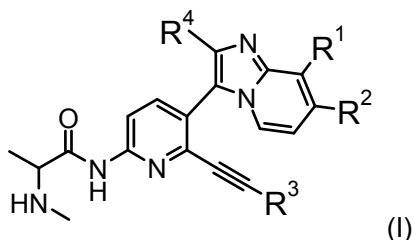


DERIVADOS DE 6-ALQUINIL-PIRIDINA COMO MIMÉTICOS DE SMAC

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en donde los grupos **R**¹ a **R**⁴ tienen los significados dados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva. Los compuestos de la invención son apropiados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por proliferación celular excesiva o anormal, preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y sus usos como un medicamento. Los compuestos de la invención modulan la actividad de IAP.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La apoptosis, una forma de muerte celular programada, se produce típicamente en el desarrollo normal y el mantenimiento de tejidos sanos en organismos multicelulares. Es un proceso complejo que da como resultado la eliminación de células dañadas, enfermas o de desarrollo redundante, son signos de inflamación o necrosis. La apoptosis se produce, así, como una parte normal de desarrollo, el mantenimiento de homeostasis celular normal o como una consecuencia de estímulos tales como quimioterapia y radiación.

Se sabe que la vía apoptótica intrínseca se desregula en el cáncer y en síndromes linfoproliferativos, así como enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoidea. Además, las alteraciones en una respuesta apoptótica del huésped fueron descritas en el desarrollo o el mantenimiento de infecciones virales y bacterianas. Las células cancerosas aumentan la capacidad de superar o sortear la apoptosis y continúan con una proliferación inapropiada a pesar de fuertes señales proapoptóticas tales como hipoxia, citoquinas endógenas, tratamientos de radiación y quimioterapia. En la enfermedad autoinmune, las células efectoras patológicas pueden volverse resistentes de señales apoptóticas normales. La resistencia puede ser causada por numerosos mecanismos, incluyendo alteraciones en la maquinaria apoptótica debido a una mayor actividad de vías antiapoptóticas o expresión de genes antiapoptóticos. De esta manera, los enfoques que reducen el umbral de la inducción de apoptosis en células de cáncer al superar los

mecanismos de resistencia pueden tener una utilidad clínica significativa.

Las caspasas sirven como moléculas efectoras clave en la señalización de la apoptosis. Las caspasas (cisteína que contiene proteasas específicas de aspartato) son potentes proteasas y una vez activadas, digieren las proteínas celulares vitales desde dentro de la célula. Si bien las caspasas son proteasas altamente activas, es necesario un estrecho control de esta familia de proteínas para evitar la muerte celular prematura. En general, las caspasas se sintetizan como zimógenos muy inactivos que requieren del procesamiento proteolítico para activación. Este procesamiento proteolítico es sólo una de las vías en las que las caspasas se regulan. El segundo mecanismo de regulación es a través de una familia de proteínas que se unen e inhiben las caspasas.

Una familia de moléculas que inhibe las caspasas son los inhibidores de la apoptosis (IAP) (Deveraux et al., *J Clin Immunol* (1999), 19: 388–398). Los IAPs se descubrieron originalmente en baculovirus por su capacidad para sustituir la función de la proteína P35, un gen antiapoptótico (Crook et al. (1993) *J Virology* 67, 2168–2174). Los IAPs se caracterizan por la presencia de uno a tres dominios estructurales homólogos conocidos como dominios de repetición de baculovirus IAP (BIR). Algunos miembros de la familia IAP también contienen un dominio de dedos de zinc RING en el término C, con la capacidad de ubiquitar proteínas diana a través de su función de E3 ligasa. IAPs, XIAP, HIAP1 (también mencionado como cIAP2) y HIAP2 (cIAP1) humanos tienen cada uno tres dominios BIR y un dedo de zinc RING carboxiterminal. Otro IAP, NAIP, tiene tres dominios BIR (BIR1, BIR2 y BIR3), pero ningún dominio RING, mientras que Livin, TslAP y MLIAP tienen un dominio BIR simple y un dominio RING. El inhibidor de apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP) es un ejemplo de un IAP, que puede inhibir la caspasa iniciadora Caspasa-9 y las caspasas efectoras, Caspasa-3 y Caspasa-7, por unión directa. XIAP también puede inducir la degradación de las caspasas por medio de la vía de proteasoma mediada por ubiquitilación a través de la actividad de ligasa E3 de un dominio de dedos de zinc RING. La inhibición de Caspasa-9 está mediada por los dominios BIR3 de XIAP, mientras que las caspasas efectoras son inhibidas por unión con el dominio de ligador-BIR2. Los dominios BIR también median las interacciones de IAPs con factor asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAFs)-1 y -2 y con TAB1, donde las proteínas adaptadoras afectan la señalización de supervivencia por activación de NFκB. Las proteínas IAP pueden funcionar así como frenos directos en la cascada de la apoptosis inhibiendo las caspasas activas o redireccionando la

señalización celular a un modo de prosupervivencia. La survivina es otro miembro de la familia IAP de proteínas antiapoptóticas. Se muestra que conservadas en función de la evolución cruzada como homólogos de la proteína se halla tanto en vertebrados e invertebrados.

Las células de cáncer y células implicadas en la enfermedad autoinmune pueden evitar la apoptosis por la sobreexpresión sostenida de uno o varios miembros de la familia IAP de proteínas. Por ejemplo, la sobreexpresión de IAP demostró ser pronóstica de un pobre rendimiento clínico en múltiples cánceres y una menor expresión de IAP por medio de estrategias de ARNi sensibiliza las células tumorales en una amplia variedad de ataques apoptóticos, incluyendo quimioterapia, radioterapia y ligandos del receptor de la muerte. Para XIAP, se muestra en cánceres tan diversos como leucemia y cáncer de ovario. Se observó la sobreexpresión de cIAP1 y cIAP2 resultante de la amplificación frecuente de cromosoma de la región 11q21–q23, que comprende ambos genes, en una variedad de malignidades, incluyendo meduloblastomas, carcinomas de células renales, glioblastomas y carcinomas gástricos.

La interacción entre el dominio de repetición 3 de IAP baculoviral (BIR3) del inhibidor de la apoptosis ligada a X (XIAP) y caspasa–9 es de interés terapéutico porque esta interacción es inhibida por los residuos de siete aminoácidos NH2–terminales de la así llamada “segunda activador de caspasa derivada de mitocondria” (brevemente y, en la presente a continuación, SMAC), un antagonista natural de IAPs. Los miméticos SMAC de molécula pequeña se generaron anticipando la eficacia en el cáncer por reconstitución de la señalización apoptótica.

Así, hay una necesidad de proporcionar miméticos de SMAC útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades caracterizado por la proliferación celular excesiva o anormal, como cáncer.

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar nuevos compuestos que se pueden usar para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la proliferación celular excesiva o anormal, en particular en el tratamiento de cáncer. Los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan por un potente efecto inhibidor de interacción de proteína-proteína IAP–SMAC.

Además de la potente inhibición de la interacción de proteína-proteína IAP–SMAC, para el desarrollo de productos farmacéuticos, es importante que el agente activo muestre una baja inhibición de P450 según se recomienda en las directivas de la FDA. Es deseable tener compuestos que muestren una baja inhibición de

isoenzimas P450 idealmente con valores de IC₅₀ superiores a 5 μ M.

Los derivados de 6–alquil–piridina como miméticos de SMAC o inhibidores de IAP también se describen en el documento WO 2013/127729.

La Tabla 1 resume algunos de los ejemplos del documento del arte previo WO 2013/127729 que se caracterizan por un sustituyente de heteroarilo de 6 miembros unido a la imidazo[1,2–a]piridina en la posición 5 del anillo de piridina central junto con sus valores de IC₅₀ que representan la inhibición de las cinco isoenzimas de P450 y sus valores de solubilidad.

Para los compuestos de la Tabla 1, se halló que para 3–5 de cinco isoenzimas de P450, la IC₅₀ es inferior a 5 μ M.

Como se mencionó con anterioridad, el rango deseable de la inhibición de la isoenzima P450 es una IC₅₀ superior a 5 μ M. Con mayor preferencia, para todas las cinco isoenzimas, la IC₅₀ es superior a 5 μ M.

Conforme a ello, hay una necesidad de proporcionar compuestos caracterizados por un sustituyente de heteroarilo de 6 miembros en una imidazo[1,2–a]piridina en la posición 5 del anillo de piridina central que muestran menor inhibición de las isoenzimas P450, representadas por valores de IC₅₀ superiores a 5 μ M.

Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la Tabla 1 en que el heteroarilo de 5–6 miembros también está sustituido con un grupo alquilo u oxialquilo.

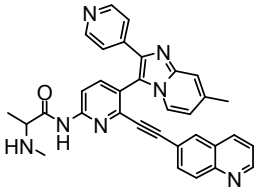
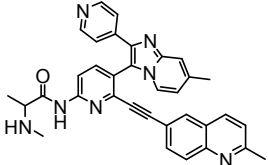
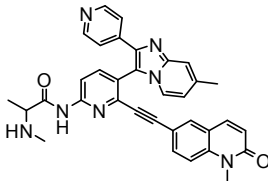
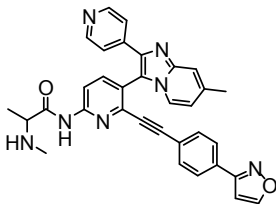
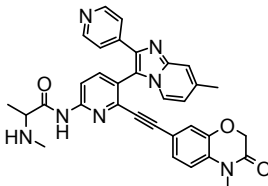
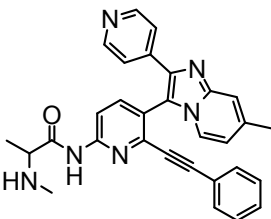
Sorprendentemente, los compuestos de la invención muestran menor inhibición de P450 lo que significa que nada o como máximo 2 de 5 isoenzimas P450 muestran valores de inhibición con IC₅₀ < 5 μ M.

Conforme a ello, los compuestos de la invención muestran un potente efecto de inhibición de la interacción de proteína-proteína IAP–SMAC y baja inhibición de las isoenzimas P450.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que combinan la potente inhibición de la interacción de proteína-proteína IAP–SMAC, baja inhibición de las isoenzimas P450 y una solubilidad mayor a 10 μ g/ml a pH 6,8.

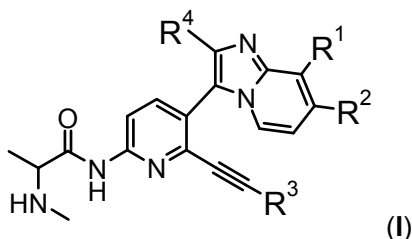
TABLA 1.

Los ejemplos medidos del documento WO 2013/127729 inhiben muchas isoenzimas P450 ya a concentraciones inferiores a 5 μ M y predominantemente muestran una baja solubilidad a pH 6,8.

N.º de ejemplo	Estructura	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4	Solubilidad pH 6,8 [µg/ml]
27		5,3	0,3	0,4	9,3	3,7	3
64		4,3	0,5	0,4	5,2	2,1	N/A
81		2,8	1,2	0,9	3,4	4,0	8
82		4,8	0,3	0,4	2,2	2,3	N/A
94		2,9	4,9	0,7	3,3	>50	N/A
185		16	1,7	4,8	2,7	3,0	60

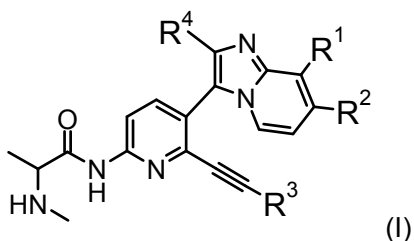
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en donde R^1 a R^4 son como se define en la descripción y en las reivindicaciones. Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) actúan como miméticos de SMAC. Así, los compuestos de la invención se pueden usar por ejemplo para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por un mayor umbral de apoptosis debido a la sobreexpresión de la proteína IAP. Con preferencia, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere, por ello, a compuestos de la fórmula general (I)



en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, -alquilo C_{1-3} y halógeno;

R^2 se selecciona de hidrógeno, -alquilo C_{1-3} y halógeno;

R^3 se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 9 a 14 miembros, en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con R^5 o

R^3 es un resto de fenilo fusionado con un heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en donde cada uno de estos grupos está sustituido, de modo opcional e independiente, con uno o varios R^6 ;

R^4 un heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con -alquilo C_{1-3} u -O-alquilo C_{1-3} ;

R^5 es -alquilo C_{1-3} ;

R^6 es =O o -alquilo C_{1-3} ;

y en donde los compuestos de la fórmula (I) pueden estar opcionalmente presentes en la forma de sales.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, $-CH_3$, $-Cl$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de

la fórmula (I), en donde R^2 se selecciona de $-H$, $-CH_3$, $-Cl$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno y R^2 se selecciona de hidrógeno, $-CH_3$ y Cl .

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con $-alquilo C_{1-3}$ u $-O-alquilo C_{1-3}$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con $-CH_3$ u $-O-CH_3$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 se selecciona de piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, cada uno de los cuales están sustituido, de modo independiente, con $-alquilo C_{1-3}$ u $-O-alquilo C_{1-3}$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 se selecciona de piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, cada uno de los cuales están sustituidos, de modo independiente, con $-CH_3$ u $-O-CH_3$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 es piridilo sustituido con $-CH_3$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 es piridilo sustituido con $-O-CH_3$.

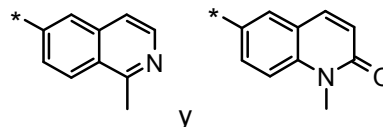
En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 es pirimidinilo sustituido con $-CH_3$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 es pirazolilo sustituido con $-CH_3$.

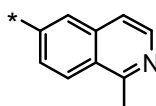
En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 es imidazolilo sustituido con $-CH_3$.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de

la fórmula (I), en donde R^3 se selecciona de fenilo,

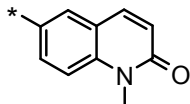


En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de



la fórmula (I), en donde R^3 es

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de



la fórmula (I), en donde R^3 es

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad para usar en el tratamiento de cáncer.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad –o sus sales farmacéuticamente aceptables– para usar como medicamentos.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad –o sus sales farmacéuticamente aceptables– para usar en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, inflamaciones y enfermedades autoinmunes.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad –o sus sales farmacéuticamente aceptables– para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, con preferencia, de carcinomas de mama, en particular cáncer de mama triple negativo (TNBC), próstata, cerebro u ovario, carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanomas, leucemia mieloide aguda (AML) y leucemias linfáticas crónicas (CLL).

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad –o sus sales farmacéuticamente aceptables– para usar en el tratamiento y/o la prevención de carcinomas de mama, en particular cáncer de mama triple negativo (TNBC), próstata, cerebro u ovario, carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanomas, leucemia mieloide aguda (AML) y leucemias linfáticas crónicas (CLL).

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad –o una de sus sales farmacéuticamente aceptables– a un ser humano.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de carcinoma de mama, en particular cáncer de mama triple negativo

(TNBC), próstata, cerebro u ovario, carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanomas leucemia mieloide aguda (AML) y leucemias linfáticas crónicas (CLL) que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad –o una de sus sales farmacéuticamente aceptables– a un ser humano.

En otro aspecto, la invención se refiere a una preparación farmacéutica que contiene como sustancia activa uno o varios compuestos de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad –o sus sales farmacéuticamente aceptables– opcionalmente en combinación con excipientes y/o portadores convencionales.

