y hay 3 regiones con homología con la estructura de repetición de la fibronectina III. Esta combinación particular de dominios extracelulares es única para los receptores Tie. La parte intracelular de Tie2 es la que está relacionado de forma más próxima (~40% de identidad) con los dominios quinasa de FGF-R1, PDGF-R y c-kit. Las partes intracelulares de Tie2 contienen todas las características de las tirosina quinasas, incluyendo una secuencia consenso GXGXXG del sitio de unión a ATP y motivos tirosina quinasa típicos (es decir, HRDLAARN y DFGL).

Estos receptores tiene un gran interés porque son las únicas tirosina quinasas receptoras, distintas de aquellos receptores para el factor de crecimiento celular endotelial vascular (VEGF), que están muy restringidas a células endoteliales en su expresión. Hay diversas líneas de evidencia que muestran que Tie2 es importante en angiogénesis, como se detalla en los siguientes párrafos.

a. Localización del receptor Tie1 y Tie2

i. Desarrollo vascular embriológico

La localización de los receptores Tie en el embrión ha sido estudiada por numerosos investigadores usando hibridación *in situ*. Korhonen *et al.* (Blood 80:2548-2555, 1992) demostraron que el ARNm para los receptores Tie se localiza en las células endoteliales de todos los vasos sanguíneos en formación y en el endocardio de embriones de ratón. Durante el desarrollo embrionario, la expresión de los receptores Tie se observa en angioblastos y en toda la vasculatura en desarrollo. La expresión de los receptores Tie sigue la expresión del receptor VEGF principal, Flk-1, durante 12-24 horas durante la embriogénesis del ratón, lo que sugiere quizás acciones secuenciales y diferentes de estos sistemas receptores (Schnurch y Risau, Development 119: 957-968, 1993). La clonación de una región lateral 5' genómica de 1,2 Kb de Tie2, acoplada a un gen lacZ y expresada en ratones transgénicos, demostró un patrón de expresión selectivo en células endoteliales durante el desarrollo embrionario (Schlaeger *et al.*, Development 121:1089-1098, 1995). De esta manera, el promotor de Tie2 actúa para asegurar la expresión de Tie2 específica para células endoteliales.

ii. En tejidos adultos

Las similitudes entre angiogénesis embrionaria y angiogénesis patológica ofrece la hipótesis de que bloqueando la función Tie2, en tumores o situaciones inflamatorias crónicas, por ejemplo, puede bloquear la angiogénesis, bloqueando de esta manera la proliferación celular adicional y proporciona un beneficio terapéutico. El ARNm de Tie no puede observarse en piel adulta, excepto en sitios de curación activa de heridas, donde los capilares en proliferación en el tejido de granulación contienen abundante ARNm de Tie (Korhonen *et al.*, Blood 80:2548-2555, 1992). La amplificación por PCR de ADNc de piel normal falla a la hora de mostrar una señal para el receptor Tie (Kaipainen *et al.*, Cancer Res. 54:6571-6577, 1994). En contraste, se observa una fuerte señal con el ADNc de melanomas en metástasis, donde estudios *in situ* localizan esta señal en el endotelio vascular. Aunque la expresión del receptor Tie se regula a la baja en la vasculatura establecida, se regula al alza en la angiogénesis que ocurre en el ovario durante la ovulación, en la vasculatura de heridas y tumores (de mama, melanoma y carcinoma de células renales), consistente con las opiniones predominantes de que la angiogénesis en el adulto adopta mecanismos angiogénicos embrionarios.

b. Animales a los que se ha eliminado Tie

Ratones homocigotos a los que se ha eliminado Tie2, o que llevan un transgén que codifica un receptor Tie2 "negativo dominante", confirmaron que el receptor Tie2 es crítico para el desarrollo embrionario (Dumont *et al.*, Genes Dev. 8:1897-1909, 1994; Sato *et al.*, Nature 376:70-74, 1995). El fallecimiento embrionario ocurrió en estos ratones debido a insuficiencia vascular y se redujo drásticamente el número de células endoteliales. La vasculogénesis -es decir, la diferenciación de las células endoteliales y la formación de vasos *in situ*- parecía relativamente normal en ratones que carecían de Tie2. El posterior rebrote y remodelado resultante en la formación de las ramas del vaso (angiogénesis) se redujo drásticamente en los embriones de ratones con Tie2 mutante. Esta falta de rebrote y angiogénesis dio como resultado un retraso sustancial, particularmente del cerebro, el tubo neural y el corazón, dando como resultado una falta de viabilidad. Esto ejemplifica la importancia crítica de Tie2 en angiogénesis. Esto es significativo, ya que la angiogénesis está regulada por numerosos factores de crecimiento. Cabe destacar que los ratones a los que se eliminó Flk1 (receptor de VEGF) mostraban defectos embrionarios letales en la vasculogénesis que ocurría antes de la alteración de Tie2. La alteración del receptor Tie1 produce un fenotipo muy diferente, y posteriormente, defectuoso; el embrión de ratón muere después en el desarrollo debido a la hemorragia resultante de una integridad defectuosa de

una vasculatura por lo demás bien formada. Considerados juntos, estos estudios sugieren que los sistemas VEGF/Fikl y Tie funcionan de una forma secuencial, teniendo Tie2 un papel crítico en la angiogénesis.

c. *Ligandos Tie2*

Recientemente, se ha informado de dos ligandos para el receptor Tie2. La angiopoyetina-1 se une e induce la fosforilación de tirosina de Tie2 y su expresión *in vivo* está muy próxima al desarrollo de los vasos sanguíneos (Davis *et al.*, Cell 87:1161-1169, 1996). Los ratones modificados genéticamente para carecer de angiopoyetina-1 presentan deficiencias angiogénicas que recuerdan a las observadas previamente en ratones que carecen de receptores Tie2, lo que demuestra que la angiopoyetina-1 es un ligando fisiológico principal para Tie2 y que Tie2 tiene acciones angiogénicas críticas *in vivo* (Suri *et al.*, Cell 87:1171-1180, 1996). La angiopoyetina-2 se identificó mediante identificación de homología y demostró ser un antagonista de origen natural para los receptores Tie2. La sobreexpresión transgénica de angiopoyetina-2 altera la formación de los vasos sanguíneos en el embrión de ratón (Maisonpierre *et al.*, Science 277:55-60, 1997). Juntos, estos resultados respaldan un papel para los receptores Tie2 en angiogénesis.

