

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 763**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2015 PCT/EP2015/068349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16023858**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2015 E 15747820 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3180339**

54 Título: **Derivados de 6-alquil-piridina como miméticos de SMAC**

30 Prioridad:

11.08.2014 EP 14180554

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

07.05.2019

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

REISER, ULRICH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

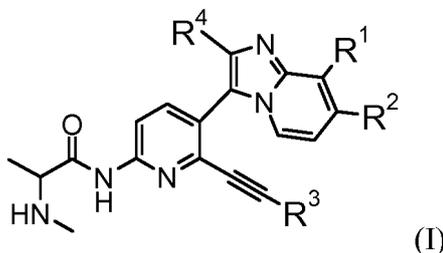
ES 2 711 763 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 6-alquilil-piridina como miméticos de SMAC

5 Esta invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



10 donde los grupos R¹ a R⁴ tienen los significados que se les da en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva. Los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por proliferación celular excesiva o anormal, preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y sus usos como medicamento. Los compuestos de la invención modulan la actividad de IAP.

15 Antecedentes de la invención

La apoptosis, una forma de muerte celular programada, se produce normalmente durante el desarrollo y mantenimiento normal de los tejidos sanos en organismos multicelulares. Se trata de un proceso complejo, que da como resultado la eliminación de células dañadas, enfermas, o redundantes desde el punto de vista del desarrollo, sin signos de inflamación o necrosis. Por tanto, la apoptosis se produce como parte normal del desarrollo, el mantenimiento de una homeostasia celular normal, o como consecuencia de estímulos tales como la quimioterapia y la radiación.

25 Se sabe que la ruta apoptótica intrínseca está desregulada en el cáncer y los síndromes linfoproliferativos, así como en los trastornos autoinmunitarios, como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. Adicionalmente, se han descrito alteraciones en la respuesta apoptótica del hospedador durante el desarrollo y el mantenimiento de infecciones víricas y bacterianas. Las células cancerosas obtienen la capacidad de superar o evitar la apoptosis y siguen con su proliferación inadecuada a pesar de señales proapoptóticas intensas tales como hipoxia, citoquinas endógenas, tratamientos con radiación y quimioterapia. En las enfermedades autoinmunitarias, las células efectoras patógenas se pueden volver resistentes a las rutas apoptóticas normales. La resistencia puede estar producida por numerosos mecanismos, entre los que se incluyen alteraciones en la maquinaria apoptótica debido a un aumento en la actividad de las rutas antiapoptóticas o la expresión de genes antiapoptóticos. Por lo tanto, los enfoques que reducen el umbral de la inducción apoptótica en las células cancerosas, superando los mecanismos de resistencia, pueden ser de utilidad clínica significativa.

35 Las caspasas sirven como moléculas efectoras clave en la señalización de la apoptosis. Las caspasas (proteasas específicas de aspartato que contienen cisteína) son proteasas fuertes que, una vez activadas, digieren proteínas celulares vitales del interior de la célula. Como las caspasas son proteasas fuertemente activas, un control estrecho de esta familia de proteínas es fundamental para evitar la muerte celular prematura. En general, las caspasas se sintetizan como zimógenos fuertemente inactivos que necesitan un procesamiento proteolítico para su activación. Este procesamiento proteolítico es solamente una de las formas en las que las caspasas están reguladas. El segundo mecanismo de regulación es mediante una familia de proteínas que se unen e inhiben las caspasas.

45 Una familia de las moléculas que inhiben las caspasas son los inhibidores de la apoptosis (IAP) (Deveraux et al., J Clin Immunol (1999), 19: 388-398). Los IAP se descubrieron inicialmente 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 IAP humanos se caracterizan por la presencia de uno a tres dominios estructurales homólogos conocidos como dominios de repetición de IAP de baculovirus (BIR). Algunos miembros de la familia de los IAP contienen un dominio en dedo de cinc RING en el extremo C, con la capacidad de ubiquitilar proteínas diana mediante su función E3 ligasa. Los IAP humanos, XIAP, HIAP1 (también denominado como cIAP2), y HIAP2 (cIAP1) tienen, cada uno, tres dominios BIR, y un dedo de cinc RING en el extremo carboxi. Otro IAP, NAIP, tiene tres dominios BIR (BIR1, BIR2 y BIR3), pero ningún dominio RING, donde Livin, TslAP y MLIAP tienen un único dominio BIR y un dominio RING. El inhibidor de la apoptosis vinculado al cromosoma X (XIAP) es un ejemplo de un IAP, que puede inhibir el iniciador de caspasa, Caspasa-9, y las caspasas efectoras, Caspasa-3 y Caspasa-7, mediante unión directa. XIAP también puede inducir la degradación de las caspasas mediante la ruta del proteosoma mediada por ubiquitilación según la actividad E3 ligasa de un dominio en dedo de cinc XIAP. La inhibición de la Caspasa-9 está mediada por los dominios BIR3 de XIAP, mientras que las caspasas efectoras se inhiben mediante la unión al dominio enlazador-BIR2. Los dominios BIR también median las interacciones de los IAP con el factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAFs) 1 y 2, y con TAB1, proteínas adaptadoras que alteran la señalización de supervivencia mediante la activación de NFκB. Por tanto, las

proteínas IAP también pueden funcionar como frenos directos de la cascada de la apoptosis, inhibiendo las caspasas activas o redireccionando la señalización celular a un modo prosupervivencia. Survivina es otro miembro de la familia de los IAP de proteínas antiapoptóticas. Se muestra que su función se ha conservado a través de la evolución, ya que homólogos de la proteína se han encontrado tanto en vertebrados como en invertebrados.

Las células cancerosas y las células implicadas en las enfermedades autoinmunitarias pueden evitar la apoptosis mediante la expresión en exceso continua de uno o más miembros de la familia de proteínas IAP. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión en exceso de IAP es un pronóstico de mal resultado clínico en múltiples cánceres, y una expresión de IAP disminuida mediante estrategias de ARNi sensibiliza las células tumorales a una amplia diversidad de ataques apoptóticos, entre los que se incluyen la quimioterapia, la radioterapia, y los ligandos del receptor de muerte. Para XIAP, este se ha comprobado en cánceres tan diferentes como la leucemia y el cáncer de ovario. La expresión en exceso de cIAP1 y cIAP2 resultado de la frecuente amplificación del cromosoma en la región 11q21-q23, que abarca ambos genes, se ha observado en diferentes neoplasias malignas, incluidos meduloblastomas, carcinomas de células renales, glioblastomas, y carcinomas gástricos.

La interacción entre el dominio de repetición de IAP 3 de baculovirus (BIR3) del inhibidor de la apoptosis vinculado al cromosoma X (XIAP) y la caspasa-9 es de interés terapéutico porque esta interacción se inhibe mediante los siete restos de aminoácidos del extremo NH2 del denominado "segundo activador de la caspasa derivado de mitocondria (abreviado a partir de ahora en el presente documento como SMAC), un antagonista natural de los IAP. Se han generado miméticos de SMAC de molécula pequeña, anticipando su eficacia en el cáncer al reconstituir la señalización apoptótica.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar miméticos de SMAC útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala, tal como cáncer.

El fin de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que se puedan usar en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala, en particular para el tratamiento del cáncer. Los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan por un potente efecto inhibidor de la interacción proteína-proteína en IAP-SMAC.

Además de la potente inhibición de la interacción proteína-proteína en IAP-SMAC, para el desarrollo de productos farmacéuticos, es importante que el principio activo muestre una baja inhibición de P450, como se recomienda en las Directrices de la FDA. Es deseable disponer de compuestos que muestren baja inhibición de las isoenzimas P450, idealmente con valores de CI50 mayores de 5 μ M.

Los derivados de 6-alquilpiridina, como miméticos de SMAC o inhibidores de IAP, se han descrito también en el documento WO 2013/127729.

La Tabla 1 resume algunos ejemplos del documento WO 2013/127729 de la técnica anterior que se caracterizan por un sustituyente heteroarilo de 6 miembros unido a la imidazo[1,2-a]piridina en posición 5 del anillo central de piridina junto con sus valores de CI50 que representan la inhibición de las cinco isoenzimas P450 y sus valores de solubilidad.

Para los compuestos de la Tabla 1, se ha descubierto que para 3-5 de las cinco isoenzimas P450, el valor de CI50 es menor de 5 μ M.

Como se ha mencionado anteriormente, el intervalo deseable para la inhibición de la isoenzima P450 es un valor de CI50 mayor de 5 μ M. Más preferentemente, para las cinco isoenzimas, el valor de CI50 es mayor de 5 μ M.

En consecuencia, existe la necesidad de proporcionar compuestos caracterizados por un sustituyente heteroarilo de 6 miembros sobre una imidazo[1,2-a]piridina en la posición 5 del anillo de piridina central que muestra una menor inhibición de las isoenzimas P450, representado por valores de CI50 mayores de 5 μ M.

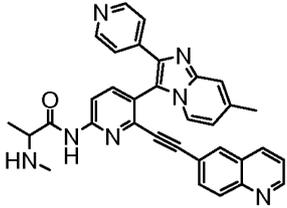
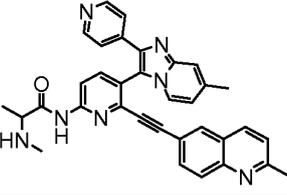
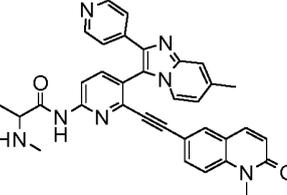
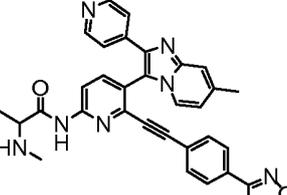
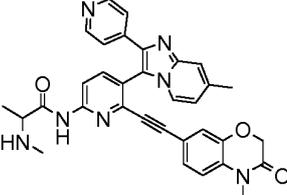
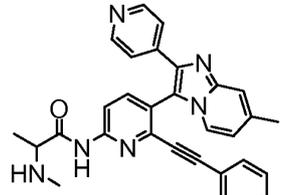
Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la Tabla 1 en que el heteroarilo de 5-6 miembros está adicionalmente sustituido con un grupo alquilo o un grupo oxialquilo.

Sorprendentemente, los compuestos de la invención muestran una inhibición menor de P450 lo que significa que ninguna, o como máximo 2, de las 5 isoenzimas P450, muestran valores de inhibición con CI50 < 5 μ M.

En consecuencia, los compuestos de la invención muestran un potente efecto inhibidor de la interacción proteína-proteína de IAP-SMAC y una baja inhibición de las isoenzimas P450.

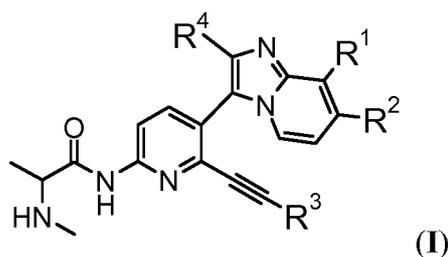
Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que combinan una potente inhibición de la interacción proteína-proteína de IAP-SMAC, baja inhibición de las isoenzimas P450 y una solubilidad mayor de 10 μ g/ml a pH 6,8.

TABLA 1.

Ejemplos medidos según el documento WO 2013/127729 inhiben muchas isoenzimas P450 ya a concentraciones menores de 5 μM y muestran predominantemente baja solubilidad a pH 6,8.							
Ej. N.º	Estructura	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4	Solubilidad pH 6,8 [$\mu\text{g/ml}$]
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

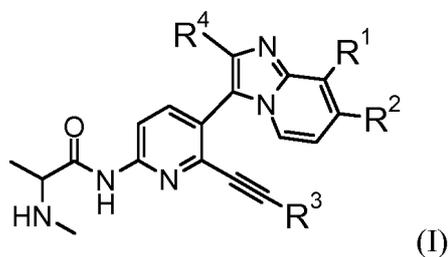
Descripción detallada de la invención

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



donde R¹ a R⁴ son como se definen en la descripción y en las reivindicaciones. Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) actúan como miméticos de SMAC. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades que están caracterizadas por un umbral de apoptosis aumentado debido a la sobreexpresión de la proteína IAP. Preferentemente, pueden usarse los compuestos de la invención en el tratamiento de cáncer.

Por la tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



En donde

R¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₃ y halógeno;

R² se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₃ y halógeno;

R³ se selecciona entre fenilo o un heteroarilo de 9 a 14 miembros donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con R⁵ o

R³ es un resto fenilo condensado con un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, donde cada uno de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con uno o más R⁶;

R⁴ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con -alquilo C₁₋₃ u -O-alquilo C₁₋₃;

R⁵ es -alquilo C₁₋₃;

R⁶ es =O o -alquilo C₁₋₃;

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

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -Cl.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R² se selecciona entre -H, -CH₃, -Cl.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R¹ es hidrógeno y R² se selecciona entre hidrógeno, -CH₃ y Cl.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con -alquilo C₁₋₃ u -O-alquilo C₁₋₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con -CH₃ u -O-CH₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ se selecciona entre piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido con -alquilo C₁₋₃ u -O-alquilo C₁₋₃.

5 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ se selecciona entre piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido con -CH₃ u -O-CH₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es piridilo sustituido con -CH₃.

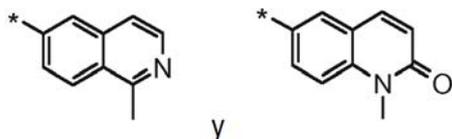
10 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es piridilo sustituido con -O-CH₃.

15 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es pirimidinilo sustituido con -CH₃.

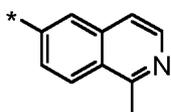
En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es pirazolilo sustituido con -CH₃.

20 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es imidazolilo sustituido con -CH₃.

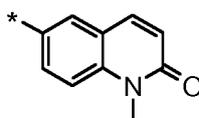
En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R³ es el fenilo seleccionado,



25 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R³ es



30 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R³ es



35 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente para su uso en el tratamiento de cáncer.

40 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como medicamentos.

45 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, inflamaciones y enfermedades autoinmunes.

50 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, preferentemente de carcinomas de la mama, en particular cáncer de mama triple negativo (TNBC), de próstata, de cerebro o de ovario, carcinomas de pulmón no microcíticos (NSCLC), melanomas, leucemia mieloide aguda (AML) y leucemias linfáticas crónicas (CLL).

En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente o de cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente, o las sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o prevención de carcinomas de la mama, en particular cáncer de mama triple negativo (TNBC), de próstata, de cerebro o de ovario, carcinomas de pulmón no microcíticos (NSCLC), melanomas, leucemia mieloide aguda (AML) y leucemias linfáticas crónicas (CLL).

5 En otro aspecto la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente, o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a un ser humano.

10 En otro aspecto la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de carcinoma de la mama, en particular cáncer de mama triple negativo (TNBC), de próstata, de cerebro o de ovario, carcinomas de pulmón no microcíticos (NSCLC), melanomas, leucemia mieloide aguda (AML) y leucemias linfáticas crónicas (CLL) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente, o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a un ser humano.

15 En otro aspecto la invención se refiere a una preparación farmacéutica que contiene como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones tal como se divulgan anteriormente, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

20 En otro aspecto la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) o de una cualquiera de sus realizaciones tal como se divulgan anteriormente, o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, distinta de la fórmula (I).

Definiciones

30 Los términos que no están específicamente definidos en el presente documento tienen los significados que son evidentes para el experto a la luz de la divulgación en general y el contexto en su conjunto.