En otro aspecto, la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) o de cualquiera de las formas de realización descritas con anterioridad –o una de sus sales farmacéuticamente aceptables– y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (I).

Definiciones

Los términos que no se definen específicamente en la presente tienen los significados que son obvios para el experto en el arte a la luz de la descripción general y el contexto como un todo.

Como se usa en la presente, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se establezca otra cosa:

En los grupos, radicales o restos definidos más abajo, la cantidad de átomos de carbono se especifica a menudo precediendo al grupo, por ejemplo, –alquilo C₁₋₅ significa un grupo alquilo o radical que tiene 1 a 5 átomos de carbono. En general, para grupos que comprende, dos o más subgrupos, el primer subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente alquil C₁₋₅–cicloalquilo C₃₋₁₀, significa un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ que está unido con un alquilo C₁₋₅, donde el último está unido con la estructura central o con el grupo al que está unido el sustituyente.

La indicación de la cantidad de miembros en los grupos que contienen uno o varios heteroátomos (heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo) se refiere al número atómico total de todos los miembros del anillo o los miembros de la cadena o el total de todos los miembros del anillo y la cadena.

El experto en el arte apreciará que los grupos que contienen un átomo de

nitrógeno también se pueden indicar como **amina o amino**. De modo similar, los grupos que contienen átomo de oxígeno también se pueden indicar con **-oxi** como, por ejemplo **alcoxi**. Los grupos que contienen -C(O)- también se pueden indicar como **carboxi**; los grupos que contienen -NC(O)- también se pueden indicar como **amida**; los grupos que contienen -NC(O)N- también se pueden indicar como **urea**; los grupos que contienen $\text{-NS(O)}_2\text{-}$ también se pueden indicar como **sulfonamida**.

Alquilo denota cadenas hidrocarbonadas saturadas monovalentes, que puede estar presente tanto en forma lineal como ramificada. Si un **alquilo** está sustituido, la sustitución puede tener lugar de modo independiente entre sí, por mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno.

La expresión "alquilo C₁₋₅" incluye por ejemplo metilo (Me; -CH₃), etilo (Et; -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-propilo; *n*-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr; *iso*-propilo; -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-butilo; *n*-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*iso*-butilo; *i*-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*sec*-butilo; *sec*-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*ter*-butilo; *t*-Bu; -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (*iso*-pentilo; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 2,2-dimetil-1-propilo (*neo*-pentilo; -CH₂C(CH₃)₃), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃).

Por propilo, butilo, pentilo, etc., sin ninguna otra definición, se entienden grupos hidrocarbonados saturados con la correspondiente cantidad de átomos de carbono, en donde se incluyen todas las formas isoméricas.

La definición anterior para **alquilo** también se aplica si **alquilo** es una parte de otro grupo tales como, por ejemplo, alquil C_{x-y}-amino o alquil C_{x-y}-oxi o alcoxi C_{x-y}, en donde alquil C_{x-y}-oxi y alcoxi C_{x-y} indican el mismo grupo.

El término **alquileno** también se puede derivar de **alquilo**. **Alquileno** es bivalente, diferente de **alquilo y** requiere de dos pares de unión. Formalmente, la segunda valencia es producida por remoción de un átomo de hidrógeno en un **alquilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $-\text{CHCH}_3$, etc.

La expresión "**alquileo C₁₋₄**" incluye por ejemplo $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$, -

$(\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Otros ejemplos de **alquileo** son metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, etc.

Por los términos genéricos propileno, butileno, pentileno, hexileno etc. sin ninguna otra definición, se entienden todas las formas isoméricas concebibles con la correspondiente cantidad de átomos de carbono, es decir, propileno incluye 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

La definición anterior para **alquileo** también se aplica si **alquileo** es parte de otro grupo como, por ejemplo, en HO-alquilen C_{x-y} -amino o H_2N -alquilen C_{x-y} -oxi.

A diferencia de **alquilo**, **alquenilo** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes se unen por medio de un enlace doble C=C. Si en un **alquilo** como se definió en la presente con anterioridad que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se remueven formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se forma el correspondiente **alquenilo**.

Ejemplos de **alquenilo** son vinilo (etenilo), prop-1-enilo, alilo (prop-2-enilo), isopropenilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metil-prop-2-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metilidenpropilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, 3-metil-but-3-enilo, 3-metil-but-2-enilo, 3-metil-but-1-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetil-but-3-enilo, 2,3-dimetil-but-2-enilo, 2-metilidene-3-metilbutilo, 2,3-dimetil-but-1-enilo, hexa-1,3-dienilo, hexa-1,4-dienilo, penta-1,4-dienilo, penta-1,3-dienilo, buta-1,3-dienilo, 2,3-dimetilbuta-1,3-diene etc.

Por las formas genéricas propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienil etc. sin ninguna otra definición, se entienden todas las formas isoméricas concebibles con la correspondiente cantidad de átomos de carbono, es decir, propenilo incluye prop-1-enilo y prop-2-enilo, butenilo incluye but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, etc.

Alquenilo puede estar opcionalmente presente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto a los enlaces dobles.

La definición anterior para **alquenilo** también se aplica cuando **alquenilo** es parte de otro grupo tales como, por ejemplo, en alquenal C_{x-y} -amino o alquenal C_{x-y} -

oxi.

A diferencia de **alquileo**, **alquenileno** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes se unen juntos por medio de un enlace doble C-C. Si en un **alquileo** como se definió en la presente con anterioridad que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en los átomos de carbono adyacentes se remueven formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se forma el correspondiente **alquenileno**.

Ejemplos de **alquenileno** son etenileno, propenileno, 1-metiletlenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1,2-dimetiletlenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno, hexenileno etc.

Por los términos genéricos propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno etc. sin ninguna otra definición, se entienden todas las formas isoméricas concebibles con la correspondiente cantidad de átomos de carbono, es decir, propenileno incluye 1-metiletlenileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 2-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno y 1,2-dimetiletlenileno.

Alquenileno puede estar opcionalmente presente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto a los enlaces dobles.

La definición anterior para **alquenileno** también se aplica cuando **alquenileno** es una parte de otro grupo como en, por ejemplo, HO-alquenilen C_{x-y}-amino o H₂N-alquenilen C_{x-y}-oxi.

A diferencia de **alquilo**, **alquinilo** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes se unen por un enlace triple C-C. Si en un **alquilo** como se definió en la presente con anterioridad que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en cada caso en los átomos de carbono adyacentes se remueven formalmente y las valencias libres se saturan para formar otros dos enlaces, se forma el correspondiente **alquinilo**.

Ejemplos de **alquinilo** son etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, 3-metil-but-1-inilo.

Por los términos genéricos propinilo, butinilo, pentinilo, etc. sin ninguna otra definición, se entienden todas las formas isoméricas concebibles con la correspondiente cantidad de átomos de carbono, es decir, propinilo incluye prop-1-inilo y prop-2-inilo, butinilo incluye but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-1-inilo, 1-metil-prop-2-inilo.

Si una cadena hidrocarbonada lleva al menos tanto un enlace doble como también al menos un enlace triple, por definición pertenece al subgrupo de **alquinilo**.

La definición anterior para **alquinilo** también se aplica si **alquinilo** es parte de otro grupo como en alquinil C_{x-y} -amino o alquinil C_{x-y} -oxi, por ejemplo.

A diferencia de **alquileo**, **alquinileo** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes se unen por un enlace triple C—C. Si en un **alquileo** como se definió en la presente con anterioridad que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en cada caso en los átomos de carbono adyacentes se remueven formalmente y las valencias libres se saturan para formar otros dos enlaces, se forma el correspondiente **alquinileo**.

Ejemplos de **alquinileo** son etinileo, propinileo, 1-metiletinileo, butinileo, 1-metilpropinileo, 1,1-dimetiletinileo, 1,2-dimetiletinileo, pentinileo, 1,1-dimetilpropinileo, 2,2-dimetilpropinileo, 1,2-dimetilpropinileo, 1,3-dimetilpropinileo, hexinileo, etc.

Por los términos genéricos propinileo, butinileo, pentinileo, etc. sin ninguna otra definición, se entienden todas las formas isoméricas concebibles con la correspondiente cantidad de átomos de carbono, es decir, propinileo incluye 1-metiletinileo y butinileo incluye 1-metilpropinileo, 2-metilpropinileo, 1,1-dimetiletinileo y 1,2-dimetiletinileo.

La definición anterior para **alquinileo** también se aplica si **alquinileo** es parte de otro grupo, como en HO-alquileo C_{x-y} -amino o H_2N -alquileo C_{x-y} -oxi, por ejemplo.

Por **heteroátomos** se entienden átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Haloalquilo (haloalquileo, haloalquinilo) se deriva del **alquilo (alquileo, alquinilo)** previamente definido reemplazando uno o varios átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada de modo independiente entre sí por átomos de halógeno, que pueden ser idénticos o diferentes. Si un **haloalquilo (haloalquileo, haloalquinilo)** se ha de sustituir más, las sustituciones pueden tener lugar de modo independiente entre sí, en la forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno.

Ejemplos de **haloalquilo (haloalquileo, haloalquinilo)** son $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CHFCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$, $-CCI=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-CI=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CHFCH_2CF_3$, etc.

Del **haloalquilo (haloalquileo, haloalquinilo)** previamente definida, también

se derivan los términos **haloalquilenos** (**haloalquenileno**, **haloalquinileno**). **Haloalquilenos** (**haloalquenilos**, **haloalquinilos**), a diferencia de **haloalquilo**, es bivalente y requiere dos pares de unión. Formalmente, la segunda valencia se forma removiendo un átomo de hidrógeno de un **haloalquilo**.

Los grupos correspondientes son, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$ y $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ y $-\text{CHFCHF}-$ o $>\text{CFCH}_2\text{F}$ etc.

Las definiciones anteriores también se aplican si los correspondientes grupos halogenados son parte de otro grupo.

Halógeno se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

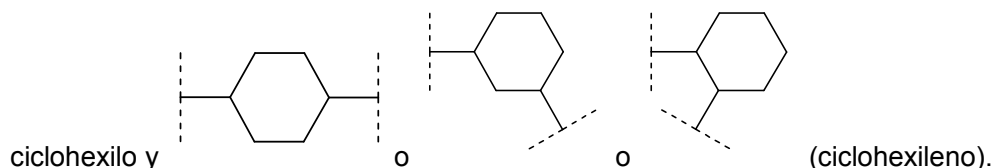
Cicloalquilo se forma con los subgrupos de **anillos hidrocarbonados monocíclicos**, **anillos hidrocarbonados bicíclicos** y **anillos espiro-hidrocarbonados**. Los sistemas son saturados. En anillos hidrocarbonados bicíclicos, dos anillos se unen de modo de tener al menos dos átomos de carbono juntos. En los anillos espiro-hidrocarbonados, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos. Si un **cicloalquilo** se ha de sustituir, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en la forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. **Cicloalquilo** propiamente dicho se puede ligar como un sustituyente con la molécula por medio de cualquier posición apropiada del sistema de anillos.

Ejemplos de **cicloalquilo** son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2,2,0]hexilo, biciclo[3,2,0]heptilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[4,3,0]nonilo (octahidroindenilo), biciclo[4,4,0]decilo (decahidronaftaleno), biciclo[2,2,1]heptilo (norbornilo), biciclo[4,1,0]heptilo (norcaranilo), biciclo-[3,1,1]heptilo (pinanilo), espiro[2,5]octilo, espiro[3,3]heptilo, etc.

La definición anterior para **cicloalquilo** también se aplica si **cicloalquilo** es parte de otro grupo como en cicloalquil C_{x-y} -amino o cicloalquil C_{x-y} -oxi, por ejemplo.

Si la valencia libre de un **cicloalquilo** está saturada, entonces se obtiene un grupo **alicíclico**.

El término **cicloalquilenos** también se puede derivar del **cicloalquilo** previamente definido. **Cicloalquilenos**, a diferencia de **cicloalquilo**, es bivalente y requiere dos pares de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene removiendo un átomo de hidrógeno de un **cicloalquilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo,



La definición anterior para **cicloalquileo** también se aplica si **cicloalquileo** es parte de otro grupo como en HO–cicloalquilen C_{x-y} –amino o H_2N –cicloalquilen C_{x-y} –oxi, por ejemplo.

Cicloalquenilo también está compuesto por los subgrupos de **anillos hidrocarbonados monocíclicos**, **anillos hidrocarbonados bicíclicos** y **anillos espiro-hidrocarbonados**. Sin embargo, los sistemas son insaturados, es decir, hay al menos un enlace doble C–C pero ningún sistema aromático. Si en un **cicloalquilo** como se definió en la presente con anterioridad dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono cíclicos adyacentes se remueven formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se obtiene el correspondiente **cicloalquenilo**. Si un **cicloalquenilo** se ha de sustituir, las sustituciones pueden tener lugar de modo independiente entre sí, en la forma de mono– o polisustituciones en cada caso, todos en los átomos de carbono que llevan hidrógeno. **Cicloalquenilo** propiamente dicho se puede ligar como un sustituyente con la molécula a través de cualquier posición apropiada del sistema de anillos.

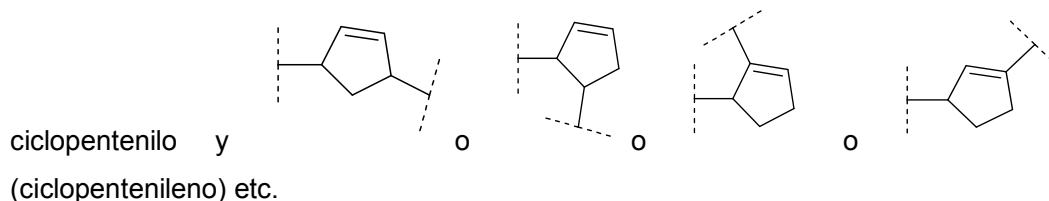
Ejemplos de **cicloalquenilo** son cicloprop–1–enilo, cicloprop–2–enilo, ciclobut–1–enilo, ciclobut–2–enilo, ciclopent–1–enilo, ciclopent–2–enilo, ciclopent–3–enilo, ciclohex–1–enilo, ciclohex–2–enilo, ciclohex–3–enilo, ciclohept–1–enilo, ciclohept–2–enilo, ciclohept–3–enilo, ciclohept–4–enilo, ciclobuta–1,3–dienilo, ciclopenta–1,4–dienilo, ciclopenta–1,3–dienilo, ciclopenta–2,4–dienilo, ciclohexa–1,3–dienilo, ciclohexa–1,5–dienilo, ciclohexa–2,4–dienilo, ciclohexa–1,4–dienilo, ciclohexa–2,5–dienilo, biciclo[2,2,1]hepta–2,5–dienilo (norborna–2,5–dienilo), biciclo[2,2,1]hept–2–enilo (norbornenilo), espiro[4,5]dec–2–eno, etc.

La definición anterior para **cicloalquenilo** también se aplica cuando **cicloalquenilo** es parte de otro grupo como en cicloalquencil C_{x-y} –amino o cicloalquencil C_{x-y} –oxi, por ejemplo.

Si la valencia libre de un **cicloalquenilo** es saturada, entonces se obtiene un grupo **alicíclico insaturado**.

