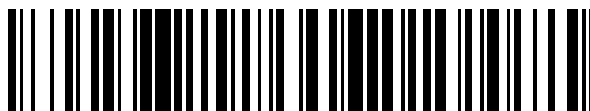


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 469**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2006 E 06718358 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1858877**

54 Título: **Diaril ureas 1,3-sustituidas como moduladores de la actividad quinasa**

30 Prioridad:

14.01.2005 US 643856 P

02.11.2005 US 733116 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.06.2014

73 Titular/es:

GILEAD CONNECTICUT, INC. (100.0%)

**333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404 , US**

72 Inventor/es:

**MITCHELL, SCOTT A.;
DANCA, MIHAELA DIANA;
BLOMGREN, PETER A.;
DESIMONE, ROBERT W. y
PIPPIN, DOUGLAS A. I.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 465 469 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

Diaril ureas 1,3-sustituidas como moduladores de la actividad quinasa

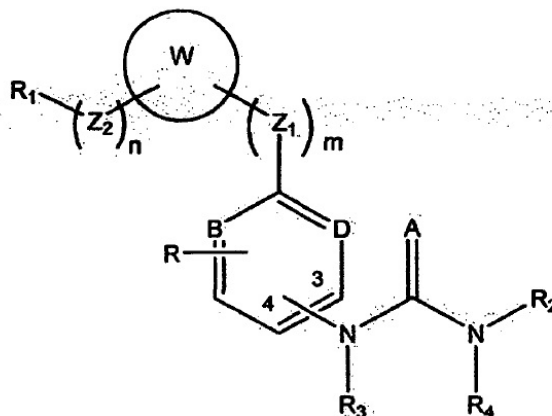
5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/643.856, presentada el 14 de enero de 2005, y la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/733.116, presentada el 2 de noviembre de 2005.

10 En el presente documento se proporcionan determinadas ureas sustituidas y compuestos relacionados, composiciones que comprenden tales compuestos y su uso.

15 Las proteínas quinasa, la mayor familia de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. Las quinasa juegan un papel clave en la angiogénesis. La angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes, juega un papel importante en muchas situaciones patológicas, incluido el cáncer, la inflamación crónica, la retinopatía diabética, la psoriasis, la artritis reumatoide y la degeneración macular. El tratamiento antiangiogénico representa un enfoque potencialmente importante para el tratamiento de tumores sólidos y otras enfermedades asociadas con la vascularización desregulada.

20 El proceso de angiogénesis es complejo y requiere la acción concertada de múltiples mediadores angiogénicos, así como la participación de diferentes tipos de células. Se han identificado mediadores clave de la angiogénesis, incluidos VEGF, FGF y la angiopoyetina 1 y 2 (Ang1 y Ang2) que se unen a sus receptores afines (los VEGFR, FGFR y Tie1 y Tie2, respectivamente) expresados en las células endoteliales, así como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que se une a su receptor (PDGFR α) expresado en las células del estroma productoras de VEGF o su receptor (PDGFR β) expresado en los pericitos y las células del músculo liso. Estudios recientes indican que varios miembros de la familia de las efrinas y su familia de receptores Eph son también reguladores de la angiogénesis. Todos los receptores VEGFR, FGFR, Tie1, Tie2, PDGFR y Eph pertenecen a la superfamilia de receptores de proteínas tirosina quinasa (RTK). Dadas las importantes funciones de estas RTK en la angiogénesis, su modulación sería farmacológicamente deseable para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades asociadas con la vascularización desregulada.

30 Se proporciona al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 1



(Fórmula 1)

50 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas y mezclas de los mismos, en la que

A está seleccionado de entre O y S;

B y D están seleccionados de entre CH y N, siempre que al menos uno de B y D sea CH;

55 R representa 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfonilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

60 R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido;

W es heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z₁ es -CR₅R₆-, en el que cada R₅ y R₆ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo;

m está seleccionado de entre 0, 1 y 2;

65 Z₂ es -CR₇R₈-, en el que cada R₇ y R₈ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo;

n está seleccionado de entre 0, 1 y 2;
 R₂ es arilo opcionalmente sustituido; y
 cada uno de R₃ y R₄ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 En determinadas formas de realización, al menos una entidad química presenta una CI₅₀ de 1 micromolar o menos en un ensayo convencional *in vitro* de la actividad quinasa de EphB₄.

10 En determinadas formas de realización, al menos una entidad química presenta una CI₅₀ de 1 micromolar o menos en un ensayo convencional *in vitro* de la actividad quinasa de c-Kit.

En determinadas formas de realización, al menos una entidad química presenta una CI₅₀ de 1 micromolar o menos en un ensayo convencional *in vitro* de la actividad quinasa de VEGFR2.

15 En determinadas formas de realización, al menos una entidad química presenta una CI₅₀ de 1 micromolar o menos en un ensayo convencional *in vitro* de la actividad quinasa de Tie2.

20 También se proporciona una composición farmacéutica, que comprende al menos una entidad química descrita en el presente documento, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre transportadores, adyuvantes y excipientes. También se proporciona una composición farmacéutica envasada, que comprende la composición farmacéutica en un recipiente, e instrucciones para utilizar la composición para tratar a un paciente que padece una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de la actividad quinasa de una o más tirosina quinasas.

25 También se describe un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de la actividad quinasa que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento.

30 También se describe un método para tratar a una paciente hembra que tiene una afección o un trastorno reproductivo femenino que comprende administrar a la paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

35 También se describe un método de modulación de la actividad quinasa de EphB₄ que comprende poner en contacto células que expresan EphB₄ con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad quinasa de EphB₄ *in vitro*.

40 También se describe un método para modular la actividad quinasa de VEGFR2 que comprende poner en contacto células que expresan VEGFR2 con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad quinasa de VEGFR2 *in vitro*.

45 También se describe un método de modulación de la actividad quinasa de c-Kit que comprende poner en contacto células que expresan c-Kit con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad quinasa de c-Kit *in vitro*.

50 También se describe un método de modulación de la actividad quinasa de Tie2 que comprende poner en contacto células que expresan Tie2 con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad quinasa de Tie2 *in vitro*.

55 También se describe un método para modular una actividad de al menos una quinasa seleccionada de entre VEGFR2, EphB₄, Tie2 y c-Kit, comprendiendo el método poner en contacto células que expresan al menos una quinasa seleccionada de entre VEGFR2, EphB₄, Tie2 y c-Kit con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de al menos una quinasa seleccionada de entre VEGFR2, EphB₄, Tie2 y c-Kit *in vitro*.

60 También se describe el uso de al menos una entidad química descrita en el presente documento para fabricar un medicamento para tratar a un paciente que tiene una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de la actividad de al menos una quinasa seleccionada de entre la quinasa VEGFR2, EphB₄, Tie2 y c-Kit.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos y expresiones pretenden en general tener los significados que se indican más adelante, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

La Fórmula 1 incluye todas las subfórmulas de la misma. Por ejemplo, la Fórmula 1 incluye los compuestos de las Fórmulas 1 a 4.

Tal como se utiliza en el presente documento, cuando se produce cualquier variable más de una vez en una

fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De acuerdo con el significado habitual de "una" y "la" en las patentes, la referencia, por ejemplo, a "una" quinasa o "la" quinasa incluye una o más quinastas.

5 Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos, se utiliza para indicar un punto de fijación para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está fijado a través del átomo de carbono.

10 Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descritos posteriormente pueden producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" tal como se define más adelante. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco factibles, sintéticamente inviables y/o intrínsecamente inestables.

15 "Alquilo" abarca cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ abarca alquilo de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo. Alquileo es otro subconjunto de alquilo, que hace referencia a los mismos residuos que el alquilo, pero que tiene dos puntos de fijación. Los grupos alquileo tendrán normalmente de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileo C_0 indica un enlace covalente y alquileo C_1 es un grupo metileno. Cuando se nombra un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos, pretenden abarcarse todas las combinaciones geométricas que tengan ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a cuatro carbonos.

30 "Alqueno" se refiere a un grupo alquilo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno precursor. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor del doble enlace o de los dobles enlaces. Los grupos alqueno típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo. En determinadas formas de realización, un grupo alqueno tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras formas de realización, de 2 a 6 átomos de carbono.

40 "Alquino" se refiere a un grupo alquilo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino precursor. Los grupos alquino típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butinilos tales como, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo. En determinadas formas de realización, un grupo alquino tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras formas de realización, de 3 a 6 átomos de carbono.

45 "Cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico no aromático, que normalmente tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El anillo puede ser saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, así como grupos de anillos saturados enjaulados (*caged*) y unidos por puentes tales como norbornano.

50 Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono fijados a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, 2-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 3-metilpentiloxi. Los grupos alcoxi tendrán normalmente de 1 a 6 átomos de carbono fijados a través de un puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

55 "Mono y dialquilcarboxamida" abarca un grupo de fórmula $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ en la que R_a y R_b están seleccionados independientemente de entre hidrógeno y grupos alquilo del número indicado de átomos de carbono, siempre que R_a y R_b no sean ambos hidrógeno.

60 "Acilo" se refiere a los grupos (alquilo)-C(O)-; (cicloalquilo)-C(O)-; (arilo)-C(O)-; (heteroarilo)-C(O)-; y (heterocicloalquilo)-C(O)-, en los que el grupo está fijado al precursor a través de la funcionalidad carbonilo y en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describe en el presente documento. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, estando incluido el carbono del grupo ceto en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo que tiene la fórmula $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$.

65 Por "alcoxycarbonilo" se entiende un grupo de fórmula (alcoxi)(C=O)- fijado a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por lo tanto, un grupo

alcoxicarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono fijados a través de su oxígeno a un enlazador carbonilo.

Por "amino" se entiende el grupo -NH₂.

"Mono y di(alquil)amino" abarca grupos alquilamino secundarios y terciarios, en los que los grupos alquilo son como se ha definido anteriormente y tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de fijación del grupo alquilamino está en el nitrógeno. Los ejemplos de grupos mono y dialquilamino incluyen etilamino, dimetilamino y metil-propil-amino.

Por "amino(alquil)" se entiende un grupo amino unido a un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Del mismo modo, "hidroxialquilo" es un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONR^bR^c, en el que

R^b está seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

y

R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, N y S en el anillo heterocicloalquilo;

en el que cada grupo sustituido está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquilo-OC₁-C₄, alquilfenilo-OC₁-C₄, alquilo C₁-C₄-OH, -haloalquilo OC₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)alquilo OC₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

"Arilo" abarca:

anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros, por ejemplo, benceno;

sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y

sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros condensado con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S. Por ejemplo, arilo incluye fenilo sustituido con -O(alquilo C₁-C₂)O- (por ejemplo, fenilo sustituido con un grupo metilendioxi o etilendioxi). Para tales sistemas de anillos bicíclicos condensados en los que sólo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de fijación puede estar en el anillo aromático carbocíclico o el anillo heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tiene las valencias libres en los átomos del anillo se nombran como los radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de fijación se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni se solapa en modo alguno con heteroarilo, definido por separado más adelante. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos están condensados con un anillo aromático de heterocicloalquilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento.

El término "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" indica alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, generalmente hasta el número máximo admisible de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y pentafluoroetilo.

"Heteroarilo" abarca:

anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en determinadas formas de realización, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S, siendo carbono los restantes átomos del anillo; y

5 anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en determinadas formas de realización, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S, siendo carbono los restantes átomos del anillo y en los que al menos está presente un heteroátomo en un anillo aromático.

10 Heteroarilo incluye un anillo aromático heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros condensado con un anillo heterocicloalquilo o cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridinilo sustituido con -O(alquilo C₁-C₂)O- (por ejemplo, piridinilo sustituido con un grupo metilendioxi o etilendioxi). Para tales sistemas de anillo heteroarilo bicíclicos condensados, el punto de fijación puede estar en cualquiera de los anillos. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo es superior a 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En determinadas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 2. En determinadas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (como se numeran a partir de la posición de unión a la que se asigna prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridazinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de fijación es un piridilideno. Heteroarilo no abarca ni se solapa con arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, tal como se definen en el presente documento.

25 Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O), tales como N-óxidos de piridinilo.

30 En el término "heteroarilalquilo", heteroarilo y alquilo son como se definen en el presente documento, y el punto de fijación está en el grupo alquilo. Este término abarca, pero no se limita a, piridilmetilo, tiofenilmetilo y (pirrolil)1-etilo.

35 Por "heterocicloalquilo" se entiende un solo anillo no aromático, normalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono, además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. El anillo puede ser saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (como se numeran a partir de la posición de unión a la que se asigna prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan los grupos morfolinilo, incluidos 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados donde al oxígeno se asigna prioridad 1). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) u óxido (-O), tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

45 "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillo bicíclicos en los que un anillo no aromático, normalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono, además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, como así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, normalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y es no aromático.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, "modulación" se refiere a un cambio en la actividad quinasa como respuesta directa o indirecta a la presencia de compuestos de Fórmula 1, con respecto a la actividad de la quinasa en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento de la actividad o una disminución de la actividad, y puede deberse a la interacción directa del compuesto con la quinasa, o deberse a la interacción del compuesto con uno o más de otros factores que a su vez influyen en la actividad quinasa. Por ejemplo, la presencia del compuesto puede, por ejemplo, aumentar o disminuir la actividad quinasa uniéndose directamente a la quinasa, haciendo (directa o indirectamente) que otro factor aumente o disminuya la actividad quinasa, o aumentando o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de quinasa presente en la célula u organismo.

60 El término "sulfanilo" incluye los grupos: -S-(alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por lo tanto, sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo C₁-C₆.

65 El término "sulfino" incluye los grupos: -S(O)-(alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

El término "sulfonilo" incluye los grupos: -S(O₂)-(alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O₂)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicliloxi opcionalmente sustituido) y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

El término "sustituido", tal como se utiliza en el presente documento, significa que uno cualquiera o más de los hidrógenos en el grupo o átomo indicado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Están permitidas las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción y la posterior formulación como agente que tenga al menos utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando aparece (cicloalquil)alquilo como posible sustituyente, el punto de fijación de este sustituyente a la estructura central es en la porción alquilo.

Las expresiones alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituido", a menos que se definan expresamente de otro modo, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

-R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo), -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a, en el que R^a está seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

y R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están fijados, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -alquilo OC₁-C₄, alquilfenilo OC₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-OH, -haloalquilo OC₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)alquilo OC₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

La expresión "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en los que el grupo está fijado al precursor a través de la funcionalidad carbonilo y en los que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituido se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

-R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

en el que R^a está seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

y R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están fijados, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, arilo,

heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -alquilo OC₁-C₄, alquilfenilo OC₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-OH, -haloalquilo OC₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)alquilo OC₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

10 La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)) en la que "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

15 -R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

20 en el que R^a está seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 y R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están fijados, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -alquilo OC₁-C₄, alquilfenilo OC₁-C₄,

30 -alquilo C₁-C₄-OH, -haloalquilo OC₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, O-C(O)alquilo OC₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -haloalquilo C(O)alquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂,

35 -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄). En algunas formas de realización, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" u -O-(alquilo opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y residuos de éteres de glicol tales como polietilenglicol y -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, en el que x es un número entero de 2-20, tal como de

40 2-10, y por ejemplo, de 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi u -OCH₂(CH₂)_yOH, en el que y es un número entero de 1-10, tal como de 1-4.

La expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-OC(O)- en el que el grupo está fijado al precursor a través de la funcionalidad carbonilo y en el que sustituido se refiere a alquilo en el que uno o más (tal como hasta a 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

50 -R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

en el que R^a está seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

55 R^b está seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

y R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están fijados, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

60 en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -alquilo OC₁-C₄, alquilfenilo OC₁-C₄,

65 -alquilo C₁-C₄-OH, -haloalquilo OC₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)alquilo OC₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -haloalquilo C(O)alquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂,

C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

5 La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o -NR^dR^e en el que R^d está seleccionado de entre: hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo, y en el que R^e está seleccionado de entre: alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo
10 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituido se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

15 -R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

20 en el que R^a está seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 y R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están fijados, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o

30 más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -alquilo OC₁-C₄, alquilfenilo OC₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-OH, -haloalquilo OC₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)alquilo OC₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄); y en el que acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo son como se definen en el presente documento.

