



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 004**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 411/14 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01986007 .1**
86 Fecha de presentación : **20.11.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1343779**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2003**

54 Título: **Nuevos compuestos.**

30 Prioridad: **20.11.2000 US 249963 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza, P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

72 Inventor/es: **Adams, Jerry, L. y**
Bryan, Deborah, L.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 289 004 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos.

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes de la invención**

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

Por lo general, angiogénesis se usa para describir el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos o los vasos sanguíneos de reemplazo o neovascularización. Es un proceso necesario y fisiológico normal por el cual se establece la vasculatura en el embrión. Generalmente, la angiogénesis no se produce en la mayoría de los tejidos adultos normales, exceptuando los sitios de ovulación, las menstruaciones y la cicatrización de heridas. Sin embargo, muchas enfermedades se caracterizan por una angiogénesis persistente y sin regulación. Por ejemplo, en la artritis, nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago (Colville-Nash and Scott, *Ann. Rheum. Dis.*, 51, 919, 1992). En la diabetes (y en muy diversas enfermedades del ojo), los vasos nuevos invaden la mácula o la retina u otras estructuras oculares y pueden causar ceguera (Brooks *et al.*, *Cell*, 79, 1157, 1994). El proceso de la aterosclerosis ha sido ligado a la angiogénesis (Kahlon *et al.*, *Can. J. Cardiol.* 8, 60, 1992). Se ha encontrado que el crecimiento tumoral y la metástasis son dependientes de la angiogénesis (Folkman, *Cancer Biol*, 3, 65, 1992; Denekamp, *Br. J. Rad.* 66, 181, 1993; Fidler and Ellis, *Cell*, 79, 185, 1994).

El reconocimiento de la implicación de la angiogénesis en enfermedades importantes ha estado acompañado de la investigación para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Por lo general, estos inhibidores se clasifican en respuesta a objetivos concretos en la cascada de la angiogénesis, tales como la activación de las células endoteliales mediante una señal angiogénica; la síntesis y liberación de enzimas degradantes; la migración de las células endoteliales; la proliferación de las células endoteliales; y la formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis se produce en muchas etapas y se está intentando descubrir y desarrollar compuestos que consigan bloquear la angiogénesis en estas distintas etapas.

Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, que actúan mediante diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades tales como el cáncer y la 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).

Las señales de la angiogénesis son resultado de la interacción de ligandos específicos con sus receptores. Los receptores Tie1 y Tie2 son receptores de tirosina-cinasa con un dominio transmembranal (Tie se refiere a receptores de tirosina-cinasa con dominios homólogos a inmunoglobulinas y EGF). Recientemente, ambos receptores han sido clonados y descritos por 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* 90:9355-9358, 1993).

Basándose en la importancia de los receptores Tie2 en la angiogénesis, se predice que la inhibición de la actividad cinasa de Tie2 interrumpa la angiogénesis, proporcionando efectos terapéuticos específicos para la enfermedad. Recientemente, Lin *et al.* (*J. Clin. Invest.* 100: 2072-2078, 1997) han demostrado que el receptor Tie2 soluble administrado exógenamente inhibía la angiogénesis y el crecimiento del cáncer en los modelos animales. Así, la inhibición de los receptores Tie2 por otros medios, tales como la inhibición de la actividad cinasa del receptor Tie2, se espera que tenga un beneficio terapéutico para las enfermedades proliferativas que implican la angiogénesis.

La solicitud actual enseña el nuevo hallazgo de que los compuestos con una estructura específica pueden inhibir la actividad cinasa del receptor Tie2, bloquear su transducción de señales y, de este modo, pueden ser beneficiosos contra las enfermedades proliferativas mediante la inhibición de las señales para la angiogénesis.

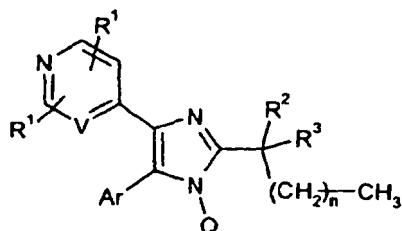
60 **Sumario de la invención**

La presente invención es el hallazgo de que nuevos compuestos pueden inhibir la cinasa de Tie2, y que estos compuestos se pueden utilizar para inhibir la angiogénesis para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o proliferativas o angiogénicas crónicas que están causadas por una angiogénesis excesiva o inapropiada. Los compuestos preferidos para uso como inhibidores de la cinasa del receptor Tie2 son los compuestos de la fórmula (I) como se indica aquí.

ES 2 289 004 T3

Esta invención se refiere a los nuevos compuestos de la fórmula (I) y a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I) representados por la estructura:



(I)

en la que

V es CH o N;

X es O, CH₂, S o NH;

Z es oxígeno o azufre;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

t es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

Ar es un naft-2-ilo, naft-1-ilo, sustituido o sin sustituir, un anillo carbocíclico bicíclico o tricíclico sustituido o sin sustituir, un anillo heteroaromático bicíclico o tricíclico sustituido o sin sustituir, o un anillo heterocíclico bicíclico o tricíclico sustituido o sin sustituir;

en la que

un anillo sustituido representa un anillo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente, en cualquier anillo, donde los sustituyentes se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, fenil-alcoxi C₁₋₆, naftil-alcoxi 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, (CR¹³R¹⁴)_tS(O)_mR¹², heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆ y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

Q es hidrógeno, (CR¹³R¹⁴)_tOR⁹, (CR¹³R¹⁴)_tOR¹¹, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido, alqueno C₂₋₁₀, alquilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₁₀, naftil-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, (CR¹³R¹⁴)_tS(O)_mR⁸, (CR¹³R¹⁴)_tNHS(O)₂R⁸, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tNO₂, (CR¹³R¹⁴)_tCN, (CR¹³R¹⁴)_tS(O)₂NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tC(Z)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tOC(Z)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tC(Z)OR¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tC(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tC(Z)NR¹¹OR⁹, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰C(Z)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰C(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tN(OR¹⁰)C(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tN(OR¹⁰)C(Z)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tC(=NOR¹⁰)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰C(=NR¹⁵)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tOC(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰C(Z)NR¹⁰R¹¹, o (CR¹³R¹⁴)_tNR¹⁰C(Z)OR¹⁰; donde los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, naftilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y heterociclil-alquilo están sustituidos o sin sustituir;

R¹ es hidrógeno, X-R⁴, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquil C₁₋₆-sulfinilo sustituido o sin sustituir, CH₂OR⁵, amino, mono o di-alquil C₁₋₆-amino, N(R⁶)C(O)R⁷, N(R⁶)S(O)₂R⁸, un anillo N-heterociclilo de 5 a 7 miembros, o un anillo N-heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NR⁹;

R² y R³ representan independientemente un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalqueno C₅₋₇ sustituido o sin sustituir, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido o sin sustituir que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R⁴ es independientemente un resto alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y donde cualquiera de estos restos está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo halosustituido, hidroxilo, alquilo

ES 2 289 004 T3

- C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , $S(O)_m$ alquilo y $S(O)_m$ arilo (donde m es 0, 1, o 2), $C(O)OR^{11}$, $C(O)$, $C(O)R^{11}$, $OC(O)R^8$, $O-(CH_2)_n-O-$, amino, mono- y di-(alquilo C_{1-6} sustituido)amino, $N(R^{10})C(O)R^7$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, ciano, nitro, un anillo N-heterocíclico cuyo anillo tiene de 5 a 7 miembros, un anillo N-heterocíclico cuyo anillo tiene de 5 a 7 miembros y contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR^9 ;
- 5 sustituir; un fenilo-alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, un naftilo-alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, fenoxi, naftoxi, fenil-alquilo C_{1-6} , o naftil-alquilo C_{1-6} , y donde estos restos fenilo, naftilo, fenilalquilo y naftilalquilo pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi, $S(O)_m$ alquilo, amino, o mono- y di-(alquilo C_{1-6} sustituido)amino;
- 10 R^5 es hidrógeno, $C(Z)R^{10}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, fenil-alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, naftil-alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, o $S(O)_2R^8$;
- R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 15 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_{1-6} , naftil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-6} , heterocíclico, o heterocíclicil-alquilo C_{1-6} ;
- R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_{1-6} , naftil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-6} , heterocíclico, o heterocíclicil-alquilo C_{1-6} ;
- 20 R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o naftilo;
- R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_{1-6} , naftil-alquilo C_{1-6} , heterocíclico, heterocíclicil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo y heteroaril-alquilo C_{1-6} , y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir;
- 25 R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_{1-6} , naftil-alquilo C_{1-6} , heterocíclico, heterocíclicil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo, o heteroaril-alquilo C_{1-6} , y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir; o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; 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 un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, o NR^9 ;
- R^{12} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heterocíclico, heterocíclicil-alquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_{1-6} , naftil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-6} , y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir;
- 35 R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_{1-6} , naftil-alquilo C_{1-6} , heterocíclico, heterocíclicil-alquilo C_{1-6} , heteroarilo, o heteroaril-alquilo C_{1-6} , y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir; o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, o NR^9 ;
- y
- 40 R^{15} es hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o naftilo;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- en la que
- 50 heterocíclico representa un tetrahidropirrol saturado o parcialmente saturado, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo las versiones oxidadas del resto de azufre), pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina (incluyendo las versiones oxidadas del resto de azufre), imidazolidina o pirazolidina;
- en la que
- 55 heteroarilo representa un pirrol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, bencimidazol, isoxazol, tiofeno, benzotiofeno, furano, benzofurano, pirazol, pirano, quinazolinilo, piridazina, pirazina, uracilo, oxadiazol, oxatiadiazol, isotiazol, tetrazol, o indazol;
- 60 y en la que, con la excepción de Ar y R^4 ,
- un grupo sustituido representa un grupo sustituido al menos una vez, siendo seleccionado cada sustituyente independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_{1-6} , naftil-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halosustituido, fenil-alcoxi C_{1-6} , naftil-alcoxi C_{1-6} , OR^{12} , nitro, ciano, $S(O)_mR^{12}$, heterocíclico, heteroarilo, heterocíclicil-alquilo C_{1-6} y heteroaril-alquilo C_{1-6} .
- 65

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a nuevos compuestos que pueden inhibir la cinasa de Tie2, y al uso de estos compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por el receptor TIE2.

En los compuestos de la fórmula (I), V es de forma adecuada CH o N, preferiblemente carbono.

De forma adecuada, el anillo de piridilo o pirimidina está sin sustituir o sustituido, independientemente, una o dos veces independientemente con el resto R¹.

De forma adecuada, R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, X-R⁴, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquil C₁₋₆-sulfinilo sustituido o sin sustituir, CH₂OR⁵, amino, mono o di-alquil C₁₋₆-amino, N(R⁶)C(O)R⁷, N(R⁶)S(O)₂R⁸, o un anillo N-heterociclilo de 5 a 7 miembros; o un anillo N-heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NR⁹. Preferiblemente, el piridilo o la pirimidina están sustituidos en la posición 2. Preferiblemente, R¹ es hidrógeno o X-R⁴.

X es de forma adecuada, O, CH₂, S o NH. Preferiblemente X es oxígeno o nitrógeno.

R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₆, y donde cualquiera de estos restos está sustituido o sin sustituir. Preferiblemente R⁴ es un grupo alquilo, fenilo, naftilo, fenilalquilo, naftilalquilo o alquilo heterocíclico, sustituido o sin sustituir.

Cuando R⁴ es fenilalquilo, es preferiblemente un bencilo o fenetilo sustituido o sin sustituir.

Cuando R⁴ es un resto heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, es un pirrol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, bencimidazol, isoxazol, tiofeno, benzotiofeno, furano, benzofurano, pirazol, pirano, quinazolinilo, piridazina, pirazina, uracilo, oxadiazol, oxatiadiazol, isotiazol, tetrazol, e indazol.