El término **cicloalquenileno** se puede derivar así del **cicloalquenilo** previamente definido. **Cicloalquenileno**, a diferencia de **cicloalquenilo**, es bivalente y requiere dos pares de unión. Formalmente, se obtiene la segunda valencia

removiendo un átomo de hidrógeno de un **cicloalquenilo**. Los correspondientes grupos son, por ejemplo,



La definición anterior para **cicloalquenileno** también se aplica cuando **cicloalquenileno** es parte de otro grupo como en HO-cicloalquenileno C_{x-y} -amino o H_2N -cicloalquenileno C_{x-y} -oxi, por ejemplo.

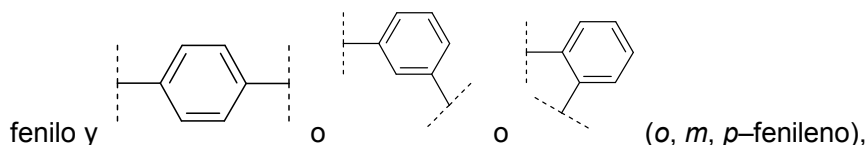
Arilo denota un grupo mono-, bi- o tricíclico con al menos un carbociclo aromático. Con preferencia, denota un grupo monocíclico con seis átomos de carbono (fenilo) o un grupo bicíclico con nueve o diez átomos de carbono (anillos de dos a seis miembros o anillo de uno a seis miembros con un anillo de cinco miembros), en donde el segundo anillo también puede ser aromático o, sin embargo, también puede ser saturado o parcialmente saturado. Si un **arilo** se ha de sustituir, las sustituciones pueden tener lugar, de modo independiente entre sí, en la forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. **Arilo** propiamente dicho se puede ligar como un sustituyente con la molécula a través de cada posición apropiada del sistema de anillos.

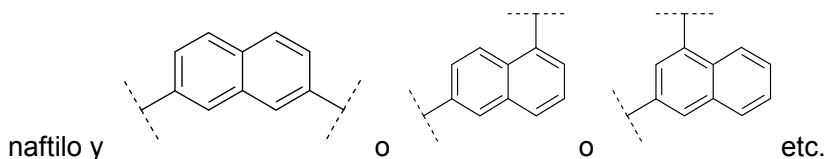
Ejemplos de **arilo** son fenilo, naftilo, indanilo (2,3-dihidroindenilo), indenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo (1,2,3,4-tetrahidronaftilo, tetralinilo), dihidronaftilo (1,2-dihidronaftilo), fluorenilo, etc.

La definición anterior de **arilo** también se aplica cuando **arilo** es parte de otro grupo como en **arilamino** o **ariloxi**, por ejemplo.

Si la valencia libre de un **arilo** es saturado, entonces se obtiene un grupo **aromático**.

El término **arileno** también se puede derivar del **arilo** previamente definido. **Arileno**, a diferencia de **arilo**, es bivalente y requiere dos pares de unión. Formalmente, la segunda valencia se forma removiendo un átomo de hidrógeno de un **arilo**. Los correspondientes grupos son, por ejemplo,





La definición anterior para **arileno** también se aplica cuando **arileno** es parte de otro grupo como en HO-**arileno**amino o H₂N-**arileno**oxi, por ejemplo.

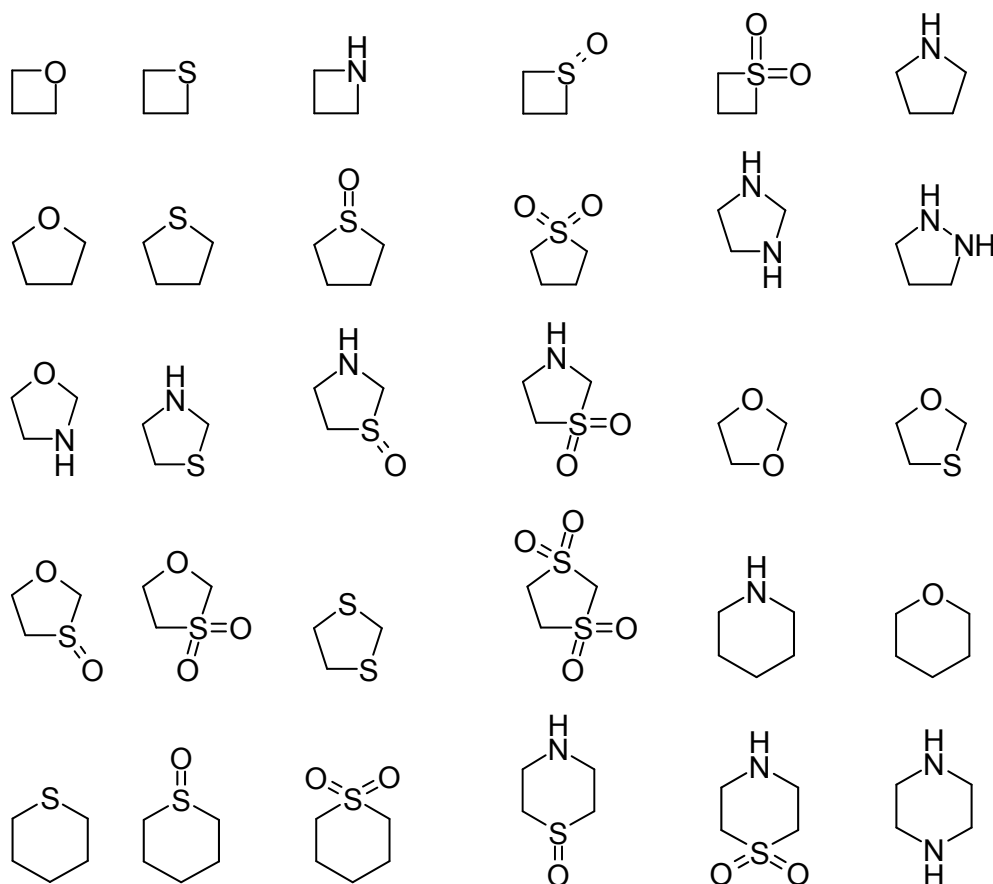
Heterociclilo denota sistemas de anillos que se derivan del **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** y **arilo** previamente definido reemplazando uno o varios de los grupos -CH₂- de modo independiente entre sí en los anillos hidrocarbonados por los grupos -O-, -S- o -NH- o reemplazando uno o varios de los grupos =CH- por el grupo =N-, en donde pueden estar presentes más de cinco heteroátomos, al menos un átomo de carbono puede estar presente entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y el anillo como un todo puede tener estabilidad química. Los heteroátomos pueden estar opcionalmente presentes en todas las posibles etapas de oxidación (azufre → sulfóxido -SO, sulfona -SO₂-; nitrógeno → N-óxido).

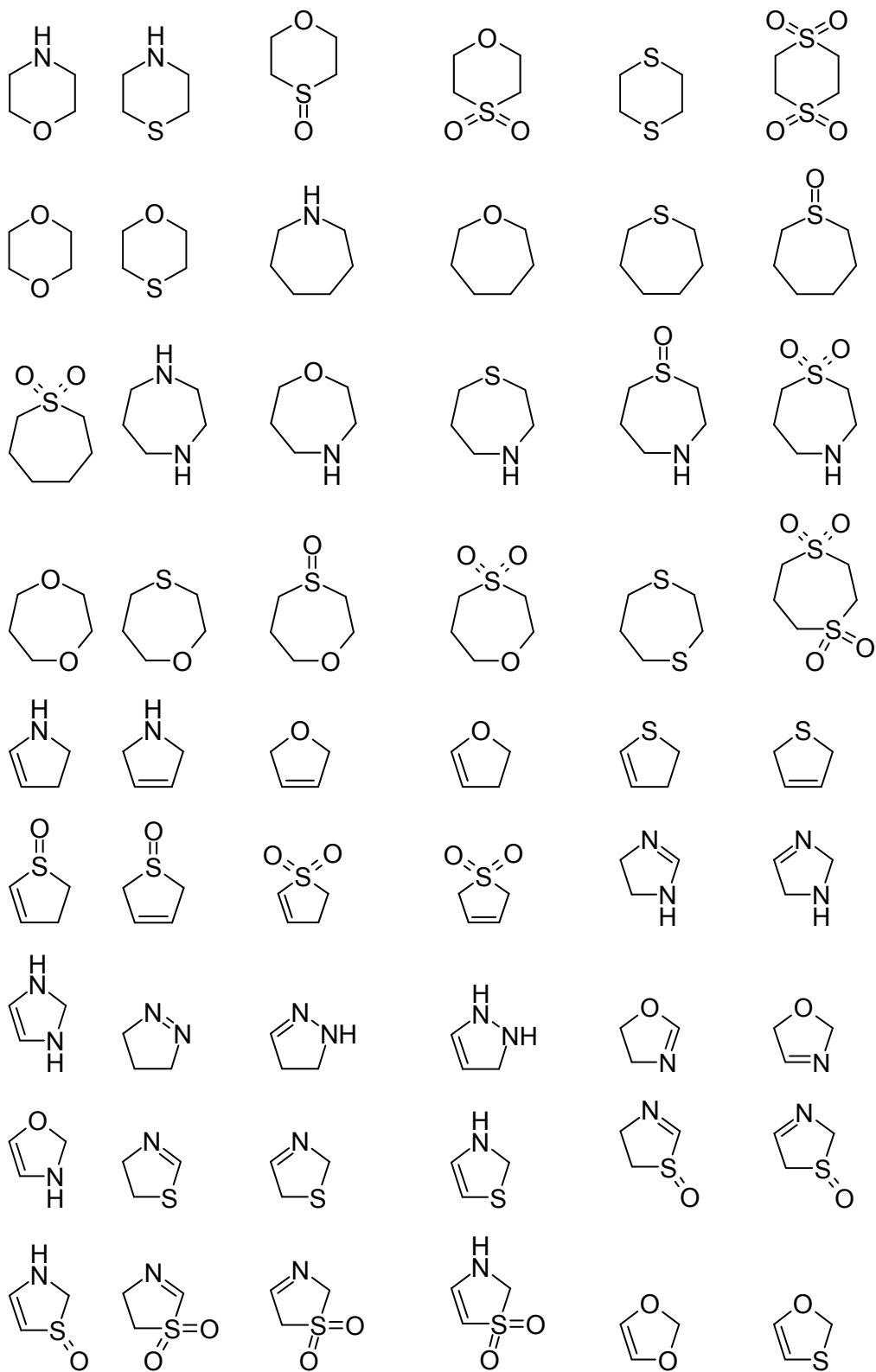
Un resultado directo de la derivación de **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** y **arilo** es que el **heterociclilo** se conforma de los subgrupos de **heteroanillos monocíclicos**, **heteroanillos bicíclicos**, **heteroanillos tricíclicos** y **espiro-heteroanillos**, que puede estar presente en forma saturada o insaturada. El heterociclilo no aromático saturado e insaturado también se define como **heterocicloalquilo**. Por insaturado se entiende que hay al menos un enlace doble en el sistema de anillos en cuestión, pero no se forma ningún sistema heteroaromático. En los heteroanillos bicíclicos, se ligan dos anillos de modo que tengan al menos dos (hetero)átomos en común. En espiro-heteroanillos, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos. Si un **heterociclilo** está sustituido, las sustituciones pueden tener lugar de modo independiente entre sí, en la forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno. **Heterociclilo** propiamente dicho puede estar ligado como un sustituyente con la molécula a través de cada posición apropiada del sistema de anillos. Cuando el heterociclilo tiene un átomo de nitrógeno, la posición preferida para ligar el sustituyente de heterociclilo con la molécula es el átomo de nitrógeno.

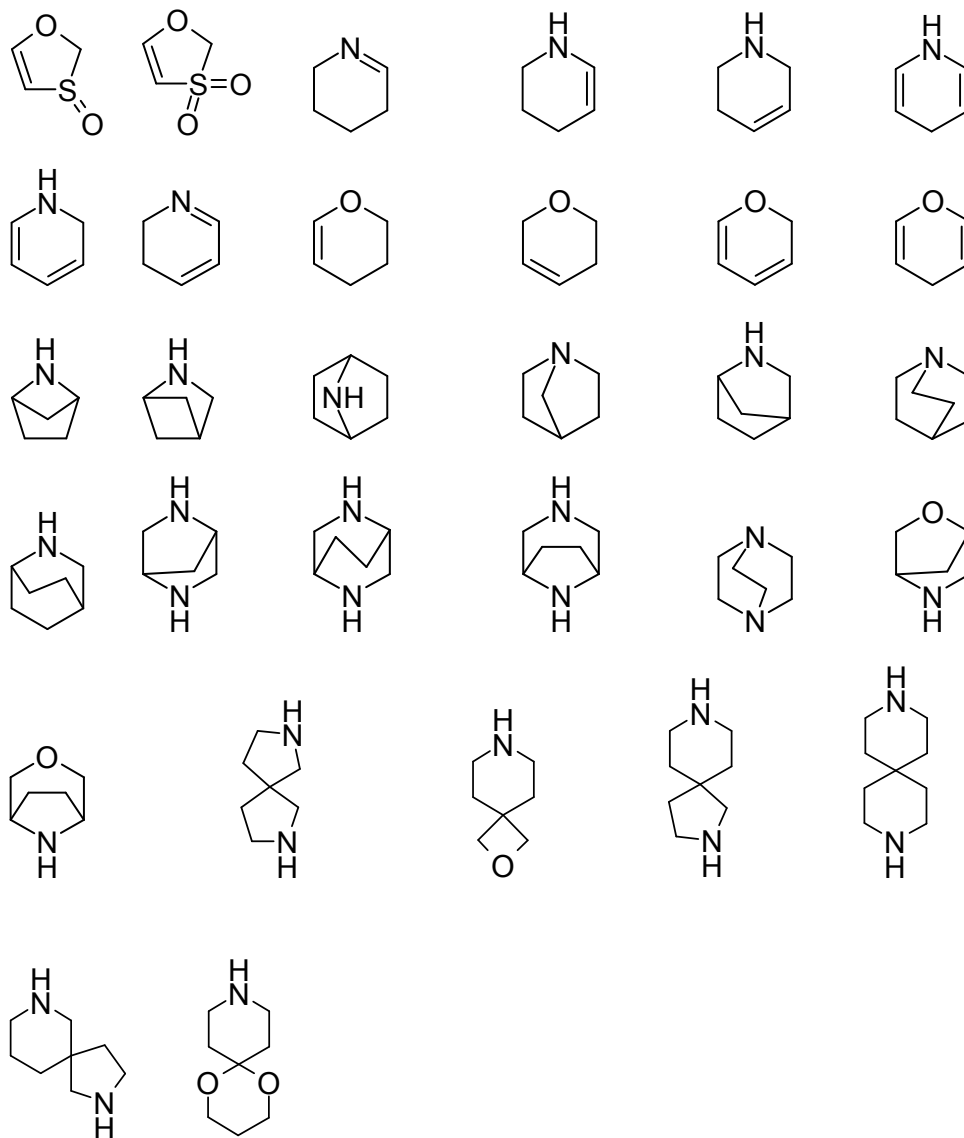
Ejemplos de **heterociclilo** son tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxiranilo, aziridinilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo,

homotiomorfolinilo, tiomorfolinil-*S*-óxido, tiomorfolinil-*S,S*-dióxido, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,4]-oxazepanilo, tetrahidrotienilo, homotiomorfolinil-*S,S*-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidro-pirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil-*S*-óxido, tetrahidrotienil-*S,S*-dióxido, homotiomorfolinil-*S*-óxido, 2,3-dihidroazet, 2*H*-pirrolilo, 4*H*-piranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octilo, 8-azabicyclo[5,1,0]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3,2,1]-octilo, 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octilo, 2,5-diaza-bicyclo-[2,2,1]heptilo, 1-aza-bicyclo[2,2,2]octilo, 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octilo, 3,9-diaza-bicyclo[4,2,1]nonilo, 2,6-diaza-bicyclo[3,2,2]nonilo, 1,4-dioxa-espiro[4,5]decilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]-decilo, 2,6-diaza-espiro[3,3]heptilo, 2,7-diaza-espiro[4,4]nonilo, 2,6-diaza-espiro[3,4]octilo, 3,9-diaza-espiro[5,5]undecilo, 2,8-diaza-espiro[4,5]decilo, etc.