35 Como se usa en el presente documento, se aplican las definiciones siguientes, a menos que se indique de otro modo: En los grupos, radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono a menudo se especifica después del grupo, por ejemplo, alquilo C_{1-5} significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el primer subgrupo nombrado es el punto de unión al radical, por ejemplo el sustituyente -alquil C_{1-5} -cicloalquilo C_{3-10} , significa un grupo cicloalquilo C_{3-10} que está unido a un alquilo C_{1-5} , el último de los cuales está unido a la estructura del núcleo o al grupo al cual está unido el sustituyente.

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

45 El experto en la técnica apreciará que los grupos sustituyentes que contienen un átomo de nitrógeno también pueden indicarse como amina o amino. De manera similar, los grupos que contienen un átomo de oxígeno también pueden 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 $-NS(O)_2-$ también se pueden indicar como sulfonamida.

50 Alquilo representa cadenas de hidrocarburo saturadas, monovalentes, que pueden estar presentes tanto en forma lineal como ramificada. Si un alquilo está sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera independiente entre sí, por mono o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno.

55 El término "alquilo C_{1-5} " incluye por ejemplo metilo (Me; $-CH_3$), etilo (Et; $-CH_2CH_3$), 1-propilo (*n*-propilo; *n*-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr; *iso*-propilo; $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-butilo; *n*-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (*iso*-butilo; *i*-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*sec*-butilo; *sec*-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (*terc*-butilo; *t*-Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo (*iso*-pentilo; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-dimetil-1-propilo (*neo*-pentilo; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$).

60 En referencia a los términos propilo, butilo, pentilo, etc., sin ninguna otra definición significan grupos hidrocarburo saturados con el número correspondiente de átomos de carbono, en los que están incluidas todas las formas isoméricas.

65 La definición anterior para alquilo también se aplica si el alquilo es una parte de otro grupo tal como, por ejemplo, alquilamino C_{x-y} o alquiloxi C_{x-y} o alcoxi C_{x-y} , donde alquiloxi C_{x-y} y alcoxi C_{x-y} indican el mismo grupo.

El término alquileno también puede derivarse de alquilo. El alquileno es bivalente, a diferencia del alquilo, y requiere dos pares de enlace. Desde el punto de vista formal, la segunda valencia se produce eliminando 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.

El término "alquileno C₁₋₄" incluye por ejemplo $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$. Otros ejemplos de alquileno 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 refiere a todas las formas isoméricas concebibles con el número de átomos de carbono correspondientes, es decir propileno incluye 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno. La definición anterior de alquileno también se aplica si el alquileno es parte de otro grupo tal como, por ejemplo, en HO-alquilenamino C_{x-y} o H₂N-alquilenoxi C_{x-y}.

A diferencia del alquilo, el alqueno consta de al menos dos átomos de carbono, donde al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos por un doble enlace C-C. Si en un alquilo como el definido en el presente documento anteriormente, que tiene al menos dos átomos de carbono, se eliminan formalmente dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se forma el alqueno correspondiente.

Algunos ejemplos de alqueno 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-metiliden-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-dieno, etc.

Por los términos genéricos propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexa-dienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc., sin ninguna otra definición, se refiere a todas las formas isoméricas concebibles con el número de átomos de carbono correspondiente, 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.

Opcionalmente, el alqueno también puede estar presente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto al o a los dobles enlaces.

La definición anterior para alqueno también se aplica cuando el alqueno es parte de otro grupo tal como, por ejemplo, en alquenilamino C_{x-y} o alqueniloxi C_{x-y}.

A diferencia del alquileno, el alquenileno consta de al menos dos átomos de carbono, donde al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos por un doble enlace C-C. Si en un alquileno como el definido en el presente documento anteriormente, que tiene al menos dos átomos de carbono, se eliminan formalmente dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se forma el alquenileno correspondiente.

Algunos ejemplos de alquenileno son etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, 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 refiere a todas las formas isoméricas concebibles con el número de átomos de carbono correspondientes, es decir propenileno incluye 1-metiletenileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 2-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno y 1,2-dimetiletenileno.

Opcionalmente, el alquenileno puede estar presente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto al o a los dobles enlaces.

La definición anterior para alquenileno también se aplica cuando el alquenileno es una parte de otro grupo tal como, por ejemplo, en HO-alquenilnamino C_{x-y} o H₂N-alquenilenoxi C_{x-y}.

A diferencia del alquilo, el alquinilo consta de al menos dos átomos de carbono, donde al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos por un triple enlace C-C. Si en un alquilo como el definido en el presente documento

anteriormente, que tiene al menos dos átomos de carbono, se eliminan formalmente dos átomos de hidrógeno en cada caso en átomos de carbono adyacentes y las valencias libres se saturan para formar dos enlaces adicionales, se forma el alquinilo correspondiente.

- 5 Algunos 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 refiere a todas las formas isoméricas concebibles con el número de átomos correspondiente, 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 de hidrocarburo presenta tanto al menos un doble enlace como también al menos un triple enlace, por definición pertenece al subgrupo alquinilo.

- 15 La definición anterior de alquinilo también se aplica si el alquinilo es parte de otro grupo, como en alquilamino C_{x-y} o alquiloxi C_{x-y} , por ejemplo.

A diferencia del alquileo, el alquinileno consta de al menos dos átomos de carbono, donde al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos por un triple enlace C-C. Si en un alquileo como el definido en el presente documento anteriormente, que tiene al menos dos átomos de carbono, se eliminan formalmente dos átomos de hidrógeno en cada caso en átomos de carbono adyacentes y las valencias libres se saturan para formar dos enlaces adicionales, se forma el alquinileno correspondiente.

Algunos ejemplos de alquinileno son etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno, hexinileno, etc.

Por los términos genéricos propinileno, butinileno, pentinileno, etc., sin ninguna otra definición, se refiere a todas las formas isoméricas concebibles con el número de átomos correspondiente, es decir propinileno incluye 1-metil-etinileno y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 2-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno y 1,2-dimetiletinileno.

La definición anterior de alquinileno también se aplica si el alquinileno es parte de otro grupo, como en HO-alquilenamino C_{x-y} o H_2N -alquilenoxi C_{x-y} , por ejemplo.

- 35 Por heteroátomos se entiende átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

El haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) se deriva del alquilo (alquenilo, alquinilo) definido anteriormente, sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno de la cadena de hidrocarburo independientemente entre sí por de átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Si un haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) debe sustituirse de manera adicional, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno.

Algunos ejemplos de haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) son $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$,

- 45 $-CHF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$, $-CCI=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-CI=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CHFCH_2CF_3$, etc.

A partir del haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) definido anteriormente también se derivan los términos haloalquileno (haloalquenileno, haloalquinileno). El haloalquileno (haloalquenilo, haloalquinilo), a diferencia del haloalquilo, es bivalente y requiere dos pares de enlace. Desde el punto de vista formal, la segunda valencia se forma eliminando un átomo de hidrógeno de un haloalquilo. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, $-CH_2F$ y $-CHF-$, $-CHFCH_2F$ y $-CHFCHF-$ o $>CFCH_2F$, etc.

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

- 55 Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.

El cicloalquilo está formado por los subgrupos de anillos de hidrocarburo monocíclicos, anillos de hidrocarburo bicíclicos y anillos de hidrocarburo espiro. Los sistemas están saturados. En los anillos de hidrocarburo bicíclicos dos anillos están unidos de modo que tienen al menos dos átomos de carbono juntos. En los anillos de hidrocarburo espiro un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos. Si un cicloalquilo debe sustituirse, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno. El cicloalquilo en sí mismo puede estar unido a la molécula como un sustituyente, por cualquier posición adecuada del sistema de anillo.

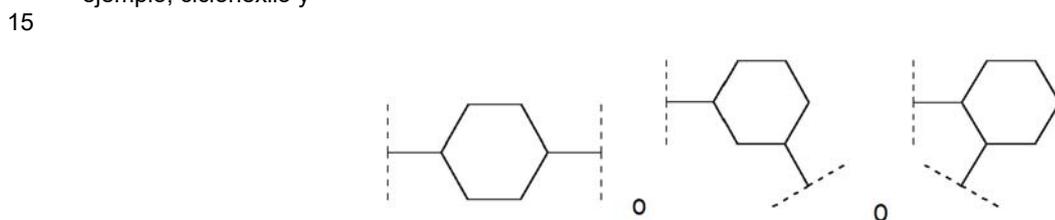
65

Algunos 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.

5 La definición anterior de cicloalquilo también se aplica si el cicloalquilo es parte de otro grupo, como en cicloalquilamino C_{x-y} o cicloalquiloxi C_{x-y} , por ejemplo.

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

10 Por lo tanto, el término cicloalquileno puede derivarse del cicloalquilo definido anteriormente. El cicloalquileno, a diferencia del cicloalquilo, es bivalente y requiere dos pares de enlace. Desde el punto de vista formal, la segunda valencia se obtiene eliminando un átomo de hidrógeno de un cicloalquilo. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, ciclohexilo y



(ciclohexileno).

20 La definición anterior del cicloalquileno también se aplica si el cicloalquileno es parte de otro grupo, como en HO-cicloalquilenamino C_{x-y} o H_2N -cicloalquileno C_{x-y} , por ejemplo.

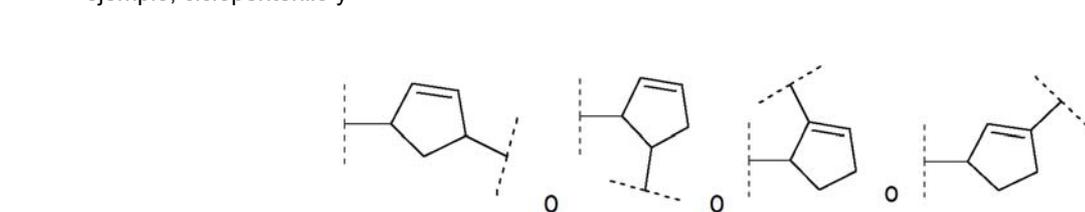
25 El cicloalquenilo está formado también por los subgrupos de anillos de hidrocarburo monocíclicos, anillos de hidrocarburo bicíclicos y anillos de hidrocarburo espiro. Sin embargo, los sistemas están insaturados, es decir, hay al menos un doble enlace C-C, pero no sistema aromático. Si en un cicloalquilo como el definido anteriormente en el presente documento se eliminan formalmente dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono cíclicos adyacentes y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se obtiene el cicloalquenilo correspondiente. Si un cicloalquenilo debe sustituirse, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno. El cicloalquenilo en sí mismo puede estar unido a la molécula como un sustituyente, por cualquier posición adecuada del sistema de anillo.

35 Algunos 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.

40 La definición anterior de cicloalquenilo se aplica también cuando el cicloalquenilo es parte de otro grupo, como en cicloalquenilamino C_{x-y} o cicloalqueniloxi C_{x-y} , por ejemplo.

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

45 Por lo tanto, el término cicloalquenileno puede derivarse del cicloalquenilo definido anteriormente. El cicloalquenileno, a diferencia del cicloalquenilo, es bivalente y requiere dos pares de enlace. Desde el punto de vista formal la segunda valencia se obtiene eliminando un átomo de hidrógeno de un cicloalquenilo. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, ciclopentenilo y



(ciclopentenileno), etc.

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

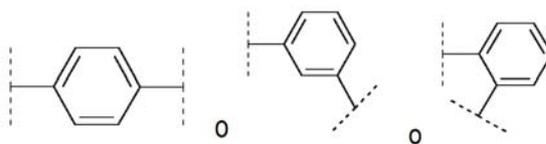
5 Arilo representa un grupo mono, bi o tricíclico con al menos un carbociclo aromático. Preferentemente, indica un grupo monocíclico con seis átomos de carbono (fenilo) o un grupo bicíclico con nueve o diez átomos de carbono (dos anillos de seis miembros o un anillo de seis miembros con un anillo de cinco miembros), donde el segundo anillo puede ser aromático o, sin embargo, también puede estar saturado o parcialmente saturado. Si un arilo debe sustituirse, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno. El arilo en sí mismo puede estar unido a la molécula como un sustituyente, por cualquier posición adecuada del sistema de anillo.

Algunos ejemplos de arilo son fenilo, naftilo, indanilo (2,3-dihidroindenilo), indenilo, antraceniilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo (1,2,3,4-tetrahidronaftilo, tetralinilo), dihidronaftilo (1,2-dihidronaftilo), fluorenilo, etc.

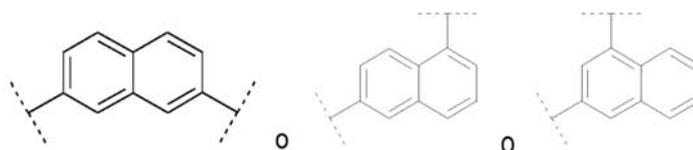
15 La definición anterior de arilo también se aplica cuando el arilo es parte de otro grupo, como en arilamino o ariloxi, por ejemplo.

Si la valencia libre de un arilo está saturada, entonces se obtiene un grupo aromático.

20 El término arileno también puede derivarse del arilo definido anteriormente. El arileno, a diferencia del arilo, es bivalente y requiere dos pares de enlace. Desde el punto de vista formal, la segunda valencia se forma eliminando un átomo de hidrógeno de un arilo. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, fenilo y



25 (o, m, p-fenileno), naftilo y



30 etc.

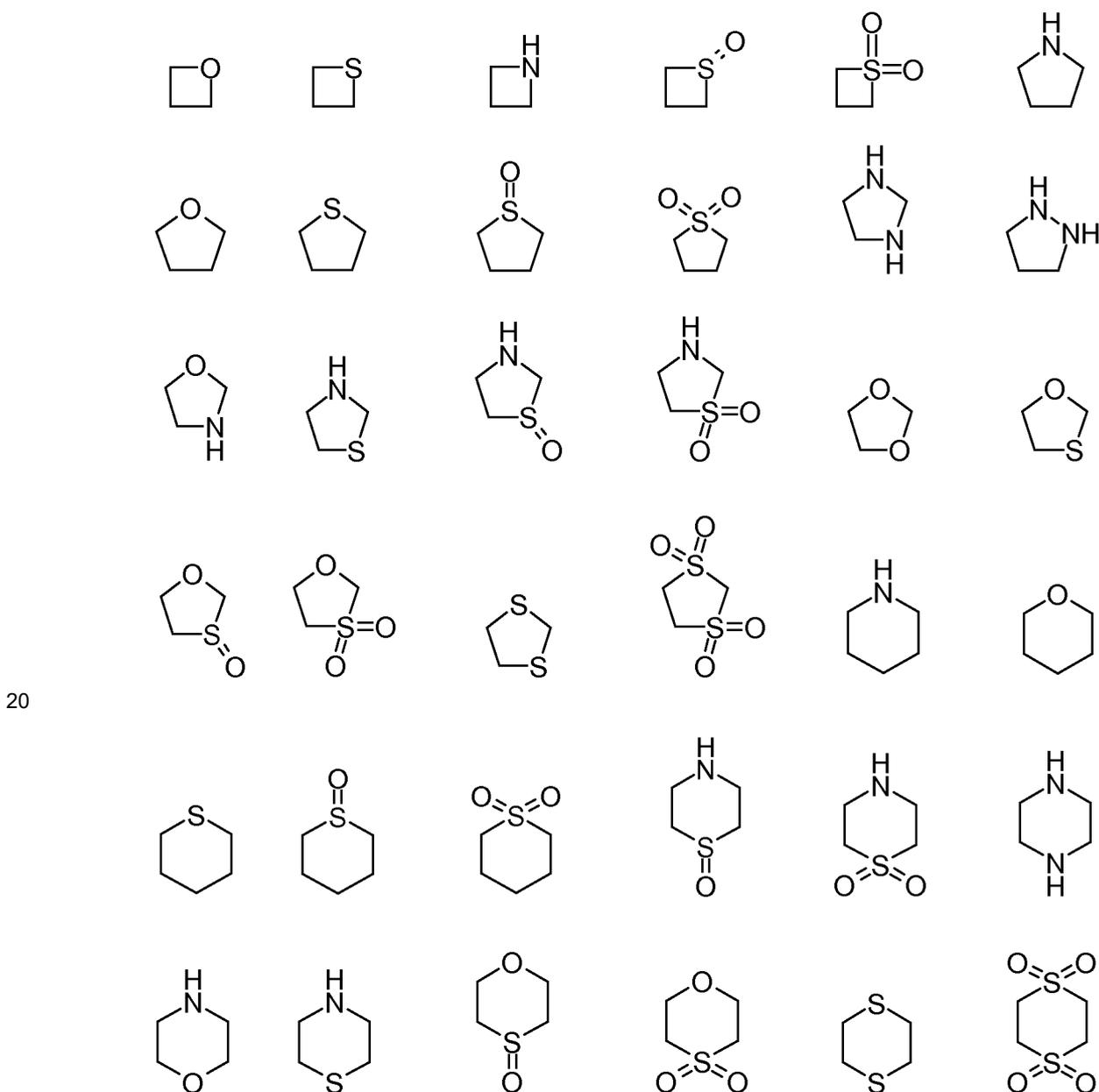
La definición anterior de arileno también se aplica cuando el arileno es parte de otro grupo, como en HO-arilnamino o H_2N -arilenoxi, por ejemplo.