Cuando R⁴ es un heterociclilo, o heterociclil-alquilo C₁₋₆, es un anillo de tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo las versiones oxidadas del resto de azufre), pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina (incluyendo las versiones oxidadas del resto de azufre), imidazolidina y pirazolidina.

Estos restos R⁴ pueden estar sin sustituir o sustituidos una o más veces, preferiblemente 1 a 3 veces, independientemente con halógeno; alquilo C₁₋₄, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o t-butilo; alquilo halosustituido, tal como CF₃; hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo; alcoxi C₁₋₄, tal como metoxi o etoxi; S(O)_malquilo y S(O)_marilo (donde m es 0, 1, o 2); C(O)OR¹¹, tales como restos C(O)-alquilo C₁₋₆ o C(O)OH; C(O); C(O)R¹¹; OC(O)R⁸; O-(CH₂)_s-O-, tal como en un cetal o puente de dioxi-alquilenilo (s es un número que tiene un valor de 1 a 5); amino; mono- y di-(alquil C₁₋₆ sustituido)amino; N(R¹⁰)C(O)R⁷; C(O)NR¹⁰R¹¹; ciano; nitro; o un anillo N-heterociclilo cuyo anillo tiene de 5 a 7 miembros; o un anillo N-heterociclilo que tiene de 5 a 7 miembros y contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR⁹; un fenilo sustituido o sin sustituir; un naftilo sustituido o sin sustituir; un fenil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, tal como bencilo o fenetilo; un naftil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; fenoxi; naftoxi; fenil-alquilo C₁₋₆ tal como benciloxi; o naftil-alquilo C₁₋₆; y donde estos restos fenilo, naftilo, fenilalquilo y naftilalquilo pueden estar ellos mismos sin sustituir o sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, S(O)_malquilo, amino, o mono- y di-(alquil C₁₋₆ sustituido)amino.

Preferiblemente los restos R⁴ están sustituidos con un amino, mono- o di-(alquil C₁₋₆ sustituido)amino, un anillo alquilo heterocíclico, más preferiblemente un anillo N-heterociclil(alquilo) cuyo anillo tiene de 5 a 7 miembros, o un anillo N-heterociclil(alquilo) cuyo anillo contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR⁹, tal como morfolina, pirrolidina, piperazina, piperidina, o pirrolidinona.

De forma adecuada, R² y R³ representan independientemente un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilenilo C₅₋₇ sustituido o sin sustituir, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Preferiblemente R² y R³ representan independientemente alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir.

De forma adecuada, n es 0, 1, 2, 3 o 4. Preferiblemente, n es 1.

De forma adecuada, R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir; o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, o NR⁹.

De forma adecuada, R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cualquiera de ellos puede estar sustituido o sin sustituir; o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno

ES 2 289 004 T3

al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, o NR⁹.

5 De forma adecuada, R¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cualquiera de ellos puede estar sustituido o sin sustituir.

10 De forma adecuada, R⁵ es hidrógeno, C(Z)R¹⁰, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, fenil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, naftil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, o S(O)₂R⁸.

De forma adecuada, R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

15 De forma adecuada, R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, o heterociclil-alquilo C₁₋₆.

20 De forma adecuada, R⁸ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, o heterociclil-alquilo C₁₋₆.

De forma adecuada, R⁹ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o naftilo.

25 De forma adecuada, R¹⁰ y R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cualquiera de ellos puede estar sustituido o sin sustituir.

Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

30 Ar es de forma adecuada un naft-2-ilo, naft-1-ilo, un anillo carbocíclico bicíclico o tricíclico, un anillo heteroaromático bicíclico o tricíclico, o un anillo heterocíclico bicíclico o tricíclico, y donde cualquier anillo del sistema puede estar sin sustituir o sustituido una o más veces como se define aquí más adelante. Un sistema heteroaromático o heterocíclico, bicíclico o tricíclico de anillos, puede ser un sistema de anillos condensados que incluye un anillo carbocíclico. Para el sistema heteroaromático de anillos, habrá un anillo aromático, para el sistema heterocíclico de anillos el anillo carbocíclico puede ser saturado, contener alguna insaturación, o ser aromático.

35 Más específicamente, Ar es un anillo heterocíclico bicíclico o tricíclico, o un anillo heteroaromático bicíclico o tricíclico, que incluye, pero sin limitarse a ellos, quinolina, isoquinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, dibenzofurano, benzotiofeno, dibenzotiofeno, benzotiadiazol, benzotriazol, bencimidazol, tioantraceno, fenoxatina, bencimidazol, indolilo, o quinazolinilo. Ar es preferiblemente un anillo heteroaromático bicíclico o tricíclico.

40 Ar como un sistema heterocíclico de anillos incluye un sistema de anillos condensados bicíclico o tricíclico, que contiene al menos uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos, y uno o más anillos carbocíclicos de 4-7 miembros saturados o insaturados, o uno o más anillos saturados o insaturados que contienen 4-7 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre (incluyendo las versiones oxidadas de los mismos). El sistema de anillos debe contener al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. El sistema de anillos puede incluir de 7 a 14 miembros en el anillo.

45 Ar como un sistema heteroaromático de anillos puede incluir al menos un anillo aromático y/o uno o más anillos heteroaromáticos, pero el sistema de anillos debe contener uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre. El sistema de anillos puede incluir de 8 a 12 miembros.

50 Ar como un anillo carbocíclico bicíclico o tricíclico, incluye pero sin limitarse a ellos, derivados de indeno, tetralina, o indano, en adición a los anillos específicos de naftilo como se indica separadamente. Este sistema de anillos carbocíclicos incluye al menos un anillo aromático y uno o más anillos carbocíclicos de 4-7 miembros saturados o insaturados unidos al mismo.

55 El anillo Ar puede estar sin sustituir o sustituido una o más veces, preferiblemente 1 a 3 veces, independientemente, en cualquier anillo. Los sustituyentes adecuados incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, fenil-alcoxi C₁₋₆, naftil-alcoxi 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, (CR¹³R¹⁴)_tS(O)_mR¹², heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆ o heteroaril-alquilo C₁₋₆.

60 De forma adecuada t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10. Preferiblemente t es 0, o 1, más preferiblemente 0.

De forma adecuada, R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, o un alquilo C₁₋₆.

ES 2 289 004 T3

Preferiblemente, el grupo Ar está sustituido, en cualquier anillo, una o más veces con halo, ciano, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{C}(\text{Z})\text{OR}^{12}$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{COR}^{12}$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{OR}^{12}$, alquilo C_{1-6} halo-sustituido, alquilo C_{1-6} , $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{NR}^{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{ZC}(\text{Z})\text{R}^{12}$, o $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_t\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

5

Más preferiblemente, el anillo Ar está sustituido una o más veces con halógeno, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$, OR^{12} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halosustituido, hidroxialquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} , $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$ o $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$. Los sustituyentes más preferidos son hidroxilo; un grupo alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi; un alquilo C_{1-6} , tal como metilo; o halógeno, tal como flúor o cloro.

10

Preferiblemente el anillo Ar es un anillo naftilo, más preferiblemente un anillo naft-2-ilo. Si Ar es un anillo heteroarilo bicíclico, es preferiblemente un anillo de benzotiofeno o de benzofurano. Una situación preferida en el anillo para el anillo naft-2-ilo es la posición 6.

15

Para uso en esta memoria, el término grupos “alquilo”, y “alqueno”, individualmente o como parte de un grupo mayor por ejemplo “alcoxi”, pueden ser radicales de cadena lineal o ramificada que contienen hasta seis átomos de carbono, a menos que se limite de otro modo, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, y similares. Los grupos alquilo y alqueno pueden estar sustituidos o sin sustituir como se define aquí.

20

Para uso en esta memoria, “cicloalquilo” incluye radicales cíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir como se define aquí.

25

Para uso en esta memoria, “cicloalqueno” incluye radicales cíclicos, preferiblemente de 5 a 8 carbonos, que tienen al menos un enlace incluyendo, pero sin limitarse a ellos, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares. Los grupos cicloalqueno pueden estar sustituidos o sin sustituir como se define aquí.

30

Para uso en esta memoria el término “heterociclilo” (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como “heterociclilo-alquilo” o “heterociclilo-oxi”) incluye de forma adecuada, pero sin limitarse a ellas, las versiones saturadas o parcialmente saturadas de los restos heteroarilo como se definen aquí, tales como tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo las versiones oxidadas del resto de azufre), pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tio-morfolina (incluyendo las versiones oxidadas del resto de azufre), imidazolidina y pirazolidina. Los anillos heterocíclicos pueden estar sustituidos o sin sustituir como se definen aquí más adelante, a menos que se indique otra cosa.

35

Cuando se usa aquí, el término “heteroarilo” (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como “heteroariloxi” o “heteroarilalquilo”) incluye de forma adecuada, pero sin limitarse a ellos, pirrol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, bencimidazol, isoxazol, tiofeno, benzotiofeno, furano, benzofurano, pirazol, pirano, quinazolinilo, piridazina, pirazina, uracilo, oxadiazol, oxatiadiazol, isotiazol, tetrazol, e indazol. Los anillos heteroarílicos pueden estar sustituidos o sin sustituir como se definen aquí más adelante, a menos que se indique otra cosa.

40

De forma adecuada cuando se usa aquí el término “sustituido”, tal como sobre los grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, fenilo, naftilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heterociclilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, y heteroarilalquilo, a menos que se defina de otra manera, significará que el grupo puede estar sin sustituir o sustituido una o más veces, preferiblemente con uno a tres sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, naftilo, fenilalquilo C_{1-6} , naftilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo, cicloalquilalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halosustituido, aril-alcoxi C_{1-6} , OR^{12} , nitro, ciano, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilo-alquilo C_{1-6} o heteroarilalquilo C_{1-6} . Además, dos átomos de carbono adyacentes del anillo pueden unirse para formar un sistema bicíclico.

50

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

55

Se deberá apreciar que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán obvias para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, tales como las 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 naftalensulfónico. Pueden utilizarse otras sales, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

60

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

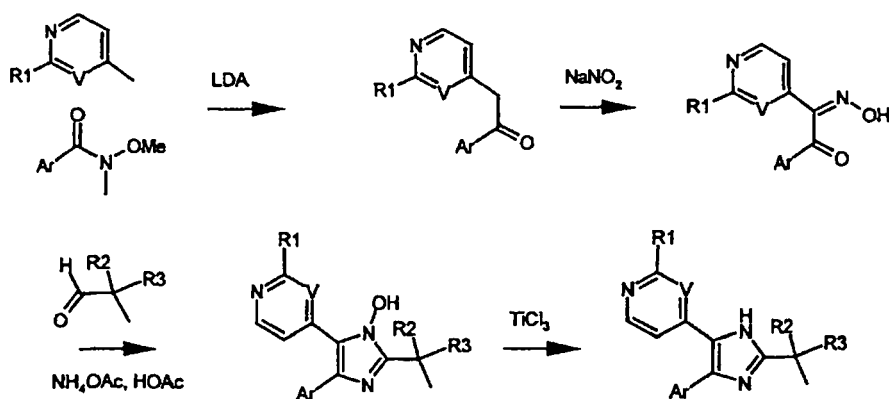
65

La invención se extiende a todas las formas isoméricas incluyendo estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de la fórmula (I) incluyendo los enantiómeros y las mezclas de los mismos, por ejemplo racematos. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Como los compuestos de la fórmula (I) están destinados a usarse en composiciones farmacéuticas, será fácil de entender que se proporcionan todos ellos preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo con una pureza de al menos 60%, más adecuadamente al menos 75% y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% (los % se dan en una base ponderal). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