Otros ejemplos son las estructuras ilustradas más abajo que se pueden unir por medio de cada átomo que lleva hidrógeno (intercambiado por hidrógeno):



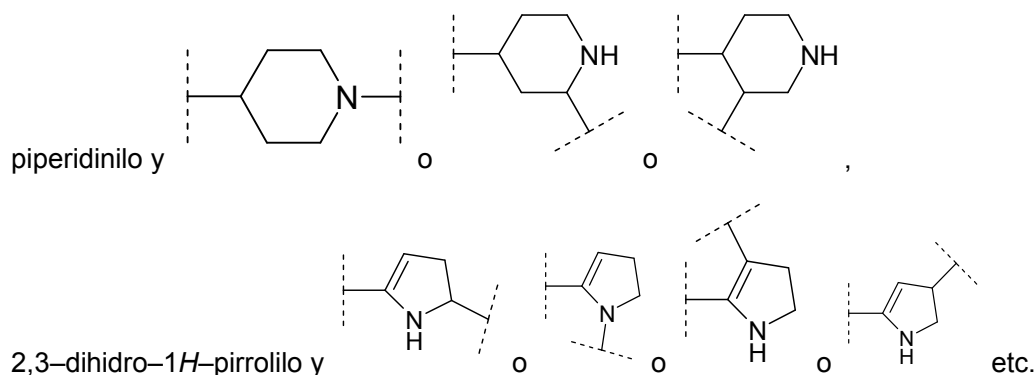




La definición anterior de **heterociclilo** también se aplica si **heterociclilo** es parte de otro grupo como en **heterociclilamino** o **heterocicliloxi**, por ejemplo.

Si la valencia libre de un **heterociclilo** está saturada, entonces se obtiene un grupo **heterocíclico**.

El término **heterociclileno** también se deriva del **heterociclilo** previamente definido. **Heterociclileno**, a diferencia de **heterociclilo**, es bivalente y requiere dos pares de unión. Formalmente, se obtiene la segunda valencia removiendo un átomo de hidrógeno de un **heterociclilo**. Los correspondientes grupos son, por ejemplo



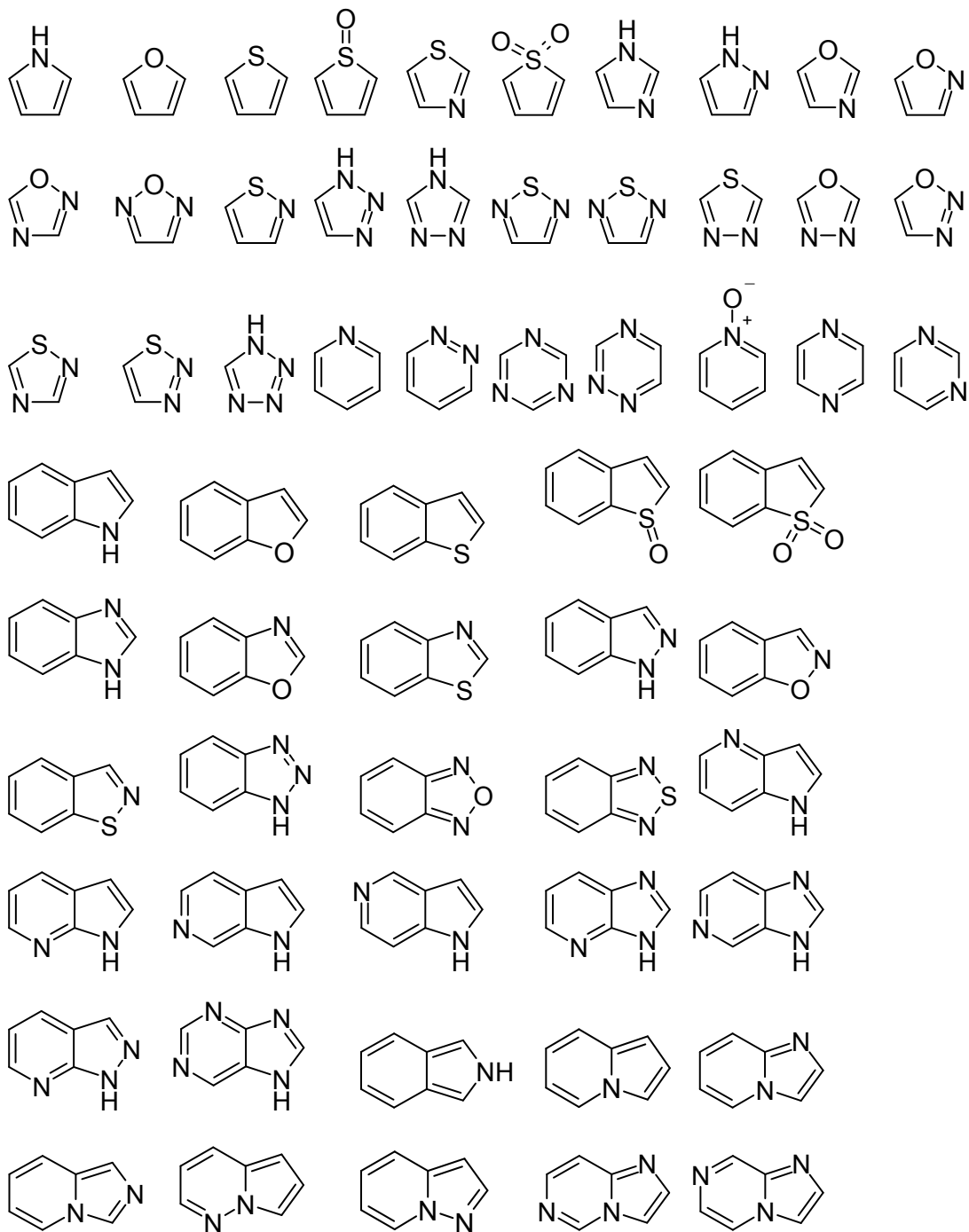
La definición anterior de **heterociclileno** también se aplica si **heterociclileno** es parte de otro grupo como en HO-**heterociclilenamino** o H₂N-**heterociclilenoxi**, por ejemplo.

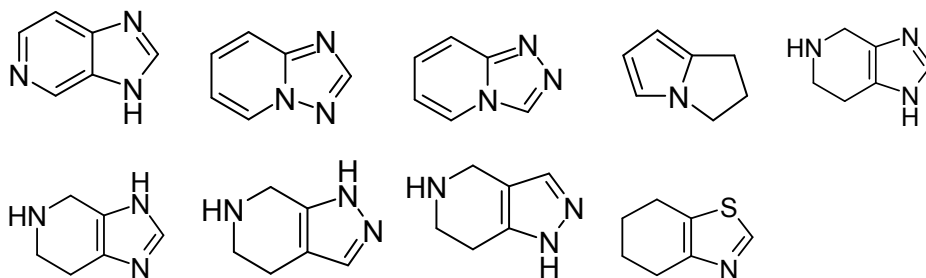
Heteroarilo denota anillos heteroaromáticos monocíclicos o policíclicos con al menos un anillo heteroaromático que, en comparación, con el correspondiente **arilo o cicloalquilo (cicloalquenilo)**, contienen, en vez de uno o varios átomos de carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados, de modo independiente entre sí, de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde el grupo resultante puede ser químicamente estable. El prerrequisito de la presencia de **heteroarilo** es un heteroátomo y un sistema heteroaromático. Si un **heteroarilo** se ha de sustituir, las sustituciones pueden tener lugar de modo independiente entre sí, en la forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno. **Heteroarilo** propiamente dicho se puede ligar como un sustituyente con la molécula a través de cada posición apropiada del sistema de anillos, tanto carbono como nitrógeno.

Ejemplos de **heteroarilo** son furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piridil-*N*-óxido, pirrolil-*N*-óxido, pirimidinil-*N*-óxido, piridazinil-*N*-óxido, pirazinil-*N*-óxido, imidazolil-*N*-óxido, isoxazolil-*N*-óxido, oxazolil-*N*-óxido, tiazolil-*N*-óxido, oxadiazolil-*N*-óxido, tiadiazolil-*N*-óxido, triazolil-*N*-óxido, tetrazolil-*N*-óxido, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, indolizinilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, purinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, quinolinil-*N*-óxido, indolil-*N*-óxido, isoquinolil-*N*-óxido, quinazolinil-*N*-óxido, quinoxalinil-*N*-óxido, ftalazinil-*N*-óxido,

indolizín-*N*-óxido, indazolil-*N*-óxido, benzotiazolil-*N*-óxido, bencimidazolil-*N*-óxido, etc.

Otros ejemplos son las estructuras ilustradas más abajo, que se pueden unir por medio de un átomo que lleva hidrógeno (intercambiado por hidrógeno):

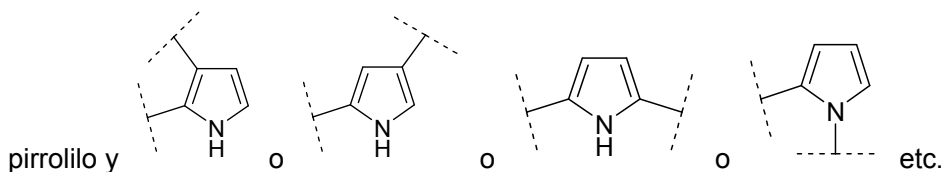




La definición anterior de **heteroarilo** también se aplica cuando **heteroarilo** es parte de otro grupo como en **heteroarilamino** o **heteroariloxi**, por ejemplo.

Si la valencia libre de un **heteroarilo** está saturada, se obtiene un grupo **heteroaromático**.

El término **heteroarileno** se puede derivar, por ello, del **heteroarilo** previamente definido. **Heteroarileno**, a diferencia de **heteroarilo**, es bivalente y requiere dos pares de unión. Formalmente, se obtiene la segunda valencia removiendo un átomo de hidrógeno de un **heteroarilo**. Los correspondientes grupos son, por ejemplo,



La definición anterior de **heteroarileno** también se aplica cuando **heteroarileno** es parte de otro grupo como en HO-**heteroarilenamino** o H₂N-**heteroarilenoxi**, por ejemplo.

Los grupos bivalentes mencionados con anterioridad (alquileno, alquenileno, alquinileno etc.) también pueden ser parte de grupos compuestos (por ejemplo, H₂N-alquileno C₁₋₄- o HO-alquileno C₁₋₄-). En este caso, una de las valencias está saturada por el grupo unido (aquí: -NH₂, -OH), de modo que un grupo compuesto de este tipo escrito de este modo sólo es un sustituyente monovalente sobre todo.

Por **sustituido** se entiende que un átomo de hidrógeno que está ligado directamente con el átomo en consideración, está reemplazado por otro átomo u otro grupo de átomos (**sustituyente**). Según las condiciones de partida (cantidad de átomos de hidrógeno), puede tener lugar una mono- o polisustitución en un átomo. La sustitución con un sustituyente particular sólo es posible si las valencias permitidas del sustituyente y del átomo que se ha de sustituir se corresponden entre sí y la sustitución lleva a un compuesto estable (es decir, un compuesto que no se convierte

espontáneamente, por ejemplo, por reordenamiento, ciclación o eliminación).

Los sustituyentes bivalentes tales como =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂, o similares, se pueden sustituir sólo en los átomos de carbono, en donde el sustituyente =O bivalente también puede ser un sustituyente en el azufre. En general, la sustitución se puede llevar a cabo por medio de un sustituyente bivalente sólo en sistemas de anillo y requiere el reemplazo por dos átomos de hidrógeno geminales, es decir, átomos de hidrógeno que están ligados con el mismo átomo de carbono que está saturado antes de la sustitución. La sustitución por un sustituyente bivalente sólo es posible, por ello, en el grupo –CH₂– o átomos de azufre de un sistema de anillos.

Estereoquímica/solvatos/hidratos: a menos que se establezca otra cosa, una fórmula estructural dada en la descripción o en las reivindicaciones o un nombre químico se refiere al correspondiente compuesto en sí, pero también comprende los tautómeros, estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros *E/Z*, etc.), racematos, mezclas de enantiómeros separados en cualquier combinación deseada, mezclas de diastereómeros, mezclas de las formas mencionadas en la presente (si tales formas existen), así como sales, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos y sales de acuerdo con la invención pueden estar presentes en forma solvatada (por ejemplo, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, agua, etanol etc.) o en forma no solvatada. En general, a los fines de la presente invención, las formas solvatadas, por ejemplo, hidratos, se han de considerar de igual valor que las formas no solvatadas.

Sales: La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente para denotar compuestos, materiales, composiciones y/o formulaciones que son apropiados, de acuerdo con la opinión médica de reconocimiento general, para usar junto con tejido humano y/o animal y no tienen o dan origen a una toxicidad excesiva, irritación o respuesta inmune o llevan a otros problemas o complicaciones, es decir, corresponden en general a una relación aceptable de riesgo / beneficio.

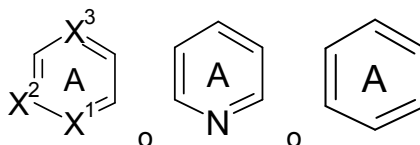
La expresión "**sales farmacéuticamente aceptables**" se refiere a derivados de los compuestos químicos revelados, en donde el compuesto principal se modifica por adición de ácido o base. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen (sin estar restringido a ellos) sales de ácidos minerales u orgánicos en relación con grupos funcionales básicos tales como, por ejemplo, aminas, sales de metales alcalinos o sales orgánicas de grupos funcionales ácidos tales como, por ejemplo,

ácidos carboxílicos, etc. Estas sales incluyen en particular acetato, ascorbato, bencensulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bitartrato, bromuro/bromhidrato, edetato de Ca/edetato, camsilato, carbonato, cloruro/clorhidrato, citrato, edisilato, etandisulfonato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsnilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroximaleato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metansulfonato, mesilato, bromuro de metilo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, acetato de fenilo, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfamida, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, toluensulfonato, trietyoduro, amonio, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina y procaína. Otras sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, etc. (cf. también *Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1–19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden preparar a partir del compuesto principal que lleva una funcionalidad básica o ácida, por medio de métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden sintetizar haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la correspondiente base o ácido en agua o un solvente orgánico tales como, por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo (o sus mezclas).

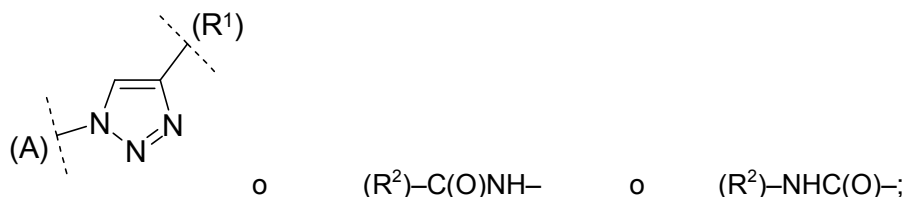
Las sales de ácidos distintas de las mencionadas con anterioridad, que son de utilidad, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de las mezclas de reacción (por ejemplo, trifluoroacetatos), también se han de considerar como parte de la invención.