Para usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

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

No se indican o esperan efectos toxicológicos cuando un compuesto de fórmula (I) se administra en el intervalo de dosificación mencionado anteriormente.

Los compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que los incorporan pueden administrarse convenientemente por cualquiera de las vías usadas habitualmente para administración de fármacos, por ejemplo, por vía oral, tópica, parenteral o por inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos convencionales de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse también en dosificaciones convencionales junto con un segundo compuesto terapéuticamente activo conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada. Se entenderá que la forma y el carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable están dictados por la cantidad de ingrediente activo con el que tiene que combinarse, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el destinatario de la misma.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Los vehículos sólidos ejemplares son lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, goma de agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los vehículos líquidos ejemplares son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. Análogamente, el vehículo o diluyente puede incluir un material de retraso en el tiempo bien conocido en la técnica, tal como mono-estearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Puede emplearse una gran variedad de formas farmacéuticas. De esta manera, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede ser en comprimidos, puede ponerse en una cápsula de gelatina dura, en polvo o en forma de gránulos o en forma de trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente aunque preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía tópica, es decir, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instalación de dicho compuesto al oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente circulatorio. En contraste, administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para penetración a través de la piel al sitio de inflamación tales como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, del 0,001% al 10% p/p, por ejemplo del 1% al 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede comprender como máximo un 10% p/p aunque preferiblemente comprenderá menos del 5% p/p, más preferiblemente del 0,1% al 1% p/p de la formulación.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen aquellas adecuadas para aplicación a la piel o al ojo. Cualquier loción para el ojo puede comprender una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y puede prepararse por procedimientos similares a aquellos para la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación a la piel pueden incluir también un agente para acelerar el secado y refrigerar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semi-sólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en forma de polvo, solas o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con ayuda de la maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, maíz, cacahuete, ricino u oliva; lanolina o sus derivados o un ácido graso tal como ácido estérico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como éster de sorbitano o un derivado de polioxietileno del mismo. Pueden incluirse también agentes de suspensión, tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas, y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, e incluyen preferiblemente un agente tensioactivo. La solución resultante puede aclararse después por filtración, transferirse a un recipiente adecuado que después se sella y se esteriliza en autoclave o se mantiene a 98-100°C durante media hora. Como alternativa, la solución puede esterilizarse por filtración y transferirse al recipiente mediante una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para incluir en las gotas son nitrato o acetato fenilmercurio (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por vía parenteral, es decir, mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarectal, intravaginal o intraperitoneal. Las formas de administración parenteral subcutáneas e intramusculares generalmente se prefieren. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración pueden prepararse por técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse también por inhalación, es decir mediante administración intranasal e inhalación oral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración, tales como una formulación de aerosol o un inhalador de dosis medida, pueden prepararse por técnicas convencionales.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden usarse también por vía tópica en el tratamiento o profilaxis de patologías empeoradas por angiogénesis excesiva o inapropiada.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la actividad del receptor Tie2 de manera que se regula a la baja a niveles normales, o en algunos casos a niveles de debajo de los normales, para mejorar o evitar la patología.

Las enfermedades crónicas que tienen un componente angiogénico inapropiado son diversas neovascularizaciones oculares, tales como retinopatía diabética y degeneración macular.

Otras enfermedades crónicas que tienen una proliferación de vasculatura excesiva o aumentada son crecimiento de tumor y metástasis, aterosclerosis, y ciertas afecciones artríticas. Por lo tanto, los inhibidores del receptor Tie2 de tirosina quinasa serán útiles en el bloqueo del componente angiogénico de estas patologías.

El término “angiogénesis inapropiada por proliferación de vasculatura excesiva o aumentada” como se usa en este documento incluye, aunque sin limitación, enfermedades que están caracterizadas por hemangiomas y enfermedades oculares. El término “angiogénesis inapropiada” como se usa en este documento incluye, aunque sin limitación, enfermedades que se caracterizan por una proliferación de vasos con la consiguiente proliferación de tejidos, tal como ocurre en cáncer, metástasis, artritis, psoriasis y aterosclerosis.

Para todos los procedimientos de uso descritos en este documento para los compuestos de Fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg del peso total del cuerpo, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 30 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg. El régimen de dosificación parenteral diaria será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg del peso total del cuerpo, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg/kg. El régimen de dosificación tópica diaria será preferiblemente de 0,1 mg a 150 mg, administrado de una a cuatro, preferiblemente dos o tres veces al día. El régimen de dosificación por inhalación diaria será preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día. Un especialista en la técnica reconocerá también que la cantidad óptima y el espaciado de las dosificaciones individuales de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se determinarán según la naturaleza y extensión de la afección a tratar, la forma, vía y sitio de administración, y el paciente particular que se esté tratando, y que dichas cantidades óptimas pueden determinarse por técnicas convencionales. Un especialista en la técnica entenderá también que el transcurso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se da por día durante un número de días definido, pueden establecerlo los especialistas en la técnica usando ensayos de determinación convencionales del transcurso del tratamiento.

Procedimientos de ensayo farmacológicos

A. Medida de la actividad quinasa de Tie2

- 5 Un clon parcial del ADNc para el receptor Tie2 se usó para preparar una proteína para los estudios de quinasa Tie. Para generar el ensayo de identificación primaria, un baculovirus que expresaba la fusión GST para el dominio Tie2 de quinasa se construyó y se expresó usando el vector comercial pAcG1 (Pharming).

10 Esta construcción final se transfectó en Baculovirus y en los productos de fusión de GST solubles usados en el ensayo de identificación. Los trabajos anteriores han demostrado que el uso de una fusión GST expresada en baculovirus para el dominio Tie2 de quinasa murina para identificar moléculas candidato diana/de señalización (Huang *et al.*, Oncogene 11:2097-2103, 1995). *Ensayo de actividad quinasa de Tie2*: el ensayo de actividad quinasa de Tie2 se realizó típicamente de una de las 2 formas descritas a continuación. Las variaciones minoritarias en el ensayo dan resultados similares.