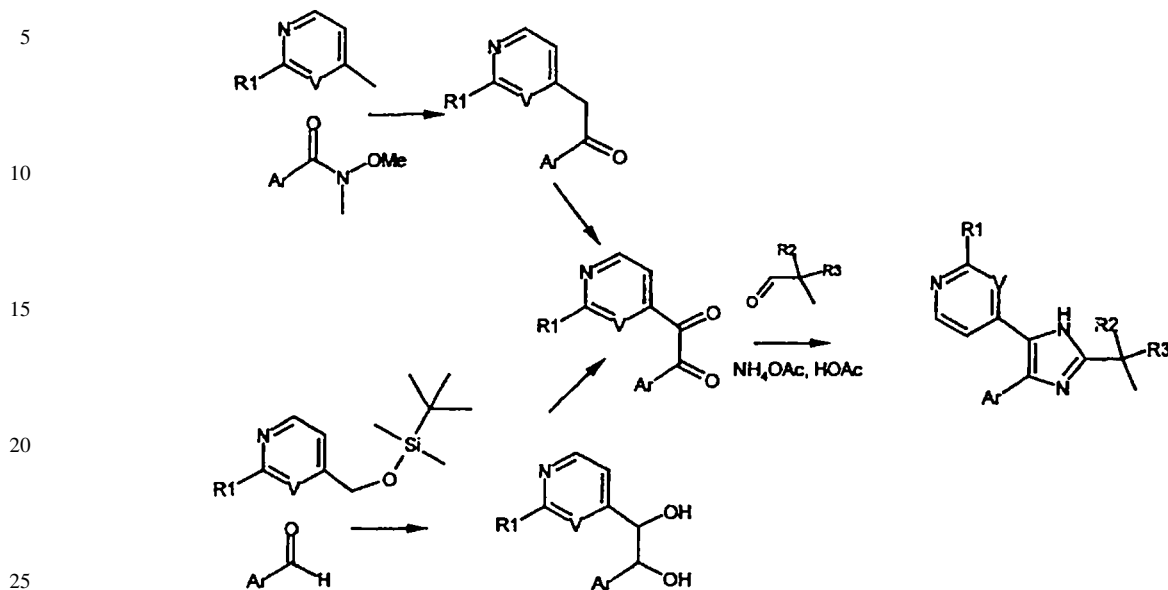
Los compuestos de la fórmula (I) son derivados de imidazol que se pueden preparar fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, y descritos, por ejemplo, en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984, 5, 457-497, a partir de materiales de partida que o están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de tales por analogía con procedimientos bien conocidos. Una etapa clave en muchas de tales síntesis es la formación del núcleo central de imidazol, para dar los compuestos de la fórmula (I). Procedimientos adecuados están descritos, entre otros, en las patentes de Estados Unidos Números 3,707,475 y 3,940,486. Estas patentes describen la síntesis de α -dicetonas y α -hidroxicetonas (benzoínas) y su uso posterior para preparar imidazoles y N-hidroxi-imidazoles. Por tanto, se pueden obtener compuestos adicionales de la fórmula (I) manipulando los sustituyentes en cualquiera de los grupos R^1 , R^2 , y R^3 usando procedimientos convencionales de interconversión del grupo funcional.

Esquema 1



Los compuestos de la fórmula general I con $Q = H$ se pueden preparar como se indica en el esquema I. La condensación del anión de 4-metil-2-(metiltio)pirimidina con la amida de Weinreb de un ácido arílico dará la cetona, que después de oxidación con nitrato de sodio produce la cetooxima. El calentamiento de este producto con un alqu沿海dehído y acetato de amonio en ácido acético permite el acceso al núcleo de imidazol. La reducción del hidroximidazol se puede realizar calentando con un fosfito de trialquilo o agitando a temperatura ambiente con tricloruro de titanio. El reemplazamiento del grupo metiltio ($R^1 = SMe$) con nucleófilos ($R^1 = OR^4$, NHR^4 , SR^4) se puede efectuar por oxidación hasta el derivado metilsulfínico con ácido 3-cloroperoxibenzoico u oxona, seguido por desplazamiento con nucleófilos con o sin la adición de bases tales como hidruro de sodio, organolitios o trialquilaminas. En el caso de aminas ($R^1 = NHR^4$), se pueden utilizar derivados de amida de aluminio para efectuar los desplazamientos.

Esquema II

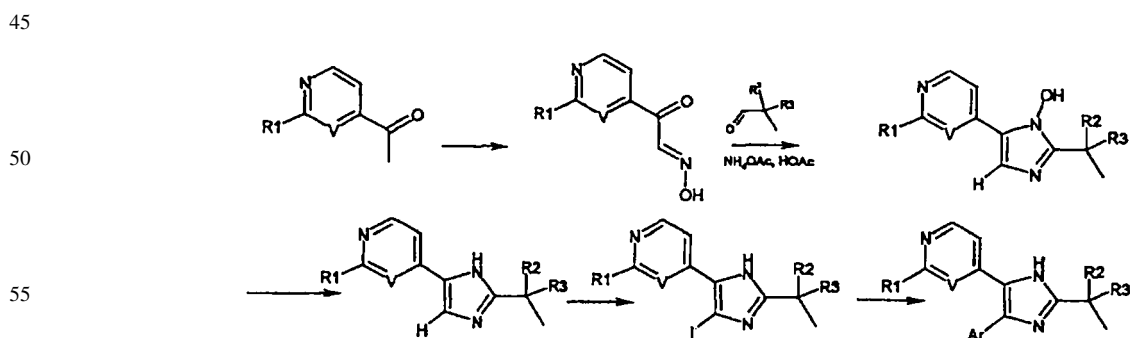


Los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención son como se indica en el esquema II. Las α -dicetonas se preparan por condensación, por ejemplo, del anión de un derivado de piridina 4-sustituída ($V = \text{CH}$, $R^1 = \text{H}$) con la amida de Weinreb de un ácido arílico o un aril-aldehído, seguida por la oxidación del producto intermedio. El calentamiento de la dicetona con un aldehído y acetato de amonio en ácido acético permite el acceso al núcleo de imidazol.

Los compuestos de la fórmula general ($R^1 = \text{OR}^4$, NHR^4 , SR^4) se pueden preparar como en los esquemas I o II excepto reemplazando la 4-metilpiridina por 4-metil-2-cloropiridina o 4-metil-2-fluoropiridina (Gallagher *et al. Bioorg. Med Chem.* 5, 49, 1997). La sustitución nucleófila del 2-halopiridinimidazol resultante se puede efectuar por el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 5,670,527.

Alternativamente se pueden preparar los compuestos como en el esquema III donde el grupo arilo (Ar) se añade el último.

Esquema III

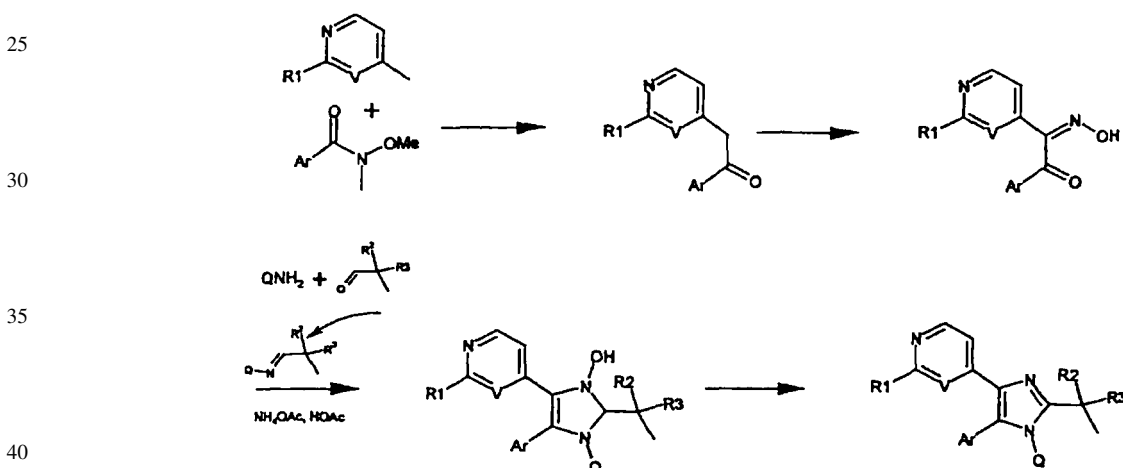


La oxidación de un derivado de piridina sustituida con 4-acetilo ($V = \text{CH}$, $R^1 = \text{H}$) con nitrito de sodio produce la cetooxima. El calentamiento de este producto con un alquil-aldehído y acetato de amonio en ácido acético permite el acceso al núcleo de imidazol. La reducción del hidroximidazol se puede realizar calentando con un fosfito de trialquilo o agitando a temperatura ambiente con tricloruro de titanio. El tratamiento del imidazol con N-yodosuccinimida da el yodoimidazol que se puede hacer reaccionar entonces con diferentes ácidos borónicos bajo catálisis de paladio para dar los aril- o heteroaril-imidazoles. Se pueden usar también reacciones alternativas de acoplamiento de biarilo.

Los esquemas sintéticos descritos antes producen un compuesto de la fórmula I con Q = H. Por alquilación de este intermedio con un haluro (Cl, Br, I o F) de alquilo u otro agente alquilante reactivo (por ejemplo, un éster sulfonato, tal como mesilato o tosilato) en presencia de una base y disolvente apropiados, se obtienen los compuestos de la fórmula I en los que Q cumple ahora los requerimientos estructurales generalmente indicados para los compuestos de esta invención. Alternativamente, se puede emplear la química de acoplamiento de biarilo para preparar Q que está directamente unido a arilo, heteroarilo, alquenilo o alquinilo. Dicha química es bien conocida por los expertos en la técnica y ha sido presentada para acoplamiento a nitrógenos heterocíclicos, tales como los del imidazol. Se debe apreciar que tanto las reacciones de alquilación como las de acoplamiento pueden llevar también a cantidades variables de los regioisómeros indeseados, a partir de los cuales se puede obtener el producto deseado usando cualquier tipo de técnicas de separación estándar, incluyendo cromatografía y cristalización. Por la variación de las condiciones de alquilación y dependiendo de la particular estructura de ambos reactantes, la relación de los compuestos deseados de la fórmula I a los productos indeseados se puede ver influenciada en gran medida. Ejemplos de condiciones generalmente efectivas para la reacción de alquilación y condiciones que favorecen la producción del regioisómero de la fórmula I se presentan en Liverton, *et. al.*, *J. Med. Chem.* Vol. 42, No. 12, p 2180-2190, 1999.

La colocación regioselectiva de Q en los compuestos de la fórmula (I) es posible como se ilustra en el esquema IV. La adición de una amina primaria al aldehído antes de la adición de la cetooxima da como resultado la formación selectiva de N-Q adyacente al anillo arílico del hidroximidazol. La reducción como en el esquema III con fosfito de trialquilo o tricloruro de titanio produce los compuestos de la fórmula (I).

Esquema IV



Los grupos protectores adecuados para uso con grupos hidroxilo y el nitrógeno del imidazol son bien conocidos en la técnica y están descritos en mucha referencias, por ejemplo, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Greene T W, Wiley-Interscience, New York, 1981. Los ejemplos adecuados de grupos protectores de hidroxilo incluyen éteres de sililo, tales como *t*-butildimetilo o *t*-butildifenilo, y éteres de alquilo, tal como metilo conectados mediante una cadena alquílica de eslabones variables, $(CR^{13}R^{14})_n$. Los ejemplos adecuados de grupos protectores del nitrógeno del imidazol incluyen tetrahidropirranilo.

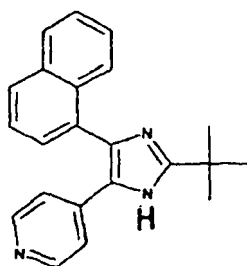
50 Ejemplos sintéticos

A continuación, se describirá la invención por referencia a los siguientes ejemplos que son simplemente ilustrativos y que no se deben considerar como una limitación del alcance de la presente invención.

