

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 228**

51 Int. Cl.:

C07D 235/04 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2011 E 11711420 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2550255**

54 Título: **Agentes de formación de imágenes para detectar trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

25.02.2011 US 201113035405

23.03.2010 US 661777

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

21.07.2016

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)

Lilly Corporate Center

Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

CHEN, GANG;

KASI, DHANALAKSHMI;

KOLB, HARTMUTH C.;

LIU, CHANGHUI;

SINHA, ANJANA;

SZARDENINGS, ANNA, KATRIN;

WANG, ERIC;

YU, CHUL;

ZHANG, WEI;

GANGADHARMATH, UMESH, B. y

WALSH, JOSEPH, C.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 578 228 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

Agentes de formación de imágenes para detectar trastornos neurológicos

La presente solicitud es una continuación en parte del documento USSN 12/661.777, presentado el 23 de marzo de 2010, que se incorpora en el presente documento por referencia, en su totalidad. El documento USSN 12/661.777 se basa en y reivindica un beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE.UU. N.º 61/162.421, presentada el 23 de marzo de 2009, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

La solicitud anterior y todos los documentos citados en ella o durante su procesamiento ("documentos citados en la solicitud") y todos los documentos citados o referenciados en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o referenciados en el presente documento ("documentos citados en el presente documento"), y todos los documentos citados o referenciados en los documentos citados en el presente documento, junto con cualesquier instrucciones, descripciones, especificaciones de producto y hojas de productos de fabricantes para cualesquier productos mencionados en el presente documento o en cualquier documento incorporado por referencia en el presente documento, se incorporan por la presente en el presente documento por referencia y pueden emplearse en la implementación de la invención.

Campo

La presente invención se refiere en general a agentes de formación de imágenes para detectar trastornos neurológicos. Más específicamente, la presente invención se refiere al descubrimiento de nuevos agentes de formación de imágenes diagnósticas dirigidas a placas seniles (PS) y/o ovillos neurofibrilares (ONF) para la detección, el diagnóstico preclínico y para el seguimiento de la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Antecedentes

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer (EA), una de las principales causas de demencia, se desarrolla en un uno por ciento de la población entre las edades de 65 y 69 años y se eleva al 40-50 % en los que tienen 95 años y más edad. Los pacientes que padecen EA muestran síntomas clínicos reveladores que incluyen el deterioro cognitivo e insuficiencias en la función de la memoria. En el modelo de trabajo actual, existen tres "etapas" que se asocian a la EA. En primer lugar, las células neuronales se enferman como resultado de una disfunción sináptica/metabólica que conduce a deficiencias neuronales. En segundo lugar, en la etapa histológica, se inicia una acumulación de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide beta, lo que conduce a la agregación prematura de proteínas insolubles en el cerebro. Por último, en última instancia la EA provoca la muerte neuronal y la contracción del volumen cerebral. Los pacientes que padecen EA tienen normalmente una carga pesada de placa senil (PS) localizada en la corteza cerebral que se verifica mediante examen histopatológico *post mortem*. Las PS son depósitos extracelulares que contienen amiloide β , péptido escindido de una proteína precursora de amiloide más larga para producir un péptido de 40-43 aminoácidos. Los agregados de amiloide en el cerebro desempeñan un papel clave en una cascada de acontecimientos que conducen a la EA. Curiosamente, a pesar del desarrollo y la presencia de placas seniles en ancianos con una función cognitiva normal, la gravedad del depósito de ONF y de placa senil supuestamente se relaciona con una pérdida de función cognitiva y un deterioro de la circuitería neuronal.

Importantes observaciones neuropatológicas del examen *post mortem* de cerebros con EA confirman la presencia de la EA a través de la detección de péptidos de amiloide β extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares (ONF). Los ONF derivan de filamentos de proteínas tau hiperfosforiladas. La presencia y la gravedad de los ONF se relacionan con la gravedad de la demencia y del deterioro cognitivo (Dickinson, D. W., *Neurobiol. Aging* 1997, 18 [4 supl]: S21-S26). El proceso patológico de la EA debe iniciarse antes de la presentación de los síntomas clínicos de demencia.

Aunque la enfermedad de Alzheimer ocupe el cuarto lugar entre las principales causas de muerte en los Estados Unidos, la intervención farmacéutica todavía tiene que comercializar una terapia curativa. Recientemente, Marwan N. Sabbagh publicó una visión de conjunto del estado actual del desarrollo clínico de la farmacoterapia de la EA (*The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2009, 7 (3), pág. 167). Se notificaron resultados alentadores de los ensayos de Fase II finalizados de dimebon, huperzina A, inmunoglobulina intravenosa y cloruro de metiltioninio en ICAD 2008. Diecinueve compuestos se encuentran actualmente en ensayos de Fase II y 3 compuestos (AN 1792, lecozotan SR y SGS742) fracasaron en esta etapa de desarrollo.

Además de los enfoques farmacéuticos para frenar los efectos de la EA, los investigadores están intentando detectar la EA por otros medios, incluyendo el establecimiento de tecnologías para la detección temprana. Actualmente, existen muchas estrategias que intentan identificar patologías asociadas a la EA, ya sea dirigiéndose a la enfermedad celular o a las etapas histológicas de la enfermedad. Existe una serie de agentes de formación de imágenes de la EA que confirman potencialmente la manifestación bien establecida de la EA, sin embargo, este diagnóstico en etapa tardía ofrece poca defensa contra una progresión adicional de la enfermedad pasados 36 meses. Curiosamente, la detección de placas seniles y ovillos en el cerebro no comprueba necesariamente que un paciente haya desarrollado la EA.

Como se resume a partir de un coloquio reciente del 5 de diciembre de 2006 (Coloquio de Farmacología Bioquímica,

copatrocinado por la Sociedad Americana de Química sección de Nueva York), los investigadores ahora se están centrando en procedimientos que se dirigen a los precursores de la EA, ya sea mediante el bloqueo de la producción de proteína amiloide β (PAB) o mediante el control de la formación de la proteína tau mutante. Claramente, este esfuerzo de investigación focalizado apunta a controlar la formación de precursores de la EA que potencialmente conducen a la EA y esta nueva estrategia podría retrasar la EA de aparición completa más eficazmente que las terapias actuales. De forma paralela, la formación de imágenes neurológicas debe reflejar la tendencia terapéutica identificando los precursores de la EA en un doble esfuerzo para complementar tanto el desarrollo terapéutico en la EA como, además, identificar los pacientes presintomáticos que padecen EA en situación de riesgo. El reciente desarrollo de fármacos ha estado dirigido a evitar la acumulación de PS y ONF en pacientes presintomáticos que padecen EA. La capacidad de medir los niveles de estas lesiones en el cerebro del ser humano vivo es, por tanto, deseable para el diagnóstico presintomático de la EA y también para controlar la progresión de la enfermedad.

Por desgracia, puesto que la EA no puede confirmarse en los pacientes hasta que se realiza un examen histológico, la comprensión de la conexión entre la captación de estos indicadores y los procesos bioquímicos pertinentes involucrados podría permanecer sin resolver durante muchos años.

Por tanto, la formación de imágenes in vivo de ONF en conjunto con la formación de imágenes de PS podría ser útil para el diagnóstico precoz y preciso de la EA. La evaluación cuantitativa de la alteración anatomopatológica tau también podría ser útil para el seguimiento de la gravedad de la demencia, porque la formación de la alteración anatomopatológica neurítica se relaciona bien con la gravedad clínica de la demencia (Dickson, 1997). El depósito de ONF en la corteza entorrinal se asocia estrechamente a la pérdida neuronal en pacientes que padecen EA muy precoz (Gómez-Isla y col., 1996). Si los nuevos tratamientos que evitan la formación patológica de la alteración anatomopatológica neurofibrilar se pudieran convertir en aplicaciones clínicas, esta técnica de formación de imágenes sería aplicable para la evaluación de la eficacia del tratamiento.

Actualmente, la formación de imágenes neurológicas de la EA ha visto la aparición de indicadores de formación de imágenes que parecen confirmar la presencia de la EA basándose en la captación de indicadores mediada por placa y fibrillas y, posteriormente, están experimentando actualmente un extenso examen clínico. Muchos de estos indicadores contienen quimiotipos que se derivan de tintes fluorescentes.

Los posibles ligandos para detectar agregados de A β en el cerebro vivo deben atravesar la barrera hematoencefálica intacta. Por tanto, la captación en el cerebro puede mejorarse usando ligandos con un tamaño molecular relativamente menor y una lipofilia aumentada.

La investigación neuropatológica anterior indica que el depósito de ONF se produce antes de la presentación de los síntomas clínicos de la EA. Incluso en las etapas tempranas de la EA, los pacientes presentan un número considerable de ONF en la corteza entorrinal y el hipocampo, suficiente para el diagnóstico neuropatológico de la EA. Por tanto, la formación de imágenes in vivo de ONF en conjunto con la formación de imágenes de PS podría ser útil para el diagnóstico precoz y preciso de la EA, para controlar la progresión de la enfermedad y para evaluar la eficacia del tratamiento.

La optimización de los candidatos actuales y el descubrimiento de nuevos compuestos que se unen específicamente a tau o a agregados A β son de gran interés para el desarrollo de agentes de formación de imágenes de tau y A β in vivo para la detección de trastornos neurológicos y, en particular, para la formación de imágenes y la detección de la EA en los pacientes.

Sumario

La presente invención desvela una serie de compuestos de fórmula (Vb') que tienen propiedades de unión potenciadas a PS y ONF. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de diagnóstico que comprenden un compuesto radiomarcado de fórmula (Vb) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere además a un procedimiento de formación de imágenes y de detección de depósitos de amiloide y/o agregados de tau, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (Vb') o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite y detectar el compuesto marcado asociado a depósitos de amiloide o agregados de tau.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Vb') o a su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R₁₅ es H, nitro, ciano, amino, alquilo, alquilarilo, alquilamino, cicloalquilamino, alquilamina, arilamina, arilamino, alcoxi, NR₁₀COOalquilo, NR₁₀COOarilo, NR₁₀COalquilo, NR₁₀COarilo, COOalquilo, COOarilo, COalquilo, COarilo, arilo, cicloalquilo y en la que al menos un H está opcionalmente reemplazado por halo o un isótopo radiactivo.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente, en la que R₁₅ es un alquilo C₁-C₆ en el que al menos un H está reemplazado por halo.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente, en la que R₁₅ es alquilo C₁-C₆ en el que al menos un H está reemplazado por un isótopo radiactivo.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente, en la que R_{15} es un alquil $C_2-C_6-^{18}F$.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Vb'-1) o (Vb'-2), en la que F puede estar reemplazado por ^{18}F u otro radiomarcador.

Otra realización más de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (Vb'-1) o (Vb'-2) como se ha descrito anteriormente, en la que F está reemplazado por ^{18}F .

Otra realización más de la presente invención se refiere al compuesto que es 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etanol.

10 Otra realización más de la presente invención se refiere al compuesto que es metanosulfonato de 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etilo.

Otra realización más de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de diagnóstico que comprenden un compuesto radiomarcado de fórmula (Vb') o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente y, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Otra realización más de la presente invención se refiere a un procedimiento de formación de imágenes y detección de trastornos neurológicos asociados a la agregación de la placa amiloide y/o la proteína tau, que comprende administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite y detectar el compuesto marcado asociado a depósitos de amiloide y/o agregados de tau.

20 Otra realización más de la presente invención se refiere a un procedimiento de formación de imágenes y detección de trastornos neurológicos asociados a la agregación de la placa amiloide que comprende administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite y detectar el compuesto marcado asociado a depósitos de amiloide.

25 Otra realización más de la presente invención se refiere a un procedimiento de formación de imágenes y detección de trastornos neurológicos asociados a la agregación de la proteína tau que comprende administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite y detectar el compuesto marcado asociado a agregados de tau.

30 Otra realización más de la presente invención se refiere a un procedimiento de formación de imágenes y detección de la enfermedad de Alzheimer asociada a la agregación de la placa amiloide y/o la proteína tau, que comprende administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite y detectar el compuesto marcado asociado a depósitos de amiloide y/o agregados de tau.

35 Otra realización más de la presente invención se refiere a un procedimiento de formación de imágenes y detección de la enfermedad de Alzheimer asociada a la agregación de la placa amiloide que comprende administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite y detectar el compuesto marcado asociado a depósitos de amiloide.

40 Otra realización más de la presente invención se refiere a un procedimiento de formación de imágenes y detección de la enfermedad de Alzheimer asociada a la agregación de la proteína tau que comprende administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (Vb') como se ha descrito anteriormente o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite y detectar el compuesto marcado asociado a agregados de tau.