15 1. *Ensayo de autofosforilación en placa Flash*

Materiales:

20 Tampón quinasa (Tris-HCl 20 mM final, pH 7,0, NaCl 100 mM, MgCl₂ 12 mM, DTT 1 mM).

Gamma ³³P-ATP (normalmente en una cantidad final de 0,5-1 uCi/pocillo)

25 ATP (30 uM final, u otra concentración deseada)

Placa Flash (microplaca de poliestireno, de 96 pocillos, pocillos de plástico recubiertos con escintilador)

TopCount (microplaca de recuento de centelleo)

30 Procedimientos:

Encender el agitador de la incubadora y ajustar la temperatura a 30°C.

35 Añadir 20 ul de tampón quinasa 3X por pocillo a la placa Flash

Añadir 20 ul de proteína por pocillo excepto para la lectura de fondo. Los compuestos se añaden, típicamente en reservas en DMSO, a 1-2 ul.

40 Añadir 20 ul de mezcla de gamma ³³P-ATP y ATP frío por pocillo.

El volumen total es de 60 ul.

Cubrir con película de poliéster transparente.

45 Incubar a 30°C durante dos horas en agitador, o el tiempo deseado.

Sacar la placa Flash del agitador, lavar cinco veces (por ejemplo, con 300 ul de ATP 10 uM en PBS 1X por pocillo).

50 Leer la placa en el TopCount u otro instrumento de recuento. Los resultados se calculan como % de inhibición y CI50, usando procedimientos de cálculo normales.

Se descubrió que los compuestos de Fórmula (I) representativos, del Ejemplo 1 eran activos en el ensayo, teniendo una CI50 de < 1 uM.

55 2. *Polarización de Fluorescencia para Quinasa Tie 2*

Condiciones de ensayo finales:

60 HEPES 50 mM pH 7,5

DMSO al 2% (cuando se están identificando compuestos)

65 ATP 250 uM

MgCl₂ 2 mM

ES 2 298 165 T3

DTT 1 mM

Vanidato sódico 50 uM

5 sustrato peptídico 10 uM

quinasa tie 2 activada * véase el protocolo de activación a continuación

10 Sustrato Peptídico:

RFWKYEFWR-OH

PM (sal TFA) = 1873 Da

15 Preparar una reserva de péptido 1 mM y almacenar a -20°C.

Diluir a 100 uM justo antes de usar.

20 Tampón Quinasa 9X:

HEPES 450 mM pH 7,5

25 NaCl 900 mM

Vanidato sódico 450 uM

MgCl₂ 18 mM

30 DTT 100 mM

Puede prepararse por adelantado y almacenarse en alícuotas a -20°C.

35 Reserva de ATP:

Prepara una reserva de ATP 25 mM y almacenar en alícuotas a -20°C hasta que se necesite. Diluir a 2,5 mM antes de su uso.

40

Procedimiento:

45 Para una reacción de 50 ul añadir lo siguiente a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de semi-área negra (Costar, N° de catálogo 3694)

1. 5 ul de compuesto en DMSO al 20%

2. 5 ul de tampón quinasa 9X.

50

3. 5 ul de ATP 2,5 mM.

4. 5 ul de sustrato peptídico 100 uM.

55 5. 25 ul de mezcla de detección PTK (Panvera, P-2652, 50 ml - el distribuidor en Reino Unido es Cambridge Bioscience)

6. 5 ul de quinasa tie 2 activada (protocolo a continuación) diluida en tampón 1X para iniciar la reacción.

60 7. Leer la polarización en un instrumento FP cíclico durante 30-50 minutos de acuerdo con la actividad enzimática.

Se descubrió que los compuestos de Fórmula (I) representativos, del Ejemplo 1 eran activo en este ensayo de fluorescencia, teniendo una CI50 de < 1 uM.

65

ES 2 298 165 T3

Protocolo de Activación de Quinasa Tie 2:

Condiciones finales del tampón:

Tris-HCl 20 mM, pH 7,5

MgCl₂ 12 mM

NaCl 100 mM

Vanidato sódico 20 uM

DTT 1 mM

ATP 300 uM

Procedimiento

1. Incubar quinasa tie 2 5 uM en el ATP 300 uM y en las condiciones de tamponado descritas anteriormente.

2. Permitir la incubación a 27°C durante 2 horas.

3. Añadir 2,5 ml de reacción a una columna de desalado NAP-25 (Pharmacia Biotech N° de catálogo 17-0852-02) pre-equilibrada en Tris-HCl 20 mM pH 7,5, NaCl₂ 100 mM para separar el ATP de la enzima.

4. Eluir la enzima con 5,0 ml de Tris-HCl 20 mM pH 7,5, NaCl₂ 100 mM; la concentración de proteína debe ser de 2,5 uM en este punto.

5. Formar alícuota con la enzima y almacenar a -80°C tan pronto como sea posible.

B. Medida de la transducción de señales del receptor Tie2 - un ensayo celular

Se cultivan células HEL (ATCC N° TIB 180) a entre 1 y 5x10⁵ ml en medio RPMI-1640 complementado con glutamina 2 mM y FBS al 10% como cultivo en suspensión. De dieciséis a treinta y seis horas antes de un experimento, se pasa el número necesario de células a un medio de FBS/RPMI al 0,5%. En el día de un experimento, las células se recogen y se resuspenden a una densidad de 0,5-1,0 x 10⁷ células por ml en FBS RPMI al 0,5% y se siembran a 2-3 ml/pocillo en placas de seis pocillos.

Como alternativa, pueden usarse Células Endoteliales de la Vena Umbilical Humana (HUVEC) (Clonetics - Walquersville, MD) para el ensayo. Las HUVEC entre los pasos 2 y 12, se ponen a 2 x 10⁵ y 1 x 10⁶ células por pocillo en una placa de seis pocillos en EGM complementado (Clonetics). Después de 24 horas el medio se cambia a EBM que contiene BSA al 3% (Clonetics), y las células se cultivan durante una noche y se usan para el ensayo del día siguiente.