En una representación como, por ejemplo,



la letra A tiene la función de una designación del anillo a fin de facilitar, por ejemplo, la indicación de la unión del anillo en cuestión con otros anillos.

Para grupos bivalentes, en donde es crucial determinar con qué grupos adyacentes se unen y con qué valencia, se indican los correspondientes pares de unión entre paréntesis, de ser necesario, para fines de clarificación, como en las siguientes representaciones:



Los grupos o sustituyentes se seleccionan con frecuencia de entre una cantidad de grupos / sustituyentes alternativos con una designación del grupo correspondiente (por ejemplo, **R^a**, **R^b** etc.). Si se usa un grupo repetidamente para definir un compuesto de acuerdo con la invención en diferentes partes moleculares, siempre se debe tener en mente que los diversos usos se han de considerar totalmente independientes entre sí.

Por una cantidad terapéuticamente efectiva a los fines de esta invención se entiende una cantidad de sustancia que es capaz de obviar síntomas de enfermedad o de prevenir o aliviar estos síntomas o que prolongan la supervivencia de un paciente tratado.

Lista de abreviaturas

ACN	acetonitrilo
Bu	butilo
conc.	concentrado
d	día(s)
DCM	diclorometano
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>i</i> Pr	isopropilo
M	molar
Me	metilo
min	minuto(s)
mL	mililitro
MS	espectrometría de masa
N	normal
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
RMN	espectroscopia de resonancia nuclear

NP	fase normal
ppm	parte por millón
prep	preparativa
R _f	factor de retención
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
<i>ter</i>	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
tR	tiempo de retención

Otras características y ventajas de la presente invención se volverán obvias de los siguientes ejemplos más detallados que ilustran ejemplarmente los principios de la invención sin restringir su alcance.

General

A menos que se establezca otra cosa, todas las reacciones se llevan a cabo en aparatos asequibles en comercios usando métodos que se usan comúnmente en laboratorios químicos. Los materiales de partida que son sensibles al aire y/o la humedad se almacenan bajo gas protector y las correspondientes reacciones y manipulaciones se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Los compuestos de acuerdo con la invención se denominan de acuerdo con las directivas IUPAC. Si un compuesto se ha de representar tanto por medio de una fórmula estructural como por su nomenclatura, en el evento de un conflicto, es decisiva la fórmula estructural.

Cromatografía

La cromatografía de capa fina se lleva a cabo en placas de TLC ya hechas de sílica gel 60 en vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) fabricado por Merck.

Se usa un aparato Biotage Isolera Four para cromatografía NP preparativa automatizada junto con columnas Interchim Puri Flash (50 µm, 12 – 300 g) o columnas de vidrio rellenas con gel de sílice fabricado por Millipore (Granula Silica Si-60A 35–70 µm).

HPLC RP preparativa se lleva a cabo con columnas fabricadas por Waters

(Sunfire C18, 10 μ m, 30x100 mm Part. N.º 186003971 o X-Bridge C18, 10 μ m, 30x100 mm Part. N.º 186003930). Los compuestos se eluyen usando diferentes gradientes de H₂O/acetonitrilo o H₂O/MeOH, donde se añade 0,2% de HCOOH al agua o con distintos gradientes utilizando una solución tamponante acuosa básica (1 L de agua contiene 5 mL de una solución de hidrógeno-carbonato de amonio (158 g por 1 L de H₂O) y 2 mL de amoníaco (7 mol/l de solución en MeOH)) en vez de la mezcla de agua-HCOOH.

La **HPLC analítica (control de la reacción)** de compuestos intermediarios se lleva a cabo con columnas hechas por Agilent y Waters. El equipo analítico también se provee de un detector de masa en cada caso.

HPLC espectroscopia de masa/espectrometría UV

Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para caracterizar los compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención se determinan usando un aparato de HPLC-MS (cromatografía líquida de alto rendimiento con detector de masa) fabricado por Agilent. Los compuestos que se eluyen con un pico de inyección se brindan con el tiempo de retención t_R = 0.

Métodos de HPLC analítica (A.M.)

Método_1 (M_1)

HPLC:	Agilent Serie 1100	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Columna:	Waters, Xbridge C18, 2,5 μ m, 2,1x20 mm, Part. N.º 186003201	
Solvente:	A: 20 mM de NH ₄ HCO ₃ / NH ₃ B: ACN grado HPLC	
Detección:	MS: Positivo y negativo	
Rango de masa:	120 – 800 m/z	
Inyección:	5 μ L	
Flujo:	1,00 mL/min	
Temp. de la col.:	60 °C	
Gradiente:	0,00 – 1,50 min	10 % → 95 % de B
	1,50 – 2,00 min	95 % de B
	2,00 – 2,10 min	95 % → 10 % de B

Método_2 (M_2)

HPLC: Agilent serie 1100/1200
 MS: Agilent LC/MSD SL
 Columna: Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 µm, 2,1x30 mm
 Eluyente: A: 5 mM de NH₄HCO₃/19 mM de NH₃ en H₂O; B: ACN
 (grado HPLC)
 Detección: MS: ESI modo positivo y negativo
 Rango de masa: 100 – 800 m/z
 Flujo: 1,4 ml/min
 Temp. de col.: 45 °C
 Gradiente: 0,00 – 0,01 min: 5 % de B
 0,01 – 1,00 min: 5 % → 100 % de B
 1,00 – 1,37 min: 100 % de B
 1,37 – 1,40 min: 100 % → 5 % de B

Método_3 (M_3)

HPLC: Agilent serie 1100
 MS: Agilent LC/MSD SL
 Columna: WatersXBridge C18, 5,0 µm, 2,1x50mm
 Eluyente: A: 5 mM de NH₄HCO₃/19 mM de NH₃ en H₂O; B: ACN
 (grado HPLC)
 Detección: MS: ESI modo positivo y negativo
 Rango de masa: 105 – 1200 m/z
 Flujo: 1,20 ml/min
 Temp. de col.: 35 °C
 Gradiente: 0,00 – 0,01 min: 5 % de B
 0,01 – 1,25 min: 5 % → 95 % de B
 1,25 – 2,00 min: 95 % de B
 2,00 – 2,01 min: 95 % → 5 % de B

Método_4 (M_4)

HPLC:	Agilent serie 1100/1200		
MS:	Agilent LC/MSD SL		
Columna:	Waters Sunfire, C18, 5,0 μ m, 2,1x50 mm, Part. N.º 186002539		
Eluyente:	A: H ₂ O + 0,2 % de HCOOH; B: ACN		
Detección:	MS: ESI modo positivo y negativo		
Rango de masa:	105 – 1200 m/z		
Flujo:	1,20 ml/min		
Temp. de col.:	35 °C		
Gradiente:	0,00 – 0,01 min:	5 % de B	
	0,01 – 1,50 min:	5 % → 95 % de B	
	1,50 – 2,00 min:	100 % de B	

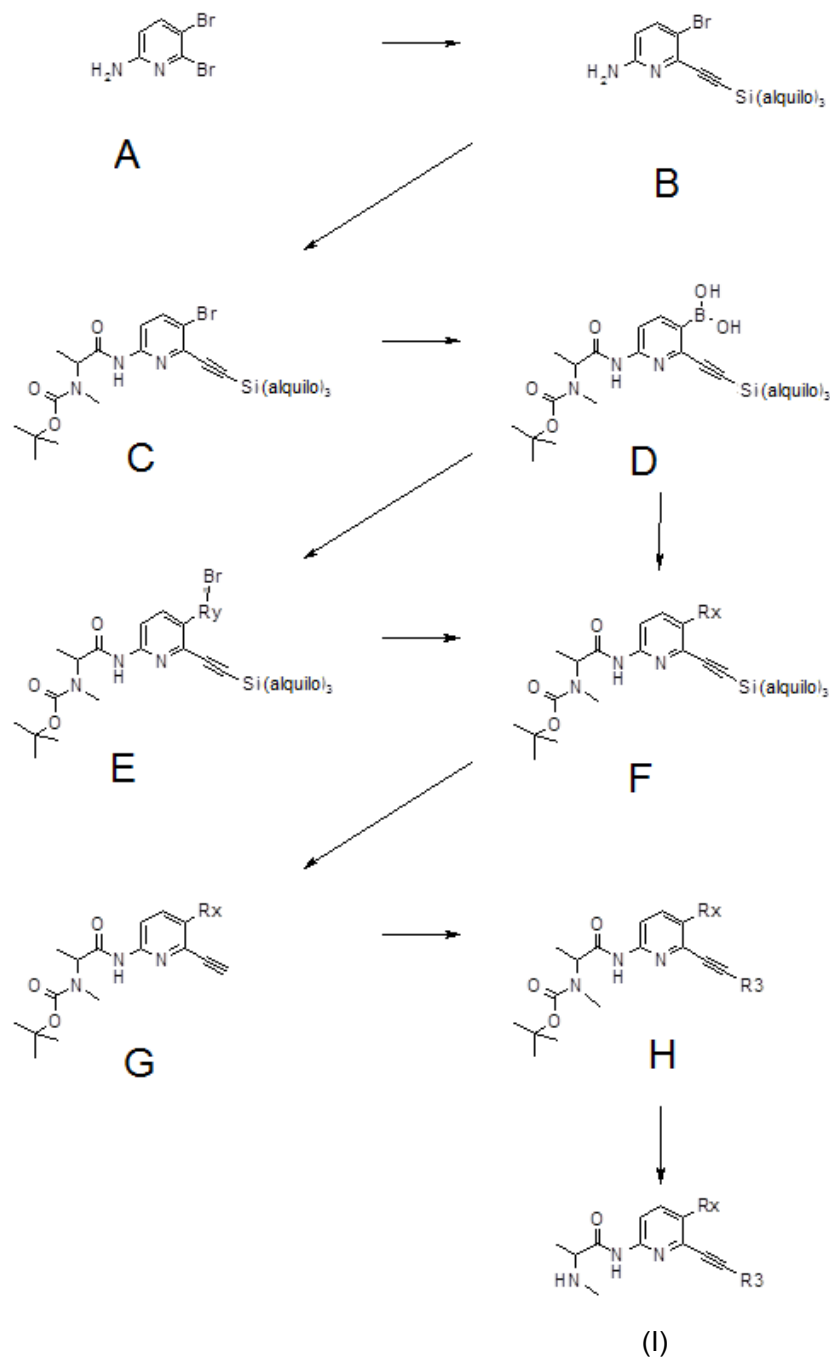
Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

Los compuestos de acuerdo con la invención se preparan por medio de métodos de síntesis descritos más abajo en la presente, en donde los sustituyentes de las fórmulas generales tienen los significados dados con anterioridad en la presente. Estos métodos se pretenden como una ilustración de la invención, sin restringir su objeto y el alcance de los compuestos reivindicados en estos ejemplos. Cuando la preparación de los compuestos de partida no se describe, se pueden obtener en comercios o se pueden preparar análogamente a los compuestos conocidos o métodos descritos en la presente. Las sustancias descritas en la literatura se preparan de acuerdo con los métodos publicados.

Un método para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se ejemplifica en el Esquema I: 5,6-dibromopiridin-2-amina **A** se acopla con un trialkylsilylacetylene para obtener un intermediario **B** que se convierte en el intermediario **C** por medio de amidación. El ácido borónico **D** se puede obtener a través de una reacción de borilación de Miyaura. Al utilizar las reacciones de acoplamiento de Suzuki, el ácido borónico **D** se puede transformar luego directamente en el compuesto **F** o el intermediario **E** se sintetiza primero y **F** se puede obtener en una etapa posterior, en donde el resto de Ry-bromo se transforma en el grupo Rx final. Una reacción de destilación lleva al intermediario **G** que se convierte en **H**, por ejemplo, por medio de acoplamiento de Sonogashira. Finalmente, los compuestos de la fórmula (I) se obtienen por medio de una reacción de desprotección. Los productos

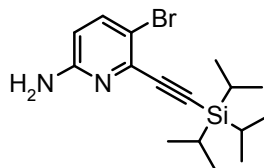
se aíslan por medios convencionales y, con preferencia, se purifican por cromatografía.

Esquema I:



Preparación de compuestos B

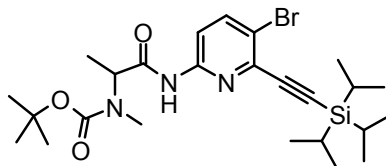
B1) 5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-amina



Bajo una atmósfera de argón, se agita una mezcla de 5,6-dibromopiridin-2-amina (60 g, 233 mmol), etinil-tri(propan-2-il)silano (64 ml, 285 mmol), yoduro de cobre (I) (1,5 g, 7,88 mmol), trietilamina (80 ml, 577 mmol), ACN (200 ml), THF (100 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,0 g, 5,48 mmol) durante 2 h a 50 °C. Los sólidos se filtran, la mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por cromatografía NP. Rendimiento: 76 g (92%). HPLC-MS: M+H = 353/355; tR = 1,79 min (Método_1).

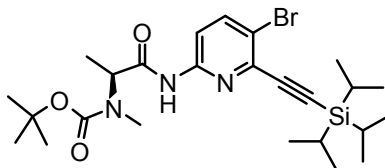
Preparación de compuestos C

C1) N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de ter-butilo



N,N'-Diciclohexilcarbodiimida se añade en porciones a una mezcla de (46,4 g, 225 mmol) ácido 2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico (72,9 g, 359 mmol) y DCM (200 ml) bajo agitación a 5 °C. Esta mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se continúa agitando durante 30 minutos antes de añadir lentamente una mezcla de 5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-amina **B1** (53 g, 150 mmol) en DCM (200 ml). Después de agitar durante 10 días a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con DCM y se extrae con NaHCO₃ saturado acuoso. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por cromatografía NP. Rendimiento: 71 g (87%). HPLC-MS: M+H = 538/540; tR = 1,98 min (Método_1).

A fin de obtener enantiómeros (*R*) o (*S*) de ejemplos finales, se pueden emplear ácido (2*R*)-2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico o ácido (2*S*)-2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico. Por ejemplo, con ácido (2*S*)-2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico, se obtiene el intermediario N-[(1*S*)-1-[(5-bromo-6-[2-[tris(propan-2-il)silil]etinil]piridin-2-il)-carbamoyl]etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo (**S**)-**C1**:

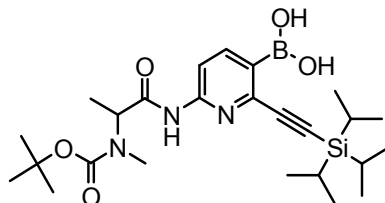


Rendimiento: 71 g (87%). HPLC-MS: M+H = 538/540; tR = 1,98 min (Método_1).

Conforme a ello, todos los posteriores intermediarios descritos más abajo en la forma racémica también se pueden obtener como enantiómeros R o S. Por ejemplo, se obtienen D1, E1 y F1 como enantiómeros S a partir de (S)-C1 y según los procedimientos descritos.