45 Se observa que en esta divulgación y en particular en las reivindicaciones y/o párrafos, expresiones tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de Patentes de los EE.UU.; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye" y similares; y que expresiones tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tienen el significado que se les atribuye en la ley de Patentes de los EE.UU., por ejemplo, admiten elementos no citados explícitamente, pero
50 excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que influyen en una característica básica o novedosa de la invención.

Estas y otras realizaciones se harán evidentes a partir de, y serán abarcadas por, la siguiente Descripción Detallada cuando se toman en conjunto con los dibujos adjuntos. La totalidad de las divulgaciones de todas las patentes y referencias citadas en toda la presente solicitud se incorporan en el presente documento por referencia en su
55 totalidad.

Breve descripción de los dibujos

El archivo de solicitud contiene al menos una imagen ejecutada en color. Se proporcionarán copias de la presente publicación de solicitud de patente con imágenes en color por la Oficina tras la petición y el pago de la tasa necesaria.

- 5 La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede comprenderse mejor en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1a muestra un ejemplo de un ensayo de cortes de cerebro utilizado para determinar los valores de Cl_{50} de W366 y compuestos relacionados.

10 La Figura 1b muestra un ejemplo de un ensayo de cortes de cerebro utilizado para determinar los valores de Cl_{50} de W366 y compuestos relacionados.

La Figura 2 muestra la unión total a tau del compuesto fluorescente T482 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β (doble marcaje de T482 a 100 μ M).

La Figura 3 muestra imágenes de autorradiografía ex vivo de un compuesto preferido, T482.

15 Las Figuras 4a y 4b muestran la unión del compuesto fluorescente T540 a secciones de cerebro con EA, que contiene placas de A β y agregados de tau como se confirmó mediante inmunotinción con anticuerpos contra A β o tau (doble marcaje de T540 a 100 μ M).

La Figura 5 muestra imágenes de autorradiografía ex vivo de un compuesto preferido, T540, en tres tipos diferentes de secciones de cerebro: los cerebros A β +/-tau- contienen placas de A β , pero ningún agregado de tau (diagnóstico por banco de cerebros como donante sin EA); los cerebros A β +/-tau+ contienen tanto placas de A β como agregados de tau (diagnosticados por banco de cerebros como paciente que padece EA) y cerebros normales (de control). La presencia o ausencia de A β y/o tau se confirmó mediante inmunotinción.

20 Las Figuras 6a, 6b y 6c muestran la unión del compuesto fluorescente T542 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

25 La Figura 7 muestra la unión del compuesto fluorescente T544 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

Las Figuras 8a y 8b muestran la unión del compuesto fluorescente T520 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

30 Las Figuras 9a y 9b muestran la unión total del compuesto fluorescente T522 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

Las Figuras 10a y 10b muestran la unión del compuesto fluorescente T541 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

La Figura 11 muestra la unión del compuesto fluorescente T527 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

35 La Figura 12 muestra la unión del compuesto fluorescente T539 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

Las Figuras 13a y 13b muestran la unión del compuesto fluorescente T499 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

40 La Figura 14 muestra la unión del compuesto fluorescente T525 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

La Figura 15 muestra imágenes de autorradiografía ex vivo de un compuesto preferido, T525.

La Figura 16 muestra la unión del compuesto fluorescente T543 a secciones de cerebro con EA confirmada mediante inmunotinción con anticuerpos contra tau o A β .

La Figura 17 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T 114.

45 La Figura 18 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T442.

La Figura 19 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T549.

La Figura 20 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T525.

La Figura 21 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T482.

La Figura 22 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T510.

50 La Figura 23 muestra una autorradiografía de ^{18}F -T777.

La Figura 24 muestra la correlación de ^{18}F -T777 con la carga de Tau y Amiloide.

La Figura 25 muestra la farmacocinética de ^{18}F -T777 en ratones.

La Figura 26 muestra una autorradiografía de ^{18}F -T808.

La Figura 27 muestra la correlación de ^{18}F -T808 con la carga de Tau y Amiloide.

55 La Figura 28 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T557.

La Figura 29 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T620.

La Figura 30 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T684.

La Figura 31 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T704.

La Figura 32 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T713.

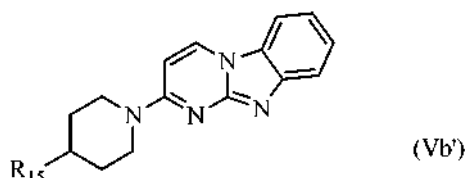
60 La Figura 33 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T721.

La Figura 34 muestra imágenes de cerebro (captación en el cerebro) del indicador T730.

Descripción detallada

La siguiente descripción describirá la invención en relación con realizaciones ventajosas de la misma. La invención no se limita de ninguna manera a estas realizaciones ventajosas ya que se incluyen puramente para ejemplificar la invención y se pretende que la invención incluya las posibles variaciones y modificaciones como sería fácilmente evidente para un experto en la materia sin apartarse del ámbito de la invención.

Una de las realizaciones de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Vb') o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



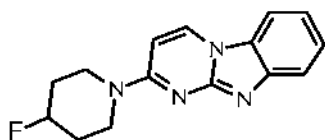
en la que R₁₅ es H, nitro, ciano, amino, alquilo, alquilarilo, alquilamino, cicloalquilamino, alquilamina, arilamina, arilamino, alcoxi, NR₁₀COOalquilo, NR₁₀COOarilo, NR₁₀COalquilo, NR₁₀COarilo, COOalquilo, COOarilo, COalquilo, COarilo, arilo, cicloalquilo y en la que al menos un H está opcionalmente reemplazado por halo o un isótopo radiactivo.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula Vb' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que R₁₅ es un alquilo C₁-C₆ en el que al menos un H está reemplazado por halo.

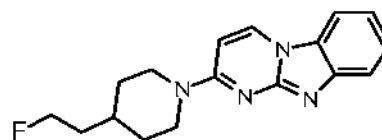
En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula Vb' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁₅ es alquilo C₁-C₆ en el que al menos un H está reemplazado por un isótopo radiactivo.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula Vb' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que R₁₅ es un alquil C₂-C₆-¹⁸F.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula Vb' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que el compuesto se selecciona entre



Vb'-1



Vb'-2

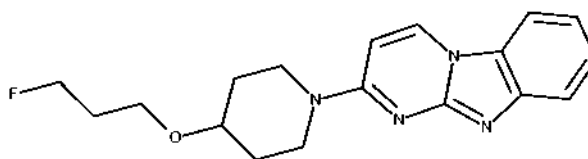
en las que F puede estar reemplazado por ¹⁸F u otro radiomarcador.

En una realización preferida, la presente invención proporciona el compuesto de estructura Vb'-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que F puede estar reemplazado por ¹⁸F u otro radiomarcador.

En una realización preferida adicional, la presente invención proporciona el compuesto de estructura Vb'-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que F puede estar reemplazado por ¹⁸F u otro radiomarcador.

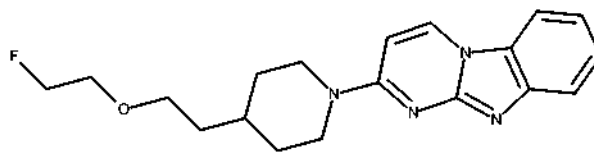
En una realización preferida adicional, la presente invención proporciona el compuesto de estructura Vb'-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que F está reemplazado por ¹⁸F.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etanol.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto metanosulfonato de 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etilo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de diagnóstico que comprende un compuesto radiomarcado como se ha descrito en las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 La presente invención también incluye los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (Vb). Dichos estereoisómeros incluyen, pero no se limitan a mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros así como enantiómeros y diastereómeros individuales.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente de la fórmula (Vb'), su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

- 15

Los compuestos de fórmula (Vb') también pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede producirse durante la preparación de los compuestos o composiciones que comprenden los compuestos de fórmula (Vb') o la hidratación puede producirse con el tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos.

- 20 Los compuestos de fórmula (Vb') pueden prepararse mediante la aplicación o la adaptación de procedimientos conocidos (es decir, los procedimientos utilizados (procedimientos A-S, como se presentan en detalle en la sección EJEMPLOS EXPERIMENTALES) o descritos hasta ahora en la bibliografía química.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento de formación de imágenes de depósitos de amiloide y/o de agregados de tau. Cuando los compuestos de fórmula (Vb') se usan como agentes de formación de imágenes, están marcados con isótopos radiactivos adecuados, por ejemplo halógenos radiactivos, tales como ^{18}F , metales radiactivos y otros átomos radiactivos detectables tal como ^{11}C .

- 25

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos radiomarcados de fórmula (Vb') como agentes de formación de imágenes. Estos agentes de formación de imágenes son únicos ya que contienen nuevos restos de unión unidos firmemente a través del enlazador alquino. Estos motivos de unión pueden interactuar simultáneamente con sitios de unión ortogonales proporcionando una visión de conjunto más completa de los fenómenos bioquímicos asociados a los pacientes que padecen EA.

- 30

Los agentes formadores de imágenes ofrecen el potencial de proporcionar un conjunto de datos más completo de información bioquímica. Las Figuras 1a y 1b muestran ejemplos de ensayo de cortes de cerebro utilizados para determinar los valores de CI_{50} de W366 y compuestos relacionados.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Vb') como agentes de formación de imágenes para agregados de tau.

- 35

Se ha demostrado que las soluciones de los compuestos de la presente invención cuando se inyecta por vía intravenosa en ratones normales, presentan una excelente captación en el cerebro. Estos compuestos también muestran alta afinidad de unión a las fibrillas de tau. La autorradiografía usando los presentes compuestos demostró el marcado de ONF en secciones de cerebro con EA. Los datos de ensayo de fluorescencia muestran la capacidad de unión de estos agentes a los agregados de tau y las fibrillas de $\text{A}\beta$. En la tinción neuropatológica, los compuestos de la presente invención tiñeron las placas de amiloide y/o los agregados de tau.

- 40

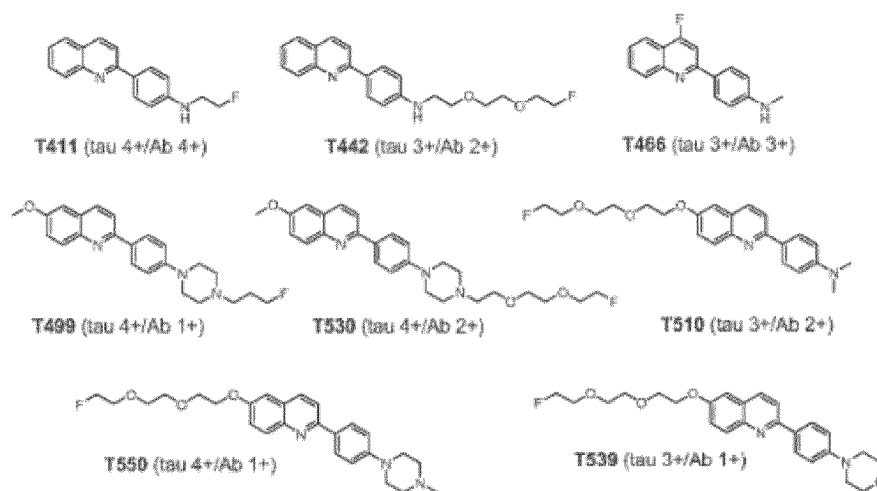
Los resultados presentados en el presente documento se basan en los estudios de tinción de secciones del cerebro y la autorradiografía de indicadores en secciones de cerebro de tres tipos diferentes (Tau+/ $\text{A}\beta$ +, Tau-/ $\text{A}\beta$ + y Tau-/ $\text{A}\beta$ -). Estos resultados se muestran en las Figuras 2-16 y las Tablas 1-3.

- 45 Las Figuras 12, 13a-13b y 14 muestran la unión de los compuestos fluorescentes T539, T499, T525 a secciones de cerebro con EA confirmada por inmunotinción con anticuerpos contra tau o $\text{A}\beta$. La Figura 15 muestran imágenes de autorradiografía ex vivo de T525, en tres tipos diferentes de cortes de cerebro: los cerebros $\text{A}\beta$ -/tau- que contienen placas de $\text{A}\beta$, pero no hay agregados de tau (diagnosticado mediante banco de cerebros como donante sin EA); los cerebros $\text{A}\beta$ -/tau- que contienen tanto placas de $\text{A}\beta$ como agregados de tau (diagnosticado mediante banco de

cerebros como pacientes que padece EA) y los cerebros normales (control). La presencia o ausencia de A β y/o tau se confirma mediante inmunotinción.