35 El heterociclilo representa sistemas de anillo, que se derivan de los cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo definidos anteriormente, sustituyendo uno o más de los grupos $-CH_2-$ independientemente entre sí en los anillos de hidrocarburo por los grupos $-O-$, $-S-$ o $-NH-$ o sustituyendo uno o más de los grupos $=CH-$ por el grupo $=N-$, donde un total de no más de cinco heteroátomos puede estar presente, 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 en su conjunto debe tener estabilidad química. Opcionalmente, los heteroátomos pueden estar presentes en todos los estados de oxidación posibles (azufre \rightarrow sulfóxido $-SO$, sulfona $-SO_2-$; nitrógeno \rightarrow N-óxido).

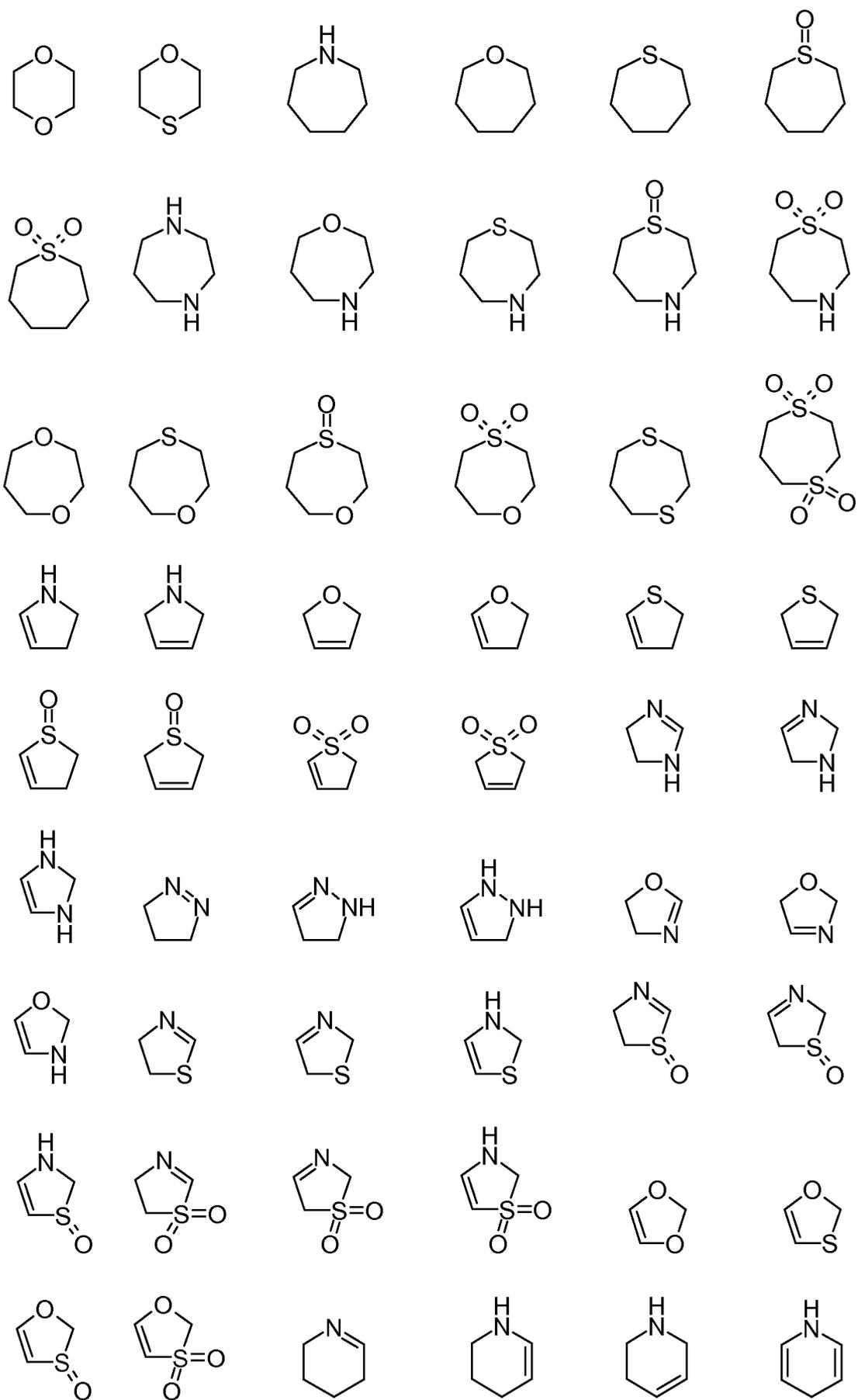
45 Un resultado directo de la derivación de cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo es que el heterociclilo está formado por los subgrupos heteroanillos monocíclicos, heteroanillos bicíclicos, heteroanillos tricíclicos y heteroanillos espiro, que pueden estar presentes en forma saturada o insaturada. El heterociclilo no aromático, saturado e insaturado se define también como heterocicloalquilo. Por insaturado se entiende que hay al menos un doble enlace en el sistema de anillo en cuestión, pero no se forma un sistema heteroaromático. En los heteroanillos bicíclicos dos anillos están unidos de modo que tienen al menos dos (hetero)átomos en común. En los heteroanillos espiro un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos. Si un heterociclilo está sustituido, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los carbonos que tienen hidrógeno y/o átomos de nitrógeno. El heterociclilo en sí mismo puede estar unido a la molécula como un sustituyente, por cualquier posición adecuada del sistema de anillos. Cuando el heterociclilo tiene un átomo de nitrógeno, la posición preferida para unir el sustituyente heterociclilo a la molécula es el átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos de

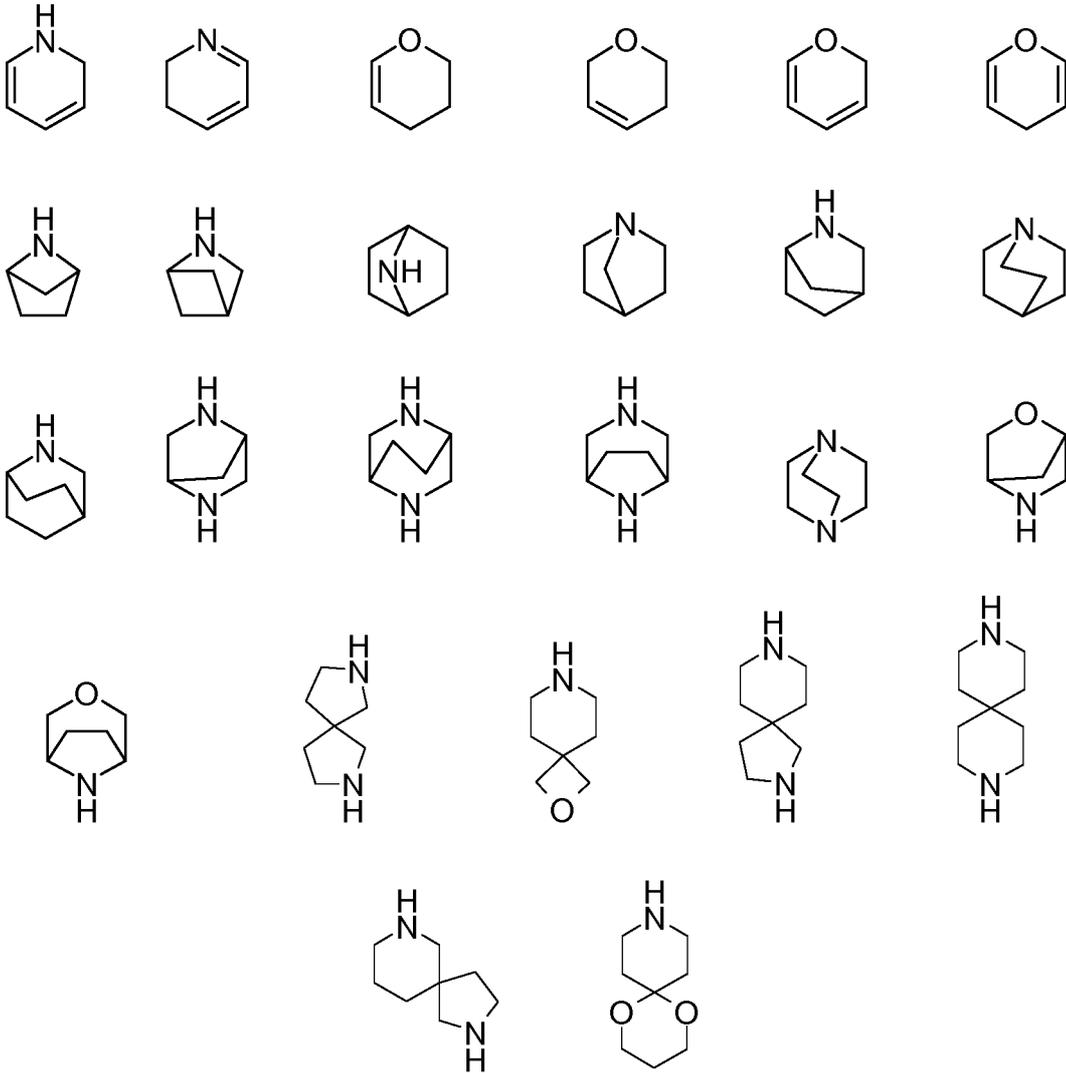
heterociclilo son tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxiranilo, aziridinilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, homotiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1.4]-oxazepanilo, tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidro-pirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, S-óxido de tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de tetrahidrotienilo, S-óxido de homotiomorfolinilo, 2,3-dihidroazet, 2H-pirrolilo, 4H-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-dioxaespiro[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-diazaespiro[3.4]octilo, 3,9-diaza-espiro[5.5]undecilo, 2.8-diaza-espiro[4.5]decilo, etc.

Son ejemplos adicionales todas las estructuras ilustradas a continuación, las cuales pueden estar unidas mediante un átomo que tiene hidrógeno (intercambiado por hidrógeno):



20



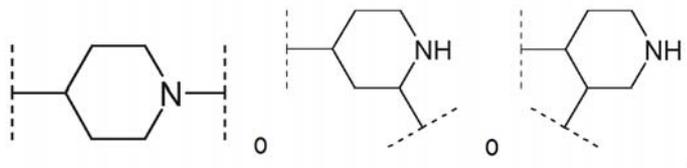


5

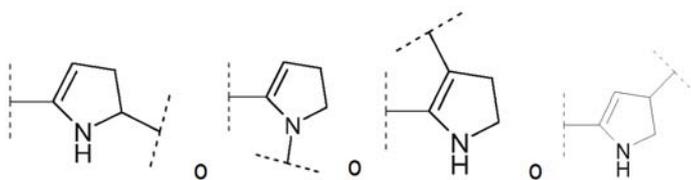
La definición anterior de heterociclilo también se aplica si el heterociclilo es parte de otro grupo, como en heterocicilamino o heterociciloxi por ejemplo.

10 Si la valencia libre de un heterociclilo está saturada, entonces se obtiene un grupo heterocíclico. El término heterocicileno también puede derivarse del heterociclilo definido anteriormente. El heterocicileno, a diferencia del heterociclilo, es bivalente y requiere dos pares de enlace. Desde el punto de vista formal, la segunda valencia se obtiene eliminando un átomo de hidrógeno de un heterociclilo. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, piperidinilo y

15



2,3-dihidro-1*H*-pirrolilo y

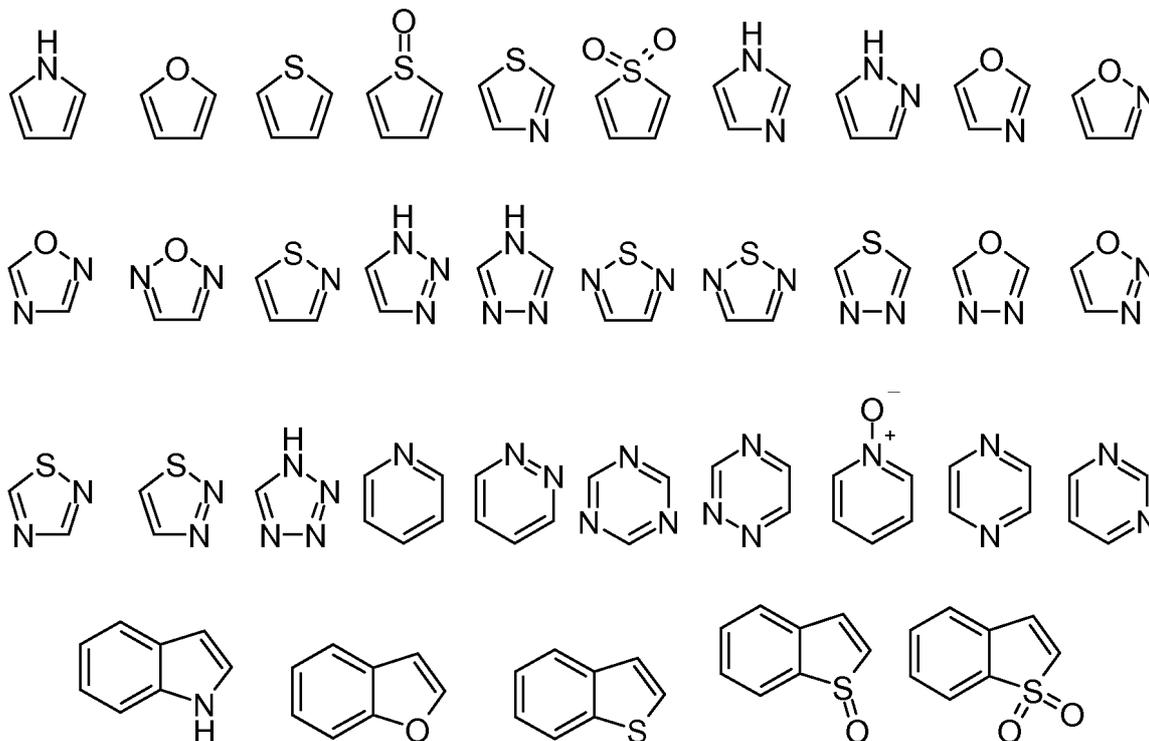


etc.