40 La expresión "amino sustituido" se refiere también a los N-óxidos de los grupos NHR^d y NR^dR^d cada uno como se ha descrito anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. El experto en la materia está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

45 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen, pero no se limitan a, los isómeros ópticos de los compuestos de Fórmula 1, racematos y otras mezclas de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula 1 incluyen las formas Z y E (o formas *cis* y *trans*) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. En esas situaciones, los diastereómeros o enantiómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos de Fórmula 1 existen en diversas formas tautómeras, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautómeras del compuesto.

55 Las entidades químicas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de Fórmula 1 y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en el presente documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas (incluidos polimorfos y clatratos) y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, las expresiones "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas y mezclas.

60 "Sales farmacéuticamente aceptables" incluye, pero no se limita a, sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato tal como acetato,

HOOC-(CH₂)_n-COOH en el que n es 0-4, y sales similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

5 Además, si el compuesto de Fórmula 1 se obtiene como una sal de adición de ácido, puede obtenerse la base libre basificando una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías de síntesis que pueden utilizarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

15 También se describen profármacos, por ejemplo, derivados de éster o amida de los compuestos de Fórmula 1. El término "profármacos" incluye cualquier compuesto que se convierte en los compuestos de Fórmula 1 cuando se administra a un paciente, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato y benzoato y derivados similares de grupos funcionales (tal como grupos alcohol o amina) en los compuestos de Fórmula 1.

20 El término "solvato" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un disolvente y un compuesto. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluidos monohidratos y hemihidratos.

El término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos.

25 La expresión "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominadas enlace iónico).

30 La expresión "agente activo" se utiliza para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En determinadas formas de realización, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico anticanceroso.

35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química de la presente invención se refiere a una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para tratar una enfermedad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para tratar una enfermedad o un trastorno sensible a la inhibición de quinasas. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración en sangre de la entidad química, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

40 Por "significativo" se entiende cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en un ensayo paramétrico convencional de significación estadística, tal como la t de Student, en la que $p < 0,05$.

45 "Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimentación. Los métodos de la invención pueden ser útiles tanto en el tratamiento de seres humanos como en aplicaciones veterinarias. En algunas formas de realización, el paciente es un mamífero, y en algunas formas de realización, el paciente es humano.

50 Por "quinasa angiogénica" se entiende una quinasa implicada en la angiogénesis e incluye, pero no se limita a, una quinasa seleccionada de entre EphB₄, VEGFR2 y PDGFRβ.

55 Por "quinasa oncogénica" se entiende una quinasa que tiene un papel directo en una vía de señalización celular que conduce a la transformación celular. Cuando se sobreexpresa o se expresa de forma aberrante, tales quinasas pueden tener actividad oncogénica. Las quinasas oncogénicas incluyen, pero no se limitan a, c-Kit.

"Tratamiento" o "tratar" se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, que incluye:

- 60 a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
 b) inhibir la enfermedad;
 c) retardar o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
 d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

65 "Enfermedades o trastornos sensibles a la modulación de quinasas" se refiere a estados patológicos que dependen, al menos en parte, de la actividad de una o más proteínas quinasas, por ejemplo, quinasas angiogénicas y/o quinasas oncogénicas. Las quinasas participan directamente o indirectamente en las vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, incluidas la proliferación, la diferenciación y la invasión celular. Las

enfermedades sensibles a la modulación de quinasas incluyen, pero no se limitan al crecimiento tumoral, la angiogénesis que favorece el crecimiento de tumores sólidos y las enfermedades caracterizadas por la vascularización local excesiva tales como la retinopatía diabética, la degeneración macular y la inflamación.

5 "Cambio en la angiogénesis" se refiere a un cambio en la red vascular o la calidad de la vasculatura. El cambio en la angiogénesis puede medirse mediante muchos parámetros y, por ejemplo, puede evaluarse por la aparición retardada de estructuras neovasculares, el desarrollo ralentizado de estructuras neovasculares, la disminución de la aparición de estructuras neovasculares, los cambios en la permeabilidad vascular, los cambios en el flujo sanguíneo, la disminución o ralentización de la gravedad de los efectos de las enfermedades dependientes de la angiogénesis, la detención del crecimiento angiogénico o la regresión del crecimiento angiogénico previo.

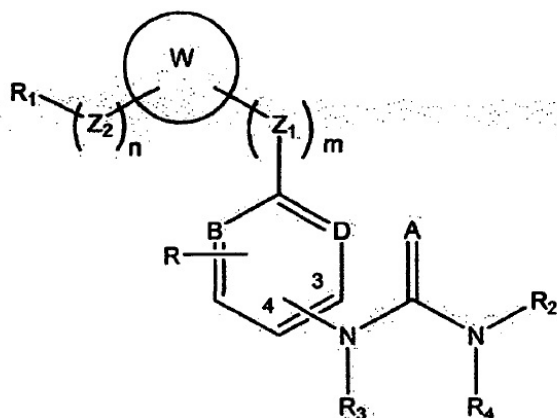
En el presente documento se proporciona al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 1

15

20

25

30



(Fórmula 1)

35

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, en la que

40

45

50

55

A está seleccionado de entre O y S;
 B y D están seleccionados de entre CH y N, siempre que al menos uno de B y D sea CH;
 R representa 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxilo, acilo opcionalmente sustituido, alcocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
 R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido;
 W es heteroarilo opcionalmente sustituido;
 Z₁ es -CR₅R₆-, en el que cada R₅ y R₆ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo;
 m está seleccionado de entre 0, 1 y 2;
 Z₂ es -CR₇R₈-, en el que cada R₇ y R₈ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo;
 n está seleccionado de entre 0, 1 y 2;
 R₂ es arilo opcionalmente sustituido; y
 cada uno de R₃ y R₄ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

60

En algunas formas de realización, R₁ está seleccionado de entre piridinilo, y

65

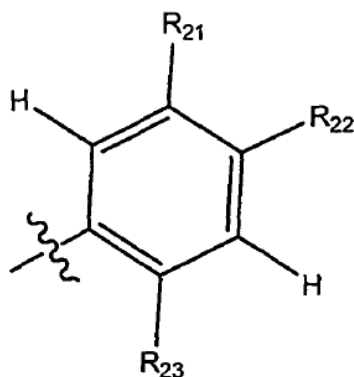
piridinilo sustituido seleccionado de entre piridinilos mono, di y trisustituidos en los que los sustituyentes en el piridinilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxilo, acilo opcionalmente sustituido, alcocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

- En algunas formas de realización, R₁ está seleccionado de entre piridin-4-ilo, y piridin-4-ilo sustituido seleccionado de entre piridin-4-ilos mono, di y trisustituídos y en el que los sustituyentes en el piridin-4-ilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- En algunas formas de realización, los sustituyentes en el piridin-4-ilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, carboxi, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilsulfanilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo.
- En algunas formas de realización, los sustituyentes en el piridin-4-ilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, ciano, halo, alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁-C₂ opcionalmente sustituido.
- En algunas formas de realización, R₁ es piridin-4-ilo.
- En algunas formas de realización, W está seleccionado de entre heteroarilo de 5 y 6 miembros en el que el anillo heteroarilo contiene al menos un nitrógeno y opcionalmente incluye uno, dos o tres heteroátomos adicionales, seleccionados de entre N, O y S en el anillo.
- En algunas formas de realización, W está seleccionado de entre piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, furanilo, piridizinilo, triazolilo y pirrolilo. En algunas formas de realización, W es 1H-imidazol-1,2-diilo.
- En algunas formas de realización, m es 1 y al menos uno de R₅ y R₆ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R₅ y R₆ son hidrógeno.
- En algunas formas de realización, m es 0.
- En algunas formas de realización, n es 1 y al menos uno de R₇ y R₈ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R₇ y R₈ son hidrógeno.
- En algunas formas de realización, n es 0.
- En algunas formas de realización, R₂ está seleccionado de entre fenilo, y fenilo sustituido seleccionado de entre fenilos mono, di y trisustituídos en los que los sustituyentes en el fenilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- En algunas formas de realización, los sustituyentes en el fenilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, carboxi, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido, alquilsulfanilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo.
- En algunas formas de realización, los sustituyentes en el fenilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, ciano, halo, alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, fenoxi y alcoxi C₁-C₂ opcionalmente sustituido.
- En algunas formas de realización, los sustituyentes en el fenilo sustituido están seleccionados independientemente de entre halo, metilo, metoxi, etoxi y trifluorometilo.
- En algunas formas de realización, R₂ es

5

10

15



20

en la que

R₂₁ está seleccionado de entre hidrógeno, halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido;
 R₂₂ está seleccionado de entre hidrógeno, halo, alcoxi inferior y alquilo inferior; y
 R₂₃ está seleccionado de entre hidrógeno, alquilo inferior, fenoxi opcionalmente sustituido, alcoxi inferior y halo.

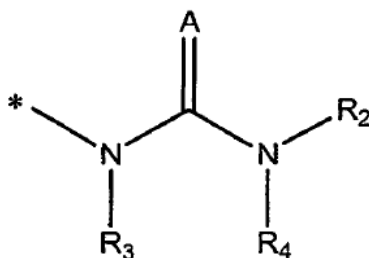
25

En algunas formas de realización, R₂₁ está seleccionado de entre hidrógeno, halo, metilo y trifluorometilo.
 En algunas formas de realización, R₂₂ está seleccionado de entre hidrógeno, halo, metoxi y metilo.
 En algunas formas de realización, R₂₃ está seleccionado de entre hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi y halo.
 En algunas formas de realización, cada uno de R₃ y R₄ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y metilo.

30

En algunas formas de realización, R₃ y R₄ son hidrógeno.
 En algunas formas de realización, el grupo que tiene la estructura:

35



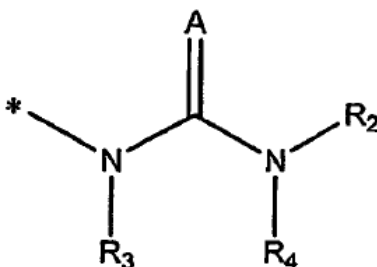
40

45

está unido a la posición 3 del anillo. En algunas formas de realización, ese grupo está unido a la posición 3 del anillo y A es O.

En algunas formas de realización, el grupo que tiene la estructura:

50



55

60

está unido a la posición 4 del anillo. En algunas formas de realización, ese grupo está unido a la posición 4 del anillo y A es O.

En el presente documento se proporciona al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 2

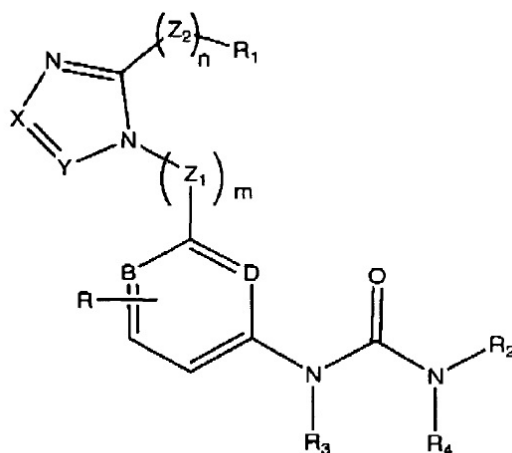
65

5

10

15

20



(Fórmula 2)

25

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, en la que R_1 , Z_2 , n , Z_1 , m , B , D , R , R_2 , R_3 y R_4 son como se describe para los compuestos de Fórmula 1 y en la que X e Y están seleccionados independientemente de entre CH y N .

En algunas formas de realización, X e Y son CH .

En algunas formas de realización, X e Y son N .

En el presente documento se proporciona al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 3

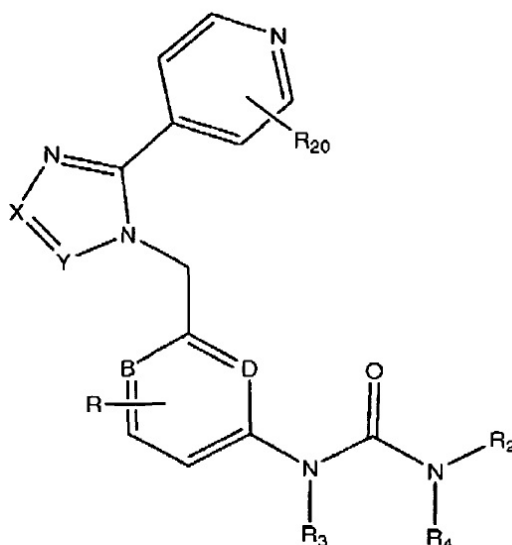
30

35

40

45

50



(Fórmula 3)

55

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, en la que B , D , R , R_2 , R_3 y R_4 son como se describen para los compuestos de Fórmula 1, en la que X e Y son como se describen para los compuestos de Fórmula 2, y en la que

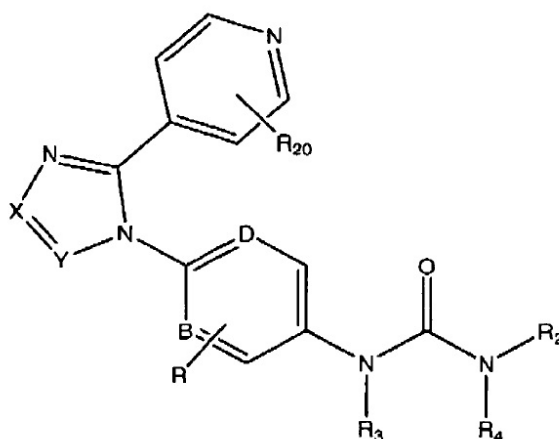
60

R_{20} representa 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxilo, acilo opcionalmente sustituido, alcocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, sulfonilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

65

En algunas formas de realización, R_{20} es amino opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R_{20} es amino.

En el presente documento se proporciona al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 4



(Fórmula 4)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, en la que B, D, R, R₂, R₃ y R₄ son como se describen para los compuestos de Fórmula 1, en la que X e Y son como se describen para los compuestos de Fórmula 2, y en la que R₂₀ es como se describe para los compuestos de Fórmula 3.