Preparación de compuestos D

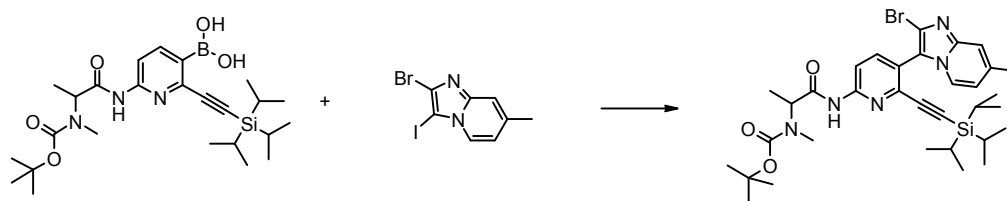
D1) Ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-3-il]borónico



Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]-amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de ter-butilo **C1** (53 g, 98 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (44,5 g, 197 mmol), KOAc (29 g, 295 mmol), 1,1'-Bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (2,16 g, 2,95 mmol) y dioxano (250 ml) se agita bajo atmósfera de argón durante 7 h a 55 °C. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por cromatografía NP. Rendimiento: 44 g (89%). HPLC-MS: M+H = 504; tR = 1,67 min (Método_1).

Preparación de compuestos E

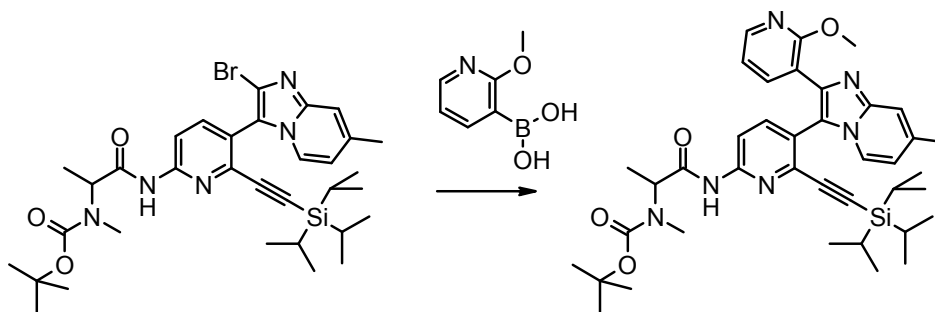
E1) N-{1-[(5-{2-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-6-[2-[tris(propan-2-il)-silil]etinil]piridin-2-il)carbamoil]etil}-N-metilcarbamato de ter-butilo



Una mezcla de ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-3-il]borónico **D1** (14,7 g, 29,2 mmol), 2-bromo-3-yodo-7-metilimidazo[1,2-a]piridina **S2** (11,8 g, 35,1 mmol), Na₂CO₃ (9,3 g, 87,7 mmol), dioxano (150 ml), agua (30 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,14 g, 2,92 mmol) se agita bajo atmósfera de argón durante 4 h a 110 °C. A temperatura ambiente, se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 6,9 g (36%). HPLC-MS: M+H = 668; tR = 1,82 min (Método_1).

Preparación de compuestos F

F1) N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-[tris(propan-2-il)silil]etinil]piridin-2-il]carbamoil]etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo



Una mezcla de N-[1-({5-[2-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-[tris(propan-2-il)silil]etinil]piridin-2-il]carbamoil]etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo **E1** (1,0 g, 1,50 mmol), ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (1,0 g, 6,54 mmol), Na₂CO₃ (475 mg, 4,48 mmol), dioxano (10 ml), agua (2 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (218 mg, 298 µmol) se agita bajo atmósfera de argón durante 3 h a 100 °C. A temperatura ambiente, se añade agua (50 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 990 mg (95%). HPLC-MS: M+H =

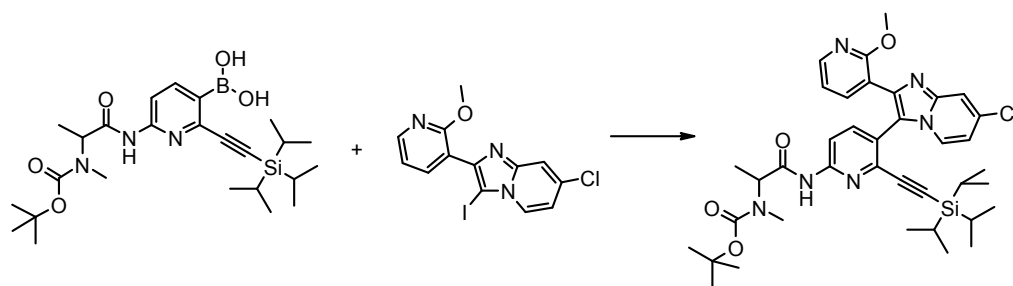
697; tR = 2,02 min (Método_4).

Los siguientes intermediarios se preparan análogamente a partir de **E1** utilizando los correspondientes ácidos borónicos (para **F2 + F5–F9**) o ésteres pinacólicos de ácido borónico (para **F3–F4**):

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
F2		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etilil}piridin-2-il}carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	1,23	681	M_2
F3		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etilil}piridin-2-il}carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	1,19	670	M_2
F4		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etilil}piridin-2-il}carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	1,19	670	M_2
F5		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etilil}piridin-2-il}carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	1,23	681	M_2
F6		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etilil}piridin-2-il}carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	1,75	681	M_1

F7		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metilpirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etnil}piridin-2-il}carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	1,22	682	M_2
F8		N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etnil}piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo	2,43	697	M_4
F9		N-[1-({5-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etnil}piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo	1,27	697	M_2

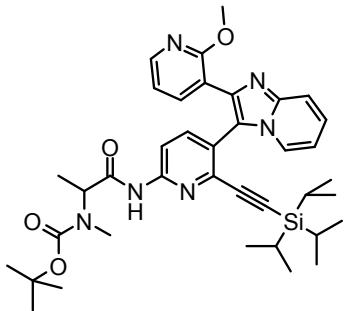
F10) N-[1-({5-[7-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etnil}piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo



Una mezcla de ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)sililetil]piridin-3-il]borónico **D1** (895 mg, 1,78 mmol), 3-{7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoxipiridina **S4a** (685 mg, 1,78 mmol), Na₂CO₃ (565 mg, 5,33 mmol), dioxano (8 ml), agua (1,5 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (130 mg, 0,18 mmol) se agita bajo atmósfera de argón durante 3 h a 100 °C. A temperatura ambiente, se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre

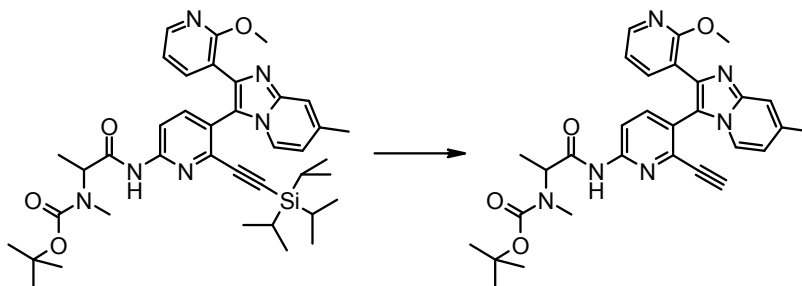
MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 480 mg (38%). HPLC–MS: M+H = 717; t_R = 1,30 min (Método_2).

El siguiente intermediario se prepara análogamente utilizando **S4b**:

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
F11		N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-[tris(propan-2-il)silil]etnil]piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo	1,25	683	M_2

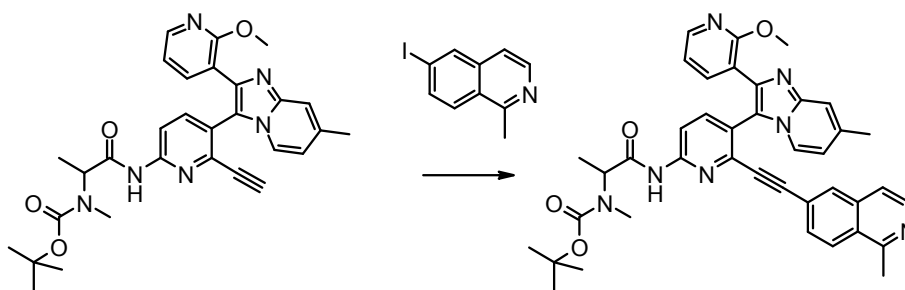
Preparación de compuestos G y H

G1) N-[1-({6-etnil-5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo



Una mezcla de N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-[tris(propan-2-il)silil]etnil]piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo **F1** (1,1 g, 1,59 mmol), THF (20 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l de solución en THF, 1,8 ml, 1,8 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se extrae con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para dar **G1** crudo que se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

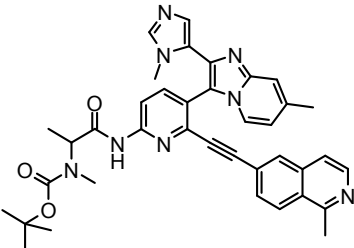
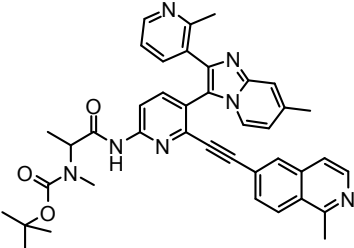
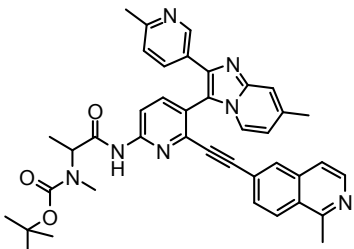
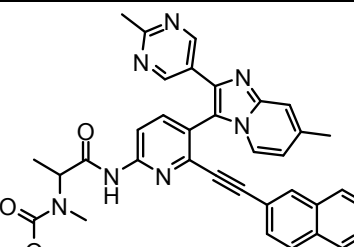
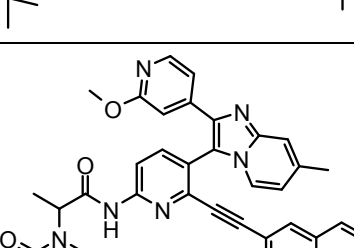
H1) N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etnil]piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo

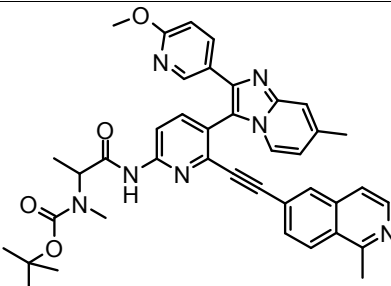
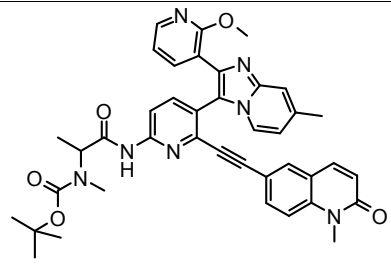
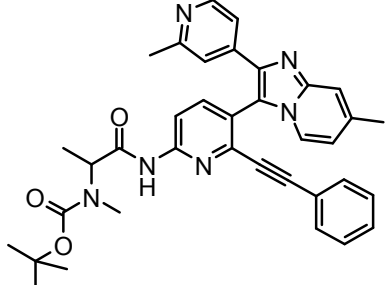
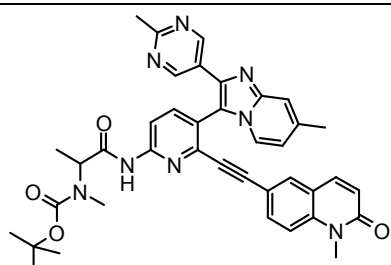
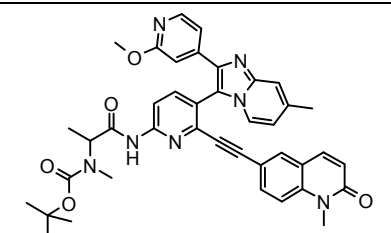


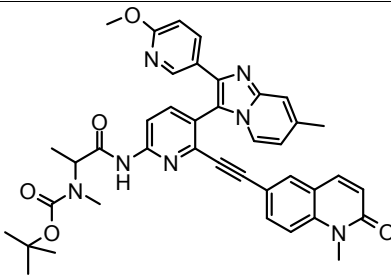
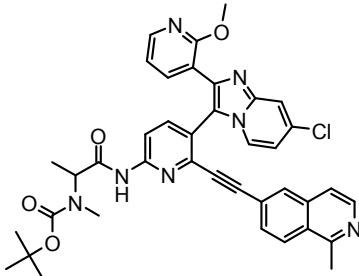
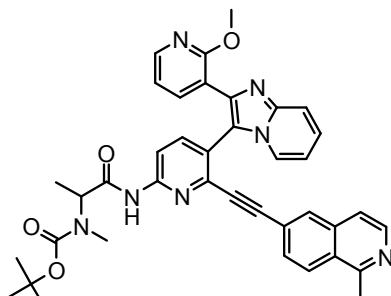
Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (114 mg, 162 μmol) se añade a una mezcla de N-[1-({6-etinil-5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo **G1** (439 mg, 812 μmol), 6-yodo-1-metilisquinolina **S5** (437 mg, 1,62 mmol), yoduro de cobre (I) (15 mg, 79 μmol), trietilamina (350 μl , 2 mmol) y NMP (2 ml) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente y se agita a 50 °C durante 17 h. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 223 mg (40%). HPLC–MS: M+H = 682; tR = 1,00 min (MÉTODO_2).

Los siguientes intermediarios se preparan análogamente utilizando 6-yodo-1-metilisquinolina **S5**, 6-yodo-1-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona o yodobenceno:

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
H2		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}carbamoil)-etil]carbamato de ter-butilo	0,98	666	M_2
H3		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}carbamoil)-etil]carbamato de ter-butilo	0,95	655	M_2

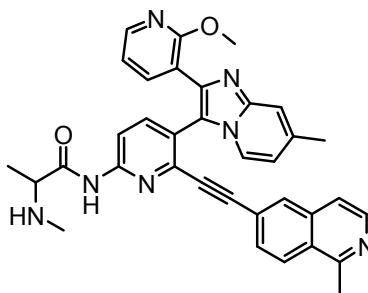
N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
H4		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	0,93	655	M ₂
H5		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	0,96	666	M ₂
H6		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	0,99	666	M ₂
H7		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	0,96	667	M ₂
H8		N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]-N-metil-carbamato de ter-butilo	1,02	682	M ₂

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
H9		N-[1-({5-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]-N-metil-carbamato de ter-butilo	1,03	682	M ₂
H10		N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]-N-metil-carbamato de ter-butilo	0,96	698	M ₂
H11		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(2-fenil-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	1,02	601	M ₂
H12		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]carbamato de ter-butilo	0,92	683	M ₂
H13		N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]-N-metil-carbamato de ter-butilo	0,98	698	M ₂

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
H14		N-[1-((5-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoi)etil]-N-metil-carbamato de ter-butilo	0,99	698	M ₂
H15		N-[1-((5-[7-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoi)etil]-N-metil-carbamato de ter-butilo	1,04	702	M ₂
H16		N-[1-((5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il)-carbamoi)etil]-N-metilcarbamato de ter-butilo	0,98	668	M ₂

Preparación de los ejemplos (I):

Ejemplo 1 N-{5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etnil]piridin-2-il}-2-(metilamino)-propanamida



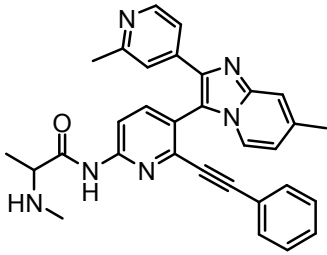
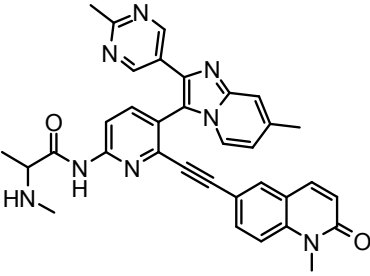
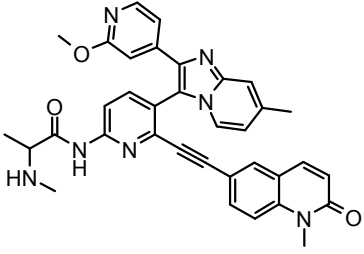
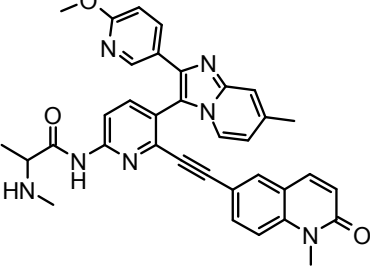
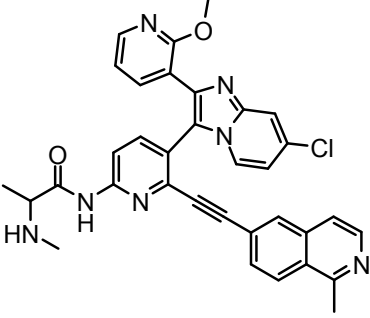
Una mezcla de N-[1-((5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etnil]piridin-2-il)carbamoi)etil]-N-metil-carbamato de ter-butilo **H1** (223 mg, 327 µmol), DCM (10 ml) y TFA (2 ml) se agita

durante 1 h a temperatura ambiente. Se añade tolueno (50 ml) y la mezcla se concentra al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 88 mg (46%).
HPLC–MS: M+H = 582; tR = 1,17 min (MÉTODO_1).