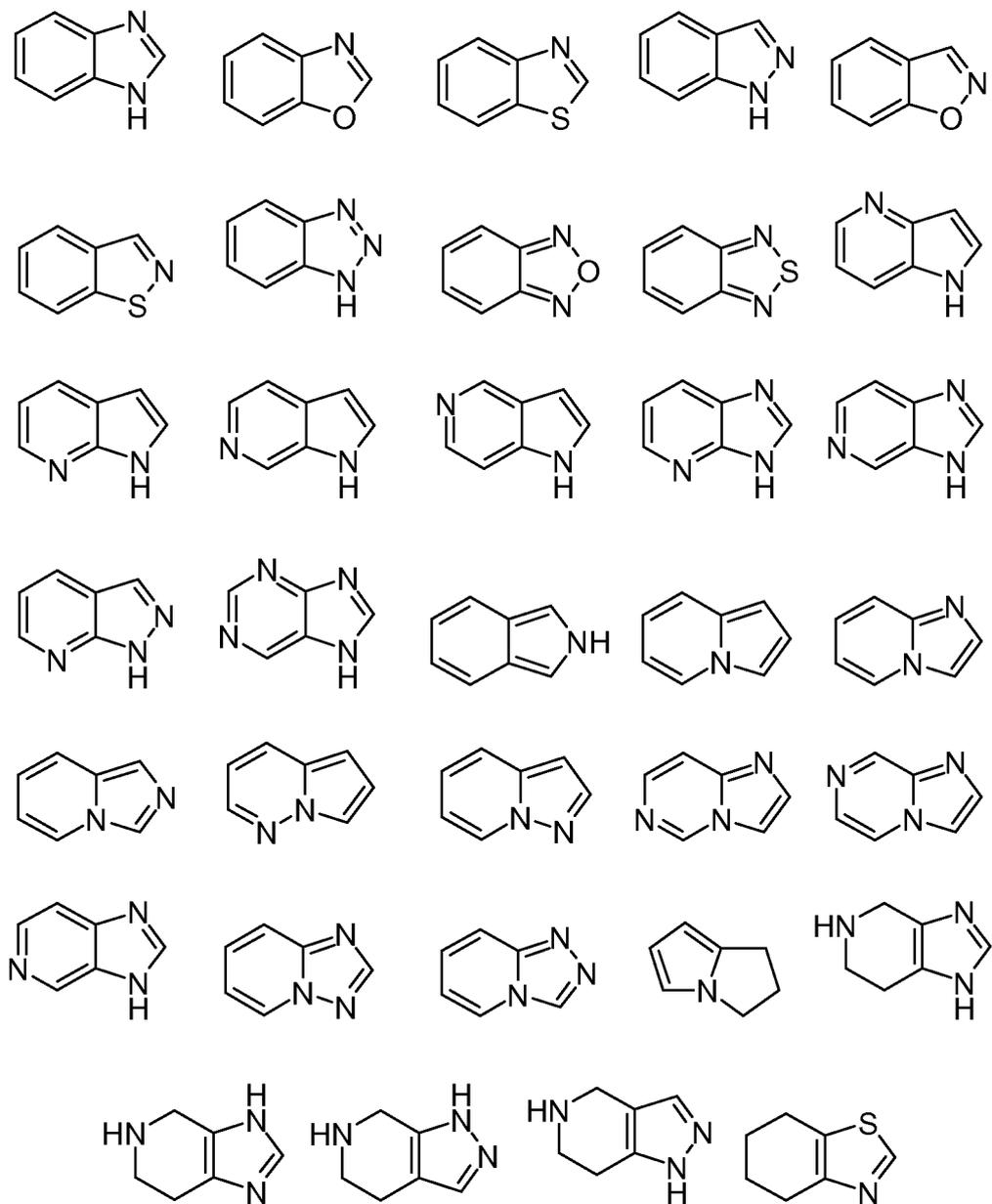
5 La definición anterior de heterociclileno también se aplica si el heterociclileno es parte de otro grupo, como en HO-heterociclilenamino o H₂N-heterociclilenoxi, por ejemplo. Heteroarilo indica anillos heteroaromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo heteroaromático, el cual, comparado con el arilo o cicloalquilo (cicloalquenilo) correspondiente contiene, en lugar de uno o más átomos de carbono, uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados independientemente entre sí entre nitrógeno, azufre y oxígeno, donde el grupo resultante debe ser estable químicamente. El prerequisite para la presencia del heteroarilo es un heteroátomo y un sistema heteroaromático. Si un heteroarilo debe sustituirse, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono o polisustituciones en cada caso, en todos los carbonos que tienen hidrógeno y/o átomos de nitrógeno. El heteroarilo en sí mismo puede estar unido a la molécula como un sustituyente, por cualquier posición adecuada del sistema de anillos, tanto carbono como nitrógeno.

15 Algunos ejemplos de heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, -N-óxido de piridilo, -N-óxido de pirrolilo, -N-óxido de pirimidinilo, -N-óxido de piridazinilo, -N-óxido de pirazinilo, -N-óxido de imidazolilo, -N-óxido de isoxazolilo, -N-óxido de oxazolilo, -N-óxido de tiazolilo, -N-óxido de oxadiazolilo, -N-óxido de tiadiazolilo, -N-óxido de triazolilo, -N-óxido de tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, indolizínilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, purinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, -N-óxido de quinolinilo, -N-óxido de indolilo, -N-óxido de isoquinolilo, -N-óxido de quinazolinilo, -N-óxido de quinoxalinilo, -N-óxido de ftalazinilo, -N-óxido de indolizínilo, -N-óxido de indazolilo, -N-óxido de benzotiazolilo, -N-óxido de benzoimidazolilo, etc.

Son ejemplos adicionales todas las estructuras ilustradas a continuación, las cuales pueden estar unidas mediante un átomo que tiene hidrógeno (intercambiado por hidrógeno):



30

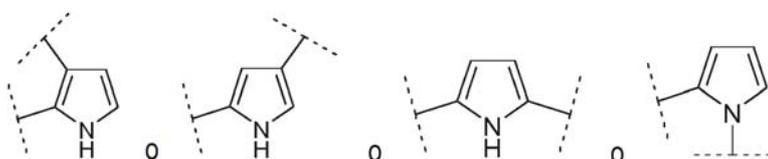


5

10 La anterior definición de heteroarilo también se aplica cuando el 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.

15 Por lo tanto, el término heteroarileno puede derivarse del heteroarilo definido anteriormente. El heteroarileno, a diferencia del heteroarilo, es bivalente y requiere dos pares de enlace. Desde el punto de vista formal, la segunda valencia se obtiene eliminando un átomo de hidrógeno de un heteroarilo. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, pirrolilo y



20

etc.

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

5 Los grupos bivalentes mencionados anteriormente (alquileo, alquencileno, alquinileno, etc.) también puede ser parte de grupos compuestos (por ejemplo, H₂N-alquileo C₁₋₄- o HO-alquileo C₁₋₄-). En este caso una de las valencias está saturada por el grupo enlazado (aquí: -NH₂, -OH), de modo que un grupo compuesto de este tipo, escrito de este modo, es solo un sustituyente monovalente en su conjunto.

10 Por sustituido se entiende que un átomo de hidrógeno que está unido directamente al átomo en consideración se sustituye por otro átomo u otro grupo de átomos (sustituyente).

15 Dependiendo de las condiciones de partida (número de átomos de hidrógeno) puede realizarse mono o polisustitución en un átomo. La sustitución con un sustituyente particular solamente es posible si las valencias permitidas del sustituyente y del átomo que debe sustituirse se corresponden entre sí y la sustitución conduce a un compuesto estable (es decir, a un compuesto que no se convierte de manera espontánea, por ejemplo por reordenación, ciclación o eliminación).

20 Los sustituyentes bivalentes tales como =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ o similares, solo pueden sustituirse en los átomos de carbono, donde el sustituyente bivalente =O también puede ser un sustituyente en el azufre. En general, la sustitución puede realizarse por un sustituyente bivalente solo en los sistemas de anillos y requiere sustitución por dos átomos de hidrógeno geminales, es decir átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono que está saturado antes de la sustitución. Por lo tanto, la sustitución por un sustituyente bivalente solo es posible en el grupo -CH₂- o los átomos de azufre de un sistema de anillos.

25 Estereoquímica/solvatos/hidratos: A menos que se indique de otro modo, una fórmula estructural dada en la presente descripción o en las reivindicaciones o un nombre químico, se refiere al compuesto químico en sí mismo, pero también abarca 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 anteriormente en el presente documento (si dichas formas existen) así como sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden estar presentes en forma solvatada (por ejemplo, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, agua, etanol, etc.) o en forma no solvatada. En general, para los fines de la presente invención, las formas solvatadas, por ejemplo hidratos, deben considerarse como de igual valor que las formas no solvatadas.

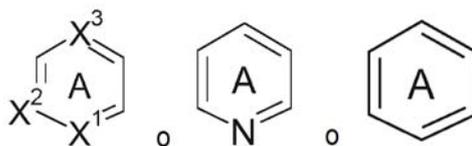
35 Sales: El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para indicar compuestos, materiales, composiciones y/o formulaciones que son adecuadas, de acuerdo con la opinión médica generalmente reconocida, para su uso junto con tejidos humanos y/o animales y que no tienen ni dan lugar a una toxicidad excesiva, irritación o respuesta inmune, ni conducen a otros problemas o complicaciones, es decir, en general se corresponden con una relación aceptable de riesgo/beneficio.

40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos químicos desvelados en los que el compuesto parental se modifica mediante la adición de un ácido o una base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen (sin restringirse a las mismas) sales de ácidos minerales u orgánicos en relación con grupos funcionales básicos tales como por ejemplo aminas, sales de metales alcalinos u orgánicas de grupos funcionales ácidos tales como, por ejemplo, ácidos carboxílicos, etc. Estas sales incluyen en particular acetato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bitartrato, bromuro/bromhidrato, Ca-edetato/edetato, camsilato, carbonato, cloruro/clorhidrato, citrato, edisilato, etano disulfonato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroximaleato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metanosulfonato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, acetato de fenilo, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfamida, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, toluenosulfonato, trietoduro, amonio, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina y procaína. Pueden formarse otras sales farmacéuticamente aceptables con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, etc. (véase también Pharmaceutical salts, Birge, S. M. *et al.*, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden prepararse partiendo del compuesto original, que tiene una funcionalidad básica o ácida, por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden sintetizarse haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido correspondiente en agua o un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo (o mezclas de los mismos).

También deben considerarse como parte de la invención las sales de ácidos distintas a aquellas mencionadas anteriormente, que son útiles por ejemplo para purificar o aislar los compuestos de las mezclas de reacción (por ejemplo trifluoroacetatos).

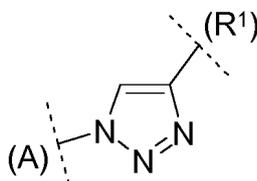
5 En una representación tal como, por ejemplo



10 la letra A tiene la función de una designación de anillo para facilitar el proceso, por ejemplo, para indicar la unión del anillo en cuestión a otros anillos.

Para los grupos bivalentes en los que es crucial determinar qué grupos adyacentes unen y con qué valencia, los pares de enlace correspondientes se indican entre paréntesis, cuando sea necesario, para fines de aclaración, como en las representaciones siguientes:

15



o (R^2) -C(O)NH- o (R^2) -NHC(O)-;

20 Los grupos o sustituyentes se seleccionan con frecuencia entre un número de grupos/sustituyentes alternativos con una designación de grupo correspondiente (por ejemplo, R^a , R^b , etc.). Si dicho grupo se usa de manera repetida para definir un compuesto de acuerdo con la invención en distintas partes de la molécula, siempre se debe tener en cuenta que los diversos usos deben considerarse como totalmente independientes entre sí.

25 Por una cantidad terapéuticamente eficaz, para los fines de esta invención, se refiere a la cantidad de sustancia que es capaz de obviar los síntomas de la enfermedad o de prevenir o aliviar estos síntomas o que prolonga la supervivencia de un paciente en tratamiento.

Lista de abreviaturas

ACN	acetonitrilo
Bu	butilo
conc.	concentrado
d	día o días
DCM	diclorometano
Et	etilo
EtOAc	Acetato de etilo
h	hora u horas
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>iPr</i>	isopropilo
M	molar
Me	metilo
min	minuto o minutos
ml	mililitro
MS	espectrometría de masas
N	normal
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
NP	fase normal

ppm	partes por millón
prep	preparativa
R _f	factor de retención
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
<i>terc</i>	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Tr	tiempo de retención

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de los ejemplos siguientes más detallados, que ilustran de manera ejemplar los principios de la invención sin restringir su alcance.

5 General

A menos que se indique otra cosa, todas las reacciones se llevan a cabo en aparatos obtenidos en el comercio usando métodos que se usan de manera habitual en los laboratorios químicos. Los materiales de partida que son sensibles al aire y/o la humedad, se almacenan en atmósfera de gas protector y las correspondientes reacciones y manipulaciones con los mismos se llevan a cabo en atmósfera de gas protector (nitrógeno o argón).

Los compuestos de acuerdo con la invención se denominan de acuerdo con las directrices de la IUPAC. Si un compuesto debe representarse tanto por una fórmula estructural como por su nomenclatura, en el caso de conflicto, la fórmula estructural es decisiva.

15 Cromatografía

La cromatografía de capa fina se lleva a cabo en placas de TLC preparadas de gel de sílice 60 sobre vidrio (con indicador fluorescente F-254) fabricadas por Merck.

Se usa un aparato Isolera Four de Biotage para la cromatografía preparativa de fase normal automatizada junto con columnas Puri Flash de Interchim (50 µm, 12 - 300 g) o columnas de vidrio cargadas con gel de sílice fabricadas por Millipore (sílice granular Si-60 A 35-70 µm).

La HPLC preparativa de fase inversa se realiza con columnas fabricadas por Waters (Sunfire C18, 10 µm, 30x100 mm n.º de referencia 186003971 o X-Bridge C18, 10 µm, 30x100 mm n.º de referencia 186003930). Los compuestos se eluyen usando distintos gradientes de H₂O/acetonitrilo o de H₂O/MeOH, donde se añade HCOOH al 0,2 % al agua, o con distintos gradientes utilizando una solución tamponada acuosa básica (1 l de agua contiene 5 ml de una solución de hidrogenocarbonato de amonio (158 g por 1 l de H₂O) y 2 ml de amoníaco (7 mol/l de solución en MeOH)) en lugar de la mezcla agua-HCOOH.

La HPLC analítica (monitorización de la reacción) de los compuestos intermedios se lleva a cabo con columnas fabricadas por Agilent y Waters. El equipamiento analítico también está provisto en cada caso con un detector de masa.

35 Espectroscopía de masas por HPLC/espectrometría UV

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

Métodos de HPLC analítica (M.A.)