En determinadas formas de realización, el compuesto de Fórmula 1 está seleccionado de entre

- 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-tiourea;
 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(5-piridin-4-il-tetrazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-fenoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1-piridin-4-il-1H-imidazol-2-carbonil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metil-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-[5-Bromo-2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-[1-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-etil]-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 Metilamida del ácido 4-((1-[3-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil]-1H-imidazol-2-il)-piridina-2-carboxílico;

- 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 5 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-[2-Cloro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-((4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 10 1-((2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2,4-Dimetil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 15 1-((5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metoxi-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-metoxi-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-[2-Fluoro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-fluoro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 20 1-((4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea:
 1-(2-Metoxi-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 25 1-((2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-3-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 30 1-((4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-((5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 35 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[6-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[6-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-urea;
 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-2-trifluorometil-fenil]-urea;
 1-[2-Fluoro-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 40 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-((2-Nitro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Amino-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-[2-Ciano-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 45 Metilamida del ácido 4-((1-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-metil-fenil}-1H-imidazol-2-il)-piridina-2-carboxílico;
 1-[2-Aminometil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-N-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-benzamida;
 1-{5-[2-(2-Amino-piridin-4-il)-imidazol-1-il]-2-metil-fenil}-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-{3-[2-(2-Amino-piridin-4-il)-imidazol-1-ilmetil]-fenil}-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 50 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea; y
 1-((3-Metilsulfanil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;

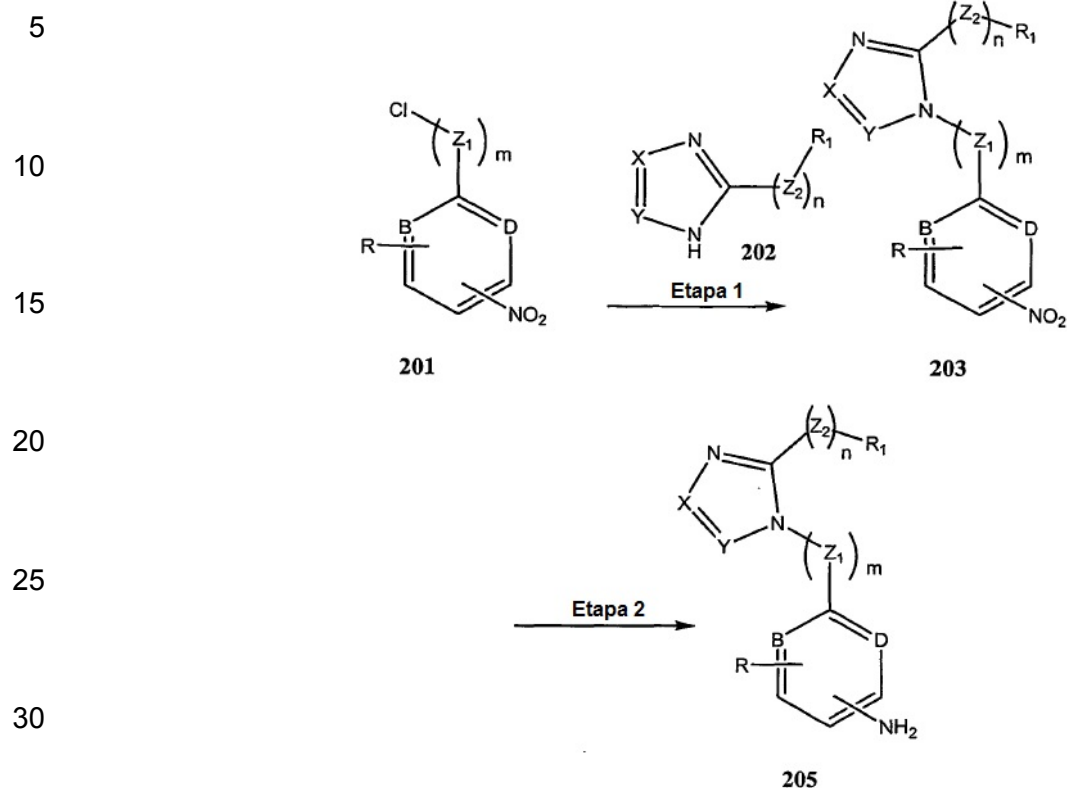
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos.

- 55 Los métodos para obtener los nuevos compuestos descritos en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en el esquema de reacción y el ejemplo siguientes, y en las referencias citadas en el presente documento.

60

65

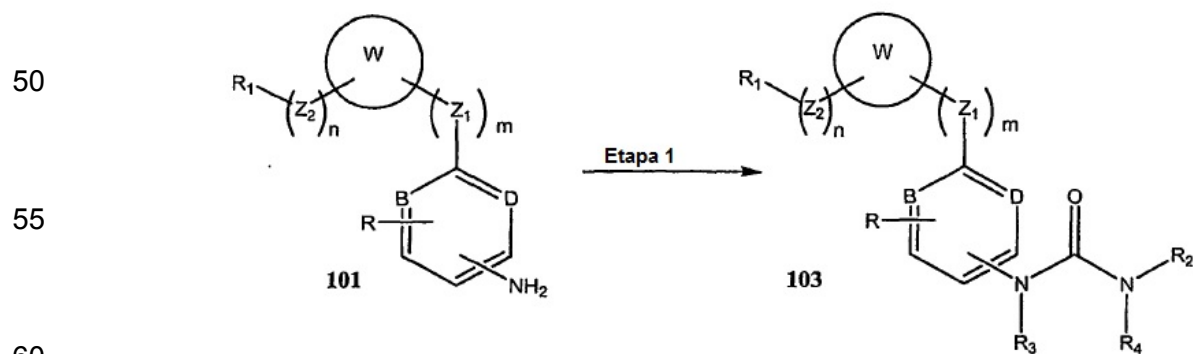
Esquema de Reacción 1



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, se añade a un compuesto de Fórmula 202 un disolvente inerte tal como DMF, una base tal como carbonato sódico y un exceso (tal como aproximadamente 1,5 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 201. Se calienta la mezcla a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 203, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, se añade a un compuesto de Fórmula 203 un disolvente prótico polar, tal como etanol y paladio sobre carbón al 10% u otro catalizador de hidrogenación en atmósfera de argón. La atmósfera se purga con H₂ en un aparato de hidrogenación de tipo agitador Parr, y se agita la mezcla durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 50 psi de H₂. El producto, un compuesto de Fórmula 205, se aísla y opcionalmente se purifica.

Esquema de Reacción 2



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 1, un compuesto de Fórmula 101 se disuelve en un disolvente inerte (tal como diclorometano, DMF, o una mezcla de los mismos) al que se añade aproximadamente un equivalente de un compuesto de fórmula R₂-NCO. El producto, un compuesto de Fórmula 103, se aísla y opcionalmente se purifica.

En algunas formas de realización, las entidades químicas descritas en el presente documento se administran como composición o formulación farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 1 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre transportadores, adyuvantes y excipientes.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser de pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración al paciente que se está tratado. El vehículo puede ser inerte o puede poseer ventajas farmacéuticas. La cantidad de vehículo empleado conjuntamente con la entidad química es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria de la entidad química.

Los transportadores farmacéuticamente aceptables ejemplares o componentes de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato cálcico; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; soluciones tampón de fosfato; emulsionantes, tales como los TWEEN; humectantes, tales lauril sulfato sódico; colorantes; saporíferos; agentes para formación de comprimidos; estabilizadores; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones de tampón fosfato.

Pueden incluirse en una composición farmacéutica agentes activos opcionales, que no interfieran sustancialmente con la actividad de la entidad química de la presente invención.

Se mezcla una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 1 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable. En los casos en los que la entidad química presente una solubilidad insuficiente, pueden utilizarse métodos para solubilizar los compuestos. Los expertos en esta materia conocen tales métodos, e incluyen, pero no se limitan al uso de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso.

Tras la mezcla o adición de la entidad química descrita en el presente documento, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluidos el modo de administración pretendido y la solubilidad de la entidad química en el vehículo seleccionado. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente.

Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, por inyección intramuscular, por inhalación o pulverización, por vía sublingual, transdérmica, a través de la administración bucal, por vía rectal, como una solución oftálmica o por otros medios, en formulaciones de dosificación unitaria.

Las formulaciones de dosificación adecuadas para el uso oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como edulcorantes, saporíferos, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar y a la vista. En algunas formas de realización, las formulaciones orales contienen del 0,1% al 99% de al menos una entidad química descrita en el presente documento. En algunas formas de realización, las formulaciones orales contienen al menos un 5% (% en peso) de al menos una entidad química descrita en el presente documento. Algunas formas de realización contienen del 25% al 50% o del 5% al 75% de al menos una entidad química descrita en el presente documento.

Las composiciones administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes, y similares. Los transportadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica. Las formulaciones orales pueden contener conservantes, saporíferos, edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, enmascaradores del sabor y colorantes.

Los componentes típicos de los transportadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente.

Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden incorporarse en preparaciones líquidas

orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que comprenden estas entidades químicas pueden presentarse como producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas), emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica), vehículos no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico).

Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato sódico; los humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato sódico.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo o los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes están seleccionados de entre agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; dispersantes o humectantes; fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina, y productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, y productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como sustituto de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sustituto de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o p-hidroxibenzoato de n-propilo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y saporíferos para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de suspensión y dispersantes o humectantes adecuados quedan ejemplificados por los ya mencionados anteriormente.

Los comprimidos comprenden por lo general adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Pueden utilizarse deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Pueden añadirse colorantes, tales como los colorantes FD & C, para el aspecto. Los edulcorantes y saporíferos, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta, y sabores de frutas, pueden ser adyuvantes útiles para los comprimidos masticables. Las cápsulas (incluidas las formulaciones de liberación controlada y de liberación sostenida) comprenden por lo general uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de los componentes transportadores depende con frecuencia de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad en almacenamiento.

Tales composiciones también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, por lo general con recubrimientos dependientes del tiempo o del pH, de manera que la entidad química se libere en el tracto gastrointestinal en la proximidad de la aplicación tópica deseada, o en diversos momentos para prolongar la acción deseada. Tales formas de dosificación incluyen por lo general, pero no se limitan a, uno o más de acetofalato de celulosa, acetofalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o

como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes de suspensión y dispersantes o humectantes adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un vehículo no tóxico por vía parenteral aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, como medio disolvente o de suspensión se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles. Puede emplearse para este fin cualquier aceite no volátil suave, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

15 Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intratecal o técnicas de infusión. Las entidades químicas descritas en el presente documento, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizados, pueden suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento. En muchas composiciones para la administración parenteral el transportador comprende al menos un 90% en peso de la composición total. En algunas formas de realización, el transportador para la administración parenteral está seleccionado de entre propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

25 Las entidades químicas descritas en el presente documento también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

30 Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden formularse para la aplicación local o tópica, tal como para la aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para la aplicación en el ojo. Las composiciones tópicas pueden encontrarse en cualquier forma incluidas, por ejemplo, soluciones, cremas, ungüentos, geles, lociones, leches, limpiadores, cremas hidratantes, aerosoles, parches cutáneos, y similares.

35 Tales soluciones pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH de 2 a 12, tal como de 5 a 7, con sales apropiadas. Las entidades químicas descritas en el presente documento también pueden formularse para la administración transdérmica en forma de parche transdérmico.

40 Las composiciones tópicas que comprenden al menos una entidad química descrita en el presente documento pueden mezclarse con diversos materiales transportadores bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites con vitaminas A y E, aceite mineral, propilenglicol, PPG-2 miristil propionato, y similares.

45 Otros materiales adecuados para su uso en los transportadores tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Los ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que pueden utilizarse por separado o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

50 Los emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monorrucinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano, butano, isobutano, dimetil éter, dióxido de carbono y óxido nítrico; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, isopropanol, aceite de ricino, éter monoetílico de etilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato sódico, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y polvos, tales como tiza, talco, tierra de batán, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato sódico, esmectitas de tetra-alkil-amonio, esmectitas de trialquil-aril-amonio, silicato de magnesio y aluminio modificado químicamente, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice pirógena, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódico y monoestearato de etilenglicol.

65 Las entidades químicas descritas en el presente documento también pueden administrarse por vía tópica en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas

unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Otras composiciones útiles para lograr la liberación sistémica de la entidad química incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Tales composiciones comprenden por lo general una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y saporíferos descritos anteriormente.

10 Las composiciones para inhalación pueden proporcionarse por lo general en forma de solución, suspensión o emulsión que puede administrarse como polvo seco o en forma de aerosol utilizando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

15 Las composiciones de la presente invención pueden también comprender opcionalmente un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad puede seleccionarse de entre una gran variedad de moléculas que actúan de formas diferentes para potenciar o ser independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descritas en el presente documento. Las clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración en la piel y potenciadores de la absorción.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener agentes activos adicionales que pueden seleccionarse de entre una gran variedad de moléculas, que pueden actuar de diferentes maneras para potenciar los efectos terapéuticos de al menos una entidad química descrita en el presente documento. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, se emplean por lo general en las composiciones de la invención a un nivel que va desde un 0,01% a un 15%. Algunas formas de realización contienen de un 0,1% a un 25 10% en peso de la composición. Otras formas de realización contienen de un 0,5% a un 5% en peso de la composición.

30 La invención puede incluir formulaciones farmacéuticas envasadas. Tales formulaciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 1 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, en un recipiente, e instrucciones para utilizar la composición para tratar a un mamífero (por lo general un paciente humano). En algunas formas de realización, las instrucciones son para utilizar la composición farmacéutica para tratar a un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de quinasas. La invención incluye proporcionar información sobre la prescripción; por ejemplo, a un paciente o asistente sanitario, o como etiqueta en 35 una formulación farmacéutica envasada. La información sobre la prescripción puede incluir, por ejemplo, información sobre la eficacia, la dosificación y administración, las contraindicaciones y reacciones adversas relacionadas con la formulación farmacéutica.

40 En todo lo anterior, las entidades químicas pueden administrarse en solitario, como mezclas o en combinación con otros agentes activos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos sensibles a la modulación de quinasas.

45 En determinadas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento son moduladores de proteínas quinasas. En determinadas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de proteínas quinasas. En determinadas formas de realización, los compuestos inhiben al menos una quinasa seleccionada de entre las quinasas EphB₄, Tie2, c-Kit y VEGFR2. En determinadas 50 formas de realización, los compuestos inhiben más de una quinasa seleccionada de entre las quinasas EphB₄, Tie2, c-Kit y VEGFR2.

Por consiguiente, la descripción incluye un método para tratar a un paciente, tal como un paciente humano, que tiene una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de quinasas, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento.

55 Se describe un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de quinasas, particularmente la modulación de VEGFR2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula 1.

60 También se proporciona el uso de al menos una entidad química descrita en el presente documento para fabricar un medicamento para tratar a un paciente que tiene una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de quinasas, particularmente la modulación de VEGFR2. También se proporciona el uso de al menos una entidad química descrita en el presente documento para fabricar un medicamento para tratar a un paciente con angiogénesis.

65 En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula 1 inhiben al menos una quinasa seleccionada de entre EphB₄, Tie2, c-Kit y VEGFR2 y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y

trastornos sensibles a la modulación de al menos una de tales quinasas. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno se caracteriza por la angiogénesis que favorece el crecimiento de tumores sólidos o la vascularización local desregulada.

5 Los métodos de tratamiento también incluyen la modulación de la actividad quinasa, inhibiendo la unión a ATP o la hidrólisis por una quinasa o por algún otro mecanismo, *in vivo*, en un paciente que padece una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de quinasas, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para inhibir la actividad quinasa *in vitro*.

10 En algunas formas de realización, la afección sensible a la modulación de quinasas es el cáncer o una enfermedad o un trastorno caracterizado por un cambio en la angiogénesis.

15 La descripción incluye un método para tratar a un paciente que tiene cáncer o una enfermedad o un trastorno caracterizado por un cambio en la angiogénesis, administrando al menos una entidad química descrita en el presente documento. La descripción proporciona métodos de tratamiento en los que la entidad química es el único agente activo proporcionado a un paciente y también incluye métodos de tratamiento en los que se proporciona a un paciente al menos una entidad química descrita en el presente documento en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

20 Determinados compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar a un paciente que padece una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de quinasas.

25 En determinadas formas de realización, las afecciones, enfermedades y/o trastornos que se ven influidos al utilizar al menos una entidad química descrita en el presente documento y las composiciones que comprenden tales entidades químicas incluyen, pero no se limitan a, la psoriasis, la angiogénesis, el cáncer (por ejemplo, la leucemia mielógena crónica, los tumores del estroma gastrointestinal, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de ovario recurrente, el cáncer de próstata tal como el cáncer de próstata resistente a hormonas, el cáncer de riñón, el cáncer de cabeza y cuello o el cáncer colorrectal), la inmunorregulación (rechazo de injerto), la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes (por ejemplo la resistencia a la insulina o la retinopatía diabética), el choque séptico.

30 En determinadas formas de realización, las afecciones, enfermedades y/o trastornos que se ven influidos al utilizar al menos una entidad química descrita en el presente documento y las composiciones que comprenden tales entidades químicas son trastornos y afecciones reproductivas femeninas. En determinadas formas de realización, los trastornos y las afecciones reproductivas femeninas están seleccionados de entre endometriosis, carcinoma de endometrio, trastornos hemorrágicos ginecológicos, ciclos menstruales irregulares, ovulación, síndrome premenstrual (SPM) y disfunción de la menopausia.

35 Debido a que las quinasas juegan un papel activo en la angiogénesis, determinados compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para modular la angiogénesis. La angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes, juega un papel crucial en muchas situaciones patológicas, incluido el cáncer, la inflamación crónica, la retinopatía diabética y la degeneración macular. La angiogénesis es regulada por múltiples vías de señalización celular, incluidas las vías controladas por las quinasas celulares. Por lo tanto, el bloqueo de la angiogénesis, a través de la modulación de las quinasas celulares, puede representar un enfoque eficaz para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. Por lo tanto, los métodos de tratamiento incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para tratar estas enfermedades o trastornos, por ejemplo, para disminuir los síntomas o retardar la evolución de estas enfermedades o trastornos, inhibiendo la velocidad de angiogénesis en un tejido.