Las células se tratan con compuestos inhibidores a las concentraciones apropiadas durante 30-45 minutos. Los contenidos de los pocillos se mezclan brevemente en un agitador (aproximadamente 30 segundos) y después se incuban a 37°C. Las células se tratan después con una fuente de ligando nativo, tal como un medio acondicionado con suero o fibroblasto durante 10 minutos

Al final del periodo de incubación de 10 minutos la placa se pone en hielo. Las células se recogen y el medio se retira. Las células se lisan en tampón de muestra de desnaturalización (Invitrogen - Carlsbad, CA). La suspensión se sonica durante 5 pulsos a un ajuste medio y se devuelve a hielo. El estado de fosforilación del receptor Tie2 se determina por transferencia Western y detección mediante un anticuerpo anti-fosfo-Tie2, como se detalla a continuación (Harlow, E., y Lane, D.P., Antibodies - A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Nueva York, 1988). Treinta ul del lisato se ensayan en un gel de SDS al 7,5%/poliacrilamida. El gel se transfiere después a una membrana de nitrocelulosa o PVDF según las instrucciones del fabricante para transferencia Western.

Las manchas de transferencia se lavan con PBS al 0,05% entre -20 y después se bloquean con BSA al 3%/PBS/Tween durante 1 hora a temperatura ambiente. Las manchas de transferencia se incuban después con 1 ug/ml de anticuerpo anti-fosfo-Tie2 (SmithKline Beecham) en PBS/Tween al 0,05% durante 1 hora. La mancha de transferencia se lava entonces 4 veces con PBS/Tween durante 5 minutos cada vez. La mancha de transferencia se incuba con un anticuerpo secundario conjugado anti-ratón-HRP a la dilución recomendada por el fabricante, en PBS/Tween durante 1 hora. La mancha de transferencia se lava en PBS/Tween, 4 veces durante 5 minutos cada vez. Después del último lavado, la mancha de transferencia se desarrolla mediante el procedimiento ECL (Amersham) o algún equivalente.

Usando un densitómetro o un programa gráfico (por ejemplo, ImageQuant - Molecular Dynamics), se escanea cada mancha de transferencia. La banda Tie-2 se aísla y se "recuadra" para cada carril. Se analiza el volumen de píxeles o una medida comparable para cada muestra. También, se determina una región de fondo apropiada de las mismas dimensiones para cada muestra. Después de ajustar el fondo, la fosforilación se expresa como la proporción de tinción con fosfotirosina, respecto al control sin tratar.

*Modelo de angiogenesis in vivo**Medida de la angiogenesis in vivo - modelo de granuloma en la bolsa de aire murina*

5 A continuación se describe un modelo de angiogenesis inflamatoria usado para mostrar que la inhibición de Tie2 detendrá la destrucción de tejido de la proliferación excesiva o inapropiado de vasos sanguíneos. El modelo de granuloma de bolsa de aire murina de inflamación crónica (Kimura *et al.*, 1985, J. Pharmacobio-Dyn., 8:393-400; Colville-Nash *et al.*, 1995, J. Pharm. y Exp. Ther., 274:1463-1472) cuya descripción se incorpora en este documento como referencia en su totalidad, se caracteriza por un flujo de entrada de células inflamatorias, proliferación de tejido fibroso y angiogenesis intensa. Es representativo de la angiogenesis inflamatoria y demuestra que el componente angiogénico puede modularse farmacológicamente independientemente del crecimiento y el tamaño del granuloma. Además, la angiogenesis puede cuantificarse con precisión mediante un procedimiento de moldeo vascular.

15 Día 1, los ratones se anestesian usando gas Aerrane (isoflurano) (5%) u otros procedimientos aprobados, después de lo cual se inyectan 3 ml de aire al tejido subcutáneo dorsal usando una aguja de 27 g. Se permite recuperarse a los ratones.

20 Día 0, los ratones se anestesian de nuevo usando Aerrane u otros procedimientos aprobados, una vez anestesiados se les inyectan 0,5 ml de adyuvante de Freund completo con aceite de croton al 0,1% v/v en la bolsa de aire formada en el Día -1. Los animales comienzan también su régimen de dosificación (el número de días depende del estudio) recibiendo los animales típicamente el compuesto en 0,2 ml de *N,N*-dimetil acetacetamida (DMA) (Sigma, St. Louis, Mo.)/Cremephor El (Sigma, St. Louis, Mo.), solución salina (10/10/80) u otro vehículo apropiado. Se permite que los animales se recuperen y toda la dosificación posterior se realiza en los animales en ausencia de anestésicos.

25 Días 1-5, los animales se dosifican de acuerdo con el programa.

30 En el Día 6 los animales se anestesian de nuevo después de lo cual se realiza un moldeo vascular (Kimura *et al.*, 1986, J. Pharmacobio-Dyn., 9: 442-446); esto implica una inyección i.v. de 1 ml en la vena de la cola de una solución Rojo Carmín (10%) (Sigma, St. Louis, Mo.)/gelatina (5%) (Sigma, St. Louis, Mo.). Los animales se sacrifican entonces mediante una dosis letal de anestesia y se refrigeran a 4°C durante 2 horas antes de la retirada del tejido del granuloma.

35 Cuando el granuloma se retira se pesa y después se seca durante 3 días a 45°C y se vuelve a pesar. El tejido seco se digiere entonces en 0,9 ml de un tampón fosfato 0,05 M, pH 7,0 que contiene 12 U/ml⁻¹ de papaína (Sigma, St. Louis, Mo.) y 0,33 g/l⁻¹ de *N*-acetil-1-cisteína (Sigma, St. Louis, Mo.) a 57°C durante 3 días. Después de 3 días digestión el rojo carmín se solubiliza mediante la adición de 0,1 ml de NaOH 5 mM. Las muestras se centrifugan y después se filtran usando acrodiscos 0,2 µm. El contenido de carmín se determina después contra una curva patrón de rojo carmín (de 0,5 a 2 mg/ml) generada en tejido extraído de animales no tratados con carmín y se lee a 490 nm. La muestra y los valores patrón se determinan típicamente usando un programa de análisis DeltaSoft Elisa (Biometallics Inc., Princeton, NJ). El contenido de carmín se usa después para determinar los índices vasculares para los diversos tratamientos, siendo el índice vascular los mg colorante carmín/g de tejido seco.

45 El efecto de los compuestos sobre la densidad vascular se midió típicamente durante 6 días después de la inducción del granuloma. Se ha determinado que este punto temporal está en o cerca del pico de la angiogenesis. Como control positivo, se utilizó medroxiprogesterona, un esteroide angiostático (Gross *et al.*, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1176-1180), cuya descripción se incorpora a este documento como referencia en su totalidad. Este control demostró una reducción máxima del 50% en este modelo. La medroxiprogesterona no tenía efecto sobre el tamaño del granuloma según se midió por peso seco.