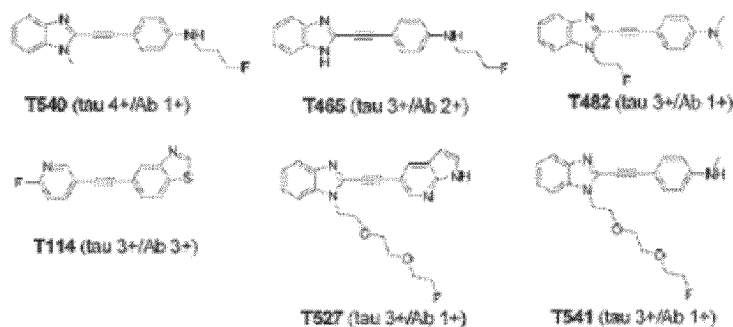
La presente invención también proporciona compuestos de fórmula Vb' o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en diagnóstico.

- 5 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula Vb' o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer o una enfermedad seleccionada entre la fiebre Mediterránea, el síndrome de MuckleWells, el mieloma idiopático, la polineuropatía amiloide, la cardiomiopatía amiloide, la amiloidosis senil sistémica, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, el síndrome de Down, la tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el Kuru, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el carcinoma medular de tiroides, el amiloide auricular aislado, el amiloide por β 2-microglobulina en pacientes en diálisis, la miositis por cuerpos de inclusión, los depósitos de β 2-amiloide en la enfermedad de atrofia muscular, la encefalopatía traumática crónica (ETC) o el insulinoma de la diabetes de tipo II de los islotes de Langerhans.



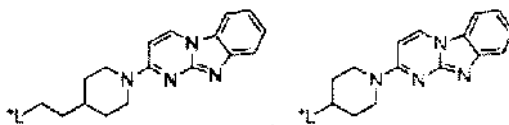
Esquema 1: Resultados cualitativos de la unión de compuestos fluorescentes a Tau/A β (también utilizado en el presente documento como Ab) en una sección del cerebro (4+ es la más fuerte, 1+ es la más débil)

Los compuestos que se muestran en el Esquema 2 tienen una alta afinidad de unión a proteínas tau. Estos compuestos incorporan cadenas laterales extendidas, que contienen especialmente poliéteres tales como PEG en una estructura núcleo de biaril alquino, en la que uno de los componentes arilo es un benzimidazol sustituido. Dicha modificación estructural conduce a un aumento de la selectividad de estos compuestos.



Esquema 2: Resultados cualitativos de la unión de compuestos fluorescentes a Tau/A β en una sección del cerebro (4+ es la más fuerte, 1+ es la más débil)

- 25 Las benzimidazol pirimidinas que se muestran en el Esquema 3, presentan alta afinidad de unión a proteínas tau.



ID	T777	T808
PM	270,3	298,4
ClogP	3,1	3,7
KD (tau)	19 nM	22 nM
Selectividad (tau/Ab)	25x	27x
Intensidad de MG (comp. con W372)	9 %	18 %
fondo (cerebro normal 32566) PSL/mm2	21	42
correlación Tx/tau/amiloide	sí	sí
Captación en el cerebro	sí (4 ratas, 4 ratones)	Sí (4 ratas, 5 ratones)
metabolismo in vivo	5, 15 min	15 min
metabolismo in vivo: un día		5, 30 min
hepatocitos humanos	no estable (metabolitos polares)	estable
FC	sí	sí
panel de cerebro 45	realizado	realizado
doble tinción		
actividad AChE (CI50)	3 uM	3 uM
inhibición de la MAO	9 % (1 uM) MAO-A 0 % (1 uM) MAO-B	22 % (1 uM) MAO-A 29 % (1 uM) MAO-B
Identificación	T777	T808
panel de selectividad de SNC	10 uM bombesina BB3 (49 %) Transp. de monoaminas (49 %) Trans. de norepinefrina (42 %)	bombesina BB3 (<20 %) Transp de monoaminas (CI50 2,7 uM) Transp. de norepinefrina. (CI50 0,82 uM)
MDS SDL/cita N.º		SDL-19, N.º 22576

Se entenderá que "F" puede estar reemplazado por ^{18}F u otro radiomarcador.

5 Además, se comprenderá que el radiomarcador (por ejemplo, ^{18}F) puede estar reemplazado por una etiqueta fluorescente. Dichas etiquetas pueden incluir bromuro de etidio, fluoresceína, proteína fluorescente verde, etc.

La presente invención también se refiere a procedimientos de uso de compuestos de Fórmula Vb'.

En una realización, la invención es un procedimiento para la formación de imágenes y la detección de placas seniles y/o ovillos neurofibrilares en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (Vb') para la detección de trastornos neurológicos.

En una realización, la invención es el procedimiento anterior en el que el trastorno neurológico se detecta mediante la medición de la afinidad de un compuesto de fórmula (Vb') por las placas seniles.

En una realización, la invención es un procedimiento anterior en el que el trastorno neurológico se detecta mediante la medición de la afinidad de los compuestos de fórmula (Vb') por los agregados de tau.

- 5 En una realización, la invención es un procedimiento para la detección ex vivo o in vitro de un depósito de amiloide en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (Vb') para detectar el depósito amiloide.

10 En una realización, la invención es un procedimiento para la detección in vivo de depósitos de amiloide en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Vb') radiomarcado al paciente y detectar el nivel de unión del compuesto al depósito amiloide al paciente.

En una realización, la invención es un procedimiento para la detección ex vivo o in vitro de las proteínas tau en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (Vb') para detectar los ovillos neurofibrilares.

- 15 En una realización, la invención es un procedimiento para la detección in vivo de los ovillos neurofibrilares en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Vb') radiomarcado al paciente y detectar el nivel de unión del compuesto a las proteínas tau.

En una realización, la invención es un procedimiento anterior, en el que el trastorno es la enfermedad de Alzheimer (EA).

- 20 En una realización, la invención es un procedimiento anterior, en el que la detección se realiza usando formación de imágenes gamma, formación de imágenes por resonancia magnética, espectroscopia de resonancia magnética o espectroscopia de fluorescencia.

En una realización, la invención es un procedimiento anterior, en el que la detección mediante la formación de imágenes gamma es por TEP o TCEFI.

- 25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos y composiciones que comprenden las fórmulas como se describen en el presente documento, en las que el compuesto es un compuesto de unión a amiloide y/o proteína tau. Un compuesto de unión a amiloide y/o proteína tau de la invención puede administrarse a un paciente en cantidades adecuadas para la formación de imágenes in vivo de los depósitos de amiloide y/o ONF y distinguir entre tejido neurológico con depósitos de amiloide y/o ONF y tejido neurológico normal.

- 30 Los compuestos de A β normalmente se evalúan en un ensayo de unión competitiva usando fibrillas A β 1-42 sintéticas (CI₅₀). La situación es más complicada para tau, porque existen 6 isoformas de tau potencialmente presente en los cerebros con EA como productos de corte y empalme alternativo de un solo gen tau. La mayoría de los informes de la bibliografía se basan por tanto en una sola isoforma recombinante, Tau-441. Para añadir más complejidad, las diversas isoformas de tau están hiperfosforiladas in vivo, algo que es difícil de imitar in vitro. Además, la información estructural sobre estas fibrillas de tau es deficiente, haciendo difícil una interpretación de la unión de los compuestos.

- 35 Las formas nativas de tau (diversas isoformas, hiperfosforiladas) y los agregados de amiloide están presentes en las secciones del cerebro y por tanto se prefieren para ensayar los compuestos. El uso de la auto-fluorescencia de un compuesto de ensayo puede proporcionar una indicación de si el compuesto se une a ovillos de tau/FPH y/o placas de amiloide. Esto se confirma adicionalmente mediante inmunotinción con anticuerpos contra A β y tau y la superposición de las imágenes. El inconveniente es que las señales fluorescentes no pueden utilizarse para la cuantificación ya que algunos compuestos pueden presentar una señal fluorescente más fuerte que otros y por la coexistencia de placas de A β y ovillos de tau en los cerebros con EA. Sin embargo, es posible "tasar" la intensidad de la señal de forma cualitativa y distinguir los compuestos que muestran unión a estos agregados.

- 40 Además, la selectividad puede evaluarse en cerebros que contienen solo placas de A β /sin agregados de tau, placas de A β /y agregados de tau y en cerebros control. Por desgracia, no existen cerebros con EA solamente con tau y sin A β presente. Mediante el ensayo de indicadores radiomarcados en estas secciones de cerebro, se puede evaluar de forma más cuantitativa la fuerza de unión relativa (fuerza de la señal) y la selectividad de diversos compuestos de ensayo, ya que todos contienen el mismo indicador radioactivo. Por ejemplo, si es un indicador de ensayo se une solo a tau y no al amiloide, no debe mostrar ninguna señal en las secciones del cerebro con solo placas de A β . Si un compuesto se une solo al amiloide, debe mostrar captación en ambos tipos de cerebros. La dificultad de identificar y cuantificar adicionalmente compuestos selectivos reside en la abundancia relativa del amiloide frente al tau, que es difícil de medir.

- 45 En una de las realizaciones de la presente invención, la auto-fluorescencia del compuesto de fórmula (Vb') se usa para determinar si el compuesto se une a tau/amiloide en las secciones de cerebro y para proporcionarle una clasificación cualitativa. La siguiente etapa es la de proceder a la autorradiografía usando diferentes tipos de cerero

para la evaluación y la cuantificación adicionales.

- 5 Las sondas de amiloide y/o de proteína tau de la invención pueden usarse para detectar y cuantificar depósitos de amiloide y/o ONF en enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, la fiebre Mediterránea, el síndrome de MuckleWells, el mieloma idiopático, la polineuropatía amiloide, la cardiomiopatía amiloide, la amiloidosis senil sistémica, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, el síndrome de Down, la tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el Kuru, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el carcinoma medular de tiroides, el amiloide auricular aislado, el amiloide por $\beta 2$ -microglobulina en pacientes en diálisis, la miositis por cuerpos de inclusión, los depósitos de $\beta 2$ -amiloide en la enfermedad de atrofia muscular, la encefalopatía traumática crónica (ETC) o el insulinooma de la diabetes de tipo II de los islotes de Langerhans.
 - 10 Los compuestos y las sondas de la invención presentan preferentemente una baja toxicidad a dosis eficaces para la formar imágenes (incluyendo el diagnóstico, la detección, la cuantificación y la evaluación) del amiloide y/o de afecciones relacionadas.

En una de la realizaciones, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de diagnóstico que comprende un compuesto radiomarcado de fórmula (Vb') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo o diluyente adecuado para la formación de imágenes y la detección de trastornos neurológicos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de diagnóstico para la detección de péptidos de amiloide.

En otra realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de diagnóstico para la detección de las proteínas tau de los ovillos neurofibrilares.
 - 20 En otra realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de diagnóstico para la detección del trastorno neurológico.

En otra realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de diagnóstico para la detección de la enfermedad de Alzheimer.
 - 25 En otra realización de la presente invención, la composición de agente de diagnóstico radiactivo puede contener cualquier aditivo tal como agentes de control del pH (por ejemplo, ácidos, bases, tampones), estabilizantes (por ejemplo, ácido ascórbico) o agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro de sodio).

En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento para la formación de imágenes y la detección de placas seniles y/u ovillos neurofibrilares en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (Vb').
 - 30 En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento para la detección ex vivo o in vitro de un depósito de amiloide en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (Vb') para la detección del depósito de amiloide.

En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento para la detección in vivo de depósitos de amiloide en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (Vb') al paciente y detectar el nivel de unión del compuesto al depósito de amiloide al paciente.
 - 35 En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento para la detección ex vivo o in vitro de las proteínas tau en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (Vb') para la detección de los ovillos neurofibrilares.

En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento para la detección in vivo de ovillos neurofibrilares en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (Vb') al paciente y detectar el nivel de unión del compuesto a las proteínas tau.
 - 40 En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento de detección de PS y ONF característicos de un trastorno neurológico.
 - 45 En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento para detectar la enfermedad de Alzheimer (EA).

En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento de formación de imágenes y de detección de un trastorno neurológico realizado mediante el uso de formación de imágenes gamma, formación de imágenes por resonancia magnética, espectroscopia de resonancia magnética o espectroscopia de fluorescencia.
 - 50 En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento de formación de imágenes y de detección de PS y ONF, en el que la detección es mediante TEP o TCEFI.
- De acuerdo con una realización particular de la presente invención, los compuestos y procedimientos de la presente

invención se usan para la formación de imágenes, especialmente la formación de imágenes médicas.

Las técnicas de diagnóstico en medicina nuclear usan indicadores radiactivos que emiten rayos gamma desde dentro del cuerpo. Estos indicadores son por lo general isótopos de vida corta unidos a compuestos químicos que permiten procesos fisiológicos específicos que deben controlarse. Pueden administrarse por inyección, inhalación o por vía oral. El primer tipo es en el que los fotones individuales se detectan mediante una cámara gamma que puede visualizar los órganos desde muchos ángulos diferentes. La cámara construye una imagen a partir de los puntos desde los que se emite la radiación; esta imagen se potencia mediante un ordenador y son visualizadas por un médico en un monitor para las determinar indicaciones de condiciones anormales.

La Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) es una técnica precisa y sofisticada que usa isótopos producidos en un ciclotrón.

Un radionúclido emisor de positrones se introduce, por lo general mediante inyección, y se acumula en el tejido objetivo. A medida que se desintegra emite un positrón, que se combina rápidamente con un electrón cercano dando como resultado la emisión simultánea de dos rayos gamma identificables en direcciones opuestas. Estos se detectan mediante una cámara de TEP y proporcionan una indicación muy precisa de su origen. El papel clínico más importante de la TEP es en oncología, con flúor-18 como indicador, puesto que ha demostrado ser el procedimiento no invasivo más preciso de detección y evaluación de la mayoría de los tipos de cáncer. También se usa en formación de imágenes cardíacas y del cerebro.

Un número de procedimientos de diagnóstico médico, incluyendo la TEP y la TCEFI usan compuestos radiomarcados y son bien conocidos en la técnica. La PET y la TCEFI son técnicas muy sensibles y requieren pequeñas cantidades de compuestos radiomarcados, llamados indicadores. Los compuestos marcados se transportan, se acumulan y se convierten in vivo exactamente de la misma manera que el compuesto no radiomarcado correspondiente. Los indicadores, o sondas, pueden radiomarcarse con un radionúclido útil para la formación de imágenes por TEP, tal como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu y ^{124}I o con un radionúclido útil para la formación de imágenes por TCEFI, tal como ^{99}Tc , ^{77}Br , ^{61}Cu , ^{153}Gd , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I y ^{32}P .

La TEP crea imágenes basadas en la distribución de los marcadores de formación de imágenes moleculares que llevan isótopos emisores de positrones en el tejido del paciente. El procedimiento de la TEP tiene el potencial de detectar una disfunción a nivel celular en los tejidos u órganos investigados. La TEP se ha usado en oncología clínica, tal como para la formación de imágenes de tumores y metástasis y se ha usado para el diagnóstico de ciertas enfermedades cerebrales, así como cartografiar el cerebro y la función del corazón. Del mismo modo, la TCEFI puede usarse para complementar cualquier estudio de formación de imágenes gamma, en el que una verdadera representación 3D puede ser útil, por ejemplo, la formación de imágenes de tumores, de infecciones (leucocitos), de tiroides o de los huesos.

De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento de formación de imágenes de depósitos de amiloide y ONF. Cuando se usan los compuestos de la presente invención como agentes de formación de imágenes, se marcan con isótopos radiactivos o radiomarcadores o marcadores radiactivos adecuados, por ejemplo, halógenos radiactivos, tales como ^{18}F o, metales radiactivos y otros átomos radiactivos detectable tales como ^{11}C .

En cuanto a los radiohalógenos, los isótopos de ^{125}I son útiles para los ensayos de laboratorio, pero por lo general no son útiles para fines de diagnóstico, debido a la semivida relativamente larga (60 días) y a la baja emisión gamma (30-65 keV) del ^{125}I . El isótopo ^{123}I tiene una semivida de trece horas y una energía gamma de 159 Kev y por tanto se espera que el marcaje de los ligandos que se usen para fines de diagnóstico sea con este isótopo o con ^{18}F (semivida de 2 horas). Otros isótopos que pueden usarse incluyen ^{131}I , ^{77}Br y ^{76}Br .

En otra realización, los compuestos de la presente invención también contienen un isótopo radiactivo de carbono como radiomarcador. Esto se refiere a un compuesto que comprende uno o más átomos de carbono radiactivos, preferentemente ^{11}C , con una actividad específica superior a la del nivel de fondo para ese átomo. Es bien sabido que los elementos de origen natural están presentes en forma de diferentes isótopos, algunos de los cuales son radiactivos. La radiactividad de los elementos de origen natural es el resultado de la distribución o abundancia natural de estos isótopos y se conoce habitualmente como un nivel de fondo. Los compuestos de carbono marcados de la presente invención tienen una actividad específica que es mayor que la abundancia natural y por tanto superior al nivel de fondo. Las composiciones de carbono marcado de la presente invención pueden usarse para el seguimiento, la formación de imágenes, la radioterapia y similares.

Los expertos en la materia están familiarizados con las diversas formas de detectar compuestos marcados para los fines de la formación de imágenes. Por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (TCEFI) pueden usarse para detectar compuestos radiomarcados. El marcador que se introduce en el compuesto puede depender del procedimiento de detección deseado. Los expertos en la materia están familiarizados con la detección por TEP de un átomo emisor de positrones, tal como ^{18}F . La presente invención también se refiere a compuestos específicos descritos en el presente documento en los que el átomo de ^{18}F está reemplazado por un átomo de flúor sin radiomarcado. Los expertos en la

materia están familiarizados con la detección por TCEFI de un átomo emisor de fotones, tal como ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

El agente de diagnóstico radiactivo debe tener suficiente radiactividad y concentración de radiactividad que pueda asegurar un diagnóstico fiable. El nivel de radiactividad deseado puede alcanzarse mediante los procedimientos proporcionados en el presente documento para la preparación de compuestos de Fórmula Vb'. La formación de imágenes de depósitos de amiloide y ONF también puede realizarse cuantitativamente de manera que la cantidad de depósitos de amiloide y ONF pueda determinarse.

Uno de los requisitos clave para un agente de formación de imágenes in vivo del cerebro es la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica intacta después de una inyección intravenosa en bolo. En la primera etapa del presente procedimiento de formación de imágenes, un compuesto marcado de fórmula Vb' se introduce en un tejido o un paciente en una cantidad detectable. El compuesto es normalmente parte de una composición farmacéutica y se administra al tejido o al paciente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse por vía oral, rectal, parenteral (intravenosa, por vía intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, localmente (polvos, ungüentos o gotas) o como una pulverización bucal o nasal.

En otras realizaciones de la invención, el compuesto marcado se introduce en un paciente en una cantidad detectable y después de que haya pasado el tiempo suficiente para que el compuesto se asocie a los depósitos de amiloide y/o proteínas tau, el compuesto marcado se detecta de forma no invasiva. En otra realización de la invención, un compuesto marcado de fórmula Vb' se introduce en un paciente, se deja tiempo suficiente para que el compuesto se asocie a los depósitos de amiloide y después se extrae una muestra de tejido del paciente y el compuesto marcado se detecta en el tejido separado del paciente. En otra realización de la invención, se retira una muestra de tejido de un paciente y se introduce un compuesto marcado de fórmula Vb' en la muestra de tejido. Después de una cantidad de tiempo suficiente para que el compuesto se una a los depósitos de amiloide y/o proteínas tau, se detecta el compuesto.

Una cantidad detectable es una cantidad de compuesto marcado necesaria para detectarse mediante el procedimiento de detección elegido. La cantidad de un compuesto marcado que se introduce en un paciente con el fin de proporcionar la detección puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden proporcionarse cantidades crecientes del compuesto marcado a un paciente hasta que el compuesto se detecta mediante el procedimiento de detección de elección. Se introduce un marcador en los compuestos para prever la detección de los compuestos.

La cantidad de tiempo necesaria puede determinarse fácilmente introduciendo una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula Vb' en un paciente y detectando después el compuesto marcado en diversos tiempos después de la administración.

La administración del compuesto marcado a un paciente puede ser por una vía de administración general o local. Por ejemplo, el compuesto marcado puede administrarse al paciente de tal manera que se distribuya por todo el cuerpo. Como alternativa, el compuesto marcado puede administrarse a un órgano o tejido específico de interés. Por ejemplo, es deseable localizar y cuantificar depósitos de amiloide en el cerebro con el fin de diagnosticar o seguir el progreso de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a aquellas sales de carboxilato o sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención que son, dentro del ámbito del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para su uso pretendido, así como a las formas zwitteriónicas, cuando sean posibles, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácido inorgánicas y orgánicas relativamente atóxicas de compuestos de la presente invención. También se incluyen las sales derivadas de ácidos orgánicos atóxicos tales como los ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, por ejemplo ácido acético, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos y alcanodioicos, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de este modo. Otras sales representativas incluyen, pero no se limitan a sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, propionato, ftalato, ciclamato, isetionato y similares. Éstas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como, cationes de amonio atóxico, amonio cuaternario y amina incluyendo, pero no limitados a amonio, tetrametilamonio, tetmetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge S. M., y col., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm Sci* 66: 1-19 (1977), que se incorpora en el presente documento por referencia).

El término "alquilo" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 6 carbonos, preferentemente de hasta 4 carbonos.

El término "alqueno" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 6 carbonos, preferentemente de hasta 4 carbonos, que tienen un doble enlace entre dos átomos de carbono.

- 5 El término "alquino" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 6 carbonos, preferentemente de hasta 4 carbonos, que tienen un triple enlace entre dos átomos de carbono. Los alquinos son conocidos tradicionalmente como acetilenos, aunque el nombre de acetileno se refiere específicamente a C_2H_2 .

- 10 El término "alcoxi" se utiliza en el presente documento para significar un alquilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, a menos que la longitud de la cadena esté limitada a ello, unido a un átomo de oxígeno, incluyendo, pero no limitado a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y similares. Preferentemente, la cadena de alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono de longitud.

El término "halo" o "halógeno" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo, a menos que se defina lo contrario en los usos específicos del texto y/o las reivindicaciones.

- 15 El término "radiohalógeno" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br y ^{77}Br .

El término "haloalquilo" como se emplea en el presente documento se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores sustituidos con uno o más cloro, bromo, flúor o yodo, prefiriéndose el flúor. Más preferentemente, el alquilo está sustituido con un solo halo, tal como flúor, en el extremo distal del alquilo.

- 20 El término "radiohaloalquilo" se refiere a un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene un radioisótopo de halógeno. Un ejemplo de este tipo de grupo es ^{18}F -alquil (C_{1-4})-.

El término "hidroxialquilo" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados que contienen un sustituyente -OH.

- 25 El término "arilo" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción de anillo. Los compuestos de arilo de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fenilo sin sustituir o sustituido adicionalmente, naftilo, tetrahidronaftilo y similares. El grupo arilo también puede contener al menos un heteroátomo, tal como N, S u O, para formar un "heteroarilo". Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a grupos tienilo sin sustituir o sustituido adicionalmente, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazol benzopirimidinas, imidazoimidazol piridina, benzofuropiridina, benzofuropirimidina, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, quinazolinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo y similares.

- 35 El término "ariloxi" como se emplea en el presente documento se refiere a un grupo "arilo" unido a un átomo de oxígeno, e incluye benciloxi y fenoxi, que pueden estar sustituidos adicionalmente y similares.

El término "tejido" significa una parte del cuerpo de un paciente. Es un conjunto de células, no necesariamente idénticas, pero del mismo origen, que en conjunto realizan una función específica. Los ejemplos de tejidos incluyen, pero no se limitan a, el cerebro, el corazón, el hígado, los vasos sanguíneos y las arterias.

El término "paciente" o "sujeto" significa seres humanos y otros animales.

- 40 Los expertos en la materia también están familiarizados con la determinación de la cantidad de tiempo suficiente para que un compuesto se asocie a depósitos de amiloide con fines de formación de imágenes.

El término "asociado" significa una interacción química entre el compuesto marcado y el depósito de amiloide. Los ejemplos de asociaciones incluyen los enlaces covalentes, los enlaces iónicos, las interacciones hidrófilas-hidrófilas, las interacciones hidrófobas-hidrófobas y los complejos.

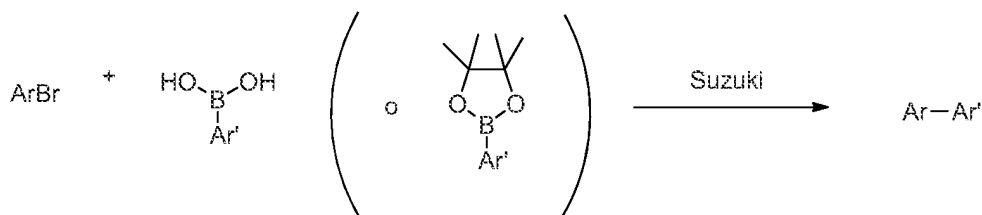
- 45 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, del procedimiento y las composiciones de la presente invención. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la diversidad de condiciones y parámetros que normalmente se encuentran y que son obvias para los expertos en la materia están dentro del espíritu y el ámbito de la invención.

EJEMPLOS EXPERIMENTALES:

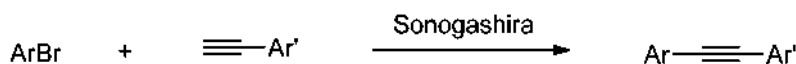
- 50 Nota: equivalentes se refiere a equivalentes molares. Los volúmenes reales se calculan mediante la multiplicación de los equivalentes molares por litros. Por tanto, $1^{\circ}mmol$ 5 veces en un vol igual a $5^{\circ}mmol$.

1. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

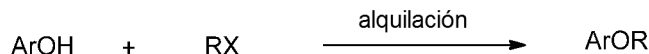
DESVELADOS:

Procedimiento A: Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento de Suzuki:

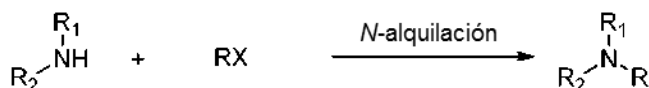
Una mezcla de haluro de arilo/heterocíclico (1,0 equiv.), ácido borónico o éster de boronato (1,1-1,5 equiv.), K_2CO_3 (3,0 equiv.) y $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (0,01-0,05 equiv) en DMF (30 ml) se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Initiator (250 W) a 100 °C durante 30 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexanos o EtOAc:DCM o MeOH:DCM como eluyente para proporcionar los productos de biarilo deseados.

Procedimiento B: Procedimiento general para la reacción de Acoplamiento de Sonogashira:

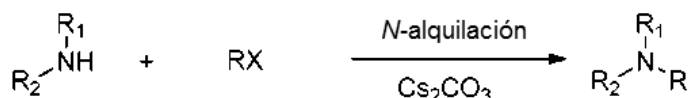
Una mezcla de haluro (1,0 equiv.), acetileno (1,1-1,5 equiv.), CuI (0,05 equiv.), $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,01-0,05 equiv.) y DIPEA (3,0 equiv.) en ACN (30 ml) se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Initiator (250 W) a 100 °C durante 30 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexanos o EtOAc:DCM o MeOH:DCM como eluyente para proporcionar los derivados de acetileno disustituídos.

Procedimiento C: Procedimiento general para la alquilación fenólica:

Una mezcla de derivados de fenol (1,0 equiv.), agentes alquilantes (1,1 equiv.) y Cs_2CO_3 (3,0 equiv.) en DMF (10 ml) se calentó a 60 °C en atmósfera de Ar durante 1-3 horas. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó en columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexanos o EtOAc:DCM o MeOH:DCM como eluyente para proporcionar los productos alquilados.

Procedimiento D: Procedimiento general para la N-alquilación usando NaH como base:

A una solución de amina (1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (1,5-6 equiv.), seguido de agente alquilante (1,1-2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1-15 horas y se controló mediante CLEM. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml, 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml, 3 veces), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos o EtOAc:DCM o MeOH:DCM como eluyente para proporcionar los productos de N-alquilados.

Procedimiento E: Procedimiento general para la N-alquilación usando Cs_2CO_3 como base:

A una solución de amina (1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se le añadió agente alquilante (1,1-2 equiv.) y Cs_2CO_3 (2-3 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 1-15 horas. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. Se añadió agua (30 ml) al residuo. Si los productos deseados precipitan en forma de un sólido, se filtran, se lavan con agua y se secan para proporcionar los productos puros. Si los productos deseados no se retiran por precipitación, las mezclas se extraen con EtOAc (40 ml, 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (40 ml, 3 veces), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando

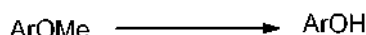
EtOAc:hexanos o EtOAc:DCM o MeOH:DCM como eluyente para proporcionar los productos N-alquilados.

Procedimiento F: Procedimiento general de tosilación de alcohol:



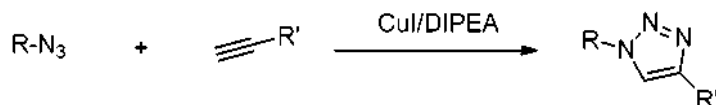
5 A una solución enfriada de alcohol (1,0 equiv.) en DCM (20 ml) se le añadió Ts_2O (1,5 equiv.) y Et_3N (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y después se calentó gradualmente a la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1-5 horas. Después de que la reacción se completara, el DCM se retiró al vacío. El residuo se purificó en columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar los tosilatos finales.

Procedimiento G: Procedimiento general para la desmetilación de aril metil éter:



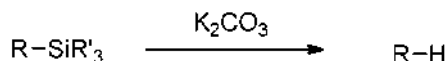
10 A una solución enfriada de aril metil éter (1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió BBr_3 (5,0 equiv.) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C y después se calentó gradualmente a la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de que la reacción se completara, la reacción se inactivó con solución de NaHCO_3 (50 ml) y se extrajo con DCM (10 ml, 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (10 ml, 3 veces), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar los fenoles esperados.

Procedimiento H: Procedimiento general para la reacción Clic entre azidas y acetilenos usando CuI y DIPEA:



20 A una solución de derivados de azida (1,0 equiv.) en THF (29 ml) se le añadieron derivados de acetileno (1,0 equiv.), CuI (0,2 equiv.), DIPEA (0,4 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de Ar hasta que la reacción se consideró completa mediante CLEM. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar los triazoles finales.

Procedimiento I: Procedimiento general para la desprotección de sililo usando K_2CO_3 :



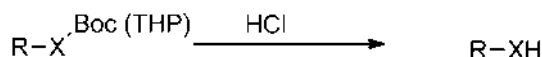
25 A una solución de compuestos protegidos con sililo (1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la reacción se completara, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar los productos desprotegidos.

Procedimiento J: Procedimiento general para la desprotección de sililo con TBAF:



30 A una solución del compuesto protegido con sililo (1,0 equiv.) en THF (20 ml) se le añadió una solución de TBAF en THF (1,0 M, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar los productos desprotegidos.

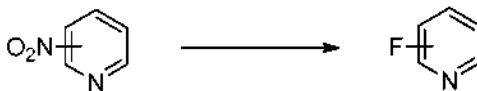
Procedimiento K: Procedimiento general para la desprotección de Boc, THP y derivados de cetal:



35 A una solución de derivados protegidos (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 3,8 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y se controló mediante

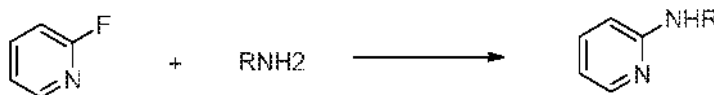
CLEM. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar los productos desprotegidos deseados.

Procedimiento L: Procedimiento general para la conversión de nitropiridilo en compuestos de fluoropiridilo:



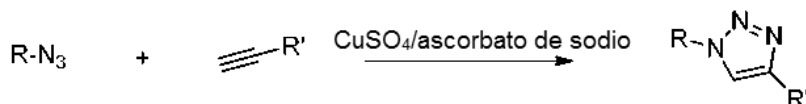
- 5 A una solución de derivados de nitropiridilo (1,0 equiv.) en DMSO (10 ml) se le añadió KF (5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 140 °C durante 1,5 horas. Después de que la reacción se completara, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml, 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 ml, 3 veces), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos o EtOAc:DCM o MeOH:DCM como eluyente para proporcionar los compuestos F-piridilo.

Procedimiento M: Procedimiento general para la conversión de fluoropiridilo en compuestos de aminopiridilo:



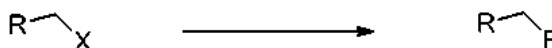
- 15 Una suspensión de derivados de fluoropiridilo (1,0 equiv.) y derivados de amina (exceso) se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Initiator (250 W) a 120 °C durante 10 min. Después de que la reacción se completara, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml, 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 ml, 3 veces), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:DCM como eluyente para proporcionar los compuestos de aminopiridilo.

20 **Procedimiento N: Procedimiento general para la reacción Clic entre azidas y acetilenos usando CuSO₄·H₂O y ascorbato de sodio:**



- 25 A una solución de derivados de azida (1,0 equiv.) en una mezcla de *tert*-BuOH:H₂O (1:1, 100 ml) se le añadió acetileno (0,9-1,2 equiv.), CuSO₄·5H₂O (0,2 equiv.) y L-ascorbato de sodio (0,4 equiv.). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de Ar hasta que se consideró completa mediante CLEM. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se mezcló con agua (100 ml), se enfrió a 0 °C y se filtró. El sólido recogido se lavó con éter (10 ml, 5 veces) y se secó al vacío para proporcionar los triazoles finales.

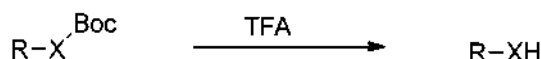
Procedimiento O: Procedimiento general para la fluoración:



- 30 $X = \text{OTs o Br}$

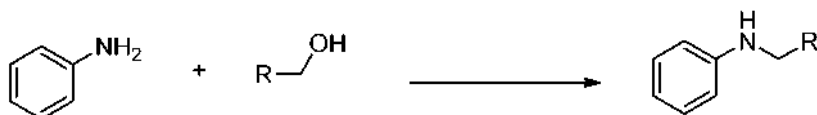
A una solución de precursor (tosilatos/bromuros de alquilo, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (1,0 ml) se le añadió una solución de Bu₄NF en THF (4 M, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 30 min y se enfrió. La mezcla de reacción se diluyó con agua/acetonitrilo (1 ml), se filtró a través de un filtro 0,45 µm antes de la purificación mediante HPLC usando ACN:agua conteniendo ambos TFA al 0,05 % para proporcionar el producto fluorado.

Procedimiento P: Procedimiento general para las desprotecciones de Boc y cetal usando TFA:



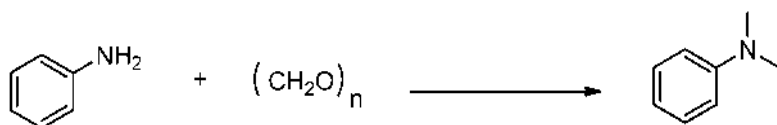
- 5 A una solución de compuesto protegido (1,0 equiv.) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se vertió en agua (200 ml). La mezcla se extrajo con DCM (100 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaHCO_3 (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar los productos desprotegidos.

Procedimiento Q: Procedimiento general para la aminación reductora en una sola etapa de anilinas a partir de alcoholes.



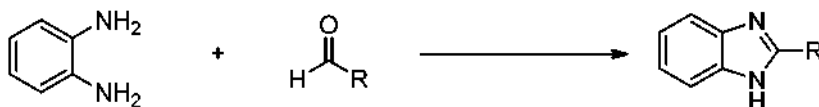
- 10 A una solución de alcoholes (0,2°mmol) en DCE (1 ml) se le añadió reactivo de Dess-Martin (0,2°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y el sólido se retiró por filtración con filtro de jeringa. El filtrado se añadió a una solución de anilinas sustituidas (0,1°mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,3°mmol) en DCE (1 ml). La mezcla se agitó de 5 a 10 min a temperatura ambiente y se inactivó rápidamente con solución de NaOH 1 N (1 ml). La fase de DCE se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-20 %/DCM) para proporcionar las anilinas mono alquiladas deseadas.
- 15

Procedimiento R: Procedimiento general para la dimetilación reductora de anilinas con paraformaldehído.



- 20 A una suspensión de paraformaldehído (1,0°mmol) en THF (5 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (98 %, 0,1 ml, 1,9°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente mientras que una suspensión de anilinas (0,1°mmol) y NaBH_4 (1,0°mmol) en THF (5 ml) se añadía a la suspensión de paraformaldehído anterior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inactivó mediante la adición de solución de NaOH 1 N (1 ml). La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase de DCM se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-10 %/DCM) para proporcionar las N,N-dimetil anilinas deseadas.

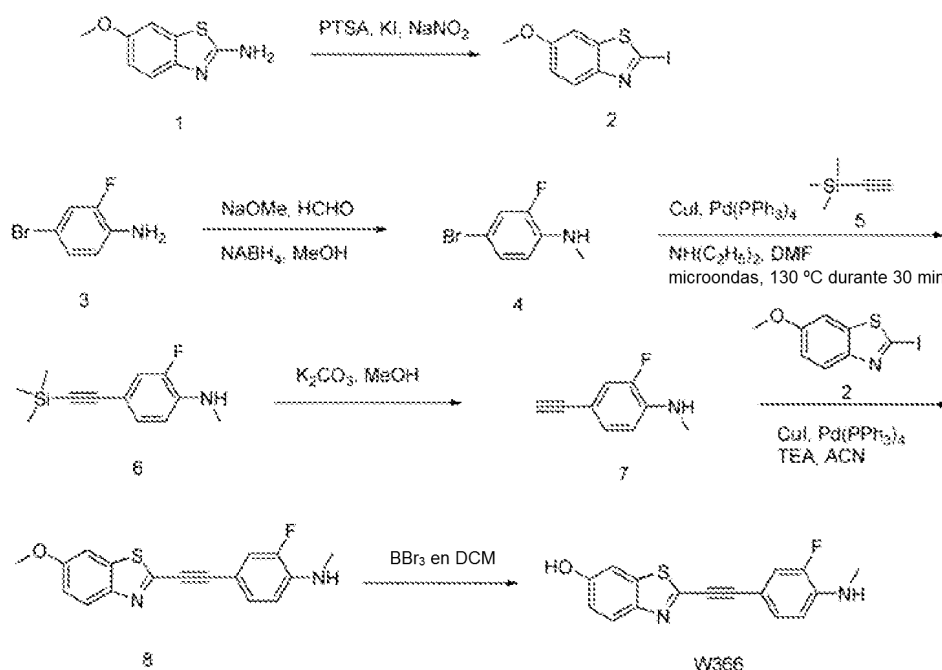
- 25 **Procedimiento S: Procedimiento general para la preparación de derivados de bencimidazol:**



- 30 Una solución de 2-aminoanilina (1,0 equiv.), derivados de benzoaldehído/aldehído (1,0 equiv.) y 1,4-benzoquinona (1,0 equiv.) en EtOH (10 ml) se calentó a 95 °C durante 4-6 horas y después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó en columna de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-5 %/DCM) para proporcionar los productos deseados.

2. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS REIVINDICADOS DE ACUERDO CON LOS PROCEDIMIENTOS GENERALES DESCRITOS ANTERIORMENTE:

Preparación de W366



Preparación de 2-yodo-6-metoxibenzo[d]tiazol (2).

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, ACN (33,0 ml) y PTSA (6,3 g, 33,33^ommol), se le añadió **1** (2,0 g, 11,11^ommol) a 0 °C y se agitaron durante 15 min. A esto, se le añadió una solución de NaNO₂ (1,5 g, 22,22^ommol) y KI (4,6 g, 27,78^ommol) en H₂O (7 ml) y se agitaron durante 4 h a TA. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (175 ml) y después se hizo básica con NaHCO₃ sat. (pH = 9) y Na₂S₂O₃ (2 M, 23 ml). La mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (0,5:9,5) como eluyente para proporcionar **2** (1,62 g, 50 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ: 3,85 (s, 3H), 7,00 7,04 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,89 (d, J = 9,19 Hz, 1H); EM (IEN) 291,9 (M+H⁺).

Preparación de 4-bromo-2-fluoro-N-metilanilina (4).

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadió a TA MeOH (26,0 ml), **3** (0,5 g, 2,63^ommol), NaOMe (0,71 g, 13,16^ommol) y paraformaldehído (0,394 g, 13,16^ommol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (0,5 g, 13,16^ommol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo de nuevo durante 1 h. Después de que la reacción se completara, se retiró el MeOH, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (0,5:9,5) como eluyente para proporcionar **4** (0,5 g, 93 %) en forma de un aceite de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ: 2,86 (s, 3H), 6,64 6,68 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H); EM (IEN): 203,9 (M+H⁺).

Preparación de 2-fluoro-N-metil-4-((trimetilsilil)etnil)anilina (6).

Un tubo para microondas de 5 ml se cargó con **4** (0,5 g, 2,45^ommol), **5** (0,7 ml, 4,9^ommol), [Pd(PPh₃)₄] (0,3 g, 0,245^ommol), CuI (0,07 g, 0,37^ommol) y NH(C₂H₅)₂ (0,8 ml, 7,35^ommol) en DMF (2,5 ml). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer (250 W) a 100 °C durante 15 min. Después de enfriar a la temperatura ambiente se añadió agua (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y la mezcla en bruto se usó para la siguiente etapa. EM (IEN): 222,1 (M+H⁺).

Preparación de 4-etnil-2-fluoro-N-metilanilina (7).

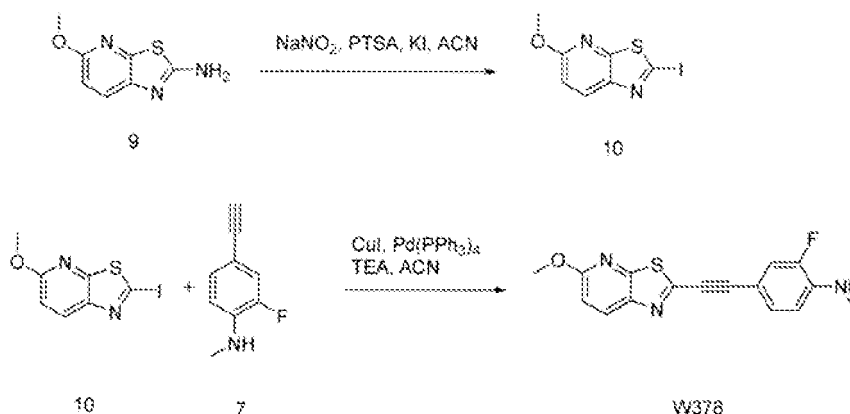
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética, se le añadieron **6** (0,4 g en bruto), MeOH (9 ml) y K₂CO₃ (0,5 g, 3,62^ommol). La reacción se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió gel de sílice (aproximadamente 10 g) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (1:3) como eluyente para proporcionar **7** (0,26 g, 96 %) en forma de un aceite de color marrón. EM (IEN): 150,1 (M+H⁺).

Preparación de 2-fluoro-4-((6-metoxi-benzo[d]tiazol-2-il)etnil)-N-metilanilina (8).

Un tubo para microondas de 5 ml se cargó con 2 (0,2 g, 0,68°mmol), 7 (0,1 g, 0,68°mmol), [Pd(PPh₃)₄] (0,08 g, 0,034°mmol), CuI (0,02 g, 0,05°mmol) y TEA (0,28 ml, 2,04°mmol) en ACN (2,0 ml). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer (250 W) a 100 °C durante 5 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:diclorometano (DCM) (0-100 %) como eluyente para proporcionar el producto del acoplamiento 8 (0,084 g, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ: 2,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,64 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 10,4, 2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,4, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,96 (d, J = 12 Hz, 1H); EM (IEN): 313,0 (M+H⁺).

Preparación de 2-((3-fluoro-4-(metilamino)fenil)etnil)benzo[d]tiazol-6-ol (W366).

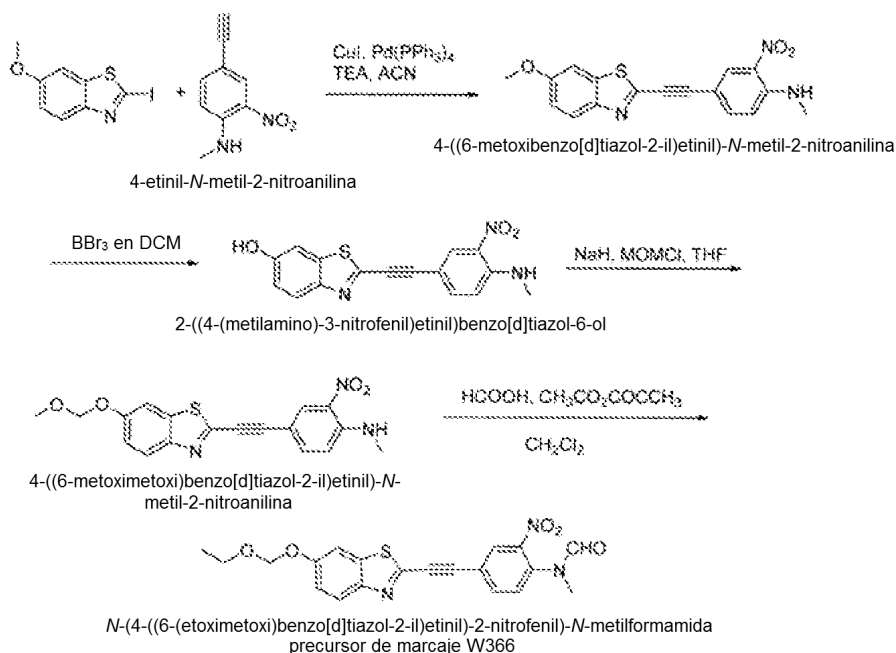
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética que contenía DCM (5,2 ml) se le puso 8 (0,08 g, 0,26°mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió BBr₃ (0,75 ml de 1 M en DCM) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 8 h. Después, la reacción se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo en DCM (10 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (1:3) como eluyente para proporcionar W366 (0,02 g, 26 %) en forma de un sólido de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 2,5 (d, J = 10,4 Hz, 3H), 6,06-6,08 (m, 1H), 6,42 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,8, 1H), 9,76 (s a, 1H); EM (IEN): 299,0 (M+H⁺).

Preparación de W378 patrón:**Preparación de 2-yodo-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina (10).**

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética, se le añadieron ACN (4,0 ml), PTSA (0,79 g, 4,14°mmol) y 9 (0,25 g, 1,38°mmol) a 0 °C y se agitaron durante 15 min. A esto, se le añadió una solución de NaNO₂ (0,19 g, 2,76°mmol) y KI (0,57 g, 3,45°mmol) en H₂O (0,9 ml) y se agitó durante 4 h a TA. Después, la mezcla de reacción se añadió a H₂O (15 ml), se hizo básica con NaHCO₃ sat. (pH = 9) y se añadió Na₂S₂O₃ (2 M, 3 ml). La mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (20 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (1:4) como eluyente para proporcionar 10 (0,12 g, 30 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ: 3,97 (s, 3H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H); EM (IEN): 292,9 (M+H⁺).

Preparación de 2-fluoro-4-((5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)etnil)-N-metilanilina (W378).

Un tubo para microondas de 5 ml se cargó con 10 (0,12 g, 0,041°mmol), 7 (0,06 g, 0,041°mmol), [Pd(Ph₃)₄] (0,05 g, 0,004°mmol), CuI (0,012 g, 0,06°mmol) y TEA (0,2 ml, 1,23°mmol) en ACN (2,0 ml). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer (250 W) a 100 °C durante 5 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:DCM (0-100 %) como eluyente para proporcionar el producto de acoplamiento W378 (0,04 g, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): 314,0 (M+H⁺).

Preparación del precursor de marcaje W366:**Preparación de 4-((6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)etinil)-*N*-metil-2-nitroanilina.**

- 5 Un tubo para microondas de 5 ml se cargó con 2 (1 equiv.), 4-etinil-*N*-metil-2-nitroanilina (1 equiv.), [Pd(PPh₃)₄] (0,05 equiv.), CuI (0,05 equiv.) y TEA (5 equiv.) en ACN (5 vol). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer (250 W) a 100 °C durante 5 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:DCM (0-100 %) como eluyente para proporcionar el producto de acoplamiento.

10 Preparación de 2-((4-(metilamino)-3-nitrofenil)etinil)benzo[d]tiazol-6-ol.

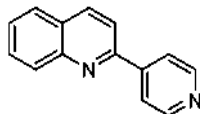
- A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética que contenía DCM (5 vol) se le puso 4-((6-metoxi-benzo[d]tiazol-2-il)etinil)-*N*-metil-2-nitroanilina (1 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió BBr₃ (5 equiv. de 1 M en DCM) gota a gota y la reacción se agitó a TA durante 8 horas. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se extrajo en DCM (5 vol, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 vol), salmuera (5 vol), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (1:3) como eluyente para proporcionar el producto deseado.

Preparación de 4-((6-(etoximetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)etinil)-*N*-metil-2-nitroanilina.

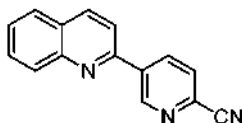
- A un matraz de fondo redondo en atmósfera de Ar que contenía 2-((4-(metilamino)-3-nitrofenil)etinil)benzo[d]tiazol-6-ol (1 equiv.) se le añadió THF (5 vol). A esta solución se le añadió NaH (1,3 equiv.). La solución se agitó a TA durante 30 min. A esta solución se le añadió MOM-Cl (1,5 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a TA. La reacción se vertió en agua (10 vol) y se extrajo en DCM (10 vol). La fase orgánica se lavó con agua (10 vol), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El material se purificó usando EtOAc:Hexanos como eluyente sobre gel de sílice para proporcionar el producto final.

Preparación de *N*-(4-((6-(etoximetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)etinil)-2-nitrofenil)-*N*-metilformamida (precursor de marcaje W366).

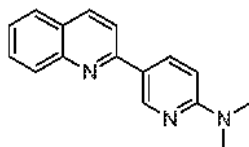
- A un matraz de fondo redondo que contenía 4-((6-(etoximetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)etinil)-*N*-metil-2-nitroanilina (1 equiv.) se le añadió ácido fórmico (5 equiv.), anhídrido acético (5 equiv.) y DCM (5 vol). La reacción se calentó a 60 °C durante 7 días. Después, la reacción se concentró al vacío y el material se purificó usando EtOAc:Hexanos como eluyente sobre gel de sílice para proporcionar el producto final.

Preparación de 2-(piridin-4-il)quinolina (T123)

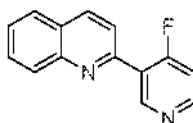
5 Se preparó **2-(piridin-4-il)quinolina T123** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (82 mg, 0,5°mmol) y ácido 4-piridin-ilborónico (61,5 mg, 0,5°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (100 mg, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,55 (m, *J* = 1H); EM (IEN): 207 (M+H⁺).