40 La descripción incluye adicionalmente métodos para el tratamiento farmacológico combinado, en los que se proporciona a un paciente al menos una entidad química descrita en el presente documento junto con uno o más de otros agentes activos. Por lo tanto, en una forma de realización, la descripción proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para tratar el cáncer. Por ejemplo el segundo agente puede ser un agente antitumoral. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser antes de, concomitante con o después del tratamiento con al menos una entidad química descrita en el presente documento.

45 En determinadas formas de realización, al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 1, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, se combina con al menos un segundo agente activo en una forma de dosificación unitaria. También pueden utilizarse agentes antitumorales radioterapéuticos en solitario o en combinación con agentes quimioterapéuticos. Pueden utilizarse tratamientos antitumorales adecuados en combinación con al menos una entidad química descrita en el presente documento. Los ejemplos de tratamientos antitumorales incluyen, en general, agentes estabilizadores de microtúbulos (tales como paclitaxel (también conocido como Taxol), docetaxel (también conocido como Taxotere), epotilona A, epotilona B, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B o sus derivados); agentes disruptores de

microtúbulos; agentes alquilantes, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino; modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos.

5 Los ejemplos de clases de agentes terapéuticos antitumorales incluyen, por ejemplo, la familia de fármacos de antraciclina, los fármacos vinca, las mitomicinas, las bleomicinas, los nucleósidos citotóxicos, los taxanos, las epotilonas, discodermolida, la familia de fármacos de pteridina, diinenos y las podofilotoxinas. Los miembros particularmente útiles de esas clases incluyen, por ejemplo, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro-metotrexato, mitomicina C, porfiromicina, herceptina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptapurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, tales como etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos útiles incluyen estramustina, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, bleomicina, tamoxifeno, ifosamida, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecan, ara-C, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas.

20 En determinadas formas de realización, puede administrarse al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 1, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, en combinación con un antiinflamatorio. Los antiinflamatorios incluyen los AINE, inhibidores de enzimas ciclooxigenasa específicos de COX-2 y no específicos, compuestos que contienen oro, corticoides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato. Los ejemplos de AINE incluyen ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxiclороquina. Los ejemplos de AINE también incluyen los inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con una CI_{50} que es al menos 50 veces menor que la CI_{50} para COX-1), tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib. En determinadas formas de realización, el antiinflamatorio puede ser un salicilato. Los salicilatos incluyen ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico, y salicilatos de colina y magnesio. El antiinflamatorio también puede ser un corticoide. Por ejemplo, el corticoide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona. En determinadas formas de realización, el antiinflamatorio puede ser un compuesto que contiene oro tal como oro, tiomalato sódico o auranofina. En determinadas formas de realización, el antiinflamatorio puede ser un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida. Determinadas formas de realización de la presente descripción incluyen combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio puede ser un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa, y combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

40 Los niveles de dosificación del orden comprendido entre 0,1 mg y 140 mg por kilogramo, tal como de 1 mg a 50 mg por kilogramo, de peso corporal al día pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas (de 0,5 mg a 7 g por paciente al día). La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración concreto. Las formas de dosificación unitaria contendrán generalmente de 1 mg a 500 mg de un principio activo.

50 La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto utilizado y de la enfermedad concreta tratada. En determinadas formas de realización, se utiliza una posología de 4 veces al día o menos. En determinadas formas de realización, se utiliza una posología de 1 ó 2 veces al día.

55 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de diversos factores incluidos la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta en el paciente sometido a tratamiento.

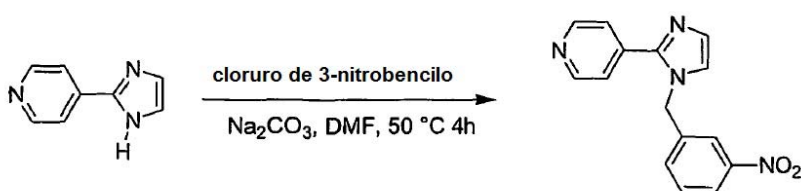
EJEMPLOS

60 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos. En los ejemplos que se presentan más adelante, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

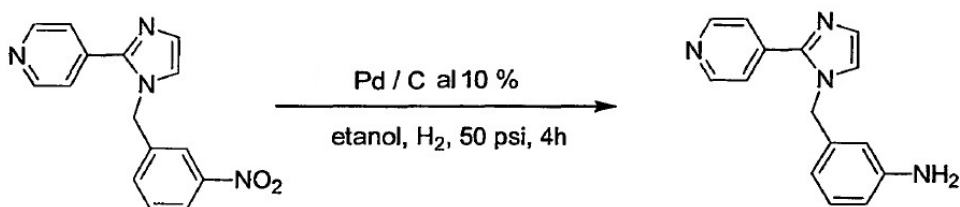
65 DME = éter dimetílico
 DMEM = Medio de Eagle modificado de Dulbecco
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido

| | |
|-------|---|
| g | = gramo |
| h | = horas |
| mg | = miligramo |
| min | = minutos |
| 5 ml | = mililitro |
| mmol | = milimoles |
| mM | = milimolar |
| ng | = nanogramos |
| nm | = nanómetro |
| 10 nM | = nanomolar |
| PBS | = solución salina tamponada con fosfato |
| μl | = microlitro |
| μM | = micromolar |

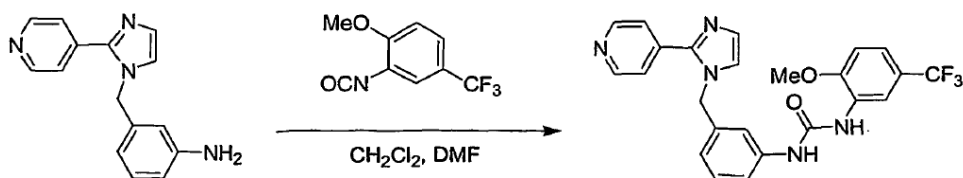
15 EJEMPLO 1



25 **4-[1-(3-nitro-bencil)-1H-imidazol-2-il]-piridina:** se añade DMF (20 ml) a 4-(1H-imidazol-2-il)-piridina (930 mg, 6,4 mmol), carbonato sódico (1,92 g, 20 mmol) y cloruro de 3-nitrobencilo (1,71 g, 10 mmol) y se calienta la mezcla a 50°C durante 4 h. Se añade agua (100 ml) y se extrae la mezcla correspondiente con EtOAc (100 ml), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra la solución bruta a presión reducida. Se disuelve la parte orgánica en DCM y se filtra a través de un tapón de sílice, eluyendo primero con DCM, y a continuación lavando con MeOH al 20%:DCM al 80% para proporcionar 4-[1-(3-nitro-bencil)-1H-imidazol-2-il]-piridina en forma de sólido de color blanquecino.

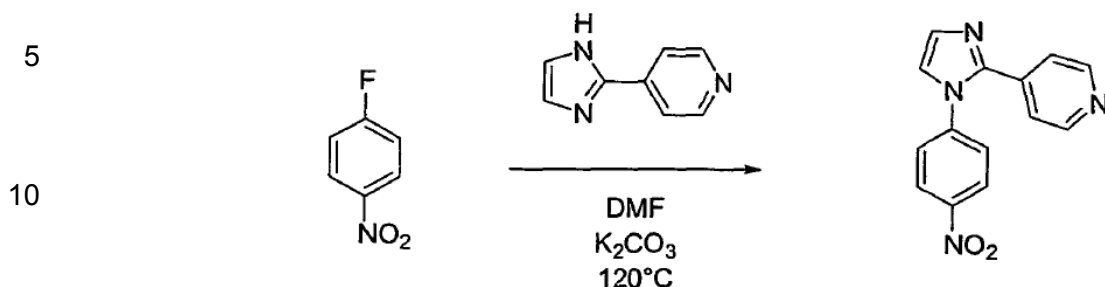


45 **3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenilamina:** Se añade etanol (20 ml) a 4-[1-(3-nitro-bencil)-1H-imidazol-2-il]-piridina (730 mg, 2,6 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (100 mg) en atmósfera de argón. La atmósfera se purga 3 veces con H₂ en un aparato de hidrogenación de tipo agitador Parr, y se agita la mezcla durante 4 h a 50 psi de H₂. Se filtra la mezcla a través de celite y se lava el lecho del filtro con DCM y MeOH (1:1). La solución se concentra a presión reducida para proporcionar 3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenilamina en forma de sólido de color blanquecino.



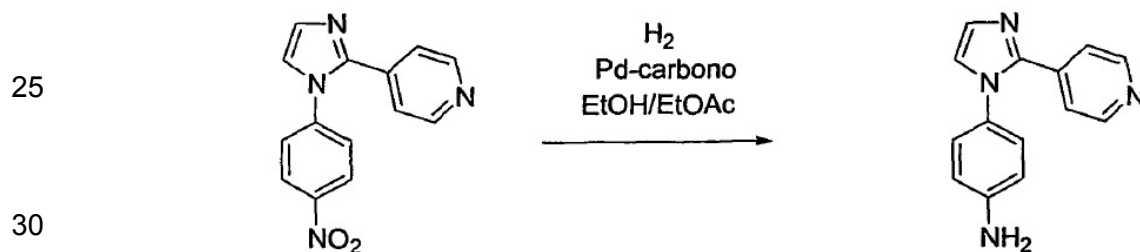
60 **1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea:** A una solución de 3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenilamina (50 mg, 0,2 mmol) en DCM (4,0 ml) y DMF (1,0 ml) se añade 2-isocianato-1-metoxi-4-trifluorometil-benceno (43 mg, 0,2 mmol) y se deja reaccionar durante toda la noche. Se concentra el producto bruto resultante a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH) para producir 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea en forma de sólido blanco.

EJEMPLO 2



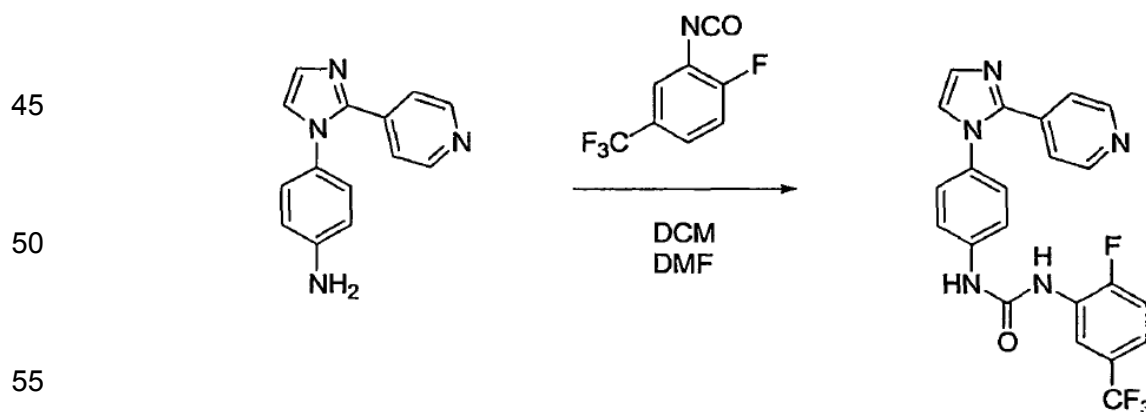
15 **4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina:** se disuelve 1-fluoro-4-nitrobenzono (80,2 g, 0,57 mmol) en DMF (550 ml) y a esa solución se añade K₂CO₃ (157,0 g, 1,14 mmol). A esa solución se añade 4-(1H-imidazol-2-il)-piridina (55,0 g, 0,38 mmol) y se calienta la reacción a 100°C durante 18 h. A continuación, se enfría la solución a TA y, a continuación, se añaden EtOAc (1,5 l) y agua (2,0 l) y se filtra a vacío la suspensión. A continuación, se purifica el sólido resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc) para proporcionar 4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina en forma de sólido de color marrón.

20



35 **4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenilamina:** A una solución de 4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina (6,16 g, 23,0 mmol) en EtOH (75,0 ml) y HCl 2N (7,0 ml) se añade polvo de hierro (malla 325, 17,40 g, 312 mmol) y se calienta a reflujo durante 1 h. A continuación, se enfría la solución a TA y se añade Na₂CO₃ (4,87 g, 56,0 mmol) y se filtra la suspensión resultante a través de un lecho de Celite (521). A continuación, se lava la torta de filtración con EtOH (100 ml) y se concentra el filtrado a presión reducida hasta un sólido de color marrón. A continuación, se purifica la muestra bruta mediante cromatografía en columna (MeOH al 5%:DCM al 95%) para proporcionar 4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenilamina en forma de sólido de color canela.

40



60 **1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea:** A una solución de 4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenilamina (100 mg, 0,424 mmol) en DCM (4,0 ml) y DMF (1,0 ml) se añade 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno (91 mg, 0,445 mmol, 1,05 equiv.) y se deja en agitación durante 2 h a TA. A continuación, se elimina todo el disolvente a presión reducida y se purifica el sólido resultante mediante cromatografía en columna (MeOH al 5%:DCM al 95%) para proporcionar 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea en forma de sólido de color blanquecino.

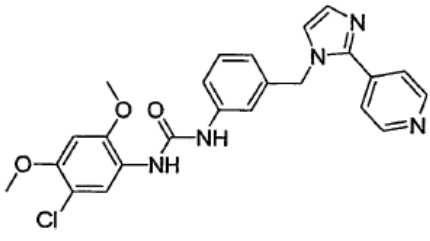
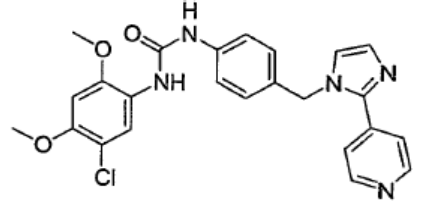
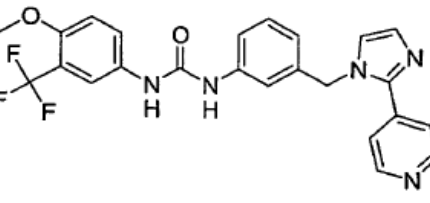
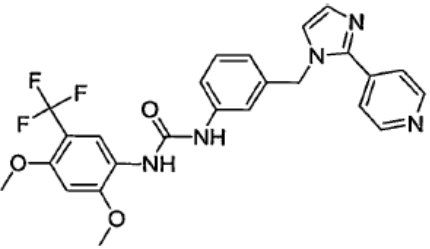
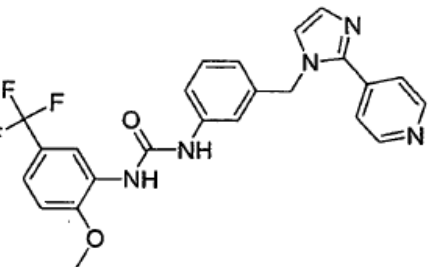
65

EJEMPLO 3

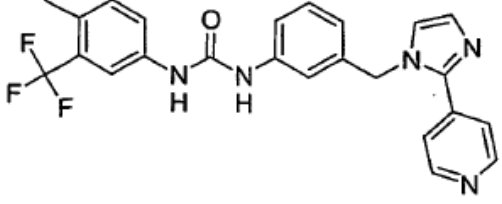
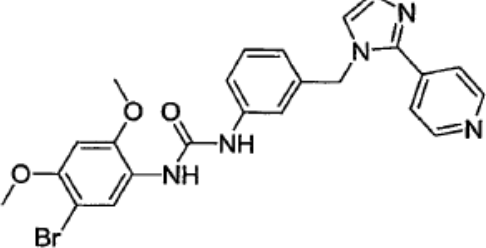
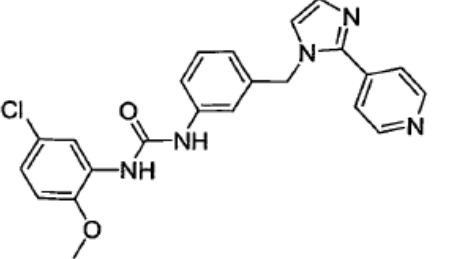
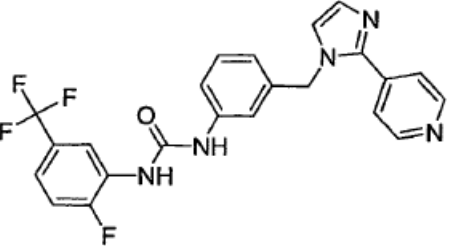
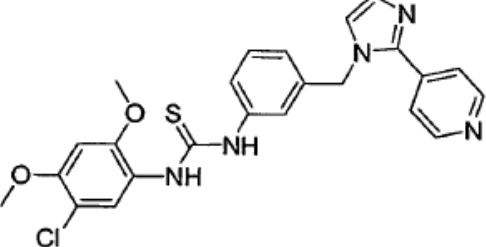
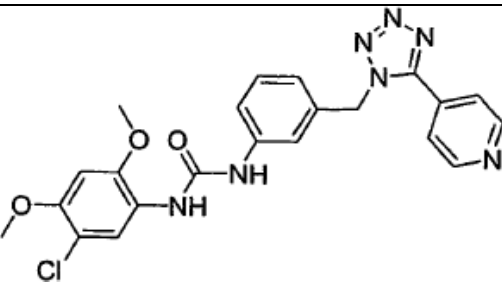
Se prepararon los siguientes compuestos utilizando procedimientos similares a los descritos anteriormente. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán cuándo deben modificarse los materiales de partida o las condiciones de reacción para obtener el compuesto deseado.