Modelo de angiogenesis - in vivo

50

Medida de angiogenesis in vivo - modelo de Matrigel

55 La angiogenesis se modela *in vivo* poniendo un gel de matriz extra-celular, por debajo de la piel de un ratón durante aproximadamente una semana, y empleando después diversas medidas para cuantificar la invasión angiogénica del gel (Biancone, L, *et al.* Development of Inflammatory Angiogenesis by Local Stimulation of Fas *In Vivo*. J. Exp. Med. 186:147, 1997). Resumiendo, el factor de crecimiento reducido sin endotoxina Matrigel® (Becton-Dickinson, Bedford, MA) es un gel a bajas temperaturas. Los anticuerpos o agentes angiogénicos conocidos se mezclan con el gel, de manera que no constituyen más del 2% del volumen total. A ratones C57 hembra de ocho semanas de edad o mayores, se les administran 0,5 ml del Matrigel® por inyección subcutánea dorsal mediante jeringuillas refrigeradas. 60 A la temperatura fisiológica, el Matrigel® líquido forma rápidamente un gel sólido y cohesivo. Durante el transcurso del experimento, los ratones recibieron compuestos de ensayo o controles administrados como se ha descrito anteriormente. Después de seis días, los ratones se sacrifican y los tapones de Matrigel® se recuperan. La angiogenesis se cuantifica analizando el contenido de hemoglobina del gel mediante el procedimiento de Drabkin (Drabkin, DL y Austin, JH: Spectrophotometric Studies II. Preparations from washed blood cells; nitric oxide hemoglobin and sulf-hemoglobin. J Biol Chem 112: 51, 1935), (Sigma, St. Louis, MO), o tiñendo y cuantificando el vaso sanguíneo con tinción CD31 como se ha descrito anteriormente.

Química sintética

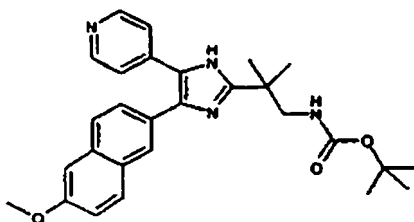
La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no deben considerarse como una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes son de la mayor pureza disponible y todas las reacciones se realizan en condiciones anhidras en una atmósfera de argón a menos que se indique otra cosa.

En los Ejemplos, todas las temperaturas están en grados centígrados (°C). Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas VG Zab usando bombardeo con átomos rápidos, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de ¹H RMN (posteriormente en este documento "RMN") se registraron a 250 MHz usando un espectrómetro Bruker AM 250 o Am 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete y a indica una señal ancha. Sat. indica una solución saturada, eq indica la proporción de un equivalente molar de reactivo respecto al reactivo principal.

La cromatografía ultrarrápida se realiza en una columna Merck de gel de sílice 60 (malla 230 - 400).

Ejemplo 1

Éster terc-butílico del ácido (2-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-carbámico

a) *N-Metoxi-N-metil-amida del ácido 6-metoxi-naftileno-2-carboxílico*

Una suspensión de ácido 6-metoxinaftoico (10,95 gramos (posteriormente en este documento "g"), 0,05 moles (posteriormente en este documento "mol"), trietilamina (29,8 mililitros (posteriormente en este documento "ml")), 0,2 mol) en diclorometano (150 ml) se enfrió a 0°C y se añadió lentamente cloruro de tionilo (4,35 ml), tras lo cual la solución se hizo parda y homogénea. El baño de hielo se retiró y continuo agitándose a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora (posteriormente en este documento "h") y en este punto T se añadió clorhidrato de metoximetilamina (7,02 g, 0,06 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano y solución saturada de carbonato potásico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (9,65 g, 73%) en forma de un sólido pardo; EM(EN) m/e 246 [M+H]⁺.

b) *4-t-Butildimetilsiloximetilpiridina*

Se disolvió 4-piridilcarbinol (8,5 g, 0,08 mol) en una mezcla 9:1 de *N,N*-dimetilformamida y diclorometano (150 ml). Se añadieron cloruro de *t*-butildimetilsililo (13 g, 0,09 mol) e imidazol (6,4 g, 0,09 mol) y la solución se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (17,4 g, 92%) en forma de un aceite incoloro; MS (ES) m/e 244 [M+H]⁺.

c) *1-(t-Butil-dimetilsiloxi)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1-piridin-4-il-etan-2-ona*

A una solución en agitación de diisopropilamina (5,01 ml, 0,035 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C se le añadió *n*-butillitio 15,5 ml, 0,039 mol) para generar diisopropilamiduro de litio *in situ*. A la solución de LDA enfriada a -78°C se le añadió 4-*t*-butildimetilsiloxipiridina (7,84 g, 0,035 mol) y la agitación se continuó durante 30 minutos y en ese momento se añadió *N*-metoxi-*N*-metil-amida del ácido 6-metoxinaftileno-2-carboxílico (5,51 g, 0,023 mol). La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se purificó por cromatografía ultrarrápida y se aisló en forma de un sólido amarillo; EM(EN) m/e 377 [M+H]⁺.

d) *éster terc-butílico del ácido (2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-carbámico*

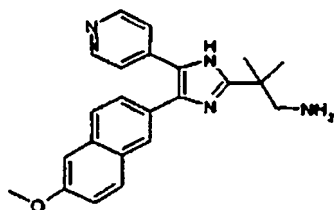
Se añadió ácido acético (15 ml) a una mezcla de éster terc-butílico del ácido (2,2-dimetil-3-oxopropil)-carbámico (Y. Guindon *et al.*, J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 9289) (0,26 g, 1,2 mmol), acetato amónico (0,98 g, 12,0 mmol), y 2-(*t*-butil-dimetilsilaniloxi)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1-piridin-4-il-etanona (0,26 g, 0,6 mmol). La solución resul-

ES 2 298 165 T3

tante se calentó a 90°C durante una noche, después se enfrió a 0°C, y se añadió NH₄OH a la solución lentamente con agitación. El precipitado resultante se filtró, y se secó para producir el compuesto del título; EM(EN) m/e 472 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 2