Todas las temperaturas se dan en grados centígrados (°C), todos los disolventes son de la mayor pureza disponible y todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones anhidras en una atmósfera de argón a menos que se indique de otra manera. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas VG Zab con bombardeo de átomos rápido o un espectrómetro de masas de ionización por electronebulización sobre plataformas de micromasa en el modo de iones positivos usando CH_3CN/CH_3OH 95:5 con ácido fórmico al 1% como el disolvente del vehículo, a menos que se indique de otra manera. Los espectros de 1H -NMR (de aquí en adelante "NMR") se registraron a 250 MHz o 400 Mz usando un espectrómetro Bruker AM 250 o Am 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete y br indica una señal ancha. Sat. indica una solución saturada, eq indica la proporción de un equivalente molar del reactivo respecto al reactante principal. La cromatografía rápida se lleva a cabo en un gel de sílice 60 de Merck (230 - 400 de malla).

65

Ejemplo 1

Preparación de 2-terc-butil-4-naftalen-2-il-5-piridin-4-il-imidazola) *Oxima de 2-oxo-2-piridin-4-il-acetaldehído*

Se añadió nitrito de isoamilo (11,7 gramos (de aquí en adelante “g”), 0,1 milimoles (de aquí en adelante “mmol”)) a etanol alcalino [NaOH (4 g) en EtOH (50 mililitros (de aquí en adelante “ml”))] seguido por enfriamiento a 0° y adición gota a gota de 4-acetilpiridina (12,1 g en 10 ml de etanol al 95%) con agitación vigorosa. Después de completar la adición se puso la reacción en el refrigerador durante la noche. Se diluyó la mezcla con éter y se filtró para dar un sólido pardo ligeramente rojizo. Se disolvió éste en agua y se acidificó a 0° a pH 5,0 con HOAc glacial para dar un sólido naranja, 6,76 g. Se recrystalizó el sólido en EtOH/H₂O 30/70 para dar la oxima de 2-oxo-2-piridin-4-il-acetaldehído como agujas (5,0 g 33%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (dd, J=4,6 Hz, 1,42 2H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (dd, J=4,6, 1,5Hz, 2H).

b) *2-terc-Butil-5-piridin-4-il-imidazol-1-ol*

Una solución de la oxima de 2-oxo-2-piridin-4-il-acetaldehído (9,87 g, 65,8 mmol), trimetilacetaldehído (6,8 g, 79 mmol), y acetato de amonio (50,7 g) en ácido acético glacial (600 ml) se mantuvo a 87° durante 4 h, después a 80° durante 4 h después de la adición de trimetil-acetaldehído (1 ml). Se enfrió la solución amarilla a 0° y se neutralizó cuidadosamente con hidróxido de amonio conc. con agitación vigorosa. A pH 7,0-7,2 se formó un copioso precipitado y se agitó la mezcla durante 30 min. Se separó por filtración el sólido beige y se secó en una estufa de vacío a 40° para dar el compuesto del epígrafe (11,0 g). El filtrado acuoso se extrajo además con CH₂Cl₂ para dar un aceite adicional amarillo (3,12 g) como una mezcla del compuesto del epígrafe y el correspondiente imidazol.

c) *4-(2-terc-Butil-1-H-imidazol-4-il)-piridina*

Se trató el compuesto del ejemplo 1(b) con fosfito de trimetilo (25 ml) en DMF (200 ml) y se mantuvo a 90° durante 3 h. Se eliminó la DMF por destilación a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre agua (pH 8) y cloroformo y se extrajo varias veces con cloroformo. Se secaron las porciones orgánicas sobre MgSO₄ y se evaporaron, después se trituraron con éter para dar el compuesto del epígrafe. (9,33 g) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (br s, 1H), 8,56(d, J=5,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J=4,9, 2H) 7,38 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

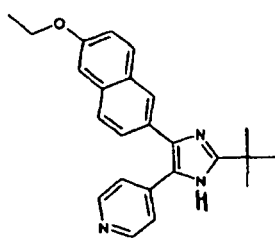
d) *4-(2-terc-Butil-5-yodo-3-H-imidazol-4-il)-piridina*

El compuesto del ejemplo 1(c) (3) g, 14,92 mmol en EtOH (60 ml) se trató con N-yodosuccinimida a temperatura ambiente (de aquí en adelante “rt”) durante 4 horas (de aquí en adelante “h”). La cromatografía en capa fina (TLC) demostró que la reacción era completa y se diluyó la mezcla con agua lentamente. Se filtró el sólido resultante y se secó bajo alto vacío durante la noche a 60° para obtener el compuesto del epígrafe. (4,39 g, 90%) MS m/e: 328 [M+H]⁺, 326 [M-H]⁻;

e) *2-terc-Butil-4-naftalen-2-il-5-piridin-4-il-imidazol*

En un recipiente a presión de paredes gruesas se disolvieron 4-(2-terc-butil-5-yodo-3-H-imidazol-4-il)-piridina (100 miligramos (de aquí en adelante “mg”), 0,3 mmol) y el catalizador tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0), en tolueno (2-3 ml) y se hizo burbujear argón a través de la solución mientras que se añadían otros reactivos: ácido 1-naftilborónico (86 mg, 0,5 mmol), NaHCO₃ sólido (84 mg), agua (500 ul), EtOH (500 ul). Se cerró herméticamente el recipiente y se calentó la reacción a 100° durante la noche. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre NaHCO₃ al 5% y EtOAc y se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice (chromatotron), eluyendo con MeOH 1-4% /CH₂Cl₂) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. (58 mg, 59%). Punto de fusión 218-220°; MS m/e: 328 [M+H]⁺, 326 [M-H]⁻; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63(br s, 1H), 8,16 (app d, J=4,8 Hz, 2H), 7,92(br d, J=8,3 Hz, 2H), 7,64 (br d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,41 (t, J=6 Hz, 1H), 7,29 (br s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 2

Preparación de 2-*terc*-butil-4-(6-etoxinaftalen-2-il)-5-piridin-4-il-imidazol

a) 2-Bromo-6-etoxi-naftaleno

A una suspensión de hidruro de sodio (800 mg, dispersión al 60% en aceite) en DMF (20 ml) se añadió una solución de 6-bromo-2-naftol gota a gota agitando a 0°. Una vez que hubo cesado la evolución de gas, se añadió yoduro de etilo neto (1,6 ml) gota a gota a la solución en agitación. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo varias veces con *terc*-butil-metil-éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido ocre. Se recristalizó éste en MeOH y se secó bajo alto vacío hasta peso constante dando un sólido blanco (3,11 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,65(d, J=8,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,16 (dd, J=8,9 Hz, 2,48, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 4,15 (q, 2H), 1,49 (t, 3H).

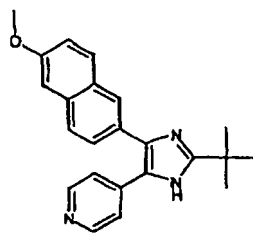
b) Ácido 6-etoxi-naft-2-il-borónico

A una solución del ejemplo 2(a) (2,51 g, 10 mmol) en THF seco (15 ml, recientemente destilado de Na) a -78°C se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2,5 M (4 ml, 10 mmol) a lo largo de ~5 min. Se agitó la reacción a -78°C durante 10 min, después se añadió borato de triisopropilo (3,46 ml) y se dejó que la reacción se pusiera a temperatura ambiente. Se sometió la reacción a reparto entre cloruro de amonio al 10% y *terc*-butil-metil-éter y después se extrajo con *terc*-butil-metil-éter (x 3), se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se evaporó hasta un sólido blanco. Se trituró el sólido con hexano caliente para dar el compuesto del epígrafe puro. (1,9 g, 88%) MS (ES) m/e: 217 [M+H]⁺.

c) 2-*terc*-Butil-4-(6-etoxinaftalen-2-il)-5-piridin-4-il-imidazol

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1(e), con la excepción de reemplazar el ácido 1-naftil-borónico por el ácido 6-etoxi-naft-2-il-borónico. (34 mg, 34%) punto de fusión 258-259°; MS m/e: 372 [M+H]⁺, 370 [M-H]⁻;

Ejemplo 3

Preparación de 4-(2-*terc*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3H-imidazol-4-il)-piridina

a) 6-Metoxi-2-naftoic-N-metoxi-N-metil-amida

A 0°C, se añadió SOCl₂ (1,15 ml, 15,8 mmol) muy lentamente a una solución en agitación de ácido 6-metoxi-2-naftoico (2,9 g, 14,3 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) y Et₃N (7,9 ml, 57,2 mmol). La solución se oscureció y se hizo homogénea. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 min, se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,86 g, 17,16 mmol). Después se agitó la reacción durante 2 h, se sofocó con agua, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Se lavó la capa orgánica con Na₂CO₃ saturado (3X), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para obtener la 6-metoxi-2-naftoic-N-metoxi-N-metil-amida. (3,65 g, 94%) MS (ES) m/e 246 [M+H]⁺.

b) 6-Metoxinaft-2-il-4-piridilmetil-cetona

A 0°C, se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 8,12 ml, 20,3 mmol) a una solución de diisopropilamina (3,32 ml, 23,6 mmol) en THF (20 ml) para generar LDA. Se enfrió la solución a -78°C, se añadió 4-picolina (2,00 ml, 20,3

ES 2 289 004 T3

mmol) a la solución, se mantuvo la solución a -78°C , y se agitó durante 15 min, después se añadió el compuesto del ejemplo 3(a) (3,65 g, 14,9 mmol). Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h, y se agitó durante 1 h más. Se sofocó la reacción con NH_4Cl (5 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo obtenido se sometió a una columna rápida (desde MeOH al 1% en CH_2Cl_2 hasta MeOH al 4% en CH_2Cl_2) para obtener la 6-metoxinaft-2-il-4-piridilmetil-cetona. (3,3 g, 70%) MS (ES) m/e 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 2-Hidroxiimino-1-(6-metoxinaft-2-il)-2-(4-piridil)etan-1-ona

Se añadió NaNO_2 (0,9 g, 14,3 mmol) a una suspensión del compuesto del ejemplo 3(b) (3,3 g, 11,9 mmol) en HCl 3 N (70 ml), y H_2O (70 ml). Se agitó la suspensión durante 3 h, se filtró, se lavó con agua, se secó al aire para dar 2-hidroxiimino-1-(6-metoxinaft-2-il)-2-(4-piridil)etan-1-ona. (3,4 g, 93%) MS (ES) m/e 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 4-(2-terc-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il)-imidazol-1-ol

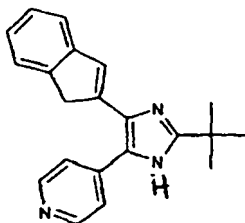
Se añadió acético ácido (3 ml) a una mezcla de trimetilacetaldehído (21 μl , 1,37 mmol), acetato de amonio (125 mg, 1,6 mmol), y el compuesto del ejemplo 3(c) (50 mg, 0,16 mmol). Después, la solución resultante se calentó a 110°C durante la noche, se enfrió a 0°C , después se añadió NH_4OH a la solución lentamente con agitación. El precipitado formado se filtró, y se secó para obtener 4-(2-terc-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-5-piridin-4-il)-imidazol-1-ol. (35 mg, 57%) MS(ES) m/e 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) 4-(2-terc-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3H-imidazol-4-il)-piridina

Se añadió fosfito de trietilo (63 mg, 0,4 mmol) a una solución en agitación del compuesto del ejemplo 3(d) (50 mg, 0,13 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 8 horas. Se añadió entonces agua en exceso y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se filtró el precipitado sólido y se secó con vacío para obtener el compuesto del epígrafe. (27 mg, 57%) MS(ES) m/e 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