Preparación de 5-(quinolin-2-il)picolinonitrilo (T124)

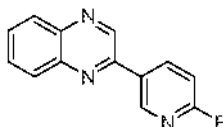
10 Se preparó **5-(quinolin-2-il)picolinonitrilo T124** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (82 mg, 0,5°mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (115 mg, 0,5°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 3 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,48 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,69 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,63 (m, 1H); EM (IEN): 232 (M+H⁺).

Preparación de N,N-dimetil-5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina (T125)

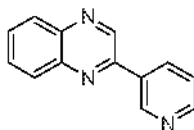
20 Se preparó **N,N-dimetil-5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina T125** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (82 mg, 0,5°mmol) y ácido (6-(dimetilamino)piridin-3-il)borónico (83 mg, 0,5°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (dd, *J* = 2,4, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 3,18 (s, 6H); EM (IEN): 250 (M+H⁺).

Preparación de 2-(4-Fluoropiridin-3-il)quinolina (T126)

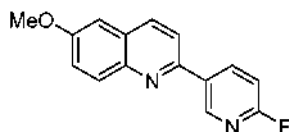
25 Se preparó **2-(4-fluoropiridin-3-il)quinolina T126** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (82 mg, 0,5 mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (70 mg, 0,5 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,06 (m, 1H); EM (IEN): 225 (M+H⁺).

Preparación de 2-(6-Fluoropiridin-3-il)quinoxalina (T127)

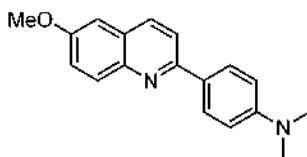
30 Se preparó **2-(6-fluoropiridin-3-il)quinoxalina T127** usando el procedimiento general A a partir de 2-(6-fluoropiridin-3-il)quinoxalina (82 mg, 0,5°mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (111 mg, 0,5°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (93 mg, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,32 (s, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,15 (m, 1H); EM (IEN): 226 (M+H⁺).

Preparación de 2-(piridin-3-il)quinoxalina (T128)

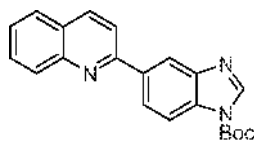
5 Se preparó **2-(piridin-3-il)quinoxalina T128** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (82 mg, 0,5°mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (70 mg, 0,5°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,75 (dd, *J* = 4,8 Hz, 1 Hz, 8,51 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,49 (m, 1H); EM (IEN): 208 (M+H⁺).

Preparación de

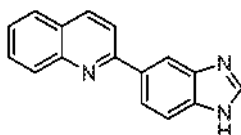
10 Se preparó **2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxiquinolona T138** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloro-6-metoxiquinolona (65 mg, 0,33 mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (75 mg, 0,33 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,91 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); EM (IEN): 255 (M+H⁺).

Preparación de

15 Se preparó **4-(6-metoxiquinolona-2-il)-N,N-dimetilanilina T139** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloro-6-metoxiquinolona (65 mg, 0,33°mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (55 mg, 0,33°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,03 (s, 6H); EM (IEN): 279 (M+H⁺).

Preparación de

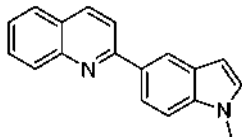
25 Se preparó **5-(quinolin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo T432** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinoxalina (24 mg, 0,145°mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,145°mmol). El producto se obtuvo en forma de una cera de color blanco (30 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (dd, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 1,76 (s, 9H); EM (IEN): 346 (M+H⁺).

Preparación de

30 Se preparó **2-(1H-indol-5-il)quinolina T433** usando el procedimiento general P. La reacción se realizó a una escala 10 mg de T432. Se aisló T433 en forma de un sólido de color amarillo (5 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ

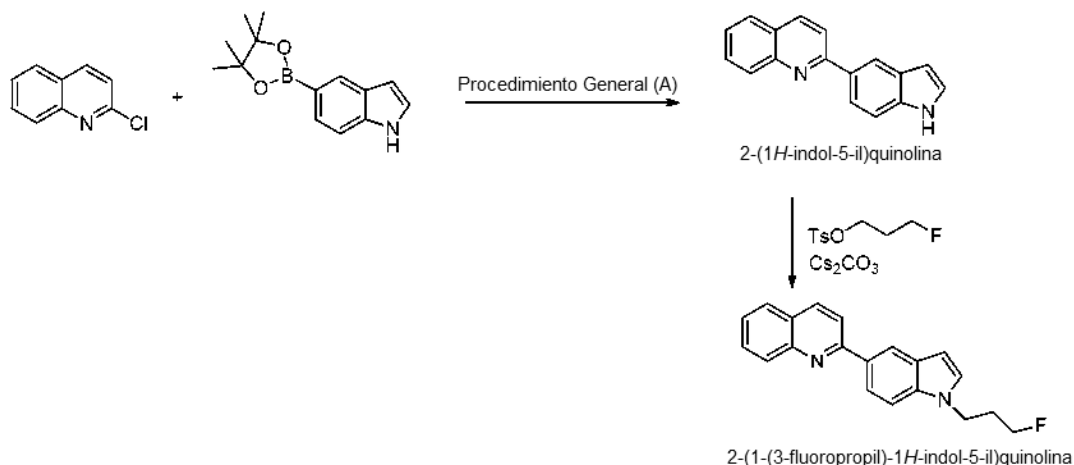
8,83 (t, 1H), 8,70-8,51 (m, 4H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,14-8,08 (m, 3H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,5H), 7,88 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H); EM (IEN): 246 ($M+H^+$).

Preparación de



- 5 Se preparó **2-(1-metil-1H-indol-5-il)quinolina T453** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (32 mg, 0,2°mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (51 mg, 0,2°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, 42 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43 (dd, $J = 2,0$, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,12 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 3,2$, 0,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H); EM (IEN): 259 ($M+H^+$).

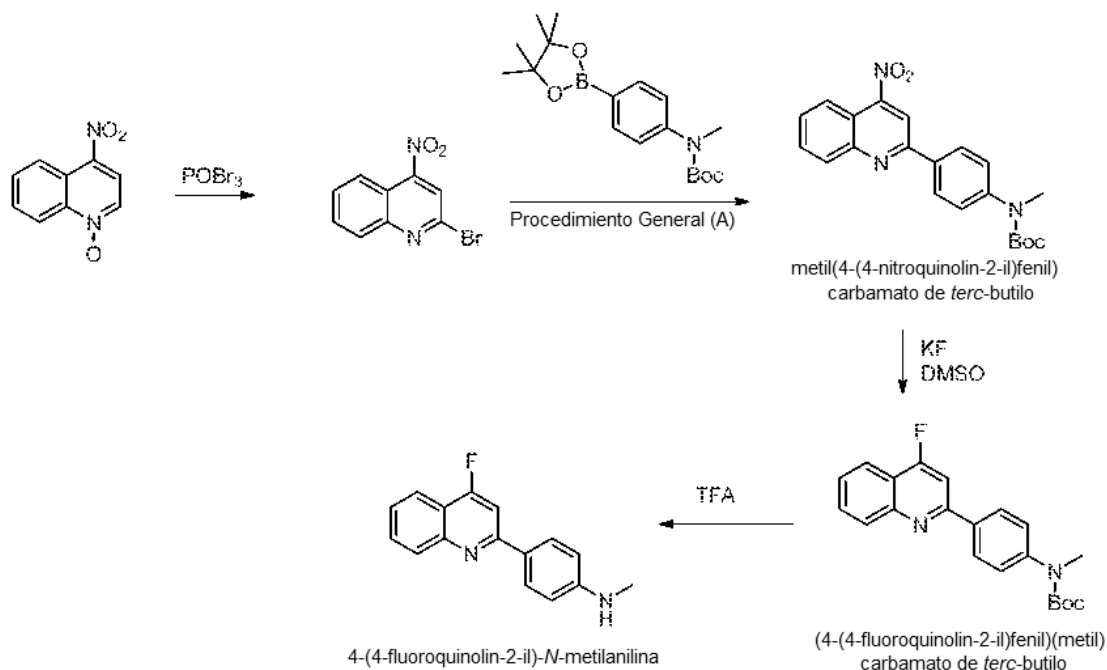
Preparación de 2-(1-(3-fluoropropil)-1H-indol-5-il)quinolina (T461)



- 15 Se preparó **2-(1H-indol-5-il)quinolina** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (32 mg, 0,2°mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (51 mg, 0,2°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, 42 %). EM (IEN): 245 ($M+H^+$).

- 20 Se preparó **2-(1-(3-fluoropropil)-1H-indol-5-il)quinolina T461** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 24 mg de 2-(1H-indol-5-il)quinolina. Se aisló T461 en forma de una cera de color amarillo (0,8 mg, 2,6 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,36 (m, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H); EM (IEN): 305 ($M+H^+$).

Preparación de 4-(4-fluoroquinolin-2-il)-N-metilanilina (T466)

Metil(4-(4-nitroquinolin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo

Se enfrió 1-óxido de 4-nitroquinolina (940 mg, 4,9°mmol) en cloroformo (12 ml) a 0 °C. A esta solución, se le añadió POBr₃ (1,77 g, 6,2°mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y se diluyó con DCM (50 ml) y se vertió en hielo (50 g). A esta suspensión, se le añadió NaOH 1 M para ajustar el pH a aproximadamente 9. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml, 2 veces) y se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar 2-bromo-4-nitroquinolina en forma de un sólido de color amarillo (620 mg, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63-7,94 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 7,16, 6,84 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H).

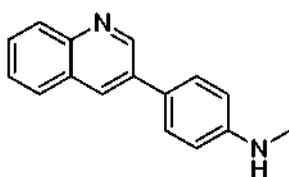
Se hicieron reaccionar 2-bromo-4-nitroquinolina (50 mg, 0,2°mmol) y metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (66 mg, 0,2°mmol) usando el procedimiento general (A) para proporcionar metil(4-(4-nitroquinolin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo (52 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43-8,40 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (s, 9H); EM (IEN): 380 (M+R⁺).

4-(4-Fluoroquinolin-2-il)-N-metilanilina T466

Se preparó metil(4-(4-fluoroquinolin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo usando el procedimiento general M a partir de metil(4-(4-nitroquinolin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (10 mg, 0,026°mmol) y KF (60 mg, 1°mmol). Se aisló (4-(4-fluoroquinolin-2-il)fenil)(metil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite transparente (4,5 mg, 49 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); EM (IEN): 353 (M+H⁺).

Se trató (4-(4-fluoroquinolin-2-il)fenil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (4,5 mg, 0,013°mmol) con TFA mediante el uso del procedimiento general P. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar **T466** en forma de un sólido de color naranja (1,8 mg, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 3H), 7,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H); EM (IEN): 253 (M+H⁺).

Preparación de N-metil-4-(quinolin-3-il)anilina (T477)

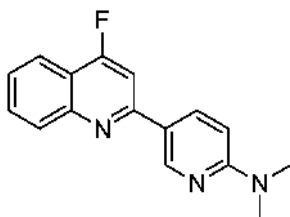


Se hicieron reaccionar 3-bromoquinolina (42 mg, 0,2°mmol) y metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (66 mg, 0,2°mmol) usando el Procedimiento General (A) para proporcionar metil(4-

(quinolin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo en forma de una cera transparente (44 mg, 66 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 1,50 (s, 9H); EM (IEN): 335 ($\text{M}+\text{H}^+$).

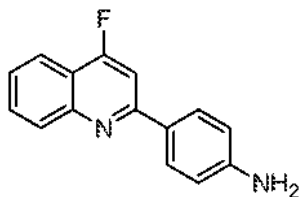
- Después se trató el metil(4-(quinolin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (44 mg, 0,13°mmol) con TFA mediante el uso del procedimiento general P. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar **T477** en forma de una cera de color naranja (13 mg, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 2,94 (s, 3H); EM (IEN): 235 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



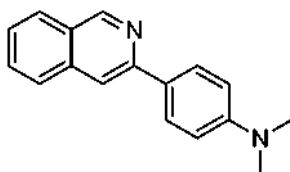
- Se preparó **5-(4-fluoroquinolin-2-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina T480** usando el procedimiento general M a partir de *N,N*-dimetil-5-(4-nitroquinolin-2-il)piridin-2-amina (4 mg, 0,014°mmol) y KF (16 mg, 0,28°mmol). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar 5-(4-fluoroquinolin-2-il)-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina en forma de un sólido de color marrón claro (1,4 mg, 37 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 11,6$ Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,19 (s, 6H); EM (IEN): 268 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



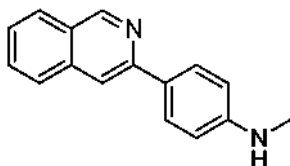
- Se preparó **4-(4-fluoroquinolin-2-il)anilina T492** usando el procedimiento general M a partir de 4-(4-nitroquinolin-2-il)anilina (6 mg, 0,02°mmol) y KF (26 mg, 0,45°mmol). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar 4-(4-fluoroquinolin-2-il)anilina en forma de un sólido de color amarillo (2 mg, 42 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,93 (s, 2H); EM (IEN): 239 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



- Se preparó **4-(isoquinolin-3-il)-N,N-dimetilamina T500** usando el procedimiento general **A** a partir de 3-cloroisoquinolina (41 mg, 0,25°mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (41 mg, 0,25°mmol). El producto **T500** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 17 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,27 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,03 (s, 6H); EM (IEN): 249 ($\text{M}+\text{H}^+$).