45 Método_1 (M_1)

HPLC:	Agilent serie 1100
MS:	Agilent LC/MSD SL
Columna:	Waters, Xbridge C18, 2,5 µm, 2,1x20 mm, n.º de referencia 186003201
Disolvente:	A: NH ₄ HCO ₃ 20 mM/NH ₃ B: ACN calidad HPLC
Detección:	MS: Positiva y negativa

ES 2 711 763 T3

Intervalo de masas:	120 - 800 m/z	
Inyección:	5 µl	
Caudal:	1,00 ml/min	
Temperatura de columna:	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:	X-Bridge BEH C18, 2,5 µm de Waters, 2,1x30 mm	
Eluyente:	A: NH ₄ HCO ₃ 5 mM/NH ₃ 19 mM en H ₂ O; B: ACN (calidad HPLC)	
Detección:	MS: ESI en modo positivo y negativo	
Intervalo de masas:	100 - 800 m/z	
Caudal:	1,4 ml/min	
Temperatura de columna:	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

5 Método_3 (M_3)

HPLC:	Agilent serie 1100	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Columna:	XBridge C18, 5,0 µm de Waters, 2,1x50 mm	
Eluyente:	A: NH ₄ HCO ₃ 5 mM/NH ₃ 19 mM en H ₂ O; B: ACN (calidad HPLC)	
Detección:	MS: ESI en modo positivo y negativo	
Intervalo de masas:	105 - 1200 m/z	
Caudal:	1,20 ml/min	
Temperatura de columna:	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:	Sunfire de Waters, C18, 5,0 µm, 2,1x50 mm, n.º de referencia 186002539	
Eluyente:	A: H ₂ O + HCOOH al 0,2 %; B: ACN	
Detección:	MS: ESI en modo positivo y negativo	
Intervalo de masas:	105 - 1200 m/z	
Caudal:	1,20 ml/min	
Temperatura de columna:	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

10

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

Los compuestos de acuerdo con la invención se preparan por métodos de síntesis descritos a continuación en el presente documento, en los que los sustituyentes de las fórmulas generales tienen los significados dados en el

presente documento anteriormente. Estos métodos pretenden ser una ilustración de la invención, sin restringir su objeto y el alcance de los compuestos reivindicados en estos ejemplos. Donde no se describe la preparación de los compuestos de partida, estos se obtienen en el comercio o pueden prepararse de manera análoga a compuestos o métodos conocidos descritos en el presente documento. Las sustancias descritas en la literatura se preparan de acuerdo con los métodos publicados.

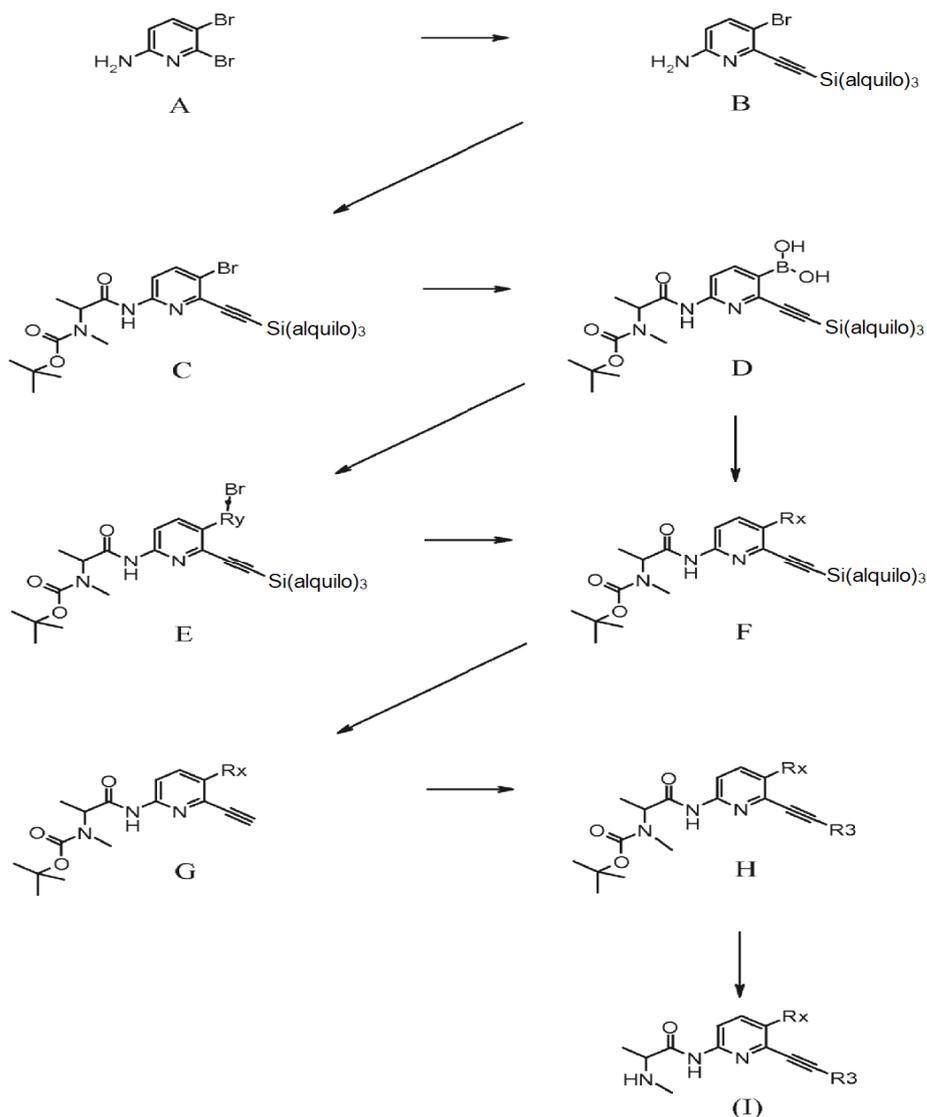
5

Un método para la preparación de compuestos de fórmula (I) se ejemplifica en el esquema I: Se acopla 5,6-dibromopiridin-2-amina A con un trialkilsililacetileno para obtener un intermedio B que se convierte en el intermedio C mediante amidación. Puede obtenerse el ácido borónico D a través de una reacción de borilación de Miyaura. Al utilizar reacciones de acoplamiento de Suzuki, después el ácido borónico D puede transformarse directamente en el compuesto F o primero se sintetiza el intermedio E y puede obtenerse F en una etapa posterior en la que el resto Ry-bromo se transforma en el grupo Rx final. Una reacción de desililación conduce al intermedio G, que se convierte en H por ejemplo mediante acoplamiento de Sonogashira. Por último, los compuestos de fórmula (I) se obtienen mediante una reacción de desprotección. Los productos se aislaron por medios convencionales y se purificaron preferentemente por cromatografía.

10

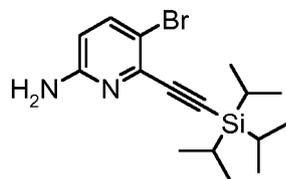
15

Esquema I:



Preparación de compuestos B

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

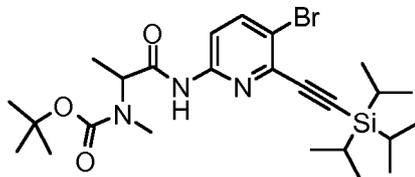


- 10 Se agita durante 2 h a 50 °C en atmósfera de argón una mezcla de 5,6-dibromopiridin-2-amina (60 g, 233 mmol), etinil-tri(propan-2-il)silano (64 ml, 285 mmol), yoduro de cobre (I) (1,5 g, 7,88 mmol), trietilamina (80 ml, 577 mmol), ACN (200 ml), THF (100 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)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

15

Preparación de compuestos C

C1) *tert*-butil-N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]-amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metil-carbamato



5

Se añade en porciones N,N'-diciclohexilcarbodiimida 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) con agitación a 5 °C. Esta mezcla se calienta a TA y la agitación continúa 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 TA la mezcla se diluye con DCM y se extrae con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío.

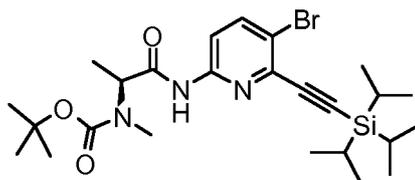
10

El producto se purifica por cromatografía de fase normal. Rendimiento: 71 g (87 %). HPLC-MS: M+H = 538/540; Tr = 1,98 min (Método 1).

15

Para obtener los enantiómeros (*R*)- o (*S*) de los ejemplos finales pueden usarse 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 intermedio N-[(1*S*)-1-[(5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il)carbamoil]-etil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (*S*)-C1:

20



25

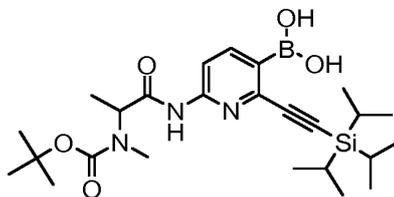
Rendimiento: 71 g (87 %). HPLC-MS: M+H = 538/540; Tr = 1,98 min (Método_1).

Por consiguiente, todos los intermedios posteriores, descritos a continuación en la forma racémica, también pueden obtenerse como enantiómeros R o S. Por ejemplo D1, E1 y F1 se obtienen como enantiómeros S partiendo de (*S*)-C1 y siguiendo los procedimientos descritos.

30

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



35

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

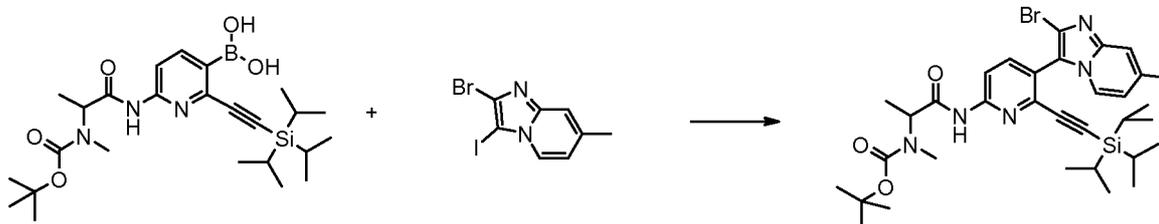
40

45

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]etnil}]piridin-2-il)carbamoil]etil}-N-metilcarbamato de *terc*-butilo

5



10

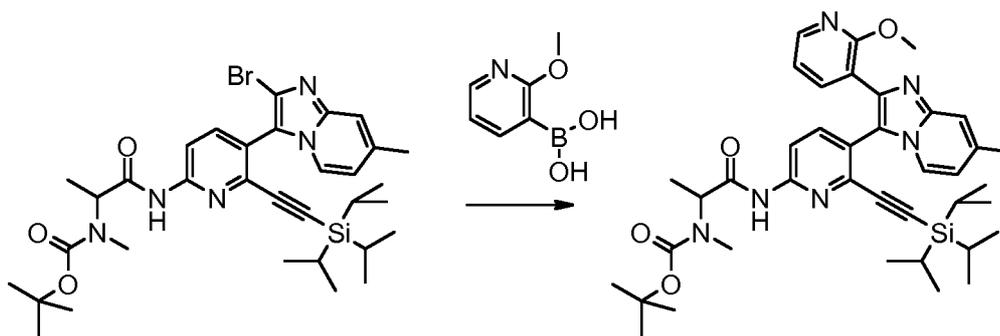
Una mezcla de ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-3-il]borónico D1 (14,7 g, 29,2 mmol), 2-bromo-3-yodo-7-metilimidazo[1,2-a]piridina S2 (11,8 g, 35,1 mmol), Na₂CO₃ (9,3 g, 87,7 mmol), dioxano (150 ml), agua (30 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,14 g, 2,92 mmol) se agita en atmósfera de argón durante 4 h a 110 °C. Se añade agua a TA (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 HPLC de fase inversa. Rendimiento: 6,9 g (36 %). HPLC-MS: M+H = 668; Tr = 1,82 min (Método_1).

15

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]etnil}]piridin-2-il]carbamoil]etil}-N-metilcarbamato de *terc*-butilo

20



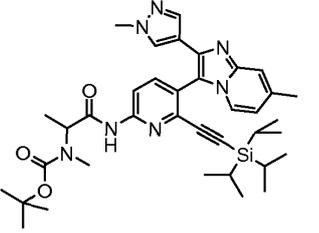
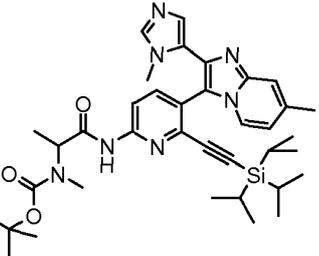
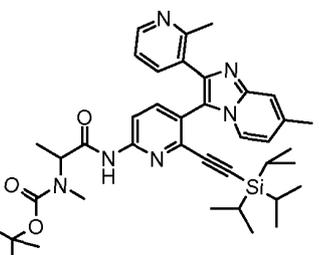
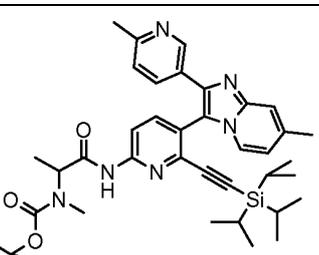
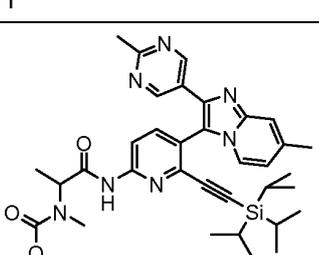
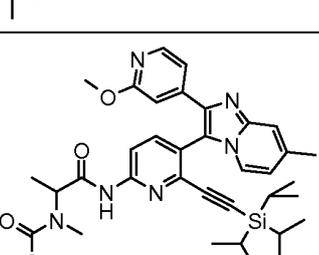
25

Una mezcla de N-{1-[(5-{2-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il})-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etnil}]piridin-2-il)carbamoil]etil}-N-metilcarbamato de *terc*-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 en atmósfera de argón durante 3 h a 100 °C. Se añade agua a TA (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 HPLC de fase inversa. Rendimiento: 990 mg (95 %). HPLC-MS: M+H = 697; Tr = 2,02 min (Método_4).

30

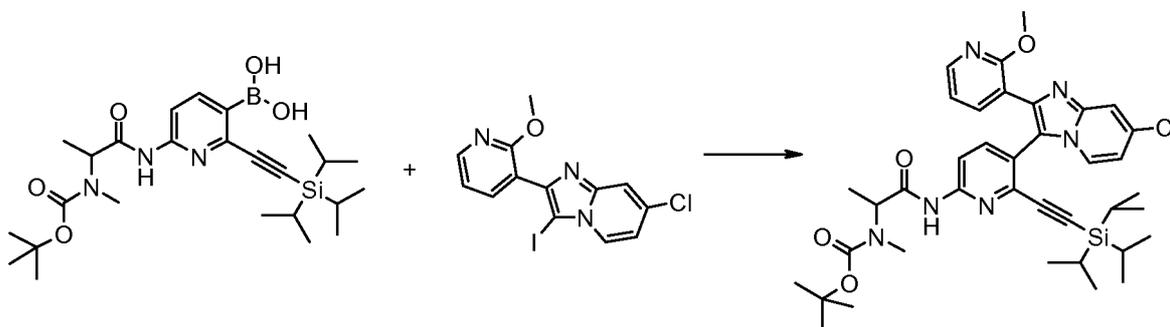
Los intermedios que siguen se preparan de forma análoga a partir de E1 utilizando los ácidos borónicos correspondientes (para F2 + F5-F9) o ésteres de pinacol de ácido borónico (para F3-F4):

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
F2		N-metil-N-[1-[(5-[7-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il])]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etnil}]piridin-2-il]carbamoil]etil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	1,23	681	M_2

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
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]etnil}piridin-2-il)carbamoil}etil]carbamato de <i>terc</i> -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]etnil}piridin-2-il)carbamoil}etil]carbamato de <i>terc</i> -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]etnil}piridin-2-il)carbamoil}etil]carbamato de <i>terc</i> -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]etnil}piridin-2-il)carbamoil}etil]carbamato de <i>terc</i> -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 <i>terc</i> -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 <i>terc</i> -butilo	2,43	697	M_4

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
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 <i>terc</i> -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 *terc*-butilo



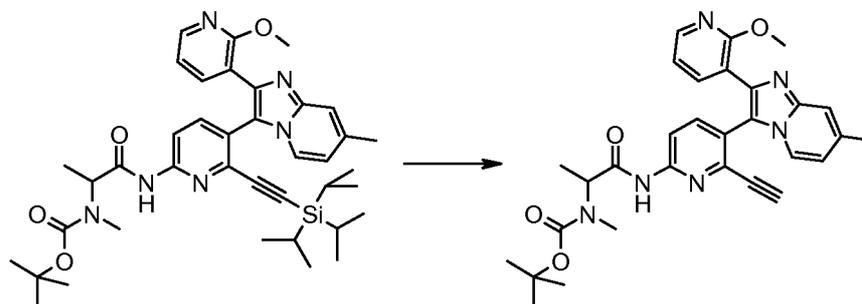
10 Una mezcla de ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-3-il]borónico D1 (895 mg, 1,78 mmol), 3-[7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-metoxipiridina S4a (685 mg, 1,78 mmol), Na₂CO₃ (565 mg, 5,33 mmol), dioxano (8 ml), agua (1,5 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (130 mg, 0,18 mmol) se agita en atmósfera de argón durante 3 h a 100 °C. Se añade agua a TA (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por HPLC de fase inversa. Rendimiento: 480 mg (38 %). HPLC-MS: M+H = 717; Tr = 1,30 min (Método_2).