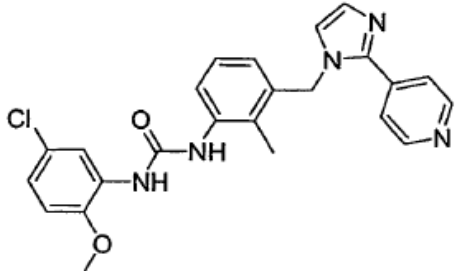
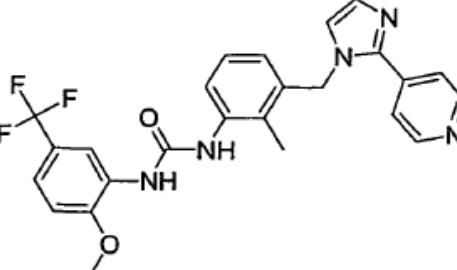
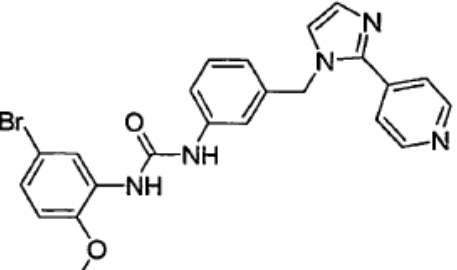
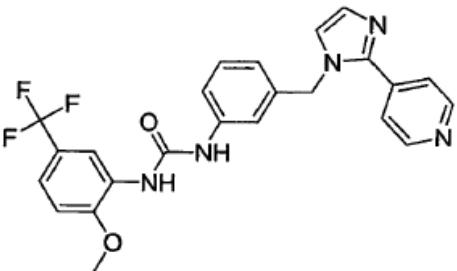
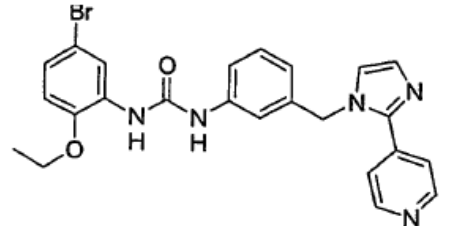
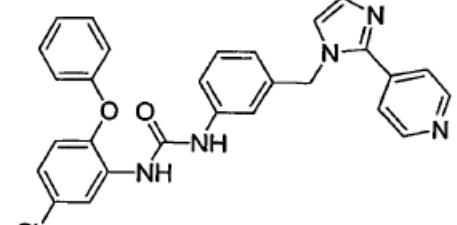
5 Los datos de MS presentados en este ejemplo se obtuvieron de la siguiente manera:

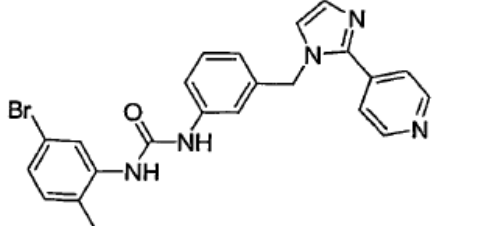
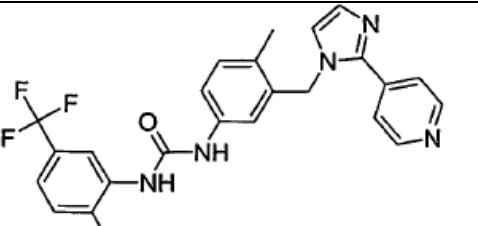
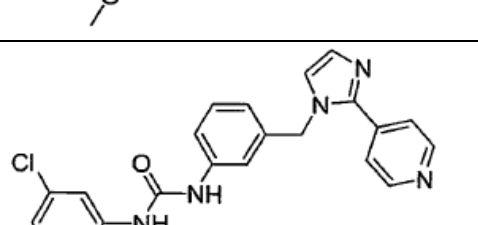
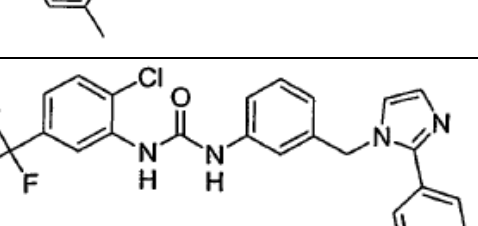
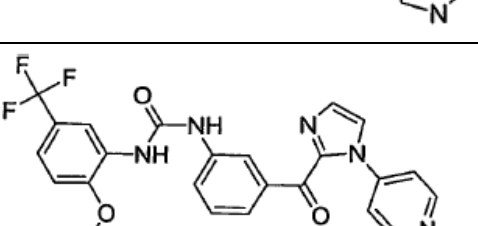
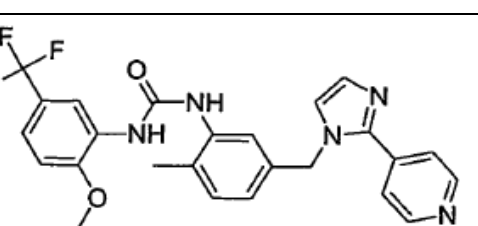
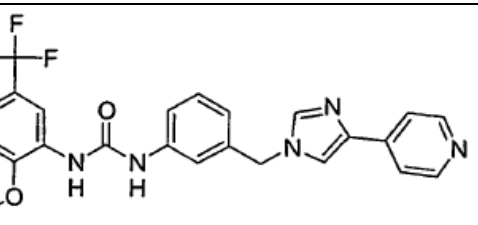
10 Condiciones de MS: La electronebulización-MS se realiza en un MICROMASS LCT equipado con una fuente LockSpray para mediciones de masa precisas. Los espectros se adquieren en modo de iones positivos de 100 Da-1.000 Da a una velocidad de adquisición de 1 espectro/0,9 s con un intervalo entre exploraciones (*interscan delay*) de 0,1 s. El instrumento se ajusta para una resolución de 5.000 (FWHM). Cada quinta exploración se toma de la posición de referencia de la fuente de Lockspray. Se utiliza leucina-enkefalina (556.2771 [M+H]⁺) como referencia o compuesto de masa conocida (*lock mass*).

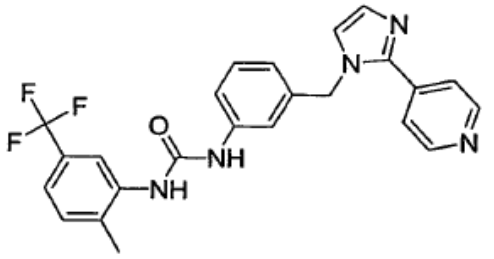
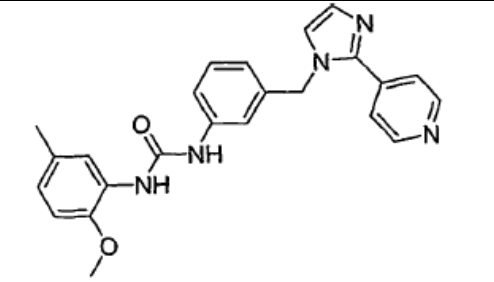
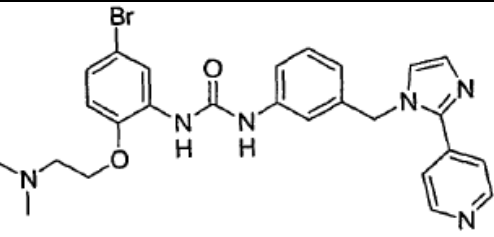
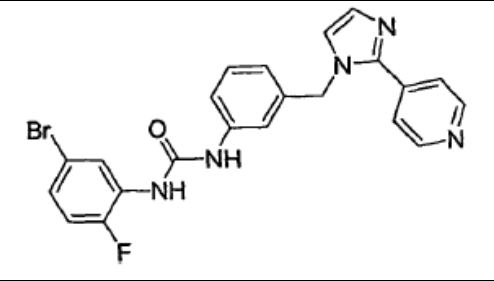
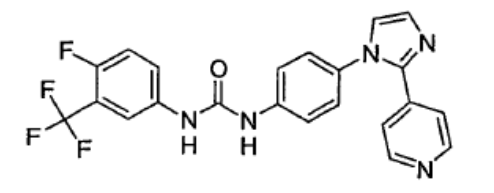
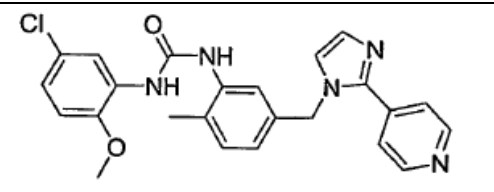
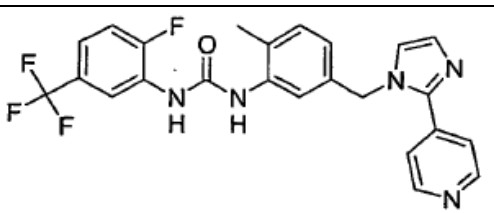
| 15 | Estructura | Nombre MF MW MS m/z | [M+H] |
|----|---|--|--------|
| 20 |  | 1-(5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₂ ClN ₅ O ₃ 463,14 | 464,33 |
| 25 |  | 1-(5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₂ ClN ₅ O ₃ 463,14 | 464,13 |
| 30 |  | 1-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazo]-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ 467,16 | 468,43 |
| 35 |  | 1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃ 497,17 | 498,38 |
| 40 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ 467,16 | 468,36 |
| 45 | | | |
| 50 | | | |
| 55 | | | |
| 60 | | | |

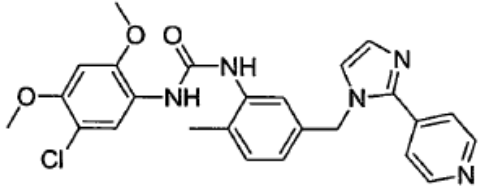
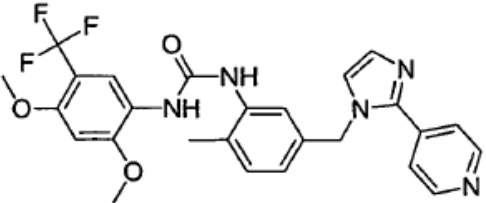
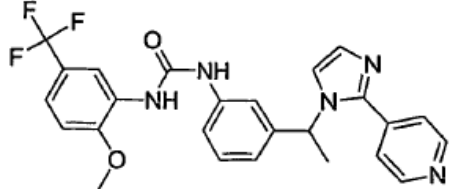
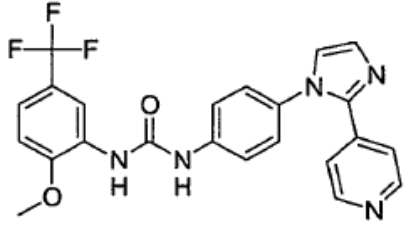
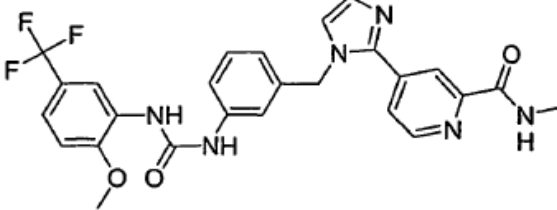
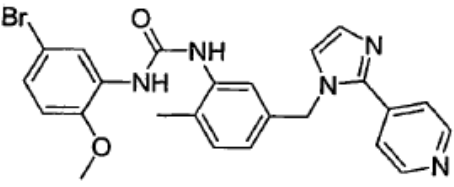
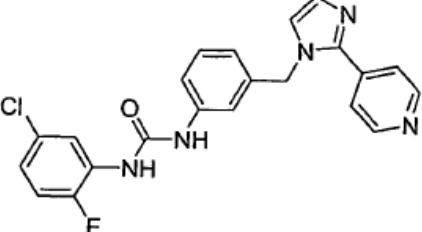
65

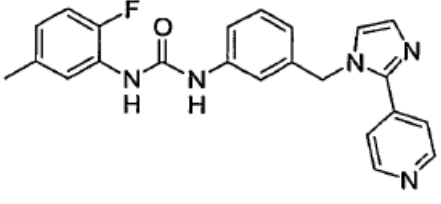
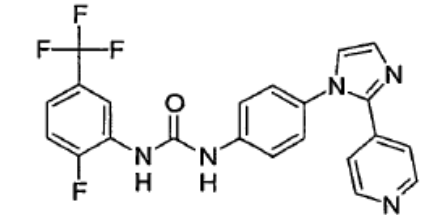
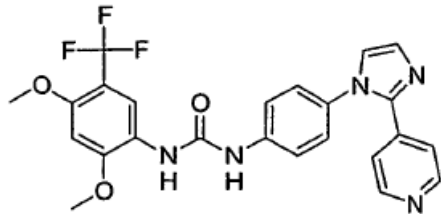
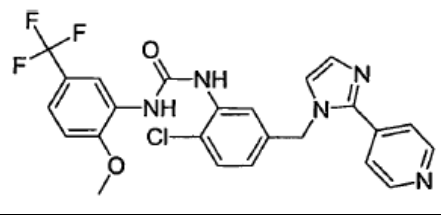
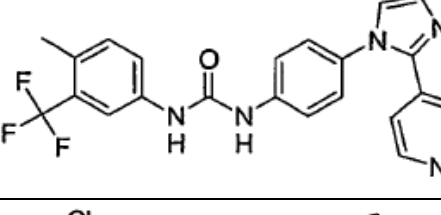
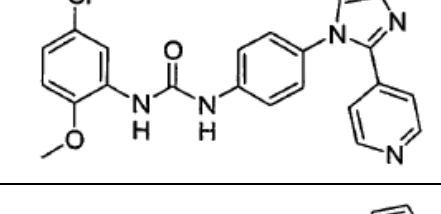
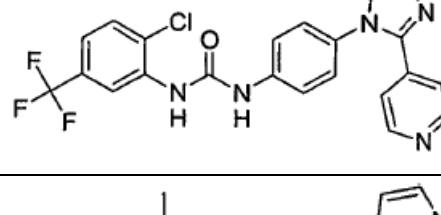
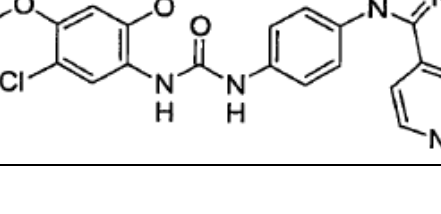
| | | | |
|----|---|---|--------|
| 5 |  | 1-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₅ O 451,16 | 452,32 |
| 10 |  | 1-(5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₂ BrN ₅ O ₃ 507,09 | 508,14 |
| 15 |  | 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₃ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ 433,13 | 434,11 |
| 20 |  | 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₃ H ₁₇ F ₄ N ₅ O 455,14 | 456,17 |
| 25 |  | 1-(5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-tiourea C ₂₄ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ S 479,12 | 480,09 |
| 30 |  | 1-(5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(5-piridin-4-il-tetrazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₂ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ 465,13 | 466,09 |