Preparación de 2-terc-butil-4-inden-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol

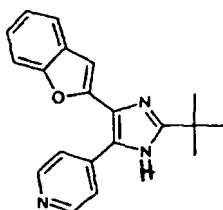


Sal trifluoroacetato de 2-terc-butil-4-inden-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol

Se sometió a microondas una mezcla de indeno (175 μl , 1,5 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (83 mg, 0,3 mmol), acetato de paladio (3 mg), tri-*o*-tolilfosfina (6 mg), y el compuesto del ejemplo 1(d) (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (1 ml) durante 10 min a 30 W y durante 24 min a 45 W. Tanto la TLC como la LC/MS indicaron una reacción completa. Se sometió la mezcla a reparto entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 al 5%. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (x4), se lavó con H_2O , se secó (MgSO_4), y se concentró. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice (chromatotron, desde MeOH al 1% en CH_2Cl_2 hasta MeOH al 4% en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del epígrafe (27 mg) contaminado con cloruro de tetrabutilamonio. Por HPLC preparativa (YMS-combiprep ODS-A, acetonitrilo 20-80% /agua con 0,1% de TFA) se obtuvo el compuesto del epígrafe crudo como un sólido amarillo brillante (9,2 mg, 10%). MS (ES) m/e 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 370 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 350 $[\text{M}+\text{Cl}-\text{H}]^-$, 442 $[\text{M}+\text{I}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 5

2-terc-Butil-4-benzofuran-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol

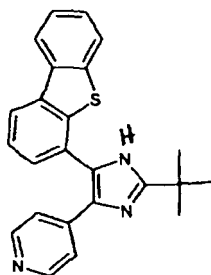


ES 2 289 004 T3

Seguendo el procedimiento del ejemplo 1(e), con la excepción de reemplazar el ácido 1-naftil-borónico por el ácido benzofurano-2-borónico y el NaHCO_3 por el Na_2CO_3 , se preparó el compuesto del epígrafe mediante tratamiento por microondas durante 16 min a 45 W. (34 mg, 66%) MS(ES) m/e 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 316 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5 Ejemplo 6

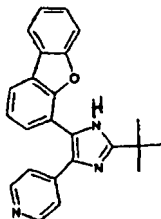
4-(2-*terc*-Butil-5-dibenzotiofen-4-il-1H-imidazol-4-il)-piridina



Seguendo el procedimiento del ejemplo 1(e), con la excepción de reemplazar el ácido 1-naftil-borónico por el ácido dibenzotiofen-4-borónico y el NaHCO_3 por el Na_2CO_3 , se preparó el compuesto del epígrafe en un formato de placas de 96 pocillos mediante tratamiento con microondas durante 2 h a 100-200 W con una temperatura que no excede los 65°. Se purificó por HPLC (YMS-combiprep ODS-A, acetonitrilo 20-80% /agua con 0,1% de TFA (6 mg, 10%) LC-MS (ES) m/e 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 97%.

Ejemplo 7

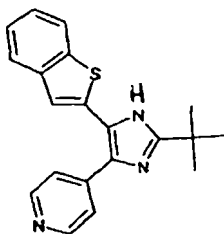
4-(2-*terc*-Butil-5-dibenzofuran-4-il-1H-imidazol-4-il)-piridina



Seguendo el procedimiento del ejemplo 1(e), con la excepción de reemplazar el ácido 1-naftil-borónico por el ácido dibenzofuran-4-borónico y el NaHCO_3 por el Na_2CO_3 , se preparó el compuesto del epígrafe en un formato de placas de 96 pocillos mediante tratamiento con microondas durante 2 h a 100-200 W con una temperatura que no excede los 65°. Se purificó por HPLC (YMS-combiprep ODS-A, acetonitrilo 20-80% /agua con 0,1% de TFA (9 mg, 16%) LC-MS (ES) m/e 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%.

Ejemplo 8

4-(5-Benzo[b]tiofen-2-il-2-*terc*-butil-1H-imidazol-4-il)-piridina



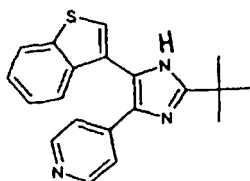
Seguendo el procedimiento del ejemplo 1(e), con la excepción de reemplazar el ácido 1-naftil-borónico por el ácido tiofen-2-borónico y el NaHCO_3 por el Na_2CO_3 , se preparó el compuesto del epígrafe en un formato de placas de 96 pocillos mediante tratamiento con microondas durante 2 h a 100-200 W con una temperatura que no excede de 65°. Se purificó por HPLC (YMS-combiprep ODS-A, acetonitrilo 20-80% /agua con 0,1% de TFA (34 mg, 64%) LC-MS (ES) m/e 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%.

Ejemplo 9

4-(5-Benzo[b]tiofen-3-il-2-terc-butil-1H-imidazol-4-il)-piridina

5

10



15

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1(e), con la excepción de reemplazar el ácido 1-naftil-borónico por el ácido tiofen-3-borónico y el NaHCO_3 por el Na_2CO_3 , se preparó el compuesto del epígrafe en un formato de placas de 96 pocillos mediante tratamiento con microondas durante 2 h a 100-200 W con una temperatura que no excede de 65° . Se purificó por HPLC (YMS-combiprep ODS-A, acetonitrilo 20-80% /agua con 0,1% de TFA (5 mg, 8%) LC-MS (ES) m/e 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%.

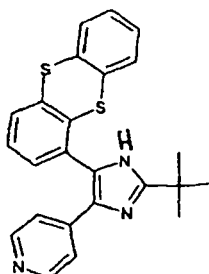
Ejemplo 10

20

4-(2-terc-Butil-5-tiantren-1-il-1H-imidazol-4-il)-piridina

25

30



35

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1(e), con la excepción de reemplazar el ácido 1-naftil-borónico por el ácido tiantren-1-borónico y el NaHCO_3 por el Na_2CO_3 , se preparó el compuesto del epígrafe en un formato de placas de 96 pocillos mediante tratamiento con microondas durante 2 h a 100-200 W con una temperatura que no excede los 65° . Se purificó por HPLC (YMS-combiprep ODS-A, acetonitrilo 20-80% /agua con 0,1% de TFA (3 mg, 5%) LC-MS (ES) m/e 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%.

40

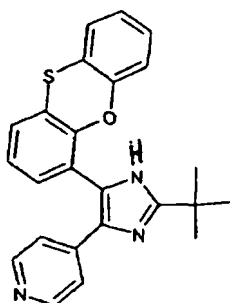
Ejemplo 11

4-(2-terc-Butil-5-fenoxatin-4-il-1H-imidazol-4-il)-piridina

45

50

55



60

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1(e), con la excepción de reemplazar el ácido 1-naftil-borónico por el ácido 4-fenoxatin-borónico y el NaHCO_3 por el Na_2CO_3 , se preparó el compuesto del epígrafe en un formato de placas de 96 pocillos mediante tratamiento con microondas durante 2 h a 100-200 W con una temperatura que no excede los 65° . Se purificó por HPLC (YMS-combiprep ODS-A, acetonitrilo 20-80% /agua con 0,1% de TFA (4 mg, 6%) LC-MS (ES) m/e 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 93%.

65

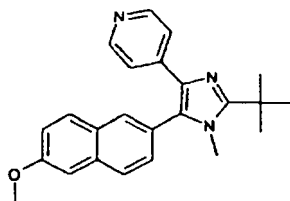
ES 2 289 004 T3

Ejemplo 12

4-[2-*terc*-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]-piridina

5

10



15

Se añadió metilamina (2 ml de una solución 1 M en metanol) a una solución en ácido acético (2 ml) de trimetilacetaldéhidó (353 μ l, 3,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió la ceto-oxima (200 mg, 0,65 mmol). La solución resultante se calentó a 80°C durante 24 horas. Se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, y entonces se neutralizó la solución con NH₄OH. Se extrajo la mezcla de reacción con cloruro de metileno y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro.

20

Se disolvió el producto crudo en 5 ml de metanol y se añadió 1 ml de TiCl₃ (>10% en HCl). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se separó el metanol a presión reducida y se diluyó la suspensión con agua. Se ajustó el pH a 8 con la adición de NH₄OH, y se extrajo la solución con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto crudo por cromatografía rápida (gel de sílice, metanol al 5% /cloruro de metileno) para obtener 75 mg (0,2 mmol, 31% de rendimiento); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 0,20 (s, 3H); MS (ES) 372 [M+H]⁺.

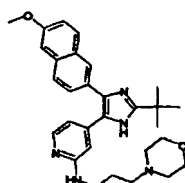
25

Ejemplo 13

30

4-[2-*terc*-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il)-(3-morfolin-4-il-propil)-amina

35



40

a) 6-Metoxinaft-2-il-(2-fluoropiridin-4-il)-metil-cetona

45

A 0°C, se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 19,6 ml, 48,92 mmol) a una solución de diisopropilamina (8,0 ml, 57,08 mmol) en THF (60 ml) para generar LDA. Después de 15 min agitando a 0°C, se enfrió la solución a -78°C y se añadió a la solución 2-fluoropicolina (5,44 ml, 48,92 mmol) en THF (30 ml). Se mantuvo la solución a -78°C, y se agitó durante 30 min, y entonces se añadió el compuesto del ejemplo 3(a) (10,0 g, 40,77 mmol). Se calentó la reacción a temperatura ambiente (de aquí en adelante "rt") durante 0,5 h, y se agitó durante otros 40 min. Se sofocó la reacción con KHPO₄ (0,5 M) y se extrajo con EtOAc (3X). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró y después se bombeó bajo alto vacío para obtener la 6-metoxinaft-2-il-4-piridilmetil-cetona como un sólido amarillo pálido. (11,82 g, 98%) MS(ES) m/e 296 [M+H]⁺.

50

b) 2-Hidroxiimino-1-(6-metoxinaft-2-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)etan-1-ona

55

A 0°C, se añadió nitrito de *t*-butilo (3,46 ml, 28,5 mmol) gota a gota a una solución del ejemplo x(1) (8,0 g, 27,1 mmol) en THF (400 ml) bajo argón. Después de 3 min agitando a 0°C, se añadió gota a gota a la solución una solución de HCl (2 M en éter, 32,0 ml, aprox. 64 mmol). Se mantuvo la solución a temperatura ambiente durante 2 h, después se separó el disolvente a presión reducida y el residuo oleoso pardo se sometió a reparto entre agua y CH₂Cl₂ después de ajustar el pH a 8, se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró después bombeando bajo alto vacío durante la noche para obtener un aceite que se recristalizó en *t*-butil-O-metil-éter/hexano para dar la 2-hidroxiimino-1-(6-metoxinaft-2-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)etan-1-ona como un sólido naranja. (7,66 g, 87%) MS(ES) m/e 325 [M+H]⁺.

60

c) 4-[2-*terc*-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il)-(3-morfolin-4-il-propil)-amina

65

Se calentó una mezcla de trimetilacetaldéhidó (60 μ l, 0,55 mmol), trifluoroacetato de amonio (500 mg), N-(3-aminopropil)morfolina (200 μ l, > 1,2 mmol) y el compuesto del ejemplo 2(x) (130 mg, 0,40 mmol) como un fundido a 150°C durante varias horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se disolvió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos reunidos se concentraron y se disolvieron de nuevo en DMSO y se purifica-

ES 2 289 004 T3

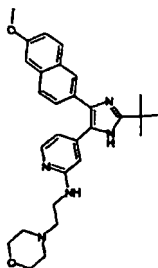
ron por HPLC para obtener después de liofilización la {4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-(3-morfolin-4-il-propil)-amina pura. (68,4 mg, 57%) MS (ES) m/e 500 [M+H]⁺ 100%.