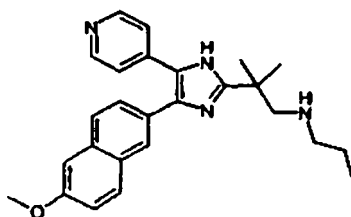
2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propilamina



El producto del Ejemplo 1 (200 miligramos (en lo que sigue en este documento “mg”), 0,4 milimoles (posteriormente en este documento “mmol”)) se disolvió en una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético y diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (50 mg, 32%). EM(EN) m/e 373 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 3

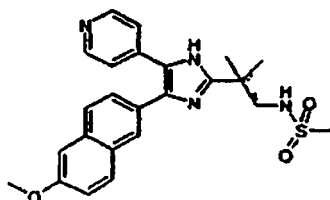
n-Propil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina



Una solución del Ejemplo 2 (20 mg, 0,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se trató con carbonato potásico (10 mg, 0,07 mmol) y 1-bromopropano (9 mg, 0,07 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de HPLC Gilson dando el compuesto del título (3 mg, 13%) en forma de un sólido amarillo; MS(ES⁺) m/e. 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-metanosulfonamida

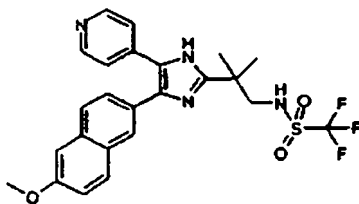


Una solución del producto del Ejemplo 2 (15 mg, 0,04 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y diclorometano (2 ml) que contiene base de Hunig (9 µl, 0,05 mmol) se trató con cloruro de metanosulfonilo (4 µl, 0,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano adicional, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de HPLC Gilson dando el compuesto del título (8 mg, 44%) en forma de un sólido amarillo; EM(EN) m/e. 451 [M+H]⁺.

ES 2 298 165 T3

Ejemplo 5

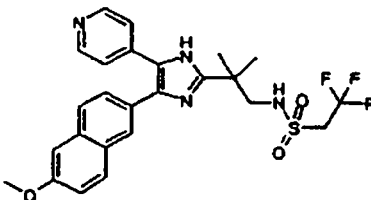
1,1,1-trifluoro-N-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-metanosulfonamida



El compuesto del título (9 mg, 33%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y cloruro de 1,1,1-trifluoro-metanosulfonilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; EM(EN) m/e 505 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

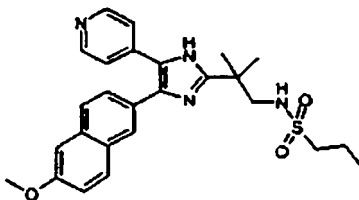
2,2,2-trifluoro-N-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-etanosulfonamida



El compuesto del título (12 mg, 43%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y cloruro de 2,2,2-trifluoro-etanosulfonilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; EM(EN) m/e 519 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

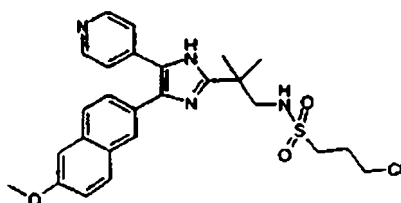
(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-propanosulfonamida



El compuesto del título (7 mg, 27%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y cloruro de propanosulfonilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; EM(EN) m/e 479 [M+H]⁺.

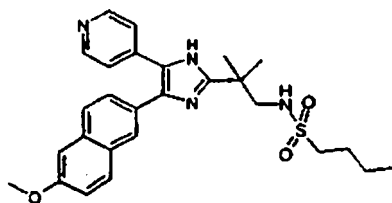
Ejemplo 8

3-Cloro-N-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-propanosulfonamida



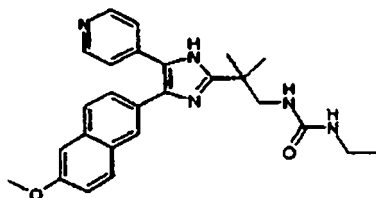
El compuesto del título (11 mg, 40%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y cloruro de 3-cloro-propanosulfonilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; EM(EN) m/e 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-butanosulfonamida

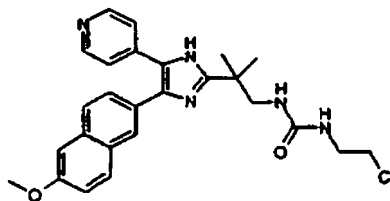
El compuesto del título (8 mg, 30%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y cloruro de butanosulfonilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; EM(EN) m/e 493 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

1-Etil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea

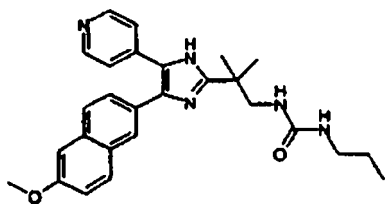
Una solución del producto del Ejemplo 2 (20 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (2 ml) que contiene base de Hunig (10 ml, 0,07 mmol) se trató con isocianato de etilo (6 μ l, 0,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano adicional, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de HPLC Gilson dando el compuesto del título (12 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo; EM(EN) m/e 444 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

1-(2-Cloroetil)-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea

El compuesto del título (13 mg, 51%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 e isocianato de 3-cloroetilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10; EM(EN) m/e 478 [M+H]⁺.