15 El intermedio siguiente se prepara de manera análoga utilizando S4b:

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
F11		N-[1-({5-[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 <i>terc</i> -butilo	1,25	683	M_2

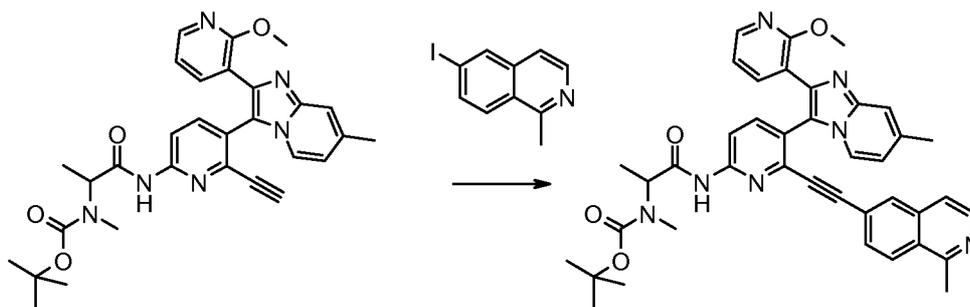
Preparación de compuestos G y H

G1) 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 *terc*-butilo



5 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]etinil]piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de *terc*-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 TA durante 1 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se extrajo con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para dar G1 en bruto, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

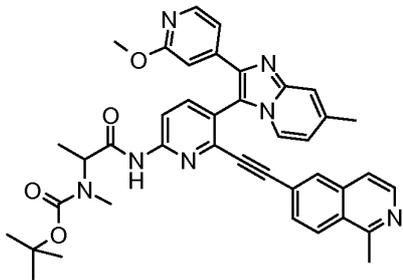
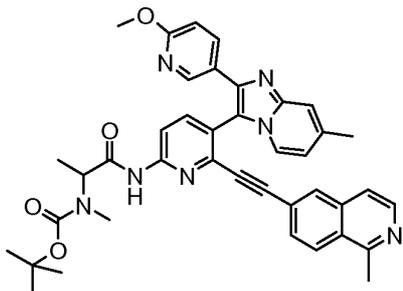
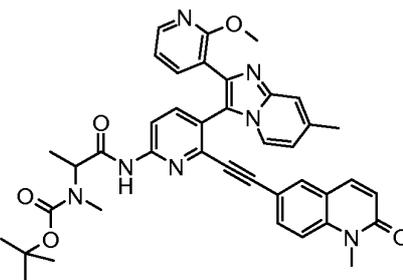
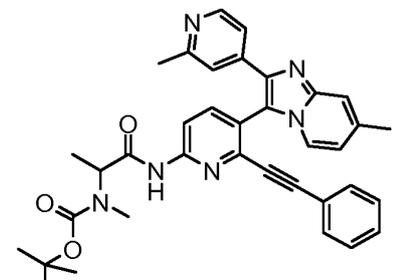
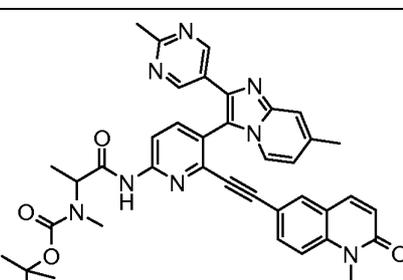


15 Se añade diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (114 mg, 162 μmol) a una mezcla de N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridin-2-il}carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de *terc*-butilo G1 (439 mg, 812 μmol), 6-yodo-1-metilisoquinolina S5 (437 mg, 1,62 mmol), yoduro de cobre (I) (15 mg, 79 μmol), trietilamina (350 μl, 2 mmol) y NMP (2 ml) en atmósfera de argón a TA y se agita a 50 °C durante 17 h. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por HPLC de fase inversa. Rendimiento: 223 mg (40 %). HPLC-MS: M+H = 682; Tr = 1,00 min (Método_2).

25 Los intermedios siguientes se preparan de manera análoga utilizando 6-yodo-1-metiliso-quinolina S5, 6-yodo-1-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona o yodobenceno:

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
H2		N-metil-N-[1-({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}carbamoil)etil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	0,98	666	M_2

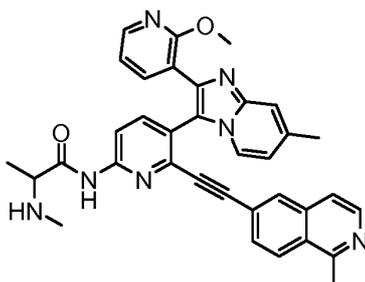
#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
H3		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}carbamoil)-etil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	0,95	655	M_2
H4		N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}carbamoil)-etil]carbamato de <i>terc</i> -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 <i>terc</i> -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 <i>terc</i> -butilo	0,99	666	M_2
H7		N-metil-N-[1-({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}carbamoil)-etil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	0,96	667	M_2

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
H8		N-[1-((5-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etnil]piridin-2-il)carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	1,02	682	M_2
H9		N-[1-((5-[2-(6-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 <i>terc</i> -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)etnil]piridin-2-il)carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de <i>terc</i> -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-etnil)piridin-2-il)carbamoil)etil]carbamato de <i>terc</i> -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)etnil]piridin-2-il)carbamoil)etil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	0,92	683	M_2

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
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-metilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	0,98	698	M_2
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)-carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	0,99	698	M_2
H15		N-[1-((5-[7-cloro-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il)-carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de <i>terc</i> -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)-carbamoil)etil]-N-metilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	0,98	668	M_2

Preparación de ejemplos (I):

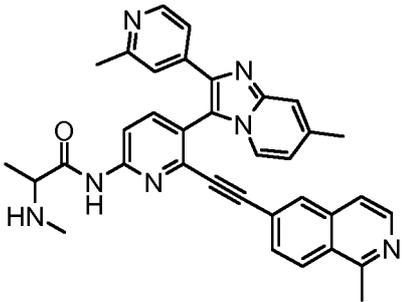
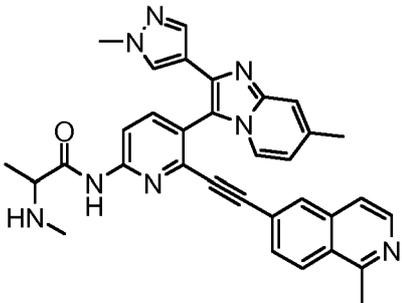
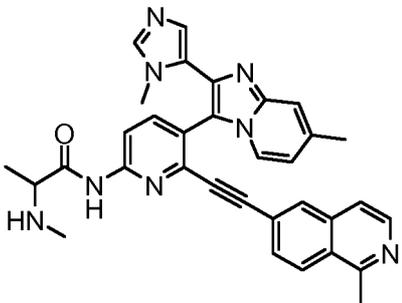
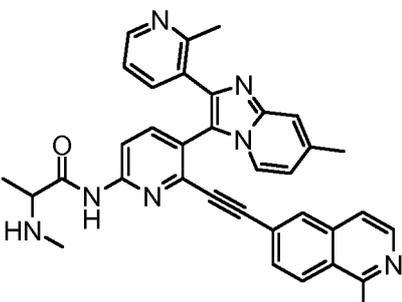
5 Ejemplo 1 N-{5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)-propanamida



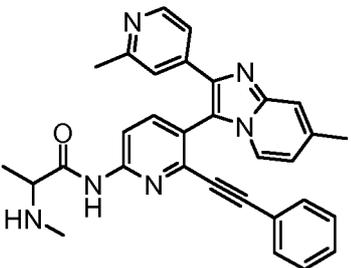
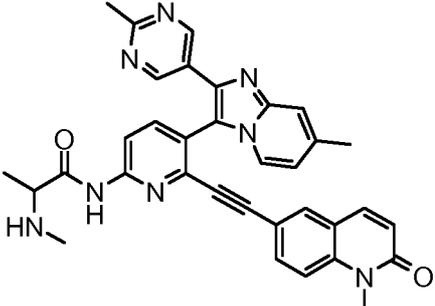
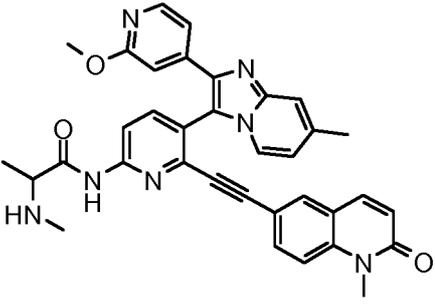
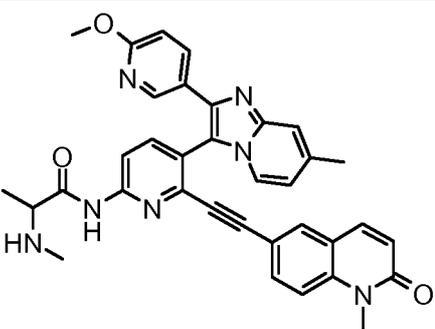
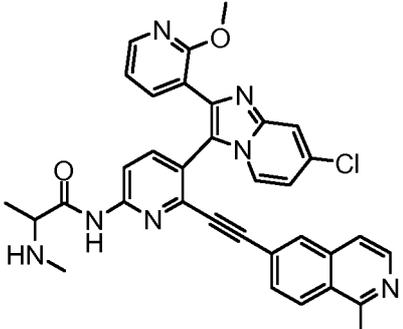
Una mezcla de N-[1-({5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-isoquinolin-6-il)etnil]piridin-2-il}carbamoi)etil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo H1 (223 mg, 327 μ mol), DCM (10 ml) y TFA (2 ml) se agita durante 1 h a TA. Se añade tolueno (50 ml) y la mezcla se concentra al vacío. El producto se purifica por HPLC de fase inversa. Rendimiento: 88 mg (46 %). HPLC-MS: M+H = 582; Tr = 1,17 min (Método_1).

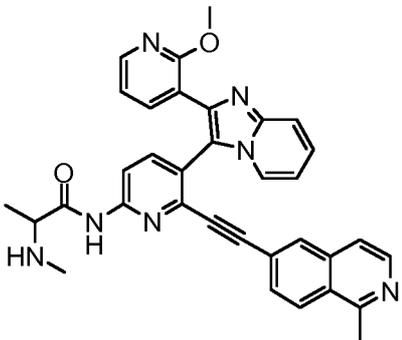
5

Los siguientes ejemplos se preparan de manera análoga a partir de H2 - H16:

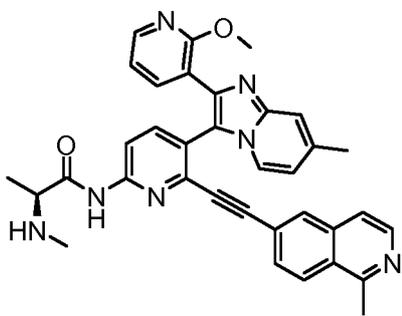
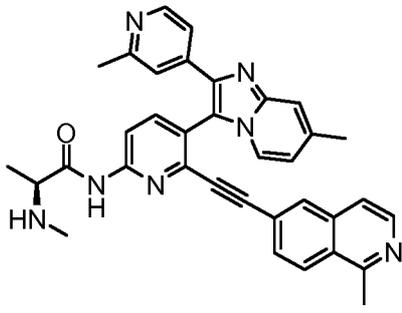
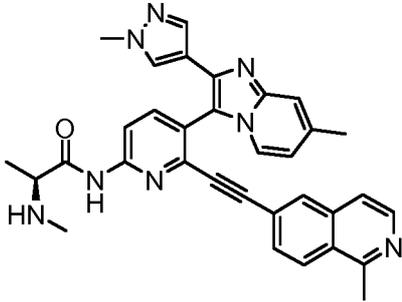
#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
2		N-{5-[7-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-isoquinolin-6-il)etnil]piridin-2-il}-2-(metilamino)-propanamida	1,13	566	M_1
3		N-{5-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etnil]piridin-2-il}-2-(metilamino)-propanamida	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)etnil]piridin-2-il}-2-(metilamino)-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-metil-isoquinolin-6-il)etnil]piridin-2-il}-2-(metilamino)-propanamida	1,12	566	M_1

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
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-(metil-amino)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-(metil-amino)propanamida	1,23	582	M_1
10		N-{5-[2-(2-metoxi-piridin-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

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
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-metil-isoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)-propanamida	1,22	602	M_1

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
16		N-{5-[2-(2-metoxi-piridin-3-il)imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metiliso-quinolin-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 lugar de C1 en la ruta sintética:

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
(S)-1		(2S)-N-{5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etynil]piridin-2-il]-2-(metil-amino)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-metilisoquinolin-6-il)etynil]piridin-2-il]-2-(metilamino)-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-metil-isoquinolin-6-il)-etynil]piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	1,10	555	M_1

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
(S)- 4		(2S)-N-{5-[7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-isoquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metilamino)-propanamida	1,09	555	M_1
(S)- 5		(2S)-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-(metilamino)-propanamida	1,12	566	M_1
(S)- 6		(2S)-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
(S)- 7		(2S)-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
(S)- 8		(2S)-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-(metil-amino)propanamida	1,21	582	M_1

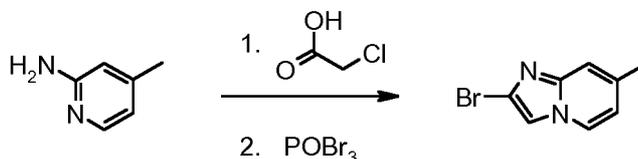
#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
(S)-9		(2S)-N-{5-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilisoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil-amino)propanamida	1,23	582	M_1
(S)-10		(2S)-N-{5-[2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-etinil]piridin-2-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-(metil-amino)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

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
(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 sustancias de partida S

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

5



Se añade K₂CO₃ (15,7 g, 114 mmol) en porciones a ácido 2-cloroacético (19,6 g, 207 mmol) en agua (100 ml) a TA y la mezcla se agita durante 15 min. Se añade 4-metilpiridin-2-amina (22,5 g, 208 mmol), la mezcla se calienta a reflujo durante 16 h y se enfría a TA. La mezcla se concentra al vacío a menos de la mitad de su volumen y se añade etanol frío (200 ml). El precipitado se recoge, se lava con etanol frío, se seca al vacío y se usa directamente en la siguiente etapa.