Los siguientes ejemplos se preparan análogamente a partir de **H2** – **H16**:

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
2		N-{5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]-piridin-2-il]-2-(metil-amino)propanamida	1,13	566	M_1
3		N-{5-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]-piridin-2-il]-2-(metil-amino)propanamida	1,10	555	M_1
4		N-{5-[7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]-piridin-2-il]-2-(metil-amino)propanamida	1,09	555	M_1
5		N-{5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]-piridin-2-il]-2-(metil-amino)propanamida	1,12	566	M_1

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
6		N-{5-[7-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]-piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,14	566	M_1
7		N-{5-[7-metil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]-piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,12	567	M_1
8		N-{5-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,21	582	M_1
9		N-{5-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,23	582	M_1
10		N-{5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,10	598	M_1

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
11		N-{5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(2-feniletinil)piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,19	501	M_1
12		N-{5-[7-metil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,04	583	M_1
13		N-{5-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,13	598	M_1
14		N-{5-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,15	598	M_1
15		N-{5-[7-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,22	602	M_1

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
16		N-{5-[2-(2-metoxi- piridin-3-il)imidazo[1,2- a]piridin-3-il]-6-[2-(1- metilisoquinolin-6- il)etinil]piridin-2-il]-2- (metilamino)propanamida	1,11	508	M_1

Los enantiómeros (S) de los ejemplos se obtienen empleando (S)-C1 en vez de C1 en la vía de síntesis:

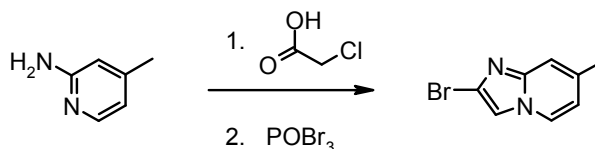
N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
(S)-1		(2S)-N-{5-[2-(2- metoxipiridin-3-il)-7- metilimidazo[1,2- a]piridin-3-il]-6-[2-(1- metilisoquinolin-6- il)etinil]piridin-2-il]-2- (metilamino)propanamida	1,17	582	M_1
(S)-2		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (2-metilpiridin-4-il)- imidazo[1,2-a]piridin-3- il]-6-[2-(1-metiliso- quinolin-6-il)etinil]- piridin-2-il]-2-(metil- amino)propanamida	1,13	566	M_1
(S)-3		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (1-metil-1H-pirazol-4- il)imidazo[1,2-a]piridin- 3-il]-6-[2-(1-metiliso- quinolin-6-il)etinil]- piridin-2-il]-2-(metil- amino)propanamida	1,10	555	M_1

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
(S)-9		(2S)-N-{5-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,23	582	M_1
(S)-10		(2S)-N-{5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,10	598	M_1
(S)-11		(2S)-N-{5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(2-feniletinil)piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,19	501	M_1
(S)-12		(2S)-N-{5-[7-metil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,04	583	M_1
(S)-13		(2S)-N-{5-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)propanamida	1,13	598	M_1

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
(S)- 14		(2S)-N-{5-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	1,15	598	M_1
(S)- 15		(2S)-N-{5-[7-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	1,22	602	M_1
(S)- 16		(2S)-N-{5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	1,11	508	M_1

Preparación de bloques constructivos S

S1) 2-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

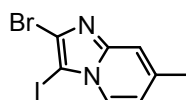


Se añade K_2CO_3 (15,7 g, 114 mmol) en porciones a ácido 2-cloroacético (19,6 g, 207 mmol) en agua (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 15 min. 4-Metilpiridin-2-amina (22,5 g, 208 mmol) se añade, la mezcla se calienta a reflujo durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se concentra al vacío a menos de la mitad de su volumen y se añade etanol frío (200 ml). El precipitado se recolecta, se lava con etanol frío, se seca al vacío y se usa directamente en la siguiente etapa.

El intermediario crudo y $POBr_3$ (90 g, 341 mmol) se calientan hasta 100 °C

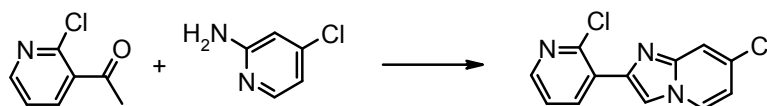
durante 16 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se añade lentamente a una mezcla agitada fría de DCM (500 ml) y NaOH acuoso (1 mol/l, 1000 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la fase orgánica se recolecta y la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se concentran al vacío y el producto se purifica por cromatografía NP. Rendimiento: 8,6 g (20%). HPLC–MS: $t_R = 0,79$ min (Método_1).

S2) 2-bromo-3-yodo-7-metilimidazo[1,2-a]piridina



Una mezcla de 2-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridina **S1** (8,6 g, 40,8 mmol), N-yodosuccinimida (9,2 g, 40,8 mmol) y ACN (500 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado se recolecta, se lava con ACN y se seca al vacío. Rendimiento: 11,8 g (86%). HPLC–MS: $t_R = 1,09$ min (Método_1)

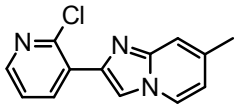
S3a) 2-cloro-3-{7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridina



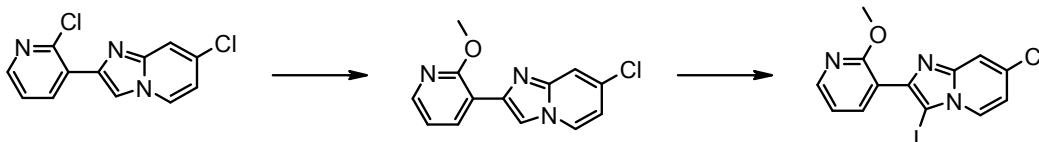
Tribromuro de tetra-N-butilamonio (3,18 g, 6,60 mmol) se añade a 1-(2-cloropiridin-3-il)etan-1-ona (1 g, 6,43 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 2 h. 4-Cloropiridin-2-amina (0,83 g, 6,43 mmol), NaHCO_3 (0,56 g, 6,67 mmol) y etanol (10 ml) se añade y la mezcla se agita a 50 °C durante 16 h. A temperatura ambiente se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se concentran al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 0,88 g (52%). HPLC–MS: $t_R = 0,80$ min (Método_2).

Los siguientes intermediarios se preparan análogamente:

N.º	Estructura	Nombre químico	t_{ret} [min]	[M+H]	A.M.
S3b		2-cloro-3-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridina	0,84	230	M_1

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
S3c		2-cloro-3-{7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridina	0,79	244	M_2

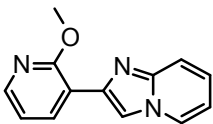
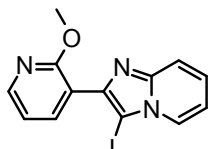
S4a) 3-{7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoxipiridina

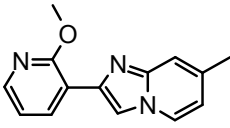
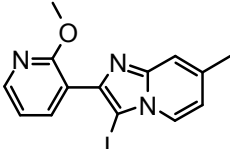


Una mezcla de 2-cloro-3-{7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridina **S3a** (0,86 g, 3,26 mmol), metóxido de sodio (5,4 mol/l en MeOH, 4 ml, 21,6 mmol) y metanol (6 ml) se agita a 60 °C durante 2 días, luego a 80 °C durante 2 días. A temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El intermediario crudo **desyodo-S4a** (3-{7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoxipiridina, HPLC-MS: M+H = 260; tR = 1,05 min (Método_1) se usa directamente sin ulterior purificación).

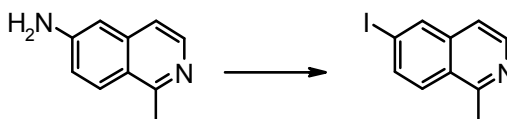
N-yodosuccinimida (0,73 g, 3,26 mmol) y ACN (15 ml) se añaden al material crudo y la mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. El precipitado se recolecta, se lava con ACN y se seca al vacío. El filtrado se concentra al vacío, se añade EtOAc y la mezcla se lava con una solución acuosa que contiene tiosulfato de sodio al 10%. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentra al vacío y se reúne con el precipitado para dar el compuesto del título que se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación. Rendimiento: 0,69 g (55%). HPLC-MS: M+H = 386; tR = 1,13 min (Método_1)

Los siguientes intermediarios se preparan análogamente a partir de **S3b** y **S3c**:

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
Desyodo-S4b		3-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoxipiridina	0,90	226	M_1
S4b		3-{3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoxipiridina	1,00	352	M_1

N.º	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	A.M.
Desyodo-S4c		2-metoxi-3-{7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridina	0,81	240	M_2
S4c		3-{3-yodo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoxipiridina	0,87	366	M_2

S5) 6-yodo-1-metilisoquinolina



Una mezcla de 1-metilisoquinolin-6-amina (27 g, 171 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (1,5 l) y ácido clorhídrico (2 mol/l, 1,5 l) se enfría hasta 0 °C. Se añade nitrito de sodio (12 g, 177 mmol) y se continúa agitando durante 30 minutos. La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 5 minutos antes de enfriar hasta 0 °C otra vez. Se añade yoduro de sodio (45 g, 302 mmol) y la mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase acuosa se alcaliniza con hidróxido de sodio y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 5,2 g (11%). HPLC-MS: M+H = 270; t_R = 1,70 min (MÉTODO_3).

Ensayos y datos

Ensayos de ligación XIAP BIR3 e cIAP1 BIR3 (DELFI)

Los dominios de BIR3 de XIAP humano (que cubre los aminoácidos 241 a 356; XIAP BIR3) y cIAP1 (que cubren los aminoácidos 256 a 363; cIAP1 BIR3) fueron expresados y purificados a partir de E. coli como proteínas de fusión con GST. Se utilizó el péptido AVPIAQKSE-Lys(Biotin), representativo del término N de SMAC humano maduro (péptido SMAC) como compañero de interacción en el ensayo de interacción entre proteína y péptido.

Los dominios de BIR3 (10 nM) fueron incubados con péptido SMAC (10 nM) en tampón de ensayo (50 mM de Tris, 120 mM de NaCl, 0,1% de BSA, 1 mM de DTT, 0,05% de TritonX100) durante 1 hora a temperatura ambiente en la presencia de

compuestos inhibidores. La mezcla de ensayo fue transferida a una placa recubierta con estreptavidina y sometida a incubación durante una hora a temperatura ambiente de manera de permitir la ligación del péptido biotinilado y de los dominios de BIR3 asociados a la placa. Después de varias etapas de lavado una cantidad de anticuerpo anti-GST etiquetado con Eu (por ejemplo, Perkin Elmer DELFIA Eu-N1-antiGST AD0250) fue añadida para detectar las interacciones entre el dominio de BIR3 y el péptido SMAC de acuerdo con las instrucciones de Perkin Elmer. En pocas palabras, se añadió el anticuerpo (dilución 1:5000 en tampón de ensayo DELFIA 2013-01) y se sometió a incubación durante una hora. Después de tres etapas de lavado utilizando el tampón de lavado Delfia (Perkin Elmer DELFIA Wash 2013-05), se añadió solución de refuerzo (Perkin Elmer Enhancement Asolution 2013-02) y se continuó con la incubación durante 10 minutos. La fluorescencia de europio resuelta en tiempo fue medida en un Wallac Victor para lo cual se utilizaron los parámetros de ensayo estándar.

Los valores de IC_{50} para los compuestos inhibidores fueron calculados a partir de resultados de ensayos obtenidos mediante la incubación de dominio de BIR3 con péptido SMAC en la presencia de de compuestos diluidos serialmente (por ejemplo, 1:5). Los resultados del DELFIA fue graficados contra concentraciones de compuestos y se utilizó el Software GraphPad Prism para calcular las concentraciones inhibidoras semimáximas (valores de IC_{50}).

Los valores de IC_{50} representativos de la actividad biológica de los ejemplos han sido tabladados en la siguiente tabla. Todos los valores de IC_{50} han sido expresados en nM y representan la actividad de los isómeros (S):

N.º	clAP1 BIR-3	XIAP BIR-3
(S)-1	1	207
(S)-2	1	N/A
(S)-3	1	252
(S)-4	1	303
(S)-5	2	677
(S)-6	1	108
(S)-7	1	124
(S)-8	1	147
(S)-9	1	267
(S)-10	1	260
(S)-11	1	13
(S)-12	2	333
(S)-13	1	219

N.º	clAP1 BIR-3	XIAP BIR-3
(S)-14	1	1269
(S)-15	2	175
(S)-16	2	304

Ensayos de inhibición con citocromo P450 isoenzima

La inhibición de la conversión de un sustrato específico en su metabolito es ensayada 37 °C con microsomas de hígado humano y fue utilizada para determinar la inhibición de las isoenzimas P450 de los citocromos. Para las siguientes isoenzimas de P450 de citocromos se supervisaron estos sustratos y sus reacciones metabólicas: P450 2C9: hidroxilación de Diclofenac; P450 3A4: hidroxilación de Midazolam; P450 2D6: demetilación de Dextrometorfano; P450 2C19: hidroxilación de Mefenitoina; P450 2C8: deetilación de Amodiaquina.

El volumen de incubación final contiene tampón TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), una determinada concentración de cromosomas de hígado humano dependiente de la isoenzima P450 medida (P450 2C9, P450 3A4: 0,1 mg/ml; P450 2D6: 0,2 mg/ml; P450 2C19: 0,5 mg/ml; P450 2C8: 0,05 mg/ml) y una determinada concentración del sustrato individual para cada isoenzima (P450 2C9: Diclofenac 10 µM; P450 3A4: Midazolam 5 µM; P450 2D6: Dextrometorfano 5 µM; P450 2C19: S-Mefenitoina 70 µM; P450 2C8: Amodiaquina 1 µM).