Ejemplo 14

5

{4-[2-tert-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-H-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-(3-morfolin-4-il-etil)-amina

10



15

20

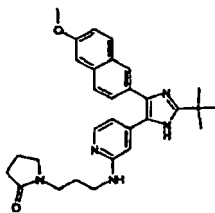
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13(c), con la excepción de reemplazar la N-(3-aminopropil)morfolina por la N-(3-aminoetil)morfolina, se preparó el compuesto del epígrafe. (124 mg, 43%) LC-MS(ES) m/e 486 [M+H]⁺, 100% uv, 100% els.

Ejemplo 15

25

{4-[2-tert-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-H-imidazol-4-il]-piridin-2-il-amino}-propil}-pirrolidin-2-ona

30



35

40

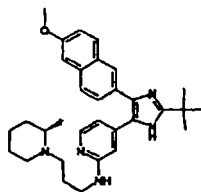
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13(c), con la excepción de reemplazar la N-(3-aminopropil)morfolina por la N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidinona, se preparó el compuesto del epígrafe. (99,1 mg, 41%) LC-MS(ES) m/e 498 [M+H]⁺, 89% uv, 100% els.

Ejemplo 16

45

{4-[2-tert-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-H-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-amina

50



55

60 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13(c), con la excepción de reemplazar la N-(3-aminopropil)morfolina por la 1-(3-aminopropil)-2-pipecolona, se preparó el compuesto del epígrafe. (57,1 mg, 23%) LC-MS (ES) m/e 512 [M+H]⁺, 96% uv, 100% els.

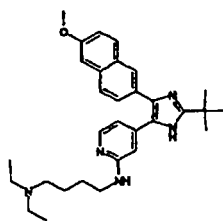
65

ES 2 289 004 T3

Ejemplo 17

{4-[2-terc-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-H-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-N,N-dietil-butano-1.4-diamina

5



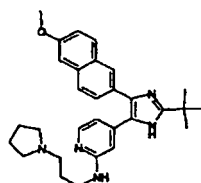
10

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13(c), con la excepción de reemplazar la N-(3-aminopropil)morfolina por la 4-(dietilamino)butilamina, se preparó el compuesto del epígrafe. (51,4 mg, 21%) LC-MS (ES) m/e 500 [M+H]⁺, 91% uv, 100% els.

Ejemplo 18

20 *{4-[2-terc-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-H-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amina*

25



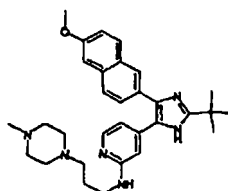
30

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13(c), con la excepción de reemplazar la N-(3-aminopropil)morfolina por la n-(2-aminopropil)pirrolidina, se preparó el compuesto del epígrafe. (10,2 mg, 4%) LC-MS (ES) m/e 484 [M+H]⁺, 100% uv, 100% els.

Ejemplo 19

35 *{4-[2-terc-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-H-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina*

40



45

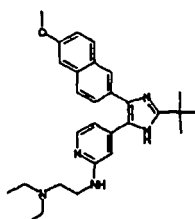
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13(c), con la excepción de reemplazar la N-(3-aminopropil)morfolina por la 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina, se preparó el compuesto del epígrafe. (54,1 mg, 22%) LC-MS(ES) m/e 513 [M+H]⁺, 100% uv, 100% els

50

Ejemplo 20

55 *{4-[2-terc-Butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-H-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-N,N-dietil-etano-1,2-diamina*

60



65

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13(c), con la excepción de reemplazar la N-(3-aminopropil)morfolina por la N,N-diethyletildiamina, se preparó el compuesto del epígrafe. (23,2 mg, 10%) LC-MS(ES) m/e 472 [M+H]⁺, 89% uv, 100% els.

Métodos de tratamiento

Los receptores Tie son proteínas de aproximadamente 125 kDa, con una sola posible región transmembranal. El dominio extracelular de estos receptores se divide en varias regiones: hay 3 regiones que tienen un patrón de expresión de cisteínas encontrado en los dominios similares al EGF; hay 2 regiones que tienen una homología débil con los dominios inmunoglobulinoides y las características estructurales de los mismos; y hay 3 regiones homólogas a la estructura de repetición de la fibronectina III. Esta combinación particular de dominios extracelulares es única para los receptores Tie. La porción intracelular de Tie2 está mucho más estrechamente relacionada (identidad de ~40%) con los dominios cinasa de FGF-R1, PDGF-R y c-kit. Las porciones intracelulares de Tie2 contienen todas las características de las tirosina-cinasas, incluyendo una secuencia de consenso GXGXXG del sitio de unión al ATP y los motivos típicos de las tirosina-cinasas (a saber, HRDLAARN y DFGL).

Estos receptores han despertado el interés porque son las únicas tirosina-cinasas receptoras, aparte de los receptores del factor de crecimiento de las células del endotelio vascular (VEGF), que limitan principalmente su expresión a las células endoteliales. Hay varios conjuntos de pruebas que muestran que Tie2 es importante en la angiogénesis, detalladas en los siguientes párrafos.

a. *Ubicación de los receptores Tie1 y Tie2*i. *Desarrollo vascular embriológico*

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

ii. *En los tejidos adultos*

Las similitudes entre la angiogénesis embrionaria y la angiogénesis patológica originan la hipótesis de que el bloqueo de la función de Tie2, en tumores o en contextos inflamatorios crónicos, por ejemplo, puede bloquear la angiogénesis bloqueando de este modo además, la proliferación celular y proporcionar un beneficio terapéutico. El mRNA de Tie no se puede observar en la piel adulta, salvo en los sitios de cicatrización activa de las heridas, en los que los capilares en proliferación en el tejido granuloso contienen abundante mRNA del Tie (Korhonen *et al.*, *Blood* 80: 2548-2555, 1992). La amplificación por PCR del cDNA de la piel normal no logra mostrar una señal para el receptor Tie (Kaipainen *et al.*, *Cancer Res.* 54: 6571-6577, 1994). En cambio, se observa una fuerte señal con cDNA de melanomas metastatizantes, en los que los estudios *in situ* localizan esta señal en el endotelio vascular. Mientras que la expresión del receptor Tie está reducida en la vasculatura establecida, está aumentada en la angiogénesis que se produce en el ovario durante la ovulación, en las heridas y en la vasculatura del tumor (de mama, melanoma y carcinoma de células renales), lo que concuerda con los puntos de vista prevalentes de que la angiogénesis en el adulto se apropia de los mecanismos angiogénicos embrionarios.

b. *Animales genosuprimidos para Tie*

Los ratones homocigóticos con una genosupresión en 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). La muerte embrionaria en estos ratones se produjo debido a la insuficiencia vascular y hubo una disminución considerable del número de células endoteliales. La vasculogénesis -es decir, la diferenciación de las células endoteliales y la formación *in situ* de los vasos- se presentó relativamente normal en los ratones que carecían de Tie2. El brote posterior y la reorganización que dio lugar a la formación de vasos ramificados (angiogénesis) disminuyeron considerablemente en los embriones de los ratones mutantes para Tie2. Esta falta de brote y de angiogénesis dio lugar a un retraso importante del crecimiento, en particular en el cerebro, en el tubo neural y en el corazón, lo que dio lugar a una falta de viabilidad. Esto ejemplifica la importancia decisiva de Tie2 en la angiogénesis. Esto es importante, ya que la angiogénesis está regulada por numerosos factores de crecimiento. Resulta interesante que los ratones genosuprimidos para Flk1 (receptor del VEGF) muestren unos defectos letales embrionarios en la vasculogénesis, que se producen antes que en los que tienen el Tie2 interrumpido. La interrupción del receptor Tie1 produce un fenotipo muy diferente y, posteriormente, defectuoso; el embrión del ratón muere tarde en desarrollo debido a la hemorragia que se produce porque la integridad de la vasculatura es defectuosa, que sería buena de otro modo. En conjunto, estos estudios sugieren que el VEGF/Flk1 y los sistemas de Tie operan de forma secuencial, teniendo Tie2 una función decisiva en la angiogénesis.

c. Ligandos de Tie2

Recientemente, se han descrito dos ligandos para el receptor Tie2. La angiopoyetina-1 se une e induce la fosforilación de la 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 manipulados para que carezcan de la angiopoyetina-1 muestran unos déficits angiogénicos reminiscentes de los observados anteriormente en los ratones que carecen de receptores Tie2, lo que demuestra que la angiopoyetina-1 es un ligando fisiológico primario de Tie2 y que Tie2 tiene acciones angiogénicas *in vivo* críticas (Suri *et al.*, *Cell* 87: 1171-1180, 1996). La angiopoyetina-2 se identificó mediante un cribado por homología y se demostró que era un antagonista natural de los receptores Tie2. La sobreexpresión de la angiopoyetina-2 en los transgénicos interrumpe la formación de los vasos sanguíneos en el embrión de ratón (Maisonpierre *et al.*, *Science* 277: 55-60, 1997). Juntos, estos resultados apoyan la importancia de los receptores Tie2 en la angiogénesis.

Para utilizar los compuestos de la fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con las prácticas farmacéuticas clásicas.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

No se indican ni caben esperar efectos toxicológicos cuando se administra un compuesto de la fórmula (I) en el intervalo de dosificación mencionado anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones farmacéuticas que los incorporan se pueden administrar convenientemente por cualquiera de las vías usadas convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo, la vía oral, tópica, parenteral o por inhalación. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en formas farmacéuticas convencionales preparadas combinando un compuesto de la fórmula (I) con vehículos farmacéuticos convencionales de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también en dosificaciones convencionales en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente activo conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, según sea apropiado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma y carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable esta dictada por la cantidad de ingrediente activo con el cual se va a combinar, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de la misma.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo o un sólido o un líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. Igualmente, el vehículo o diluyente puede incluir material para efecto retardado bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Se puede emplear una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación se puede comprimir, poner en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o en forma de pelet o en forma de pastillas o comprimidos para chupar. La cantidad del vehículo sólido variará ampliamente, pero preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden administrar por vía tópica, es decir, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la fórmula (I) externamente en la epidermis o en la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de tal manera que el compuesto no entre significativamente en el torrente circulatorio. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

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

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen las adecuadas para la aplicación en la piel o en los ojos. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida y se puede preparar por métodos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación en la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y para enfriar 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.

ES 2 289 004 T3

Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Se pueden obtener mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, solo o en solución o en suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de 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 almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana 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 un éster de sorbitán o un derivado de polioxietileno del mismo. También se pueden incluir agentes suspensores tales como las gomas naturales, los derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceos y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado y, preferiblemente, incluye un agente tensioactivo. Después, la solución resultante se puede clarificar por filtración, transferir a un recipiente adecuado que, luego, se sella y se esteriliza mediante autoclavado o manteniendo a 98-100°C durante media hora. Alternativamente, la solución se puede esterilizar por filtración y transferir al recipiente mediante una técnica aséptica. Son ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para la inclusión en las gotas, nitrato o acetato de 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 la fórmula (I) se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por medio de administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral. Se pueden preparar formas farmacéuticas apropiadas para tal administración por técnicas convencionales. Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden administrar por inhalación, es decir, por administración de inhalación intranasal y oral. Las formas farmacéuticas adecuadas para tal administración, tales como una formulación de aerosol o un inhalador de dosis medida, se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden usar tópicamente en el tratamiento o profilaxis de enfermedades exacerbadas por una angiogénesis excesiva o inapropiada.

Los compuestos de la fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la actividad del receptor Tie2 de tal forma que se reduzca hasta unos niveles normales, o en algunos casos hasta niveles subnormales, para mejorar o prevenir la enfermedad.