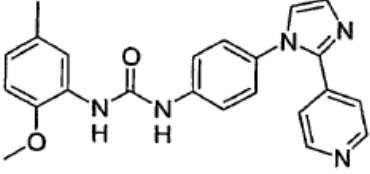
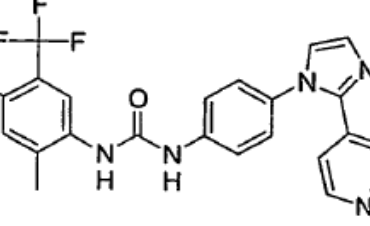
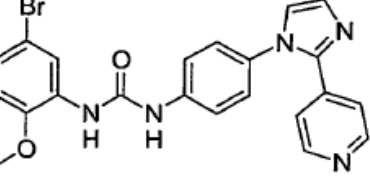
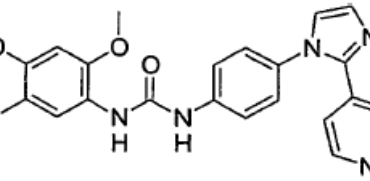
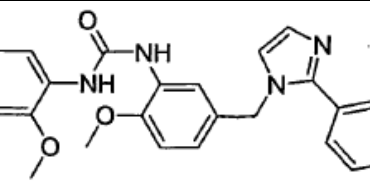
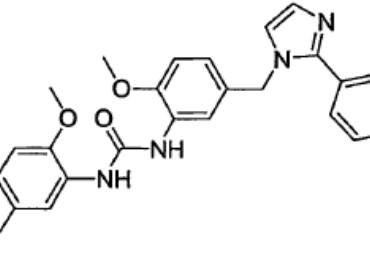
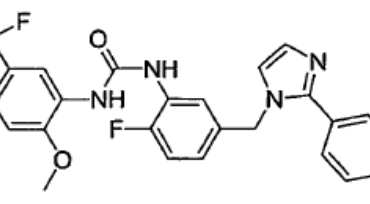
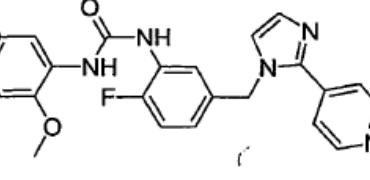
| | | | |
|-------------------------------|---|--|---------------|
| <p>5</p> <p>10</p> |  | <p>1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C₂₄H₂₂C₁N₅O₂ 447,15</p> | <p>448,10</p> |
| <p>15</p> <p>20</p> |  | <p>1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C₂₅H₂₂F₃N₅O₂ 481,17</p> | <p>482,07</p> |
| <p>25</p> <p>30</p> |  | <p>1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C₂₃H₂₀BrN₅O₂ 477,08</p> | <p>478,17</p> |
| <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> |  | <p>1-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C₂₅H₂₂F₃N₅O₂ 481,17</p> | <p>482,07</p> |
| <p>50</p> |  | <p>1-(5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C₂₄H₂₂BrN₅O₂ 491,10</p> | <p>492,06</p> |
| <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> |  | <p>1-(5-Cloro-2-fenoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C₂₈H₂₂C₁N₅O₂ 495,15</p> | <p>496,08</p> |

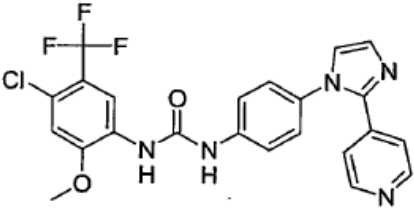
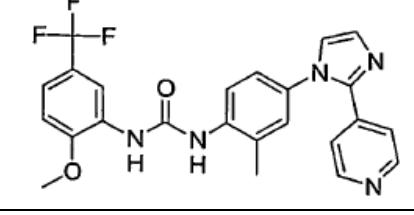
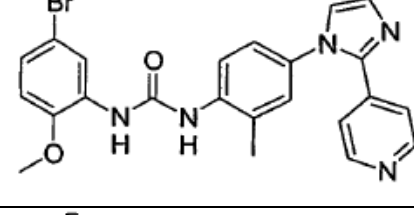
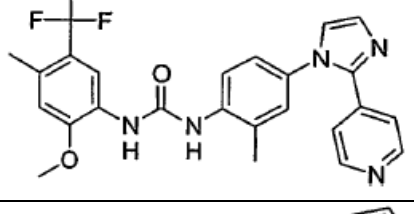
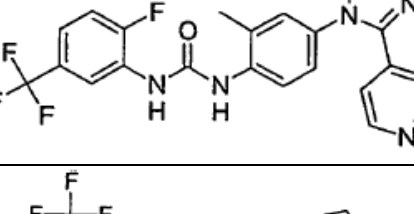
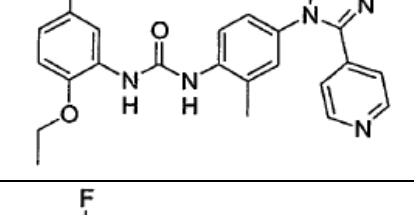
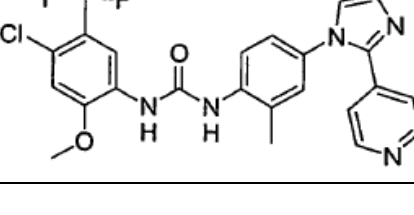
| | | | |
|----|---|--|--------|
| 5 |  | 1-(5-Bromo-2-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₃ H ₂₀ BrN ₅ O 461,09 | 462,05 |
| 10 | | | |
| 15 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ 481,17 | 482,20 |
| 20 | | | |
| 25 |  | 1-(5-Cloro-2-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₃ H ₂₀ ClN ₅ O 417,14 | 418,13 |
| 30 | | | |
| 35 |  | 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₃ H ₁₇ ClF ₃ N ₅ O 471,11 | 472,08 |
| 40 | | | |
| 45 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1-piridin-4-il-1H-imidazol-2-carbonil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ 481,14 | 482,04 |
| 50 | | | |
| 55 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ 481,17 | 482,05 |
| 60 | | | |
| 65 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ 467,16 | 468,05 |

| | | | |
|----|---|---|--------|
| 5 |  | 1-(2-Metil-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₅ O 451,16 | 452,06 |
| 10 | | | |
| 15 |  | 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂ 413,19 | 414,11 |
| 20 | | | |
| 25 |  | 1-[5-Bromo-2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₆ H ₂₇ BrN ₆ O ₂ 534,14 | 535,12 |
| 30 | | | |
| 35 |  | 1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₂ H ₁₇ BrFN ₅ O 465,06 | 465,88 |
| 40 | | | |
| 45 |  | 1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C ₂₂ H ₁₅ F ₄ N ₅ O 441,38 | 442,06 |
| 50 | | | |
| 55 |  | 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ 447,15 | 447,96 |
| 60 | | | |
| 65 |  | 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₁₉ F ₄ N ₅ O 469,15 | 469,92 |

| | | | |
|----|---|--|--------|
| 5 |  | 1-(5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C25H24ClN5O3 477,16 | 477,94 |
| 10 |  | 1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C26H24F3N5O3 511,18 | 511,93 |
| 15 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[1-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-etil]-fenil}-urea C25H22F3N5O2 481,17 | 482,15 |
| 20 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H18F3N5O2 453,14 | 454,11 |
| 25 |  | Metilamida del ácido 4-(1-{3-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-1H-imidazol-2-il)-piridina-2-carboxílico C26H23F3N6O3 524,18 | 525,16 |
| 30 |  | 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C24H22BrN5O2 491,10 | 492,10 |
| 35 |  | 1-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C22H17ClFN5O 421,11 | 422,09 |
| 40 | | | |
| 45 | | | |
| 50 | | | |
| 55 | | | |
| 60 | | | |

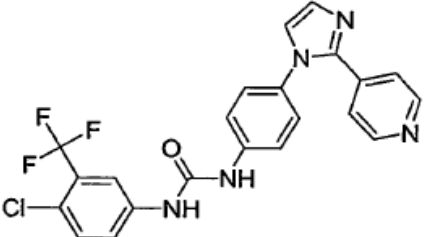
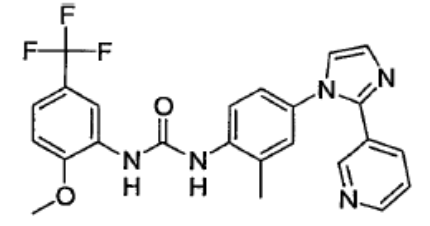
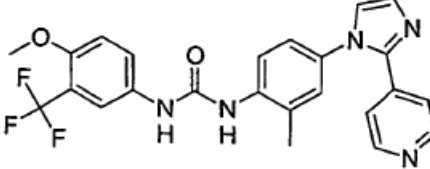
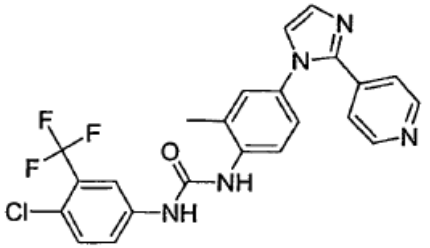
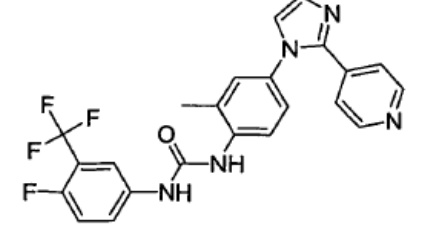
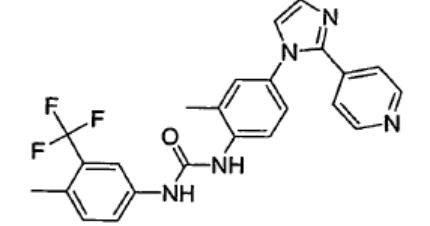
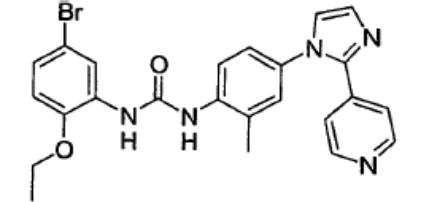
| | | | |
|----|---|--|--------|
| 5 |  | 1-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C23H20FN5O 401,17 | 402,12 |
| 10 |  | 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C22H15F4N5O 441,12 | 442,06 |
| 15 |  | 1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C24H20F3N5O3 483,15 | 484,09 |
| 20 |  | 1-[2-Cloro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea C24H19ClF3N5O2 501,12 | 502,09 |
| 25 |  | 1-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H18F3N5O 437,15 | 438,13 |
| 30 |  | 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C22H18ClN5O2 419,11 | 420,07 |
| 35 |  | 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C22H15ClF3N5O 457,09 | 458,01 |
| 40 |  | 1-(5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H20ClN5O3 449,13 | 450,10 |
| 45 | | | |
| 50 | | | |
| 55 | | | |
| 60 | | | |
| 65 | | | |

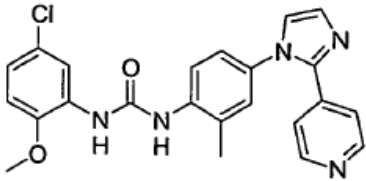
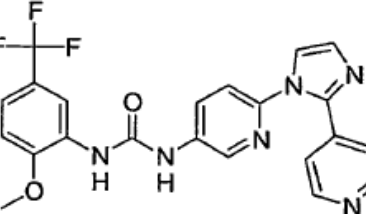
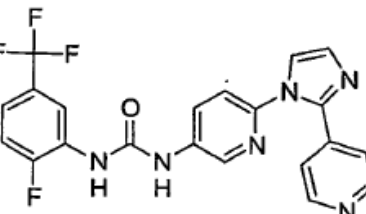
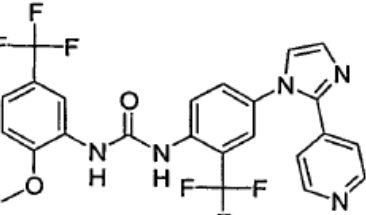
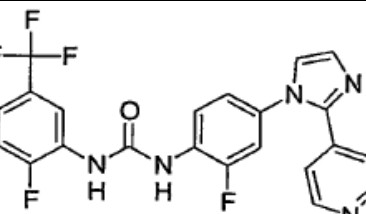
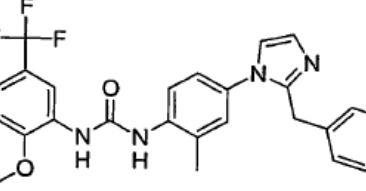
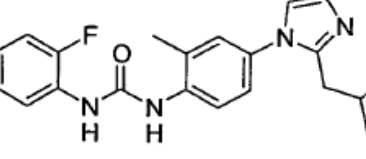
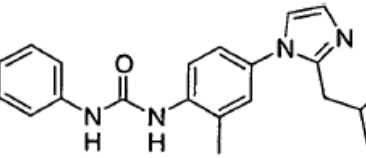
| | | | |
|----------|---|---|--------|
| 5 |  | 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂ 399,17 | 400,11 |
| 10 15 |  | 1-(2,4-Dimetil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₅ O 451,16 | 452,10 |
| 20 |  | 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C ₂₂ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ 463,06 | 464,15 |
| 25 30 |  | 1-(5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C ₂₃ H ₂₀ BrN ₅ O ₃ 493,07 | 494,08 |
| 35 |  | 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metoxi-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₄ H ₂₂ BrN ₅ O ₃ 507,09 | 508,12 |
| 40 45 |  | 1-(5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-metoxi-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₅ H ₂₄ BrN ₅ O ₄ 537,10 | 538,18 |
| 50 55 |  | 1-[2-Fluoro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea C ₂₄ H ₁₉ F ₄ N ₅ O ₂ 485,15 | 486,11 |
| 60 65 |  | 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-fluoro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea C ₂₃ H ₁₉ ClFN ₅ O ₂ 451,12 | 452,10 |

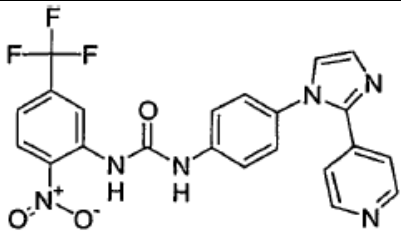
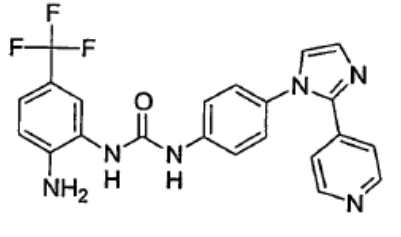
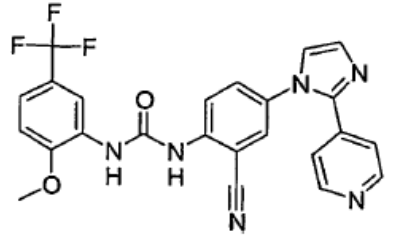
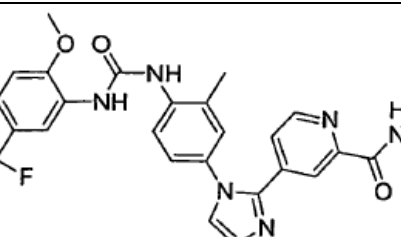
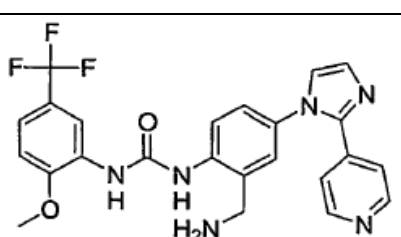
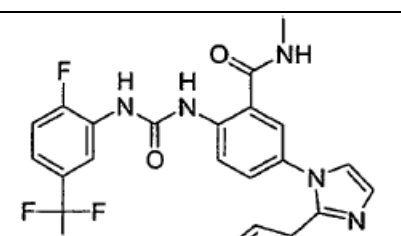
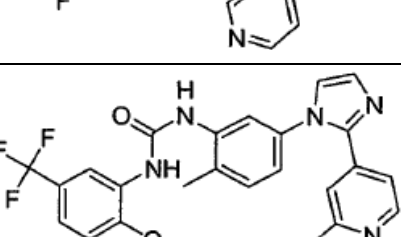
| | | | |
|----|---|---|--------|
| 5 |  | 1-(4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H17ClF3N5O2 487,10 | 488,04 |
| 10 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C24H20F3N5O2 467,16 | 468,06 |
| 15 |  | 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H20BrN5O2 477,08 | 478,06 |
| 20 |  | 1-(2-Metoxi-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C25H22F3N5O2 481,17 | 482,01 |
| 25 |  | 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H17F4N5O 455,14 | 456,05 |
| 30 |  | 1-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C25H22F3N5O2 481,17 | 482,01 |
| 35 |  | 1-(4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C24H19ClF3N5O2 501,12 | 502,00 |