El efecto de los compuestos de ensayo se determina en cinco concentraciones diferentes por duplicado (por ejemplo, la concentración máxima 10-50 µM con subsiguientes diluciones seriadas 1:4) o con el compuesto de ensayo (elevado control). Después de un breve período de preincubación, se da inicio a las reacciones con el cofactor (NADPH, 1 mM) y se la detiene mediante el enfriamiento de la incubación a 8°C y subsiguiente adición de un volumen de acetonitrilo. Se añade una solución estándar interna de isótopo estable del metabolito formado, después del apagado instantáneo de las incubaciones. Se determina el analito de área (=metabolito formado) y se determina un estándar interno mediante LC-MS/MS. La relación de resultante –con respecto al estándar interno en estas incubaciones se compara con una actividad de control que no contiene compuestos de ensayo. Dentro de cada una de las pasadas de ensayo, se midió la IC₅₀ de un inhibidor del control positivo dependiente de la isoenzima P450 medida (P450 2C9: sulfafenazol; P450 3A4: ketoconazol; P450 2D6: quinidina; P450 2C19: tranilcipromina; P450 2C8: Montelukast). Los resultados de los ensayos son graficados contra las concentraciones de los compuestos y los valores de IC₅₀ medidos (Concentraciones

inhibidoras semimáximas) para los compuestos inhibidores, para lo cual se utilizó el Software GraphPad Prism.

Los valores de IC_{50} representativos de la actividad inhibidora de los ejemplos sobre los isoenzimas P450 de citocroma han sido tabulados en la siguiente tabla. Todos los valores de IC_{50} han sido consignados en μM y representan la actividad inhibidora de los isómeros (S):

N.º	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4
(S)-1	>50	11	38	35	>50
(S)-2	1,9	0,9	>50	>50	>50
(S)-3	>50	14	>50	>50	>50
(S)-4	36	9,8	27	6,4	>50
(S)-5	>50	1,3	>50	>50	>50
(S)-6	>50	25	>50	>50	>50
(S)-7	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-8	38	1,6	>50	>50	>50
(S)-9	>50	15	>50	>50	>50
(S)-10	>50	9,3	45	>50	>50
(S)-11	14	15	>50	32	46
(S)-12	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-13	12	4,5	>50	>50	>50
(S)-14	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-15	32	2,2	19	16	>50
(S)-16	>50	3,4	21	29	>50

Mediciones de la solubilidad (método de la precipitación de la solución en DMSO)

Se utiliza una solución de trabajo de DMSO de 10 mM de un compuesto para determinar su solubilidad en el agua. La solución en DMSO se diluye con un medio acuoso (tampón McIlvaine con pH = 6,8) hasta una concentración final de 250 μM . Después de 24 h de sacudidas a temperatura ambiente se remueve un precipitado potencialmente formado, por filtración. La concentración del filtrado se determina mediante el método de LC-UV para lo cual se compara la señal con la señal de una solución de referencia de concentración conocida.

La solubilidad de los ejemplos a pH = 6,8 se tabula en la siguiente tabla. Todos los valores han sido consignados en $\mu g/ml$ representativos de los isómeros (S):

#	Sol[$\mu g/ml$]pH 6,8
(S)-1	35
(S)-2	8
(S)-3	1

#	Sol[μg/ml]pH 6,8
(S)-4	39
(S)-5	<1
(S)-6	1
(S)-7	<1
(S)-8	<1
(S)-9	2
(S)-10	35
(S)-11	N/A
(S)-12	<1
(S)-13	<1
(S)-14	<1
(S)-15	20
(S)-16	17

Sobre la base de sus propiedades biológicas, los compuestos de la fórmula general (1) de acuerdo con la invención, sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y las sales de todas las formas anteriormente mencionadas son adecuados para tratar enfermedades caracterizadas por una proliferación excesiva o anormal de las células

Por ejemplo, los siguientes cánceres pueden ser tratados con los compuestos de acuerdo con la invención, sin limitación: tumores cerebrales tales como por ejemplo neurinoma acústico, astrocitomas tales como astrocitomas pilocíticas, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplásmico, astrocitoma gemistocitario, astrocitoma anaplásico y glioblastoma, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumores hipofisiales tales como prolactinoma, HGH (human growth hormone, hormona de crecimiento humano) que producen tumores y ACTH que producen tumores (hormona adrenocorticotrópica), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningeomas y oligodendrogliomas; tumores nerviosos (neoplasmas) tales como por ejemplo los tumores del sistema nervioso vegetativo tales neuroblastoma sympathicum, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor de glomus-caroticum, tumores en el sistema nervioso periférico tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemmoma, Schwannoma) y Schwannoma maligno, como también tumores del sistema nervioso central tales como los tumores de cerebro y de la médula ósea, cánceres intestinales tales como por ejemplo carcinoma del recto, carcinoma de colon, carcinoma colorrectal, carcinoma anal, carcinoma del intestino grueso, tumores de intestino delgado y del duodeno, tumores los párpados tales como basalioma

carcinoma de las células basales, cáncer de páncreas o carcinoma de páncreas; cáncer de vejiga o carcinoma de vejiga; cáncer de pulmón (carcinoma bronquial) tales como por ejemplo los carcinomas bronquiales de las células pequeñas (carcinoma de células tipo avena), y carcinomas bronquiales de células no pequeñas (NSCLC) tales como carcinomas epiteliales de placa, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales de células grandes, cáncer de mama tales como por ejemplo carcinoma mamario tales como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloide, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenocístico y carcinoma papilar; linfomas no Hodgkin (NHL) tales como por ejemplo linfoma de Burkitt; linfomas de Hodgkin (NHL) y mucosis fungoides; cáncer de útero un carcinoma de endometrio o corpus carcinoma; síndrome de CUP (Cáncer de origen primario del conocido); cáncer de ovario o carcinoma de ovario tales como cáncer mucinoso, de endometrio o seroso; cáncer de vesícula biliar; cáncer del ducto biliar tales como por ejemplo el tumor de Klatskin; cáncer de testículo tales como por ejemplo seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma) tales como por ejemplo linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin (NHL) tales como leucemia linfática crónica, reticuloendoteliosis leucémica, inmunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoides de zona T, linfoblastoma anaplásica de células grandes y linfoblastoma; cáncer de laringe tales como por ejemplo tumores de las cuerdas vocales, tumores laríngeos supraglotal, glotal y subglotal, cáncer de huesos tales como por ejemplo osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing. retículo-sarcoma, plasmocitoma, displasia fibrosa, quistes óseos juveniles y quistes óseos aneurismáticos, tumores de cabeza y cuello tales como por ejemplo tumores de los labios, lengua, piso de la boca, cavidad oral, encías, paladar, glándulas salivales, garganta, cavidad nasal, senos paranasales, de laringe y oreja central, cáncer de hígado tales como por ejemplo carcinoma de las células de hígado o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias tales como por ejemplo leucemia aguda tal como leucemia linfática/linfática aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML); leucemias crónicas tales como leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML); cáncer de estómago o carcinoma gástrico tales como por ejemplo adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma de células anulares signet, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas y carcinoma no diferenciado; melanomas tales como por ejemplo melanoma de dispersión superficial, nodular,

lentigo-maligna y acral-lentiginoso, cáncer renal tales como por ejemplo carcinoma de las células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer de esófago o carcinoma del esófago; cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de garganta o carcinomas de la faringe tales como por ejemplo los carcinomas nasofaríngeos, carcinomas oro faríngeos y carcinomas hipo faríngeos; retinoblastomas; los carcinomas tales como por ejemplo cáncer vaginal o carcinoma vaginal; carcinomas epiteliales de placa, adenocarcinomas, carcinomas in situ, melanomas y sarcomas malignos; carcinomas tiroides tales como por ejemplo carcinoma papilar, folicular y medular tiroidea, como también carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma epidormoide y carcinoide epitelial de placas de la piel; timomas, cáncer de la uretra y cáncer de la vulva.

Los cánceres preferidos que pueden ser tratados con los compuestos de acuerdo con la invención son cáncer de pulmón, hígado, colón, cerebro, mama, ovario, próstata, páncreas, riñón, estómago, cabeza, cuello y urotelial, como también linfoma y leucemia

Las novedosas composiciones pueden utilizarse para la prevención, tratamiento a corto plazo o tratamiento largo plazo de las enfermedades anteriormente mencionadas, opcionalmente también en combinación con radioterapia u otros compuestos del "estado de la técnica", tales como por ejemplo sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación de las células, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (1) pueden utilizarse por sí solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, opcionalmente también en combinación con otras sustancias farmacológicas activas.

Los agentes quimioterapéuticos que se pueden administrar en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, sin restringirse a ellos, hormonas, análogos hormonales y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotide), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprolide), inhibidores de los factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como, por ejemplo, "factor de crecimiento derivado de plaquetas" y "factor de crecimiento de hepatocitos", inhibidores son, por ejemplo anticuerpos del "factor de crecimiento", anticuerpos del "receptor del factor de crecimiento" e inhibidores de

tirosina quinasa, tales como, por ejemplo, cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina, purina y análogos de adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides Vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como, por ejemplo, etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano, mitoxantrona) y diversos agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelida, clodronat, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

Otros posibles pares de combinación son 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicitidina, 2-metoxioestradiol, 2C4, 3-aletina, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxycamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, aldesleuquina, alitretinoína, altretamina, alvocidib, amonafide, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabina, arroxifeno, atamestano, atrasentano, auristatina PE, AVL B, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, azacitidina, azaepotilona B, azonafide, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, dicitrato de biricodar, BCX-1777, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992, BIBF 1120, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfano, profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifaltatoplatino, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixime, ceftazidima, ceftriaxona, celecoxib, celmoleuquina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiseno, cilengitide, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorrubicina,

desoxirrubicina, desoxicoformicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dextrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecano, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, E7010, E-6201, edatrexato, edotreotide, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, EKB-509, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH₃, etinilcitidina, etinilestradiol, exatecano, mesilato de exatecano, exemestano, exisulind, fenretinide, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFIRI, formestano, galarrubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecano, glufosfamida, GCS-100, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, granisetrona, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiourea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, IMC-1C11, inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interleuquina-2, ionafarnib, iproplatino, irofulveno, isohomohalichondrin-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalida F, cetoconazol, KW-2170, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexicronam, LGD-1550, linezolida, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecano, mafosfamida, marimastato, mecloroetamina, metiltestosterona, metilprednisolona, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGv, midostaurina, ácido minodróico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MLN518, motexafina gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neovastat, nimesulide, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, omeprazol, oncofago, ormiplatino, ortataxel, oxantrazol, estrógeno, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PEG-paclitaxel, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, alcohol perilíico, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, RAF-265, ramosetrona, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, análogos de rebeccamicina, revimida, RG-7167, rhizoxina, rhu-MAb, risedronato, rituximab, rofecoxib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, rubidazona, rubitecano, R-flurbiprofeno, S-9788, sabarrubicina, SAHA, sargramostim, satraplatino, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanihidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, tariquitar, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina,

tezacitabina, talidomida, teralux, terarrubicina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, vectibix, xeloda, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, zoledronato y zosuquidar.

Las preparaciones adecuadas incluyen por ejemplo comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones-particularmente soluciones inyectables (s.c., i.v., i.m) y de infusión - elixires, emulsiones o polvos dispersables. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente activos debería estar en el intervalo de 0,1 a 90% en peso, con preferencia, del 0,5 al 50% en peso de la composición en su conjunto, es decir, en cantidades que sean suficiente para lograr el intervalo de dosificación especificado en lo que sigue. En caso de necesidad, las dosis especificadas pueden administrarse varias veces por día.

Pueden obtenerse comprimidos adecuados, por ejemplo, mediante el mezclado de la o de las sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, o acetato de polivinilo. Los comprimidos pueden también comprende varias capas.

Los comprimidos recubiertos pueden prepararse recubriendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente utilizadas para recubrir comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación retardada o para impedir incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en una cantidad de capas. De manera similar el recubrimiento del contenido puede consistir en una cantidad de capas para lograr una liberación retardada, eventualmente utilizándose los compuestos mencionado anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o sus combinaciones de acuerdo con la invención pueden adicionalmente contener un endulzante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un reforzador del sabor, por ejemplo un saborizante tal como vainilla o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o agentes de espesamiento tales como sodio

carboximetilcelulosa, agentes humectantes tales como por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o agentes de conservación tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyecciones se preparan de la manera usual, por ejemplo, con la adición de agentes isotónicos, agentes de conservación tales como p-hidroxibenzoatos, o agentes de estabilización tales como sales de metales alcalinos de ácido etilentetraacético, opcionalmente utilizándose agentes emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se utiliza agua como diluyente, por ejemplo, pueden utilizarse opcionalmente solventes orgánicos como agentes de solvatación o como agentes de disolución, y se los transfiere a ampollas o frascos para inyecciones o botellas de infusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden, por ejemplo, prepararse mezclando las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol, y seguidamente se los envasa en cápsulas de gelatina.

Pueden prepararse supositorios adecuados por ejemplo mezclando con portadores provistos para esta finalidad, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo, agua, solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo aceite de nuez o aceite de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores tales como por ejemplo polvos minerales naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, calizas), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico y silicatos sumamente dispersos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes de emulsión (por ejemplo, lignina, licores sulfíticos usados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

Los preparados se administran mediante los métodos usuales, con preferencia, por vía oral o transdérmica, con mayor preferencia por vía oral. Para la administración oral los comprimidos pueden por supuesto contener, además de los portadores anteriormente mencionados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos tales como almidón, con preferencia almidón de papa, gelatina y similares. Además, al mismo tiempo, para el proceso de la fabricación de los comprimidos pueden utilizarse agentes lubricantes tales como

estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acusadas las sustancias activas pueden combinarse con diversos agentes reforzadores del sabor o con colorantes, además de los excipientes anteriormente mencionados.

Para uso parenteral pueden utilizarse soluciones de las sustancias activas con portadores líquidos adecuados.

Sin embargo, a veces puede ser necesario apartarse de las cantidades especificadas, en función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al fármaco, la naturaleza de su formulación y el momento o intervalo a lo largo del cual se administra el fármaco. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente utilizar una cantidad inferior a la dosis mínima indicada en lo que precede, mientras que en otros casos puede ser necesario superar el límite superior. Cuando se utilicen grandes cantidades puede ser aconsejable dividir las en una cantidad de dosis más pequeñas distribuidas a lo largo del día.

Los ejemplos de formulación que siguen ilustran la presente invención sin restringir su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	sustancia activa de acuerdo con fórmula (I)	100 mg
	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg
		500 mg

La sustancia activa finamente molida, lactosa y un poco de almidón de maíz se mezclan. La mezcla se tamiza, luego se humecta con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el resto de almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan juntos. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaño apropiados.

B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	sustancia activa de acuerdo con la fórmula (I)	80 mg
	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetilalmidón de sodio	23 mg
	estearato de magnesio	2 mg
		400 mg

La sustancia activa finamente molida, un poco del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan, la mezcla se tamiza y se trabaja con el restante almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. El carboximetilalmidón de sodio y el estearato de magnesio se añaden y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño apropiado.

C)	<u>Solución en ampolla</u>	
	sustancia activa de acuerdo con fórmula (I)	50 mg
	cloruro de sodio	50 mg
	agua para iny.	5 mL

La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para volverla isotónica. La solución obtenida se filtra libre de pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas en ampollas que luego se esterilizan y se sellan por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.