Son enfermedades crónicas que tienen un componente angiogénico inapropiado diversas neovascularizaciones oculares, tales como retinopatía diabética y degeneración macular. Otras enfermedades crónicas que tienen una proliferación excesiva o aumentada de la vasculatura son el crecimiento y metástasis de tumores, la aterosclerosis y ciertos estados artríticos. Por tanto, los inhibidores del receptor Tie2 de tirosina cinasa serán de utilidad en el bloqueo del componente angiogénico de estas enfermedades.

La expresión “proliferación excesiva o aumentada de la vasculatura o una angiogénesis inapropiada”, como se usa en este documento, incluye, pero sin limitarse a ellas, enfermedades que se caracterizan por hemangiomas y enfermedades oculares. La expresión “angiogénesis inapropiada”, como se usa en este documento, incluye, pero sin limitarse a ellas, enfermedades que se caracterizan por la proliferación de vasos con proliferación de tejido asociada, tal como ocurre en el cáncer, metástasis, artritis, psoriasis y aterosclerosis.

Para todos los métodos de uso descritos en la presente memoria para los compuestos de la fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 30 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg. El régimen de dosificación parenteral diario será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30 mg/kg y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a 15 mg/kg. El régimen de dosificación tópica diario preferiblemente será de 0,1 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro, preferiblemente dos o tres veces al día. El régimen de dosificación de inhalación diario preferentemente será de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg al día. Un especialista en la técnica también reconocerá que la cantidad óptima y el espaciado de las dosis individuales de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se determinará por la naturaleza y grado de la afección a tratar, la forma, vía y sitio de administración, y el paciente particular a tratar, y que estos óptimos pueden determinarse por técnicas convencionales. Un especialista en la técnica apreciará también que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables administradas al día durante un número definido de días, puede ser establecido por los expertos en la técnica usando ensayos de determinación convencionales de cursos de tratamiento.

65

ES 2 289 004 T3

Métodos de análisis farmacológicos

A. Medida de la actividad cinasa de Tie2

5 Se utilizó un clon parcial del cDNA del receptor Tie2 para preparar una proteína para los estudios de la cinasa de Tie. Para generar el ensayo de cribado primario, se construyó una fusión, expresable en baculovirus, de GST para el dominio cinasa de Tie2, y se expresó utilizando el vector comercial pAcG1 (Pharmlingen).

10 Esta construcción final se transfectó en el baculovirus y en los productos solubles fusionados a la GST usados en el ensayo de cribado. El trabajo anterior ha demostrado el uso de la expresión en baculovirus de una fusión de GST con el dominio cinasa de Tie2 murino para el cribado de las moléculas candidatas a dianas o de las moléculas de señalización (Huang *et al.*, Oncogene 11: 2097-2103, 1995).

15 *Análisis de la actividad cinasa de Tie2:* Por regla general, el ensayo de la actividad cinasa de Tie2 se llevó a cabo de una de las dos maneras que se describen a continuación. Pequeñas variaciones del ensayo ofrecen resultados similares.

1. Ensayo de la autofosforilación en placa Flash

20

Materiales

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

25

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

ATP (30 μM final u otra concentración deseada)

Placa Flash (microplaca de poliestireno de 96 pocillos con los pocillos recubiertos de un plástico de centelleo)

30

TopCount (contador de centelleo de microplacas)

Procedimientos

35

Conectar el agitador del incubador y ajustar la temperatura a 30°C.

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

40

Añadir 20 μl de proteína por pocillo excepto para el fondo. Se añaden los compuestos, por regla general en stocks en DMSO, a 1-2 ul.

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

El volumen total es de 60 μl.

45

Cubrir con una película de poliéster transparente.

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

50

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

Leer la placa en el TopCount u otro instrumento de recuento. Los resultados se calculan como % de inhibición y IC50, usando métodos normales de cálculo.

55

2. Polarización de fluorescencia para la cinasa de Tie2

Condiciones del ensayo final

60

HEPES 50 mM, pH 7,5

DMSO al 2% (en el caso de compuestos de cribado)

65

ATP 250 uM

MgCl₂ 2 mM

ES 2 289 004 T3

DTT 1 mM

NaVanidate 50 uM

5 Sustrato del péptido 10 uM

cinasa activada de tie 2 * véase el protocolo de activación más adelante

10 *Sustrato del péptido*

RFWKYEFWR-OH

Masa molecular (sal de TFA) = 1873 Da

15 Preparar una solución madre 1 mM del péptido y almacenarla a -20°C.

Diluir hasta 100 uM justo antes de usarla.

Tampón de cinasa 9X

20 HEPES 450 mM, pH 7,5

NaCl 900 mM

25 NaVanidate 450 uM

MgCl₂ 18 mM

DTT 100 mM

30 Se puede fabricar con antelación y almacenar en alícuotas a -20°C.

Solución madre de ATP

35 Preparar una solución madre de ATP 25 mM y almacenarla en alícuotas a -20°C hasta que se necesite. Diluir a 2,5 mM antes de usarla.

Procedimiento

40 Para una reacción de 50 ul añadir lo siguiente a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con la mitad del área negra (Costar, cat# 3694)

1. 5 ul de compuesto en DMSO al 20%
- 45 2. 5 ul de tampón cinasa a 9X.
3. 5 ul de ATP 2,5 mM.
4. 5 ul de sustrato de péptido 100 uM.
- 50 5. 25 μ l de una mezcla de detección de PTK (Panvera, P-2652, 50 ml; el distribuidor en Gran Bretaña es Cambridge Bioscience).
- 55 6. 5 μ l de la cinasa activada de Tie2 (protocolo más adelante) diluidos en un tampón a 1X para iniciar la reacción.
7. Leer la polarización sobre un instrumento de FP ciclando durante 30 a 50 minutos de acuerdo con la actividad de la enzima.

60 En este ensayo de fluorescencia se encontró que los compuestos representativos de la fórmula (I), ejemplos 1 a 20, eran activos, teniendo una IC₅₀ de < 1 uM.

65

ES 2 289 004 T3

Protocolo de activación de la cinasa de Tie 2

Condiciones del tampón final:

- 5 Tris-HCl 20 mM, pH 7,5
- MgCl₂ 12 mM
- NaCl 100 mM
- 10 NaVanidate 20 uM
- DTT 1 mM
- 15 ATP 300 uM

Procedimiento

- 20 1. Incubar la cinasa de Tie2 5 μ M en el ATP 300 μ M y las condiciones de tampón descritas anteriormente.
2. Dejar incubando 2 horas a 27°C.
3. Añadir 2,5 ml de la reacción a una columna de desalación NAP-25 (Pharmacia Biotech cat. no. 17-0852-02) pre-equilibrada en Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, NaCl₂ 100 mM para separar el ATP de la enzima.
- 25 4. Eluir la enzima con 5,0 ml de Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, NaCl₂ 100 mM; en este punto, la concentración de la proteína debe ser 2,5 μ M.
- 30 5. Distribuir en alícuotas la enzima y almacenar a -80°C lo antes posible.

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

35 Se cultivan células HEL (ATCC # TIB180) entre 1 y 5x10⁵ por ml en el medio RPMI-1640 suplementado con glutamina 2 mM y FBS al 10% como un cultivo de suspensión. Dieciséis a treinta y seis horas antes de un experimento, el número de células necesario se pasa al medio RPMI/FBS al 0,5%. El día del experimento, se recogen las células y se resuspenden con una densidad de 0,5-1,0 x 10⁷ células/ml en RPMI con FBS al 0,5% y se siembran a razón de 0.5-3 ml/pocillo en placas de seis pocillos.

40 Alternativamente, se pueden utilizar para este ensayo células endoteliales de la vena umbilical humana (las HUVEC) (Clonetics, Walkersville, MD). Las HUVEC entre los pases 2 y 12 se siembran en placas a 2 x10⁵ y 1x10⁶ células por pocillo en una placa de seis pocillos en EGM suplementado (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 utilizan para el ensayo al día siguiente.

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

50 Al final del periodo de incubación de 10 minutos, se coloca la placa en hielo. Se recogen las células y se retira el medio. Se lisan las células en un tampón de muestra desnaturante (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se sonica la suspensión durante 5 pulsos ajustados a la mitad de la potencia y se devuelve al hielo. El estado de fosforilación del receptor Tie2 se determina mediante análisis de inmunotransferencia y detección mediante un anticuerpo anti-fosfo-Tie2, como se detalla más adelante (Harlow, E., and Lane, D. P., *Antibodies - A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Nueva York, 1988). Se hacen migrar 30 μ l del lisado en un gel de SDS al 7,5%/poliacrilamida. Luego, se transfiere el gel a una membrana de nitrocelulosa o de PVDF como indican las instrucciones del fabricante para el análisis de inmunotransferencia.

60 Las transferencias se lavan con PBS al 0,05% /Tween-20 y, luego, se bloquean con BSA al 3%/PBS/Tween durante 1 hora a temperatura ambiente. Se incuban entonces las transferencias con 1 μ g/ml de anticuerpo anti-fosfo-Tie2 (SmithKline Beecham) en PBS/Tween al 0,05% durante 1 hora. Entonces, se lava la transferencia 4 veces con PBS/Tween durante 5 minutos cada vez. Se incubaba la transferencia con un anticuerpo secundario conjugado anti-ratón-HRP en la dilución recomendada por el fabricante, en PBS/Tween durante 1 hora. Se lava la transferencia en PBS/Tween, 4 veces durante 5 minutos cada vez. Después del último lavado, se revela la transferencia mediante el método de ECL (Amersham) u otro método equivalente.

ES 2 289 004 T3

Con un densitómetro o un programa de gráficos (p. ej., ImageQuant de Molecular Dynamics), se explora cada transferencia. La banda de Tie2 se aísla y se encuadra en cada pista. Se analiza el volumen de píxeles o una medida comparable para cada muestra. También, se determina una región de fondo adecuada de las mismas dimensiones para cada muestra. Después de ajustar la medida de fondo, se expresa la fosforilación como la proporción de tinción de fosfotirosina, con respecto al control sin tratar.

Modelo de angiogénesis *in vivo*

Medida de la angiogénesis *in vivo*: modelo de granuloma de bolsa de aire murino

Más adelante se describe un modelo de angiogénesis inflamatoria utilizado para mostrar que la inhibición de Tie2 parará la destrucción del tejido de una proliferación de los vasos sanguíneos excesiva o inapropiada. El modelo de inflamación crónica de granuloma de bolsa de aire murino (Kimura *et al.*, 1985, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 8: 393-4,00; Colville-Nash *et al.*, 1995, *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 274: 1463-1472) cuya descripción se incorpora en la presente memoria en su totalidad como referencia, se caracteriza por la afluencia de células inflamatorias, la proliferación del tejido fibroso y la angiogénesis intensa. Es representativo de la angiogénesis inflamatoria y demuestra que el componente angiogénico se puede modular farmacológicamente de forma independiente del crecimiento y el tamaño del granuloma. Además, la angiogénesis se puede cuantificar con precisión mediante un método de fundido vascular.

El día -1, se anestesian los ratones con gas Aerrane (isoflurano) (5%) u otros métodos aprobados, tras lo cual se inyectan 3 ml de aire en el tejido subcutáneo dorsal con una aguja de 27 g. Se deja que los ratones se recuperen.

El día 0, se anestesian de nuevo los ratones con Aerrane u otros métodos aprobados, y una vez anestesiados, se inyectan 0,5 ml de adyuvante completo de Freund con aceite de crotón al 0,1% v/v en la bolsa de aire formada el día -1. Los animales comienzan también su régimen de dosificación (el número de días depende del estudio) recibiendo por regla general los animales el compuesto en 0,2 ml de N,N-dimetil-acetoacetamida (DMA) (Sigma, St. Louis, Mo.) / Cremephor El (Sigma, St. Louis, Mo.), solución salina (10/10/80) u otro vehículo adecuado. Se deja que los animales se recuperen y toda la dosificación posterior se realiza en los animales sin anestesia.