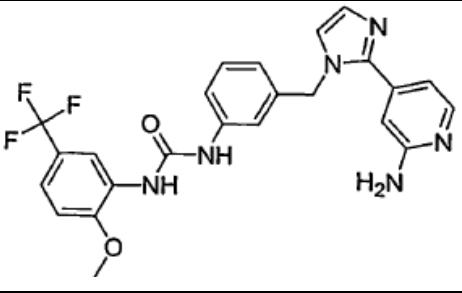
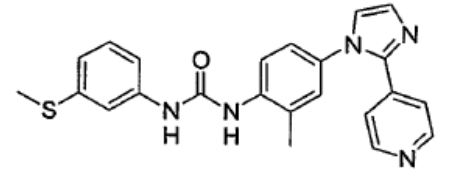
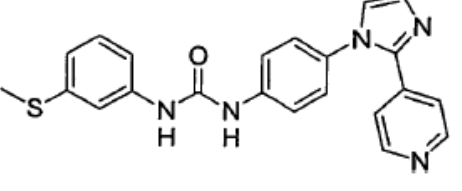
60

65

| | | | |
|----|---|---|--------|
| 5 |  | 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C22H15ClF3N5O 457,09 | 458,03 |
| 10 | | | |
| 15 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-3-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C24H20F3N5O2 467,16 | 468,01 |
| 20 | | | |
| 25 |  | 1-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C24H20F3N5O2 467,16 | 468,13 |
| 30 | | | |
| 35 |  | 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H17ClF3N5O 471,11 | 472,11 |
| 40 | | | |
| 45 |  | 1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H17F4N5O 455,14 | 456,05 |
| 50 | | | |
| 55 |  | 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea C24H20F3N5O 451,16 | 452,06 |
| 60 | | | |
| 65 |  | 1-(5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C24H22BrN5O2 491,10 | 492,04 |

| | | | |
|----------|---|--|--------|
| 5 |  | 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C23H20ClN5O2 433,13 | 434,12 |
| 10 15 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[6-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-urea C22H17F3N6O2 454,14 | 455,12 |
| 20 25 |  | 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[6-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-urea C21H14F4N6O 442,12 | 443,14 |
| 30 35 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-2-trifluorometil-fenil]-urea C24H17F6N5O2 521,13 | 522,27 |
| 40 |  | 1-[2-Fluoro-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea C22H14F5N5O 459,11 | 459,99 |
| 45 50 |  | 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-metil-imidazol-1-il)-fenil]-urea C25H22F3N5O2 481,17 | 482,12 |
| 55 |  | 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-metil-imidazol-1-il)-fenil]-urea C24H19F4N5O 469,15 | 470,06 |
| 60 65 |  | 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea C25H22F3N5O 465,18 | 466,11 |

| | | | |
|----|---|---|--------|
| 5 |  | 1-(2-Nitro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C22H15F3N6O3 468,12 | 468,99 |
| 10 | | | |
| 15 |  | 1-(2-Amino-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea C22H17F3N6O 438,14 | 439,02 |
| 20 | | | |
| 25 |  | 1-[2-Ciano-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-urea C24H17F3N6O2 478,14 | 479,04 |
| 30 | | | |
| 35 |  | Metilamida del ácido 4-(1-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-metil-fenil}-1H-imidazol-2-il)-piridina-2-carboxílico C26H23F3N6O3 524,18 | 525,03 |
| 40 | | | |
| 45 |  | 1-[2-Aminometil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea C24H21F3N6O2 482,17 | 483,08 |
| 50 | | | |
| 55 |  | 2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido)-N-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-benzamida C24H18F4N6O2 498,14 | 499,27 |
| 60 | | | |
| 65 |  | 1-{5-[2-(2-Amino-piridin-4-il)-imidazol-1-il]-2-metil-fenil}-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea C24H21F3N6O2 482,17 | 483,26 |

| | | | |
|----|---|--|--------|
| 5 |  | 1-{3-[2-(2-Amino-piridin-4-il)-imidazol-1-ilmetil]-fenil}- 3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea C24H21F3N6O2 482,17 | 483,26 |
| 10 | | | |
| 15 |  | 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(3- metilsulfanil-fenil)-urea C23H21N5OS 415,15 | 416,19 |
| 20 | | | |
| 25 |  | 1-(3-Metilsulfanil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1- il)-fenil]-urea C22H19N5OS 401,13 | 402,18 |

EJEMPLO 4. ENSAYO PARA LA ACTIVIDAD QUINASA DE EPB₄

30 El siguiente es un procedimiento para un ensayo bioquímico convencional para la actividad quinasa de EphB₄ que puede utilizarse para ensayar los compuestos descritos en la presente solicitud.

Materiales:

35 Se adquieren placas de poliestireno blancas, de ½ área de fondo plano, de 96 pocillos, en Costar, n° cat. 3693.

40 Se purifica el dominio citoplasmático de la quinasa EphB₄ recombinante (aminoácidos 596-987, EphB₄ de *Homo sapiens*, número de registro del GENBANK AY056047.1) con un marcador V5-(His)₆ C-terminal a partir de células Sf9. La pureza de > 95% se evalúa mediante tinción de Sypro-Ruby de geles de SDS.

Se adquiere Sustrato Peptídico Biotinilado de PTK-2, en Promega, n° cat. V288A.

45 Se adquiere anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con LANCE Eu-W1024 (PT66) en Perkin-Elmer, n° cat. AD0068. Se adquiere tampón quinasa en Cell Signaling, n° cat. 9802.

50 Las diluciones de los compuestos se hacen en DMSO al 100% a 20X la concentración final deseada. Se transfieren los compuestos en DMSO al 100% (1,25 µl) a la placa de ensayo de 96 pocillos. Se añade a todos los pocillos un volumen de 18,75 µl de mezcla maestra que contiene las concentraciones finales (en 25 µl) de BSA al 0,01%, 1X tampón quinasa de Cell Signaling, 0,5 µM de Sustrato Peptídico Biotinilado de PTK-2 y 18,6 ng/pocillo de quinasa EphB₄, salvo los cuatro pocillos de control negativo (que no contienen quinasa) y se mezcla. Para iniciar la reacción, se añaden a cada pocillo 5 µl de ATP 550 µM. (Concentración final de ATP = 110 µM). Las reacciones se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente (TA). Después de la incubación, se añade a cada pocillo una cantidad de 8,35 µl de una Mezcla de Detección de SA-APC 4X. La concentración final de anticuerpo PT66 marcado con Eu es 1 nM y la SA-APC es 20 nM (en base al resto SA). Se incuban las placas de reacción a TA durante al menos 15 minutos después de la adición de la Mezcla de Detección de SA-APC. Se leen las placas de reacción en un lector de placas Envision (Perkin-Elmer) con una longitud de onda de excitación de 605 nm y longitudes de onda de emisión de 605 nm y 640 nm. Se corrigen los valores para la fluorescencia en ausencia de enzima y las curvas de inhibición se ajustan a los datos utilizando un algoritmo de ajuste de curvas Logit. Los valores de CI₅₀ se determinan a partir de estas curvas de inhibición.

EJEMPLO 5. ENSAYO CELULAR DE EPB₄

65 El siguiente es un procedimiento para un ensayo celular convencional para la actividad quinasa de EphB₄ que puede utilizarse para ensayar los compuestos descritos en la presente solicitud.

Se cultivan células HEK293 que expresan de manera estable EphB₄ marcada con epítipo V5 hasta una confluencia de aproximadamente un 75%, y a continuación, se incuban durante 90 minutos a 37°C en medios con baja concentración de suero (Optimem) que contienen el compuesto de ensayo. Se estimulan las células durante 10 minutos a 37°C con 500 ng/ml del híbrido EphrinB₂/Fc y 50 ng/ml de anti-IgG humana de cabra (específico de Fc) en medio con baja concentración de suero que contiene el compuesto de ensayo. Se lavan las células en PBS enfriado en hielo, se lisan y se realizan los ensayos de proteínas en los lisados aclarados. Se someten a SDS-PAGE y transferencia de Western cantidades iguales de proteína de cada muestra, con un anticuerpo anti-fosfotirosina o un anticuerpo anti-V5 para controlar las cantidades totales de EphB₄ marcada con epítipo V5 en cada lisado.

10 EJEMPLO 6. ENSAYOS BIOQUÍMICOS

El siguiente es un procedimiento para un ensayo bioquímico convencional que puede utilizarse para ensayar la actividad de los compuestos descritos en el presente documento como inhibidores de la actividad quinasa de c-Kit, VEGFR2 y Tie2.

Se realiza una dilución 1:20 de los compuestos de ensayo a partir de una reserva de 200 µM de DMSO original y se incuban con enzima c-Kit (10 ng), Tie2 (6 ng) o VEGFR2 (1 ng) recombinante (ProQinase GmbH, Alemania), péptido biotinilado (péptido PTK 2, Promega) en tampón quinasa de Cell Signaling (c-Kit y Tie2) o tampón quinasa de Upstate (VEGFR2) y 5 µl de ATP (concentraciones finales: 85 µM para el ensayo de VEGFR2, 60 µM para el ensayo de Tie2 y 150 µM para el ensayo de c-Kit) durante 60 minutos a temperatura ambiente. El volumen de ensayo final es de 25 µl. Después de la incubación, se añade una Mezcla de Detección, que incluye anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con LANCE Eu-W1024 PT66 1 nM (Perkin-Elmer, nº cat. AD0068) y SA-APC 20 nM (en base al resto SA). Se incuban las placas de reacción a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos después de la adición de la mezcla de detección SA-APC. A continuación, se leen las placas de reacción en un lector de placas Envision (Perkin-Elmer) con una longitud de onda de excitación de 605 nm y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 640 nm.

Para un control negativo, es decir, una lectura en la que las quinasas no son inhibidas, el ensayo se realiza sin ningún compuesto de ensayo añadido. Como control positivo se utiliza estaurosporina, un inhibidor general de quinasas.

Los valores de CI₅₀ se determinan a partir de una curva de unión por saturación de 11 puntos para los compuestos de ensayo que muestran una inhibición significativa de una de las tirosina quinasas. En estos ensayos la concentración del compuesto de ensayo oscila entre 10 µM y 20 nM. Los parámetros de unión en equilibrio se determinan ajustando la ecuación de Hill alostérica a los valores medidos con la ayuda de un programa informático tal como FitP™ (BIOSOFT, Ferguson, MO).

40 EJEMPLO 7. RESULTADOS DE ENSAYO

Se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en los ensayos para la actividad quinasa de EphB₄ (como se esboza en los Ejemplos 4 y 5) y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 1 micromolar o menos. Algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 500 nM o menos en estos ensayos. Algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 50 nM o menos en estos ensayos.

Se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en el ensayo para la actividad quinasa de c-Kit (tal como se esboza en el ejemplo 6) y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 1 micromolar o menos. Algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 500 nM o menos en el ensayo para la actividad quinasa de c-Kit. Algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 50 nM o menos en este ensayo.

También se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en el ensayo para la actividad quinasa de VEGFR2 (como se esboza en el ejemplo 6). Se descubrió que algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 1 micromolar o menos. Algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 500 nM o menos en este ensayo. Algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 50 nM o menos en este ensayo.

También se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en el ensayo para la actividad quinasa de Tie2 (como se esboza en el ejemplo 6) y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 1 micromolar o menos. Algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 500 nM o menos en este ensayo. Algunos de dichos compuestos presentaban una CI₅₀ de 50 nM o menos en este ensayo.

También se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en los ensayos descritos en el presente documento y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 1 micromolar o menos contra dos o más quinasas seleccionadas de entre EphB₄, c-Kit, Tie2 y VEGFR2. También se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en los ensayos descritos en el presente documento y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 100 nm o menos contra dos o más quinasas seleccionadas de entre EphB₄, c-Kit, Tie2 y VEGFR2.

También se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en los ensayos descritos en el presente documento y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 1 micromolar o menos contra tres o más

quinasas seleccionadas de entre EphB₄, c-Kit, Tie2 y VEGFR2. También se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en los ensayos descritos en el presente documento y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 100 nm o menos contra tres o más quinasas seleccionadas de entre EphB₄, c-Kit, Tie2 y VEGFR2.

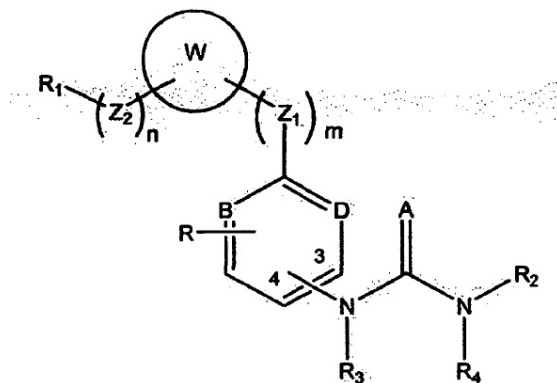
5 También se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en los ensayos descritos en el presente documento y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 1 micromolar o menos contra cada una de EphB₄, c-Kit, Tie2 y VEGFR2. También se ensayaron determinados compuestos descritos en los Ejemplos 1-3 en los ensayos descritos en el presente documento y se descubrió que presentaban una CI₅₀ de 100 nm o menos contra cada una de EphB₄, c-Kit, Tie2 y VEGFR2.

10 Aunque se han mostrado y descrito determinadas formas de realización, pueden realizarse a las mismas diversas modificaciones y sustituciones sin alejarse del alcance de la invención. Por consiguiente, debe entenderse que la presente invención se ha descrito a modo de ilustración y no de limitación.