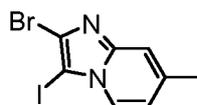
10

El intermedio en bruto y POBr₃ (90 g, 341 mmol) se calientan a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfría a TA y se añade lentamente a una mezcla en agitación enfriada de DCM (500 ml) y NaOH acuoso (1 mol/l, 1000 ml). Después de agitar durante 1 h a TA, la fase orgánica se recoge y la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por cromatografía de fase normal. Rendimiento: 8,6 g (20 %). HPLC-MS: Tr = 0,79 min (Método_1).

15

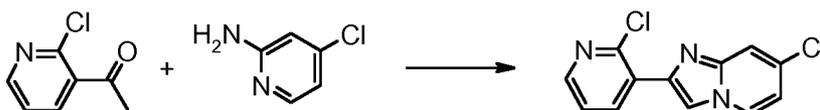
S2) 2-bromo-3-yodo-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

20



5 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 TA durante 3 h. El precipitado se recoge, se lava con ACN y se seca al vacío. Rendimiento: 11,8 g (86 %). HPLC-MS: Tr = 1,09 min (Método 1)

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



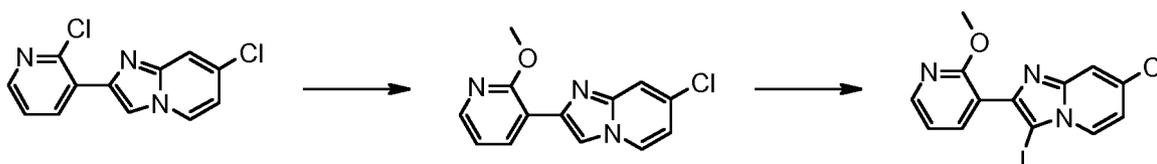
10 Se añade tribromuro de tetra-N-butilamonio (3,18 g, 6,60 mmol) a 1-(2-cloropiridin-3-il)etan-1-ona (1 g, 6,43 mmol) en THF (15 ml) a TA y la mezcla se agita durante 2 h. Se añaden 4-cloropiridin-2-amina (0,83 g, 6,43 mmol), NaHCO₃ (0,56 g, 6,67 mmol) y etanol (10 ml) y la mezcla se agita a 50 °C durante 16 h. Se añade agua a TA 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 HPLC de fase inversa. Rendimiento: 0,88 g (52 %). HPLC-MS: Tr = 0,80 min (Método_2).

15

Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
S3b		2-cloro-3-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridina	0,84	230	M_1
S3c		2-cloro-3-{7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-piridina	0,79	244	M_2

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



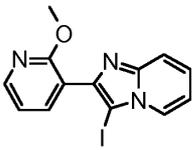
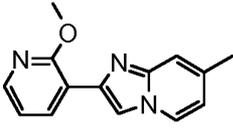
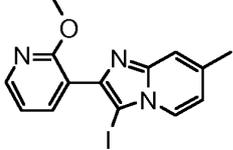
25 Una mezcla de 2-cloro-3-{7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridina S3a (0,86 g, 3,26 mmol), metóxido sódico (5,4 mol/l en MeOH, 4 ml, 21,6 mmol) y metanol (6 ml) se agita a 60 °C durante 2 días, después a 80 °C durante 2 días. Se añade agua a TA y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El intermedio en bruto desiodo-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 purificación adicional).

30 Se añaden N-yodosuccinimida (0,73 g, 3,26 mmol) y ACN (15 ml) al material en bruto y la mezcla se agita durante 2 h a TA. El precipitado se recoge, 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 sódico al 10 %. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y se unen con el precipitado para dar el compuesto del título, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 0,69 g (55 %). HPLC-MS: M+H = 386; Tr = 1,13 min (Método_1)

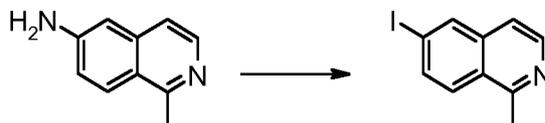
35

Los intermedios siguientes se preparan de manera análoga a partir de S3b y S3c:

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
Desiodo-S4b		3-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoxipiridina	0,90	226	M_1

#	Estructura	Nombre químico	t _{ret} [min]	[M+H]	M.A.
S4b		3-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxipiridina	1,00	352	M_1
Desiodo-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



5

10

Una mezcla de 1-metilisoquinolin-6-amina (27 g, 171 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (1,51) y ácido clorhídrico (2 mol/l, 1,51) se enfría a 0 °C. Se añade nitrito sódico (12 g, 177 mmol) y la agitación continúa durante 30 minutos. La mezcla se calienta a TA y se agita durante 5 minutos antes de enfriarla a 0 °C de nuevo. Se añade yoduro sódico (45 g, 302 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase acuosa se basicifica con hidróxido sódico y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por HPLC de fase inversa. Rendimiento: 5,2 g (11 %). HPLC-MS: M+H = 270; Tr = 1,70 min (Método_3).

Ensayos y datos

15

BIR3 de XIAP y ensayos de unión a BIR3 de cIAP1 (DELFLIA)

20

Los dominios BIR3 de XIAP humano (que cubre los aminoácidos 241 a 356; BIR3 de XIAP) y cIAP1 (que cubre los aminoácidos 256 a 363; BIR3 de cIAP1) se expresaron y purificaron a partir de Ecoli como proteínas de fusión con GST. El péptido AVPIAQKSE-Lys(Biotina), que representa el extremo N de SMAC maduro humano (péptido SMAC), se usó como ligando de interacción en el ensayo de interacción proteína-péptido.

25

30

Los dominios BIR3 (10 nM) se incubaron con el péptido SMAC (10 nM) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, NaCl 120 mM, BSA al 0,1 %, DTT 1 mM, TritonX100 al 0,05 %) durante una hora a temperatura ambiente en presencia de compuestos inhibidores. La mezcla de ensayo se transfirió a una placa revestida con estreptavidina y se incubó durante una hora a temperatura ambiente para permitir la unión del péptido biotinilado y los dominios BIR3 asociadas a la placa. Después de varias etapas de lavado, se añadió un anticuerpo dirigido contra GST marcado con Eu (por ejemplo, Perkin Elmer DELFLIA Eu-N1-antiGST AD0250) para detectar las interacciones entre el dominio BIR3 y el péptido SMAC siguiendo las instrucciones de Perkin Elmer. Brevemente, el anticuerpo se añadió (dilución 1:5000 en tampón de ensayo Perkin Elmer DELFLIA 2013-01) y se incubó durante una hora. Después de 3 etapas de lavado con tampón de lavado Delfia (Perkin Elmer DELFLIA 2013-05), Se añadió solución potenciadora (Perkin Elmer Enhancement Asolution 2013-02) y la incubación continuó durante 10 minutos. La fluorescencia del Europio con resolución en tiempo se midió en un equipo Wallac Victor usando la configuración de ensayo Estándar.

35

40

Los valores de CI₅₀ de los compuestos inhibidores se calcularon a partir de los resultados del ensayo obtenidos mediante la incubación de los dominios BIR3 con el péptido SMAC en presencia de compuestos diluidos en serie (por ejemplo 1:5). Los resultados del ensayo DELFLIA se representaron gráficamente frente a las concentraciones de los compuestos, y se usó el programa informático GraphPad Prizm para calcular las concentraciones inhibitoras semimáximas (valores de CI₅₀).

Los valores de CI₅₀ que representan la actividad biológica de los ejemplos se relacionan en la tabla siguiente. Todos los valores de CI₅₀ se notifican en nM y representan la actividad de los isómeros (S):

ES 2 711 763 T3

N.º	BIR-3 de cIAP1	BIR-3 de XIAP
(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
(S)-14	1	1269
(S)-15	2	175
(S)-16	2	304

Ensayos de inhibición de la isoenzima del citocromo P450

- 5 La inhibición de la conversión de un sustrato específico en su metabolito se analizó a 37 °C con microsomas de hígado humano y se usó para determinar la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450. Para las siguientes isoenzimas del citocromo P450, se controlaron estos sustratos y reacciones metabólicas: P450 2C9: hidroxilación del diclofenaco; P450 3A4: hidroxilación de midazolam; P450 2D6: desmetilación de dextrometorfano; P450 2C19: hidroxilación de mefenitoína; P450 2C8: desmetilación de Amodiaquina.
- 10 El volumen de incubación final contiene tampón TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), una determinada concentración de microsomas 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 de cada isoenzima (P450 2C9: Diclofenaco 10 µM; P450 3A4: Midazolam 5 µM; P450 2D6: Dextrometorfano 5 µM; P450 2C19: S-Mefenitoína 70 µM; P450 2C8: Amodiaquina 1 µM).
- 15 El efecto del compuesto de ensayo se determinó a cinco concentraciones diferentes por duplicado (por ejemplo, la concentración más alta 10-50 µM con posteriores diferentes diluciones 1:4) o sin compuesto de ensayo (control alto). Tras un corto período de preincubación, las reacciones se iniciaron con el cofactor (NADPH, 1 mM) y se detuvieron por enfriamiento de la incubación hasta 8 °C y posteriormente mediante la adición de un volumen de acetonitrilo. Una solución de patrón interno -normalmente, el isótopo estable del metabolito formado- se añadió tras la interrupción de las incubaciones. El área del pico del metabolito (=metabolito formado) y del patrón interno se determinaron mediante CLEM/EM. La relación resultante entre el área del pico del analito y el área del patrón interno en estas incubaciones se comparó con una actividad del control que no contiene compuesto de ensayo. En cada uno de los ensayos, se determinó el valor de CI₅₀ de un inhibidor de 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 del ensayo se representaron gráficamente frente a las concentraciones de los compuestos para calcular los valores de CI₅₀ (concentraciones inhibitoras semimáximas) para los compuestos inhibidores utilizando el programa informático GraphPad Prism.
- 20
- 25
- 30 Los valores de CI₅₀ que representan la actividad inhibitora de los ejemplos sobre las isoenzimas del citocromo P450 individuales se relacionan en la tabla siguiente. Todos los valores de CI₅₀ se notifican en µM y representan la actividad inhibitora 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

N.º	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4
(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

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

- 5 Se usó una disolución madre de DMSO 10 mM de un compuesto para determinar su solubilidad en medio acuoso. La solución de DMSO se diluyó con un medio acuoso (tampón Mcllvaine con pH=6,8) hasta una concentración final de 250 µM. Tras 24 h de agitación a temperatura ambiente, el precipitado potencialmente formado se eliminó por filtración. La concentración del filtrado se determinó por métodos CL-UV comparando la señal con la señal de una solución de referencia de concentración conocida.
- 10 La solubilidad de los ejemplos a pH 6,8 se relaciona en la tabla siguiente. Todos los valores se notifican en µg/ml y representan los isómeros (S):

N.º	Sol[µg/ml]pH 6,8
(S)-1	35
(S)-2	8
(S)-3	1
(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

- 15 Sobre la base de sus propiedades biológicas, los compuestos de fórmula general (1) de acuerdo con la invención, sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los mismos y las sales de todas las formas anteriormente mencionadas, son adecuados para tratar enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala.
- 20 Por ejemplo, los siguientes cánceres se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención, sin limitarse a los mismos: tumores cerebrales tales como neurinoma acústico, astrocitomas tales como astrocitomas pilocíticos, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplásmico, astrocitoma gemistocitario, astrocitoma anaplásico y glioblastoma, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumor de la hipófisis tales como prolactinoma, tumor productor de HGH (hormona del crecimiento humana) y tumor productor de ACTH (hormona adrenocorticotrópica), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas; tumores de los nervios (neoplasias) tales como, por ejemplo,
- 25 tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma del simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor glomus carotídeo, tumores del sistema nervioso periférico tales como neuroma por amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemmoma, Schwannoma) y Schwannoma maligno, así como tumores del sistema nervioso central tales como tumores del cerebro y la médula ósea; cáncer intestinal tal como, por ejemplo, carcinoma del recto, carcinoma de colon, carcinoma colorrectal, carcinoma anal, carcinoma del intestino
- 30 grueso, tumores del intestino delgado y el duodeno; tumores del párpado tales como basalioma o carcinoma de células basales; cáncer pancreático o carcinoma del páncreas; cáncer de vejiga o carcinoma de la vejiga; cáncer de pulmón

(carcinoma bronquial) tal como, por ejemplo, carcinomas bronquiales microcíticos (carcinoma de células en forma de avena,) y carcinomas bronquiales no microcíticos (NSCLC) tales como carcinomas de la placa epitelial, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales macrocíticos; cáncer de mama tal como, por ejemplo, carcinoma mamario tal como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloidal, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenocístico y carcinoma papilar; linfomas no de Hodgkin (LNH) tales como, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfomas no de Hodgkin (LNH) de baja malignidad y mucosus fungoides; cáncer de útero o carcinoma endométrico o carcinoma del corpus; síndrome CUP (cáncer primario desconocido); cáncer de ovario o carcinoma ovárico tales como cáncer mucinoso, endometrial o seroso; cáncer de la vesícula biliar; cáncer del conducto biliar, como por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer testicular, como por ejemplo, seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma), como por ejemplo, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin (LNH) tales como leucemia linfática crónica, reticuloendoteliosis leucémica, inmunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoides de la zona T, linfoblastoma anaplásico de células grandes y linfoblastoma; cáncer laríngeo, como por ejemplo, tumores de las cuerdas vocales, tumores laríngeos supraglótico, glótico y subglótico; cáncer de hueso, como por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinofílico, tumor de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, plasmocitoma, displasia fibrosa, quistes óseos juveniles y quistes óseos aneurismáticos; tumores de cabeza y cuello, como por ejemplo, tumores de los labios, lengua, suelo de la boca, cavidad oral, encías, paladar, glándulas salivales, garganta, cavidad nasal, senos paranasales, laringe y oído medio; cáncer de hígado, como por ejemplo, carcinoma de células del hígado o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias, como por ejemplo, leucemias agudas tales como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (LMA); leucemias crónicas tales como leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC); cáncer de estómago o cáncer gástrico, como por ejemplo, adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma de células de anillo de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma microcítico y carcinoma no diferenciado; melanomas, como por ejemplo, melanoma de diseminación superficial, nodular, lentigo-maligno y acral-lentiginoso; cáncer renal, como por ejemplo, carcinoma de células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer esofaríngeo o carcinoma del esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata; cáncer de garganta o carcinomas de la faringe, como por ejemplo, carcinomas nasofaríngeos, carcinomas de la orofaringe y carcinomas de la hipofaringe; retinoblastoma, como por ejemplo, cáncer de vagina o carcinoma de la vagina; carcinoma de la placa epitelial, adenocarcinomas, carcinomas in situ, melanomas y sarcomas malignos; carcinomas del tiroides, como por ejemplo, carcinoma papilar, folicular y medular del tiroides, así como carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma epidormoide y carcinoma de la placa epitelial de la piel; timomas, cáncer de la uretra y cáncer de la vulva.

Los cánceres preferidos, que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención, son cáncer de pulmón, hígado, colon, cerebro, mama, ovario, cáncer de próstata, páncreas, riñón, estómago, cabeza, cuello y urotelial, así como linfoma y leucemia.