Los días 1 a 5, los animales reciben la dosis de acuerdo con la programación.

El día 6, se anestesian de nuevo los animales tras lo cual se les realiza un fundido vascular (Kimura *et al.*, 1986, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 9: 442-446); esto implica una inyección i.v. en la vena caudal de 1 ml de solución de rojo carmín (10%) (Sigma, St. Louis, Mo.) / gelatina (5%) (Sigma, St. Louis, Mo.). Luego, se sacrifican los animales con una dosis letal de anestesia y se enfrían a 4°C durante 2 horas, antes de retirar el tejido del granuloma.

Cuando se retira el granuloma, se pesa y, a continuación, se seca durante 3 días a 45°C y se vuelve a pesar. Luego, el tejido seco se digiere 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 por litro de N-acetil-L-cisteína (Sigma, St. Louis, Mo.) a 57°C durante 3 días. Después de 3 días de digestión, el rojo carmín se solubiliza añadiendo 0,1 ml de NaOH 5 mM. Se centrifugan las muestras y, después se filtran con acrodiscos de 0,2 µm. Entonces, se determina el contenido de carmín en una curva estándar de rojo carmín (de 0,5 a 2 mg/ml) generada en el tejido extraído de los animales no tratados con carmín y se lee a 490 nm. La muestra y los valores estándares se determinan por regla general con el software de análisis Elisa de DeltaSoft (Biometallics Inc., Princeton, NJ). Luego, el contenido de carmín se utiliza para determinar los índices vasculares de los distintos tratamientos, siendo el índice vascular los mg de tinte de carmín/gramo de tejido seco.

El efecto de los compuestos sobre la densidad vascular se midió por regla general durante 6 días después de la inducción del granuloma. Este punto de tiempo se ha determinado que está en el pico de angiogénesis o cerca de él. Como un control positivo, se utiliza medroxiprogesterona, un esteroide angioestático (Gross *et al.*, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 1176-1180), cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Este control demostró una reducción máxima del 50% en este modelo. La medroxiprogesterona no tuvo ningún efecto sobre el tamaño del granuloma medido por el peso seco.

Modelo de angiogénesis *in vivo*

Medida de la angiogénesis *in vivo* - modelo de Matrigel

Se prepara un modelo de angiogénesis *in vivo* colocando un gel de la matriz extra-celular, por debajo de la piel de un ratón durante aproximadamente una semana, y empleando después 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.). Brevemente, el factor de reducción del crecimiento, el Matrigel® libre de endotoxinas (Becton-Dickinson, Bedford, MA), es un gel a bajas temperaturas. Se mezclan anticuerpos o agentes angiogénicos conocidos con el gel, de tal forma que no constituyan más del 2% del volumen total. A los ratones hembra C57 de ocho semanas edad o más, se les administran 0,5 ml del Matrigel® mediante una inyección subcutánea dorsal por medio de jeringuillas enfriadas. A la temperatura fisiológica, el Matrigel® líquido forma rápidamente un gel sólido y consistente. Durante el transcurso del experimento, los ratones reciben los compuestos de ensayo o los controles administrados como se ha descrito antes. Después de seis días, se sacrifican los ratones y se recuperan los bloques de Matrigel®. Se cuantifica la angiogénesis analizando el contenido de hemoglobina del gel mediante el

ES 2 289 004 T3

método de Drabkin (Drabkin, D. L. and Austin, J. H.: Spectrofotometric Studies II. Preparations from washed blood cells; nitric oxide hemoglobin and sulfhemoglobin. *J Biol Chem* 112: 511935) (Sigma, St. Louis, MO), o tiñendo y cuantificando los vasos sanguíneos con tinción con CD31 como se describió anteriormente.

5 La descripción anterior describe de forma completa la invención, incluyendo sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y las mejoras de las realizaciones específicamente descritas en la presente memoria se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la técnica, utilizando la descripción precedente, puede utilizar la presente invención en su grado más completo. Por lo tanto, los ejemplos de esta memoria se deben considerar simplemente como ilustrativos y no como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna forma. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o
10 privilegio exclusivo se definen como sigue.

15

20

25

30

35

40

45

50

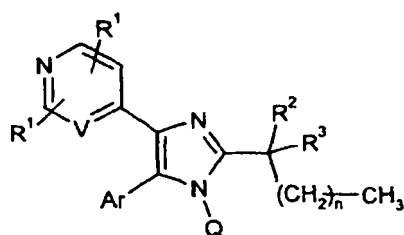
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que

Ar es un naft-2-ilo o naft-1-ilo sustituido o sin sustituir, un anillo carbocíclico bicíclico o tricíclico sustituido o sin sustituir, un anillo heteroaromático bicíclico o tricíclico sustituido o sin sustituir, o un anillo heterocíclico bicíclico o tricíclico sustituido o sin sustituir;

en la que

un anillo sustituido representa un anillo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente, en cualquier anillo, donde los sustituyentes se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, fenil-alcoxi C₁₋₆, naftil-alcoxi C₁₋₆, (CR¹³R¹⁴)_iOR¹², nitro, ciano, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰C(Z)R¹², (CR¹³R¹⁴)_iC(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iCOR¹², (CR¹³R¹⁴)_iZC(Z)R¹², (CR¹³R¹⁴)_iC(Z)OR¹², (CR¹³R¹⁴)_iC(O)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰C(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰C(=NH)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iC(=NH)-NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰S(O)₂R⁸, (CR¹³R¹⁴)_iS(O)₂NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iS(O)_mR¹², heterociclilo, heteroarilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆ y heteroaril-alquilo C₁₋₆;

V es CH o N;

X es O, CH₂, S o NH;

Z es oxígeno o azufre;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

t es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 10;

Q es hidrógeno, (CR¹³R¹⁴)_iOR⁹, (CR¹³R¹⁴)_iOR¹¹, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₁₀, naftil-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀, (CR¹³R¹⁴)_iS(O)_mR⁸, (CR¹³R¹⁴)_iNHS(O)₂R⁸, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iNO₂, (CR¹³R¹⁴)_iCN, (CR¹³R¹⁴)_iS(O)₂NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iC(Z)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iOC(Z)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iC(Z)OR¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iC(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iC(Z)NR¹¹OR⁹, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰C(Z)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰C(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iN(OR¹⁰)C(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iN(OR¹⁰)C(Z)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iC(=NOR¹⁰)R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰C(=NR¹⁵)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iOC(Z)NR¹⁰R¹¹, (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰C(Z)NR¹⁰R¹¹, o (CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁰C(Z)OR¹⁰; donde el cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, fenilo, naftilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocíclico y alquilo heterocíclico están sustituidos o sin sustituir;

R¹ es hidrógeno, X-R⁴, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquil C₁₋₆-sulfinilo sustituido o sin sustituir, CH₂OR⁵, amino, mono o di-alquil C₁₋₆-amino, N(R⁶)C(O)R⁷, N(R⁶)S(O)₂R⁸, un anillo N-heterociclilo de 5 a 7 miembros, o un anillo N-heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NR⁹;

R² y R³ representan independientemente un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalqueno C₅₋₇ sustituido o sin sustituir, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido o sin sustituir que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R⁴ es independientemente un resto alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y donde cualquiera de estos restos está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo halosustituido, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, S(O)_malquilo y S(O)_marilo (donde m es 0, 1, o 2), C(O)OR¹¹, C(O), C(O)R¹¹, OC(O)R⁸, O-(CH₂)_s-O-, amino, mono- y di-(alquil C₁₋₆ sustituido)amino, N(R¹⁰)C(O)R⁷, C(O)NR¹⁰R¹¹, ciano,

ES 2 289 004 T3

nitro, un anillo N-heterociclilo cuyo anillo tiene de 5 a 7 miembros, un anillo N-heterociclilo cuyo anillo tiene de 5 a 7 miembros y contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR⁹; un fenilo sustituido o sin sustituir; un naftilo sustituido o sin sustituir; un fenil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, un naftil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, fenoxi, naftoxi, fenil-alquiloxi C₁₋₆, o naftil-alquiloxi C₁₋₆, y donde estos restos fenilo, naftilo, fenilalquilo y naftilalquilo pueden estar ellos mismos sin sustituir o sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, S(O)_malquilo, amino, o mono- y di-(alquil C₁₋₆ sustituido)amino;

R⁵ es hidrógeno, C(Z)R¹⁰, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, fenil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, naftil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, o S(O)₂R⁸;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, o heterociclil-alquilo C₁₋₆;

R⁸ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, o heterociclil-alquilo C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o naftilo;

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo y heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir; o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, o NR⁹.

R¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y cualquiera de ellos está sustituido o sin sustituir; o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, o NR⁹;

R¹⁵ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o naftilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en la que

heterociclilo representa un tetrahidropirrol saturado o parcialmente saturado, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo las versiones oxidadas del resto de azufre), pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina (incluyendo las versiones oxidadas del resto de azufre), imidazolidina o pirazolidina;

en la que

heteroarilo representa un pirrol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, bencimidazol, isoxazol, tiofeno, benzotiofeno, furano, benzofurano, pirazol, pirano, quinazolinilo, piridazina, pirazina, uracilo, oxadiazol, oxatiadiazol, isotiazol, tetrazol, o indazol;

y en la que, con la excepción de Ar y R⁴,

un grupo sustituido representa un grupo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, siendo seleccionado cada sustituyente independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, fenil-alcoxi C₁₋₆, naftil-alcoxi C₁₋₆, OR¹², nitro, ciano, S(O)_mR¹², heterociclilo, heteroarilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆ y heteroaril-alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que V es CH.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ es hidrógeno, o el resto X-R⁴.

ES 2 289 004 T3

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es oxígeno o nitrógeno y R⁴ es un grupo alquilo, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C₁₋₆, naftil-alquilo C₁₋₆, o heterociclil-alquilo C₁₋₆, sustituido o sin sustituir.

5 5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es un heterociclil-alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir que es un piperidinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, pirrolidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, o un pirrolidinonil-alquilo C₁₋₆.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Ar es un anillo naftilo, benzotiofeno o benzofurano y cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² y R³ son independientemente un alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

15 8. El compuesto seleccionado entre:

2-*tert*-butil-4-naftalen-2-il-5-piridin-4-il-imidazol;

2-*tert*-butil-4-(6-etoxinaftalen-2-il)-5-piridin-4-il-imidazol;

20 4-(2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3H-imidazol-4-il)-piridina;

2-*tert*-butil-4-inden-2-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol;

25 2-*tert*-butil-4-benzofuran-2-il-5-piridin-4-il-1H-imidazol;

4-(2-*tert*-butil-5-dibenzotiofen-4-il-1H-imidazol-4-il)-piridina;

4-(2-*tert*-butil-5-dibenzofuran-4-il-1H-imidazol-4-il)-piridina;

30 4-(5-benzo[b]tiofen-2-il-2-*tert*-butil-1H-imidazol-4-il)-piridina;

4-(5-benzo[b]tiofen-3-il-2-*tert*-butil-1H-imidazol-4-il)-piridina;

35 4-(2-*tert*-butil-5-tiantren-1-il-1H-imidazol-4-il)-piridina;

4-(2-*tert*-butil-5-fenoxatin-4-il-1H-imidazol-4-il)-piridina;

4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-piridina;

40 4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il)-(3-morfolin-4-il-propil)-amina;

{4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il)-(3-morfolin-4-il-etil)-amina;

45 {4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il-amino}-propil)-pirrolidin-2-ona;

{4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-amina;

50 {4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-N,N-dietil-butano-1,4-diamina;

{4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il)-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amina;

55 {4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina;

{4-[2-*tert*-butil-5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-*H*-imidazol-4-il]-piridin-2-il}-N,N-dietil-etano-1,2-diamina; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

65 10. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por el receptor TIE2.