15

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula 1



(Fórmula 1)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, y mezclas de los mismos, en la que

A está seleccionado de entre O y S;

B y D están seleccionados de entre CH y N, siempre que al menos uno de B y D sea CH;

R representa 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido;

W es heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z₁ es -CR₅R₆-, en el que cada R₅ y R₆ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo;

m está seleccionado de entre 0, 1 y 2;

Z₂ es -CR₇R₈-, en el que cada R₇ y R₈ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo;

n está seleccionado de entre 0, 1 y 2;

R₂ es arilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R₃ y R₄ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que

"alquilo" se refiere a cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono;

"alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a cuatro carbonos;

"alqueno" se refiere a un grupo alquilo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno precursor;

"alquino" se refiere a un grupo alquilo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino precursor;

"cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, en el que el anillo puede ser saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono;

por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono fijados a través de un puente de oxígeno;

"acilo" se refiere a los grupos (alquilo)-C(O)-; (cicloalquilo)-C(O)-; (arilo)-C(O)-; (heteroarilo)-C(O)- y (heterocicloalquilo)-C(O)-, en los que el grupo está fijado al precursor a través de la funcionalidad carbonilo;

por "alcóxicarbonilo" se entiende un grupo de fórmula (alcoxi)(C=O)- fijado a través del carbono del carbonilo;

por "amino" se entiende el grupo -NH₂;

el término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONR^bR^c, en el que

R^b está seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, y

R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales

- seleccionados de entre O, N y S en el anillo heterocicloalquilo,
 en el que cada grupo sustituido está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, -alquilo OC₁-C₄-, alquilfenilo OC₁-C₄-, -alquilo C₁-C₄-OH, -haloalquilo OC₁-C₄-, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)alquilo OC₁-C₄-, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄-, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄-, -C(O)haloalquilo C₁-C₄-, -OC(O)alquilo C₁-C₄-, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄);
 el término "arilo" se refiere a:
- anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros,
 sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, y
 sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, y
- arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros condensados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
 el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo;
 "heteroarilo" se refiere a:
- anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo carbono los restantes átomos del anillo; y
 anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S, siendo carbono los restantes átomos del anillo y en los que al menos está presente un heteroátomo en un anillo aromático, y
- "heteroarilo" incluye un anillo aromático heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, condensado con un anillo heterocicloalquilo o cicloalquilo de 5 a 7 miembros;
 "heteroarilo sustituido" incluye también sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O);
 por "heterocicloalquilo" se entiende un anillo único, no aromático, con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores, el anillo puede ser saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono;
 "heterocicloalquilo sustituido" incluye también sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) u óxido (-O);
 "heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillo bicíclicos en los que un anillo no aromático con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y es no aromático;
 el término "sulfanilo" se refiere a los grupos: -S-(alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido);
 el término "sulfenilo" se refiere a los grupos: -S(O)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido);
 el término "sulfonilo" se refiere a los grupos: -S(O₂)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterociclioxi opcionalmente sustituido) y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido);
 las expresiones alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituido", a menos que se definan expresamente de otro modo, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:
- R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados con un grupo alquilo inferior, NR^bR^c, halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo), -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b -SOR^a, -SO₂R^a, SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,
 en el que R^a está seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R^b está seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

sustituido) o un grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi;

la expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-OC(O)- en el que el grupo está fijado al precursor a través de la funcionalidad carbonilo y en el que sustituido se refiere a alquilo en el que uno o

más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:
 $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

en el que R^a está seleccionado de entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está seleccionado de entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

y R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o R^b y R^c , y el nitrógeno al que están fijados, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alquilo OC_1-C_4 , alquilfenilo OC_1-C_4 ,

-alquilo C_1-C_4-OH , -haloalquilo OC_1-C_4 , halo, $-OH$, NH_2 , -alquilo $C_1-C_4-NH_2$, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)$ alquilo OC_1-C_4 , -CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -CONH $_2$, -NHC(O)(alquilo C_1-C_4), NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo), $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquilfenilo C_1-C_4 , $-C(O)$ haloalquilo C_1-C_4 , $-OC(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2$ (fenilo), $-SO_2$ (haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2H$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH$ (fenilo), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2$ (fenilo) y $-NHSO_2$ (haloalquilo C_1-C_4);

la expresión "amino sustituido" se refiere al grupo $-NHR^d$ o $-NR^dR^e$ en el que R^d está seleccionado de entre: hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfenilo y sulfonilo, y en el que R^e está seleccionado de entre: alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituido se refiere respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados con un grupo alquilo inferior, NR^bR^c , halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, NR^cCOR^b , $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $NR^cSO_2R^a$,

en el que R^a está seleccionado de entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está seleccionado de entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

y R^c está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o R^b y R^c , y el nitrógeno al que están fijados, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alquilo OC_1-C_4 , alquilfenilo OC_1-C_4 ,

-alquilo C_1-C_4-OH , -haloalquilo OC_1-C_4 , halo, $-OH$, NH_2 , -alquilo $C_1-C_4-NH_2$, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)$ alquilo OC_1-C_4 , -CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -CONH $_2$, -NHC(O)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo), $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquilfenilo C_1-C_4 , $-C(O)$ haloalquilo C_1-C_4 , $-OC(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2$ (fenilo), $-SO_2$ (haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH$ (fenilo), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2$ (fenilo) y $-NHSO_2$ (haloalquilo C_1-C_4).

La expresión "amino sustituido" se refiere también a los N-óxidos de los grupos $-NHR^d$ y NR^dR^e .

2. Al menos una entidad química según la reivindicación 1, en la que W está seleccionado de entre heteroarilo de 5 y 6 miembros en el que el anillo heteroarilo contiene al menos un nitrógeno y opcionalmente incluye uno, dos o tres heteroátomos adicionales, seleccionados de entre N, O, y S en el anillo.

3. Al menos una entidad química según la reivindicación 2, en la que W está seleccionado de entre piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, furanilo, piridizinilo, triazolilo y pirrolilo.

4. Al menos una entidad química según la reivindicación 3, en la que W es 1H-imidazol-1,2-diilo.

5. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el grupo que tiene la estructura:



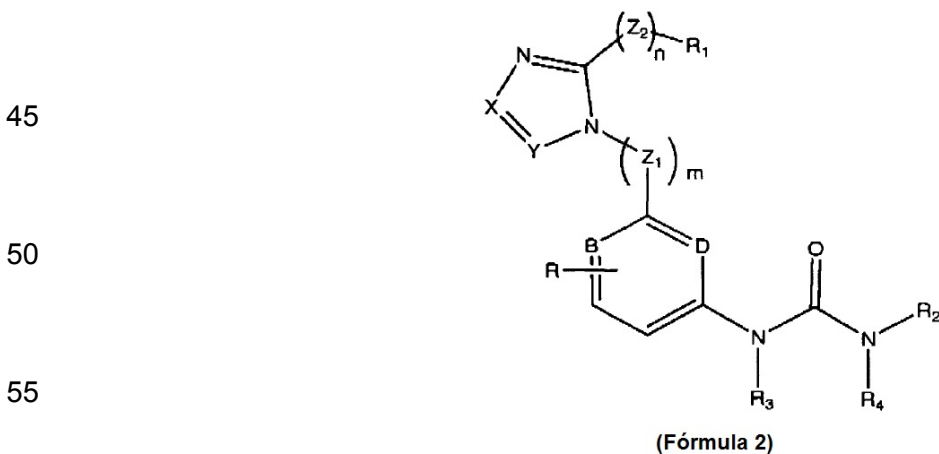
20 está unido a la posición 3 del anillo en el que A es O.

6. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el grupo que tiene la estructura:



35 está unido a la posición 4 del anillo en el que A es O.

7. Al menos una entidad química según la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula 1 está seleccionado de entre compuestos de Fórmula 2



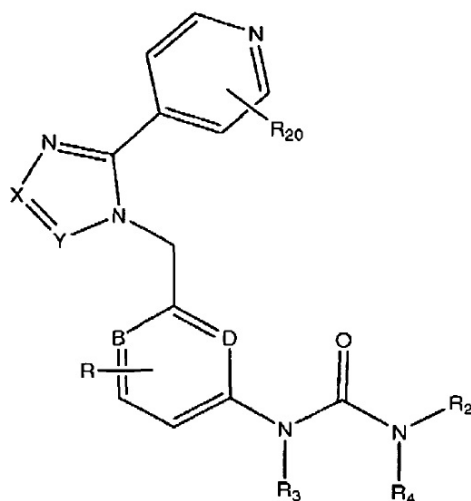
60 en la que

X e Y están seleccionados independientemente de entre CH y N.

65 8. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R₁ está seleccionado de entre piridinilo, y piridinilo sustituido seleccionado de entre piridinilos mono, di y trisustituidos en los que los sustituyentes en el

piridinilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

- 5 9. Al menos una entidad química según la reivindicación 8 en la que R₁ es piridin-4-ilo.
- 10 10. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que n es 1 y al menos uno de R₇ y R₈ es hidrógeno.
11. Al menos una entidad química según la reivindicación 10, en la que R₇ y R₈ son hidrógeno.
12. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que n es 0.
- 15 13. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que m es 1 y al menos uno de R₅ y R₆ es hidrógeno.
14. Al menos una entidad química según la reivindicación 13, en la que R₅ y R₆ son hidrógeno.
- 20 15. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que m es 0.
16. Al menos una entidad química según la reivindicación 7, en la que los compuestos de Fórmula 2 están seleccionados de entre compuestos de Fórmula 3



(Fórmula 3)

en la que

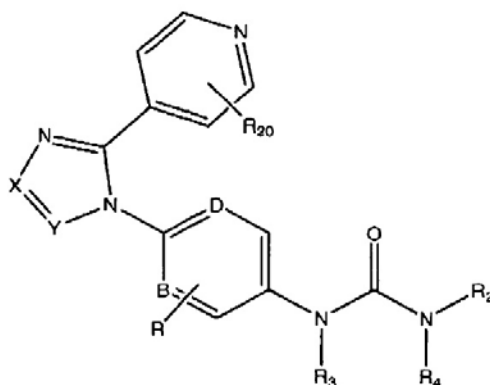
R₂₀ representa 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

17. Al menos una entidad química según la reivindicación 7, en la que el compuesto de Fórmula 2 está seleccionado de entre compuestos de Fórmula 4,

5

10

15



(Fórmula 4)

20 en la que R_{20} representa 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

25 18. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, en la que X e Y son CH.

19. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, en la que X e Y son N.

30 20. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que R_2 está seleccionado de entre fenilo, y

35 fenilo sustituido seleccionado de entre fenilos mono, di y trisustituidos en los que los sustituyentes en el fenilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

40 21. Al menos una entidad química según la reivindicación 20, en la que los sustituyentes en el fenilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, carboxi, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido, alquilsulfanilo C_1-C_6 , acilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo.

45 22. Al menos una entidad química según la reivindicación 21, en la que los sustituyentes en el fenilo sustituido están seleccionados independientemente de entre hidroxilo, ciano, halo, alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido, fenoxi y alcoxi C_1-C_2 opcionalmente sustituido.

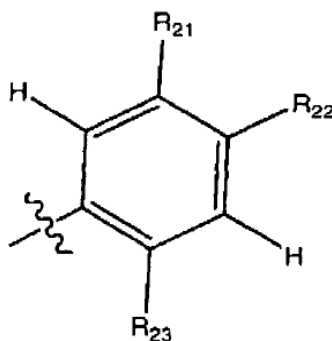
50 23. Al menos una entidad química según la reivindicación 22, en la que los sustituyentes en el fenilo sustituido están seleccionados independientemente de entre halo, metilo, metoxi, etoxi y trifluorometilo.

24. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que R_2 es

55

60

65



en la que

R₂₁ está seleccionado de entre hidrógeno, halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido;
 R₂₂ está seleccionado de entre hidrógeno, halo, alcoxi inferior y alquilo inferior; y
 R₂₃ está seleccionado de entre hidrógeno, alquilo inferior, fenoxi opcionalmente sustituido, alcoxi inferior y halo.

- 5 25. Al menos una entidad química según la reivindicación 24, en la que R₂₁ está seleccionado de entre hidrógeno, halo, metilo y trifluorometilo.
26. Al menos una entidad química según la reivindicación 24 ó 25, en la que R₂₂ está seleccionado de entre hidrógeno, halo, metoxi y metilo.
- 10 27. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en la que R₂₃ está seleccionado de entre hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi y halo.
- 15 28. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, en la que R₂₀ es amino opcionalmente sustituido.
29. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en la que cada uno de R₃ y R₄ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y metilo.
- 20 30. Al menos una entidad química según la reivindicación 29, en la que R₃ y R₄ son hidrógeno.
31. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en la que R representa 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.
- 25 32. Al menos una entidad química según la reivindicación 31, en la que R representa 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, metilo y metoxi.
33. Al menos una entidad química según la reivindicación 32, en la que R representa un sustituyente seleccionado de entre halo, metilo y metoxi.
- 30 34. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en la que R está ausente.
- 35 Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en la que la al menos una entidad química presenta una Cl₅₀ de 1 micromolar o menos en al menos un ensayo seleccionado de entre un ensayo convencional *in vitro* de la actividad quinasa de EphB₄; un ensayo convencional *in vitro* de la actividad quinasa de VEGFR2; un ensayo convencional *in vitro* de la actividad quinasa de Tie2 y un ensayo convencional *in vitro* de la actividad quinasa de c-Kit.
- 40 36. Al menos una entidad química según la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula 1 está seleccionado de entre
- 45 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 50 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-tiourea;
 1-((5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(5-piridin-4-il-tetrazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 55 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-fenoxi-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 60 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-metil-3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1-piridin-4-il-1H-imidazol-2-carbonil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 65 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metil-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;

- 1-((2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-[5-Bromo-2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 5 1-((4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-[1-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-etil]-fenil]-urea;
 10 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 Metilamida del ácido 4-((1-[3-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil]-1H-imidazol-2-il)-piridina-2-carboxílico;
 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 15 1-((2-Fluoro-5-metil-fenil)-3-[3-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-[2-Cloro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 20 1-((4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 25 1-((2,4-Dimetil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metoxi-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-metoxi-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 30 1-[2-Fluoro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-fluoro-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-urea;
 1-((4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 35 1-((2-Metoxi-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 40 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-3-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-((5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 45 1-((5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[6-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[6-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-piridin-3-il]-urea;
 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-2-trifluorometil-fenil]-urea;
 1-[2-Fluoro-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 50 1-((2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[2-metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-((2-Nitro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 1-((2-Amino-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea;
 55 1-[2-Ciano-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 Metilamida del ácido 4-((1-[4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-metil-fenil]-1H-imidazol-2-il)-piridina-2-carboxílico;
 1-[2-Aminometil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 2-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-N-metil-5-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-benzamida;
 60 1-[5-[2-(2-Amino-piridin-4-il)-imidazol-1-il]-2-metil-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-[3-[2-(2-Amino-piridin-4-il)-imidazol-1-ilmetil]-fenil]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-[2-Metil-4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea; y
 1-((3-Metilsulfanil-fenil)-3-[4-(2-piridin-4-il-imidazol-1-il)-fenil]-urea.

65 37. Composición farmacéutica, que comprende al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre

transportadores, adyuvantes y excipientes.

- 5 38. Composición farmacéutica según la reivindicación 37, en la que la composición está formulada en una forma seleccionada de entre fluidos inyectables, aerosoles, cremas, geles, comprimidos, píldoras, cápsulas, jarabes, soluciones oftálmicas y parches transdérmicos.
- 10 39. Composición farmacéutica envasada, que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 37 ó 38 en un recipiente; e instrucciones para utilizar la composición para tratar a un paciente que padece una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de la actividad quinasa de una o más tirosina quinasas.
- 15 40. Uso de al menos una entidad química para fabricar un medicamento para tratar a un paciente que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de al menos una quinasa seleccionada de entre VEGFR2, EphB₄, Tie2 y c-Kit, en el que el al menos una entidad química es una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.
- 20 41. Uso según la reivindicación 40, en el que la enfermedad sensible a la inhibición de al menos una quinasa es sensible a la inhibición de la actividad quinasa de VEGFR2.
- 25 42. Uso según la reivindicación 41, en el que la enfermedad sensible a la inhibición de la actividad quinasa de VEGFR2 está seleccionada de entre el cáncer y las enfermedades **caracterizadas por** un cambio en la angiogénesis.
- 30 43. Uso según la reivindicación 42, en el que las enfermedades **caracterizadas por** un cambio en la angiogénesis están seleccionadas de entre un tumor canceroso, la degeneración macular y la retinopatía diabética.
- 35 44. Método para fabricar un medicamento para tratar a un paciente que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de al menos una quinasa seleccionada de entre VEGFR2, EphB₄, Tie2 y c-Kit, que comprende incluir en dicho medicamento al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.
- 40 45. Método según la reivindicación 44, en el que la enfermedad sensible a la inhibición de al menos una quinasa es sensible a la inhibición de la actividad quinasa de VEGFR2.
- 45 46. Método según la reivindicación 45, en el que la enfermedad sensible a la inhibición de la actividad quinasa de VEGFR2 está seleccionada de entre el cáncer y las enfermedades **caracterizadas por** un cambio en la angiogénesis.
47. Método según la reivindicación 46, en el que las enfermedades **caracterizadas por** un cambio en la angiogénesis están seleccionadas de entre un tumor canceroso, la degeneración macular y la retinopatía diabética.
48. Al menos una entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, para su uso en el tratamiento de una paciente hembra que tiene una afección o trastorno reproductivo femenino.
49. La al menos una entidad química según la reivindicación 48, en la que la afección o el trastorno reproductivo femenino está seleccionado de entre la endometriosis, el carcinoma de endometrio, los trastornos hemorrágicos ginecológicos, los ciclos menstruales irregulares, la ovulación, el síndrome premenstrual (SPM) y la disfunción de la menopausia.