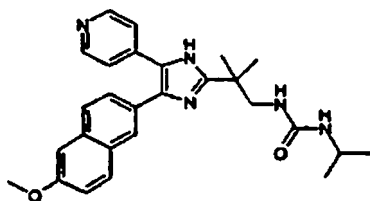
Ejemplo 12

1-n-Propil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea

El compuesto del título (12 mg, 49%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 e isocianato de n-propil usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10; EM(EN) m/e 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

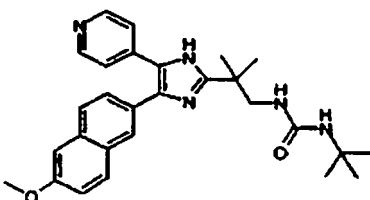
1-Isopropil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea



El compuesto del título (12 mg, 49%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 e isocianato de n-propilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10; EM(EN) m/e 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

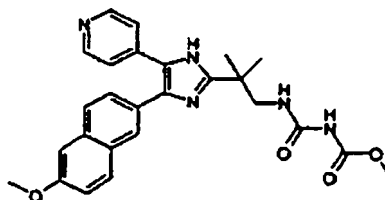
1-terc-Butil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea



El compuesto del título (10 mg, 39%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 e isocianato de terc-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10; EM(EN) m/e 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

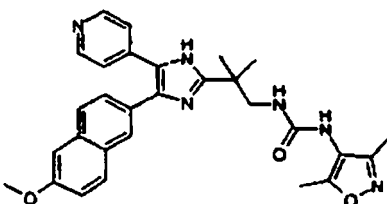
1-Metilformil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea



El compuesto del título (13 mg, 51%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 e isocianato de metilformilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; EM(EN) m/e 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

1-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea

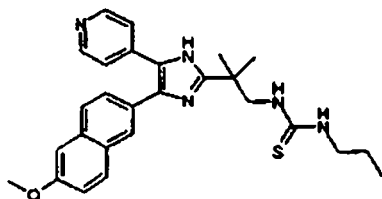


El compuesto del título (11 mg, 40%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 e isocianato de terc-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10; EM(EN) m/e 511 [M+H]⁺.

ES 2 298 165 T3

Ejemplo 17

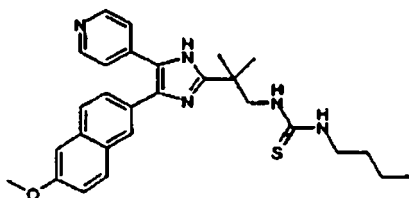
1-n-Propil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea



El compuesto del título (7 mg, 28%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y tioisocianato de n-propilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10; EM(EN) m/e 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

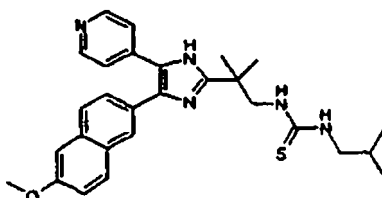
1-n-Butil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea



El compuesto del título (8 mg, 31%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y tioisocianato de n-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10; EM(EN) m/e 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

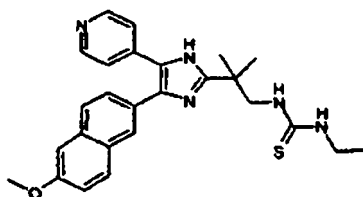
1-Isopropil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea



El compuesto del título (6 mg, 23%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y tioisocianato de sec-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10; EM(EN) m/e 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

1-Etil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea

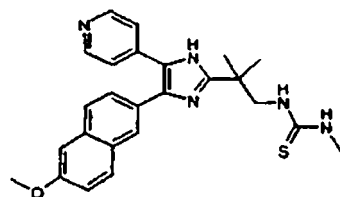


El compuesto del título (12 mg, 49%) se preparó a partir del Ejemplo 2 y tioisocianato de etilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, MS(ES⁺) m/e 460 [M+H]⁺.

ES 2 298 165 T3

Ejemplo 21

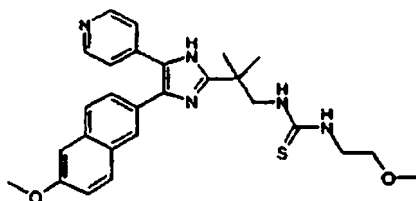
1-Metil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea



El compuesto del título (8 mg, 30%) se preparó a partir del Ejemplo 2 y tioisocianato de metilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, MS(ES+) m/e 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

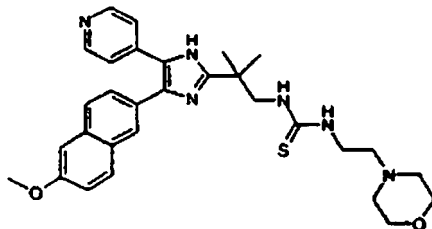
1-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(2-metoxietil)-tiourea



El compuesto del título (7 mg, 27%) se preparó a partir del Ejemplo 2 e isotiocianato de 2-metoxietilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, MS(ES+) m/e 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

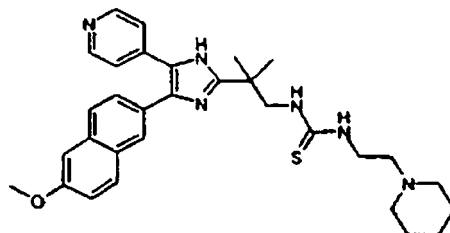
1-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-tiourea



El compuesto del título (10 mg, 34%) se preparó a partir del Ejemplo 2 y tioisocianato de sec-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, MS(ES+) m/e 545 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

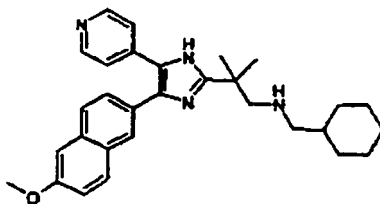
1-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(2-piperidin-4-il-etil)-tiourea



El compuesto del título (9 mg, 31%) se preparó a partir del Ejemplo 2 y tioisocianato de sec-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, MS(ES+) m/e 543 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

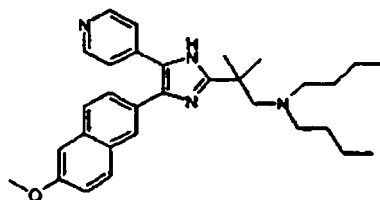
Ciclohexilmetil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-amina



Una solución del producto del Ejemplo 2 (20 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con ciclohexaldehído (3 mg, 0,07 mmol) y trimetoxiborohidruro sódico (9 mg, 0,07 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de HPLC Gilson dando el compuesto del título (10 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo; EM(EN) m/e 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

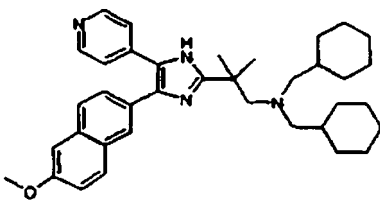
Bis-n-butil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-amina



El compuesto del título (12 mg, 47%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y butiraldehído usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25; EM(EN) m/e 485 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

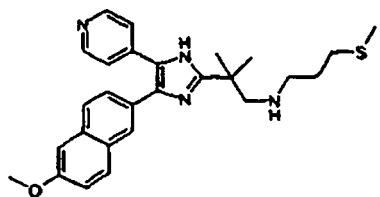
Bis-ciclohexilmetil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-amina



El compuesto del título (4 mg, 13%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y ciclohexilaldehído usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25; EM(EN) m/e 565 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina

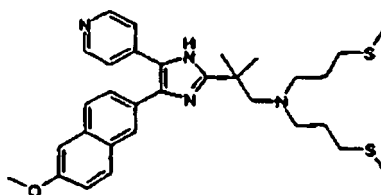


El compuesto del título (4 mg, 16%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y 1-tiometilpropionaldehído usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25; EM(EN) m/e 461 [M+H]⁺.