Los nuevos compuestos se pueden usar para la prevención, tratamiento a corto plazo o a largo plazo de las enfermedades anteriormente mencionadas, opcionalmente también junto con radioterapia u otros compuestos del "estado de la técnica", tales como por ejemplo, sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de fórmula general (1) se pueden usar por sí mismos o combinados con otros principios activos de acuerdo con la invención, opcionalmente también junto con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los agentes quimioterapéuticos que se pueden administrar junto con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, sin limitarse a los mismos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximasterona, medroxiprogesterona, octreotida), inhibidores de la aromataza (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas de y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de los factores de crecimiento (factores de crecimiento como por ejemplo, "factor de crecimiento derivado de plaquetas" y "factor de crecimiento de hepatocitos", los inhibidores son, por ejemplo, anticuerpos del "factor de crecimiento", anticuerpos contra el "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, análogos de purina y adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatín, citarabina, fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptoizocina); derivados de platino (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, como por ejemplo, carmustina y lomustinam tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbín y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de la topoisomera (por ejemplo, epipodofiloxinas, como por ejemplo, etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrón) y diferentes agentes quimioterapéuticos, tales como amifostín, anagrelida, clodronato, filgrastín, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

Otros posibles ligandos de combinación son 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicidina, 2-metoxioestradiol, 2C4, 3-aletina, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxycamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, aldesleucina, alitretinoína, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aranosa, arglabín, arzoxifeno, atamestano, atrasentán, auristatina-PE, AVLB, 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, biricodar dicitrato, 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 de CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifalatoplatino, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cematotina, CH4987655/RO-4987655, clortrianienseno, cilengitida, 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, cianomorflinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, deoxorubicina, desoxidoxorubicina, desoxicofornicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, E7010, E-6201, edatrexato, edotreotida, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, EKB-509, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etinilcicidina, etiniloestradiol, exatecano, exatecano mesilato, exemestano, exisulind, fenretinida, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFIRI, formestano, galarrubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, granisetron, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, IMC-1C11, immunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interleuquina-2, ionafarnib, ioproplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolida, lutecio texafirina, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, metiltestosterona, metilprednisolona, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGV, midostaurina, ácido minodróico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MLN518, motexafin gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neovastat, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, omeprazol, oncofago, ormiplatino, ortataxel, oxantrazol, oestrógeno, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PEG-paclitaxel, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitínib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perillilalcohol, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, picoplatino, butirato de pivaloiloximetilo, pixantrona, fenoxodiol O, PK1166, plevitrexed, plicamicina, ácido polipréico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristin, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, análogos de rebeccamicina, revimid, RG-7167, rizoxina, rhu-MAb, risedronato, rituximab, rofecoxib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, rubidazón, rubitecán, 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 suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, tariquitur, taxotere, taxoprexin, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacicabina, talidomida, theralux, terarrubicina, timentacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesine, tomudex, toremofin, 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, zoledronat y zosuquidar.

Las preparaciones adecuadas incluyen por ejemplo comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, -especialmente soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión- elixires, emulsiones o polvos dispersables. El contenido del uno o más compuestos farmacéuticamente activos deberá estar en el intervalo del 0,1 al 90 % en peso, preferentemente del 0,5 al 50 % en peso de la composición en su conjunto, es decir, en cantidades que son suficientes para conseguir el intervalo de dosificación especificado a continuación. Las dosis especificadas, si es necesario, pueden proporcionarse varias veces al día.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el uno o más principios activos con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido alginico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retrasar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden también comprender varias capas.

Los comprimidos revestidos se pueden preparar en consecuencia revistiendo núcleos producidos análogamente a los comprimidos con sustancias habitualmente utilizadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o shellac, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir una liberación retardada o evitar incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. Análogamente, el revestimiento del comprimido puede consistir en varias capas para conseguir una liberación retardada, posiblemente usando los excipientes anteriormente mencionados para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen los principios activos o combinaciones de los mismos de acuerdo con la invención pueden adicionalmente contener un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de

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

5 Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la forma habitual, por ejemplo, mediante la adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiamina tetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si el aguase usa como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como agentes solvatantes o auxiliares de disolución, y transferirse a viales o ampollas para inyección o a frascos de infusión.

10 Las cápsulas que contienen uno o más principios activos o combinaciones de principios activos se pueden preparar, por ejemplo, mezclando los principios activos con transportadores inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolos en cápsulas de gelatina.

15 Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo, por mezclado con los transportadores proporcionados con este objetivo, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de los mismos.

20 Los excipientes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuate o de sésamo), alcoholes monofuncionalizados o polifuncionalizados (por ejemplo, etanol o glicerol), transportadores tales como, por ejemplo, polvo mineral natural (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, creta), polvo mineral sintético (por ejemplo, ácido silícico y silicatos fuertemente dispersados), azúcares (por ejemplo, caña de azúcar, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito agotados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

25 Las preparaciones se administran por los métodos habituales, preferentemente por vía oral o transdérmica, con máxima preferencia por la vía oral. Para la administración oral, los comprimidos pueden por supuesto contener, además de los transportadores anteriormente mencionados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con varios aditivos tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Por otra parte, lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco se pueden usar al mismo tiempo durante el proceso de compresión. En el caso de suspensiones acuosas, los principios activos se pueden combinar con varios potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes anteriormente mencionados.

35 Para uso parenteral, se pueden usar soluciones de los principios activos con transportadores líquidos adecuados.

40 Sin embargo, a veces puede ser necesario utilizar cantidades diferentes a las especificadas, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al fármaco, la naturaleza de su formulación y el momento o intervalo durante el que se administra el fármaco. Por lo tanto, en algunos casos, puede ser suficiente usar menos que la mínima dosis anteriormente indicada, mientras que, en otros casos, debe excederse el límite superior. Cuando se administran cantidades grandes, es aconsejable dividir las en un número de dosis más pequeñas distribuidas a lo largo del día.

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

45 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A) Comprimidos	por comprimido
principio activo de acuerdo con la fórmula (I)	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	<hr/> 500 mg

50 El principio activo finamente molido, lactosa y parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se criba, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula por vía húmeda y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se criban y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaños adecuados.

B) Comprimidos	por comprimido
principio activo de acuerdo con la fórmula (I)	80 mg
lactosa	55 mg
almidón de maíz	190 mg

B) Comprimidos	por comprimido
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
carboximetilalmidón sódico	23 mg
estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

5 El principio activo finamente molido, parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se criba y se trabaja con el almidón de maíz restante y agua para formar un granulado, que se seca y se criba. Se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio y se mezclan, y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

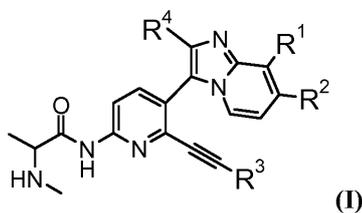
C) Solución para ampolla

principio activo de acuerdo con la fórmula (I)	50 mg
cloruro sódico	50 mg
agua para inj.	5 ml

10 El principio activo se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a un pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para convertirla en isotónica. La solución obtenida se filtra para eliminar pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas, que posteriormente se esterilizan y se precintan mediante fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

en donde

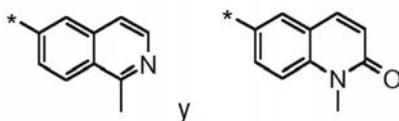
- 10 R¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₃ y halógeno;
 R² se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₃ y halógeno;
 R³ se selecciona entre fenilo o un heteroarilo de 9 a 14 miembros donde cada uno de estos grupos está
 opcionalmente sustituido con R⁵ o
 R³ es un resto fenilo condensado con un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, donde cada uno de estos grupos
 está opcional e independientemente sustituido con uno o más R⁶;
 15 R⁴ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con -alquilo C₁₋₃ u -O-alquilo C₁₋₃;
 R⁵ es -alquilo C₁₋₃;
 R⁶ es =O o -alquilo C₁₋₃;

20

o sales de los mismos.

2. El compuesto o las sales de la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, -CH₃ y Cl.
 3. El compuesto o las sales de la reivindicación 1 o 2, en donde R² se selecciona entre hidrógeno, -CH₃ y Cl.
 25 4. El compuesto o las sales de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ es hidrógeno y R² se selecciona
 entre hidrógeno, -CH₃ y Cl.
 5. El compuesto o las sales de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁴ es un heteroarilo de 6 miembros
 sustituido con -alquilo C₁₋₃ u -O-alquilo C₁₋₃.
 30 6. El compuesto o las sales de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁴ se selecciona entre piridilo,
 pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido con -alquilo C₁₋₃ u -O-
 alquilo C₁₋₃.
 35 7. El compuesto o las sales de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁴ se selecciona entre piridilo,
 pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido con -CH₃ u -O-CH₃.
 8. El compuesto o las sales de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R³ se selecciona entre fenilo,

40



9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre

#	Estructura	#	Estructura
(S)-1		(S)-2	

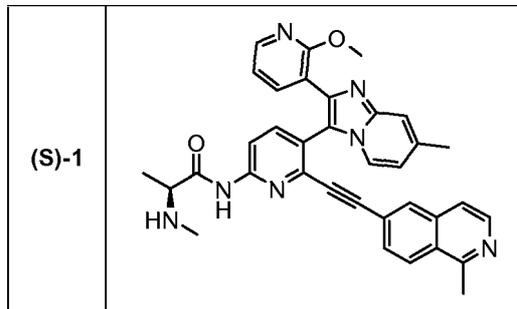
#	Estructura	#	Estructura
(S)-3		(S)-4	
(S)-5		(S)-6	
(S)-7		(S)-8	
(S)-9		(S)-10	
(S)-11		(S)-12	

#	Estructura	#	Estructura
(S)-13		(S)-14	
(S)-15		(S)-16	

o sales de los mismos.

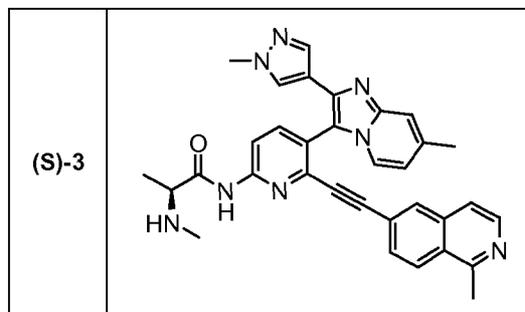
10. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula

5



o sales del mismo.

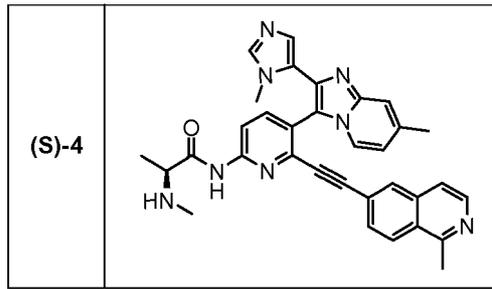
10 11. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



o sales del mismo.

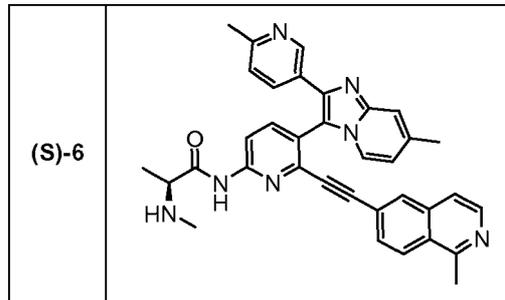
15

12. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



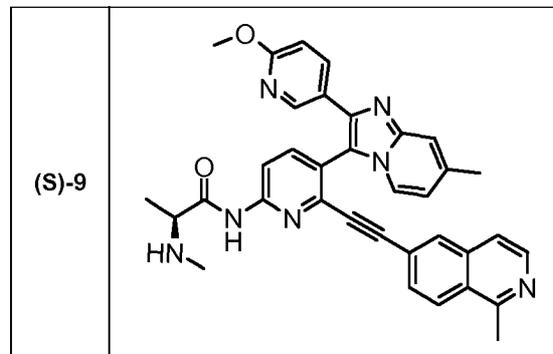
o sales del mismo.

5 13. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



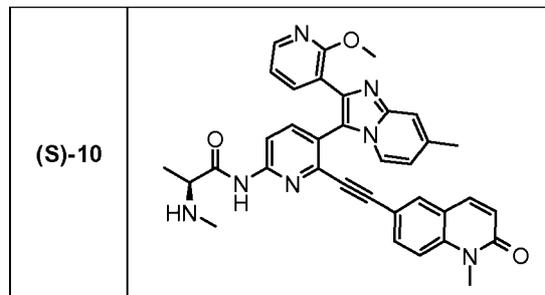
o sales del mismo.

10 14. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



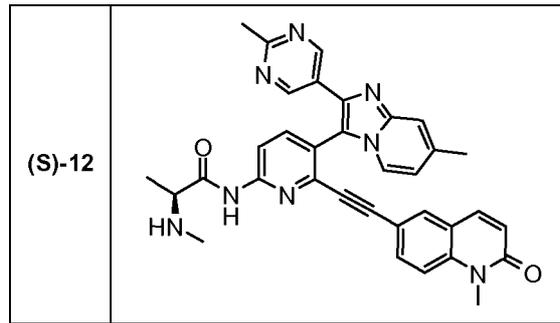
15 o sales del mismo.

15. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



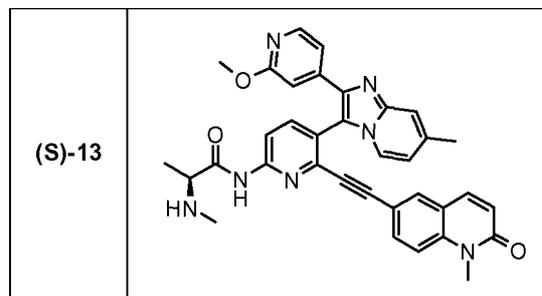
20 o sales del mismo.

16. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



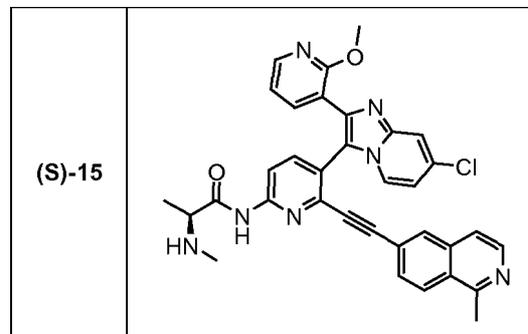
o sales del mismo.

5 17. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



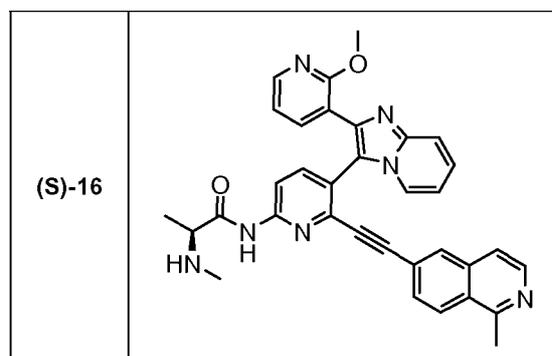
o sales del mismo.

10 18. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



15 o sales del mismo.

19. Un compuesto de la reivindicación 9 de fórmula



20 o sales del mismo.

20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como medicamentos.

5 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer.

22. Una preparación farmacéutica que contiene como sustancia activa uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

10 23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 -o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo- para su uso en el tratamiento y/o prevención de carcinomas de la mama, especialmente el cáncer de mama triple negativo (TNBC), próstata, cerebro u ovario, carcinomas de pulmón no microcíticos (NSCLC), melanomas, leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemias linfáticas crónicas (LLC).