ES 2 298 165 T3

Ejemplo 29

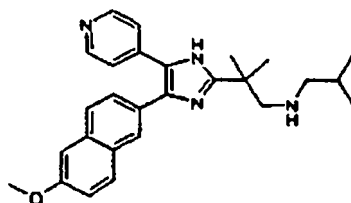
(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-bis-(3-metilsulfanil-propil)-amina



El compuesto del título (11 mg, 46%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y 1-tiometilpro-prionaldehído usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25; EM(EN) m/e 549 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

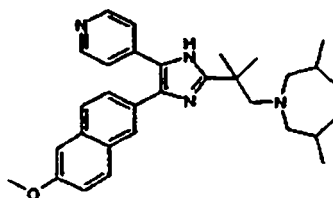
Isobutil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina



El compuesto del título (11 mg, 48%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y isopropionaldehído usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25; EM(EN) m/e 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

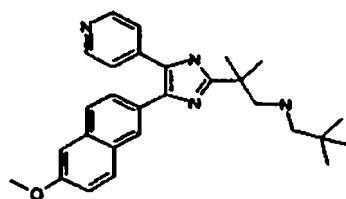
Bis-isobutil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina



El compuesto del título (11 mg, 42%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 e i-propionaldehído usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25; EM(EN) m/e 485 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

(2,2-Dimetilpropil)-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-(3-metil-sulfanil-propil)-amina



El compuesto del título (16 mg, 67%) se preparó partiendo del producto del Ejemplo 2 y t-butiraldehído usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25; EM(EN) m/e 443 [M+H]⁺.

ES 2 298 165 T3

Todas las publicaciones, incluyendo aunque sin limitación las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a este documento por referencia como si cada una de las publicaciones individuales indicadas específica e individualmente se incorporara por referencia en este documento en su totalidad.

5 La descripción anterior describe completamente la invención incluyendo las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones descritas específicamente en este documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que un especialista en la técnica, usando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los Ejemplos de este documento deben considerarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención
10 de ninguna manera. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen de la siguiente manera.

15

20

25

30

35

40

45

50

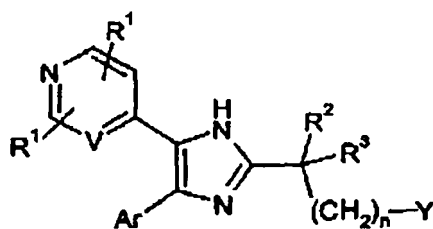
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

V es CH;

Ar es un anillo de naft-2-ilo o naft-1-ilo, pudiendo estar dicho anillo opcionalmente sustituido;

Y es $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{10}\text{C}(\text{Z})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ o $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

X es O, CH_2 , S o NH;

Z es oxígeno o azufre;

R^1 es independientemente hidrógeno, X-R^4 , halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquil C_{1-6} sulfinilo opcionalmente sustituido, CH_2OR^5 , amino, mono o di-alquil C_{1-6} amino, $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, o un anillo de *N*-heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NR^9 ; R^2 y R^3 representan independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, o un resto heteroarilalquilo C_{1-6} , y en la que cualquiera de estos restos puede estar opcionalmente sustituido; R^5 es hidrógeno, $\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$; R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, o heterociclilalquilo C_{1-6} ;

R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, o heterociclilalquilo C_{1-6} ;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} o arilo;

R^{10} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-6} , heteroarilo y heteroarilalquilo C_{1-6} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, o heteroarilalquilo C_{1-6} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NR^9 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es hidrógeno, o el resto X-R^4 .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que X es oxígeno o nitrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 en el que R^4 es un alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el anillo Ar está sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, hidroxilo alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} .

ES 2 298 165 T3

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que Ar es un naft-2-il opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

éster terc-butilico del ácido (2-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-carbámi-

co;

2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropilamina;

2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-acetamida;

(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-metanosulfonamida;

1,1,1-trifluoro-N-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-metanosulfona-

mida;

2,2,2-trifluoro-N-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-etanosulfona-

mida;

(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-propanosulfonamida;

3-cloro-N-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-propanosulfona-

mida;

(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-butanosulfonamida;

1-etil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea;

1-(2-cloroetil)-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea;

1-n-propil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea;

1-isopropil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea;

1-terc-butil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea;

1-metilformil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-urea;

1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-

urea;

1-n-propil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea;

1-n-butil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea;

1-Isopropil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea;

1-etil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea;

1-metil-3-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-tiourea;

1-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(2-metoxietil)-tiourea;

1-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-tiourea;

1-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(2-piperidin-4-il-etil)-tiourea;

ciclohexilmetil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-amina;

bis-n-butil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-amina;

bis-ciclohexilmetil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-amina;

(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina;

(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-bis-(3-metilsulfanil-propil)-

amina;

ES 2 298 165 T3

isobutil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina;

bis-isobutil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina;

(2,2-dimetilpropil)-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina;

n-propil-(2-(4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2-metil-propil)-(3-metilsulfanil-propil)-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento, incluyendo profilaxis, de una enfermedad mediada por el receptor TIE2 en un mamífero.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que la enfermedad se **caracteriza** por una angiogénesis excesiva, indeseada, o inapropiada.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la enfermedad es retinopatía diabética, degeneración macular, u otras neovascularizaciones oculares.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que la enfermedad se **caracteriza** por una proliferación excesiva o aumentada de la vasculatura.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el que la enfermedad es crecimiento de tumor y metástasis.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que la enfermedad es aterosclerosis.