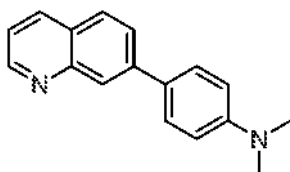
Preparación de



Se hicieron reaccionar 3-cloroisoquinolina (33 mg, 0,2°mmol) y metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (66 mg, 0,2°mmol) usando el procedimiento general **A** para proporcionar (4-(isoquinolin-3-il)fenil)(metil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite transparente (12 mg, 18 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,33 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); EM (IEN): 335 (M+H⁺).

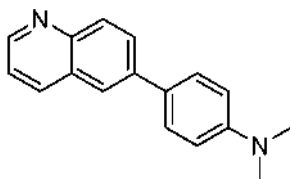
Se preparó **4-(isoquinolin-3-il)-N-metilanilina T501** usando el procedimiento general K. La reacción se realizó a una escala de 12 mg de (4-(isoquinolin-3-il)fenil)(metil) carbamato de *tert*-butilo. Se aisló T501 en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H); EM (IEN): 235 (M+H⁺).

Preparación de



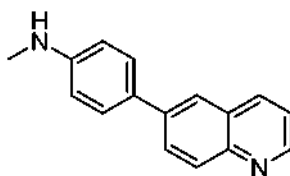
Se preparó **N,N-dimetil-4-(quinolin-7-il)anilina T504** usando el procedimiento general **A** a partir de 7-bromoquinolina (52 mg, 0,25°mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (41 mg, 0,25°mmol). El producto **T504** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (52 mg, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,12 (dc, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,00 (s, 3H); EM (IEN): 249 (M+H⁺).

Preparación de



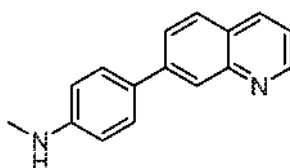
Se preparó **N,N-dimetil-4-(quinolin-6-il)anilina T505** usando el procedimiento general **A** a partir de 6-bromoquinolina (52 mg, 0,25°mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (41 mg, 0,25°mmol). El producto **T505** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (42 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,01 (s, 6H); EM (IEN): 249 (M+H⁺).

Preparación de



Se preparó **N-metil-4-(quinolin-6-il)anilina T514** usando el procedimiento general **A** a partir de 6-bromoquinolina (41 mg, 0,2°mmol) y N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (46 mg, 0,2°mmol). El producto **T514** se obtuvo en forma de un sólido de color negro (20 mg, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 2,91 (s, 3H); EM (IEN): 235 (M+H⁺).

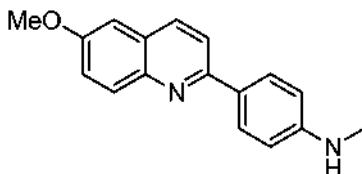
Preparación de



Se preparó **N-metil-4-(quinolin-7-il)anilina T515** usando el procedimiento general **A** a partir de 7-bromoquinolina

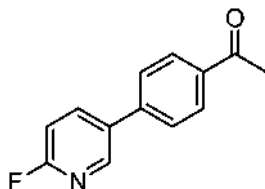
(41 mg, 0,2°mmol) y N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (46 mg, 0,2°mmol). Se obtuvo **T515** en forma de una cera de color amarillo (18 mg, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (dd, *J* = 4,0, 1,2 Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82-7,81 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 2,90 (s, 3H); EM (IEN): 235 (M+H⁺).

5 Preparación de



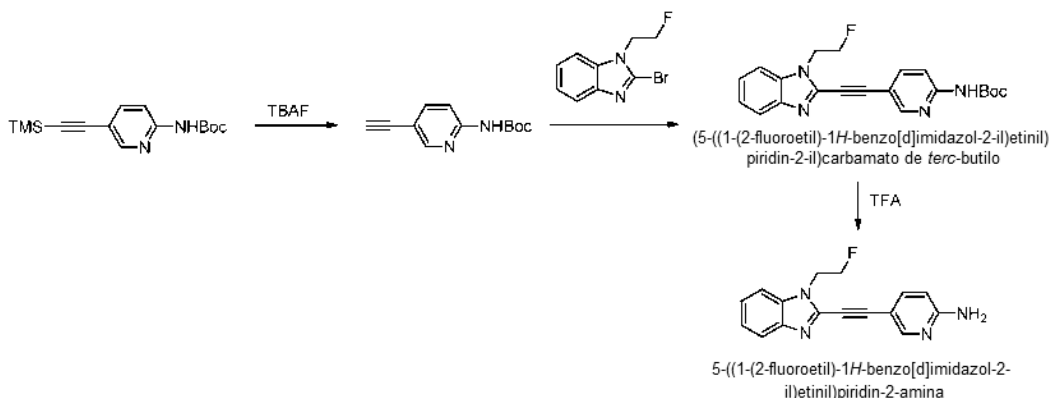
Se preparó **4-(6-metoxiquinolin-2-il)-N-metilanilina T523** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-cloro-6-metoxiquinolona (39 mg, 0,2°mmol) y N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (46 mg, 0,2°mmol). Se obtuvo **T523** en forma de un sólido de color marrón (27 mg, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03-7,99 (m, 4H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,89 (s, 3H); EM (IEN): 235 (M+H⁺).

Preparación de



Se preparó **1-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)etanona T405** usando el procedimiento general **A** a partir de 1-(4-bromofenil)etanona (117 mg, 0,5°mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (100 mg, 0,5°mmol). Se obtuvo **T405** en forma de un sólido de color amarillo (64 mg, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (m, 1H), 8,06 9m, 2H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,05 (ddd, *J* = 8,4, 3,2, 0,8 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H); EM (IEN): 216 (M+H⁺).

Preparación de 5-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)piridin-2-amina (T568)



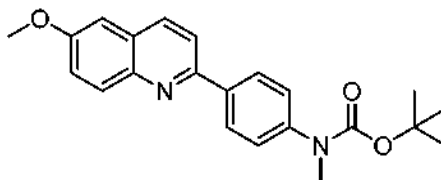
Se preparó (5-etnilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo a partir de (5-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,69°mmol) usando el procedimiento general **J**. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (98 mg, 65 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (dd, *J* = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 1,26 (s, 9H).

Se hizo reaccionar (5-etnilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (22 mg, 0,1°mmol) y 2-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol (24,3 mg, 0,1°mmol) usando el procedimiento general **B** para proporcionar (5-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (12 mg, 31 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 12,8 Hz), 6,22 (s, 1H), 4,80 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

Se preparó 5-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)piridin-2-amina usando el procedimiento general **P** a partir de (5-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (10 mg, 0,026°mmol). El producto **T568** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,5 mg, 5 %). RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄): δ

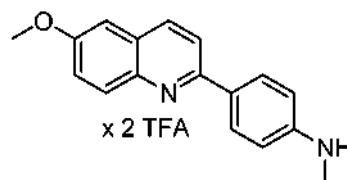
8,32 (s a, 1H), 8,01 (dd, $J = 9,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,412 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,89-4,76 (m, 4H); EM (IEN): 281 ($M+H^+$).

Preparación de



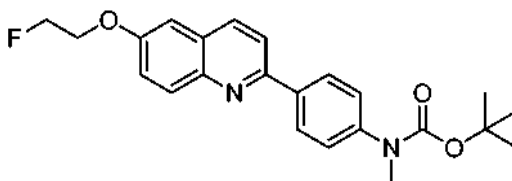
- 5 Se preparó **4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil(N-metil) carbamato de *terc*-butilo T406** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. Se aisló T406 en forma de un sólido de color blanco (0,118 g, 62 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10-8,07 (m, 4H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (dt, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 3H), 7,07 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,56 (s a, 2H); EM (IEN): 365,2 ($M+H^+$).

Preparación de



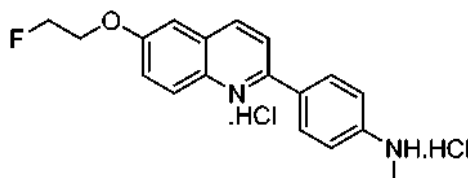
- 10 Se preparó **sal de bis TFA de 4-(6-metoxiquinolin-2-il)-N-metilanilina T407** usando el procedimiento general P. La reacción se realizó a una escala de 0,045 g. La mezcla en bruto se purificó mediante un sistema HPLC (Acetonitrilo:H₂O:TFA al 0,05 %). Se aisló T407 en forma de un sólido de color naranja (0,018 g, 33 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,95 (dt, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,81 (dt, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H); EM (IEN): 265,1 ($M+H^+$).

Preparación de



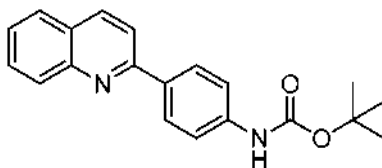
- 20 Se preparó **4-(6-fluoroetoxi)quinolin-2-il)-N-metilanilina carbamato de *terc*-butilo T408** usando el procedimiento general A y el procedimiento general C secuencialmente. La reacción se realizó a una escala de 0,042 g. Se aisló T408 en forma de un sólido de color blanco (0,070 g, 76 %, en dos etapas). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10-8,08 (m, 4H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,37 (d a, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,88 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,76 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); EM (IEN): 397,2 ($M+H^+$).

Preparación de



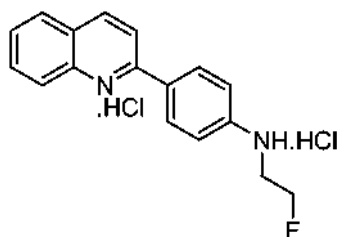
- 30 Se preparó **diclorhidrato de 4-(6-fluoroetoxi)quinolin-2-il)-N-metilanilina T409** usando el procedimiento general K. La reacción se realizó a una escala de 0,045 g. Se aisló T409 en forma de un sólido de color naranja (0,035 g, 83 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 15,2, 9,2$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,71 (d a, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 6,88 (dt, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 2H), 4,84 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,46 y 4,39 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,91 (s, 3H); EM (IEN): 297,1 ($M+H^+$).

Preparación de



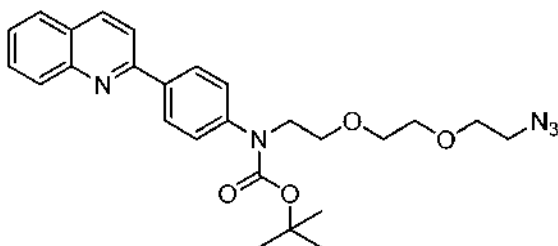
Se preparó **(4-(quinolin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo T410** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,164 g. Se aisló **T410** en forma de un sólido de color blauecino (0,203 g, 64 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,12 (dt, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 6,63 (s a, 1H), 1,53 (s, 9H); EM (IEN): 321,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



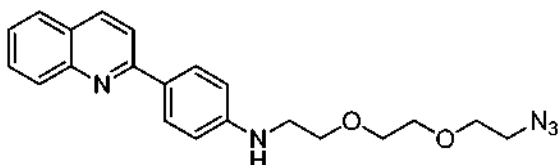
Se preparó **diclorhidrato de N-(2-fluoroetil)-4-(quinolin-2-il)anilina T411** usando el procedimiento general **A** y el procedimiento general **D** secuencialmente. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g. Se aisló **T411** en forma de un sólido de color naranja (0,018 g, 48 %, en dos etapas). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,11 (s a, 1H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,007 (td, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,83 (dt, J = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,57 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 3,51 (c, J = 4,8 Hz, 1H); EM (IEN): 267,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



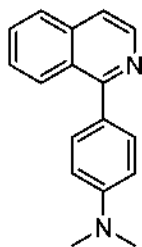
Se preparó **(2-(2-(2-azidoetoxy)etoxy)etil)-(4-(quinolin-2-il)fenil)-carbamato de *terc*-butilo (AS-5306-190 Boc)** usando el procedimiento general D. La reacción se realizó a una escala de 0,020 g. Se aisló **AS-5332-190 Boc** en forma de un semisólido de color blanquecino (0,020 g, 70 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (dt, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d a, J = 8,4 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,62-3,59 (m, 6H), 3,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H); EM (IEN): 478,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



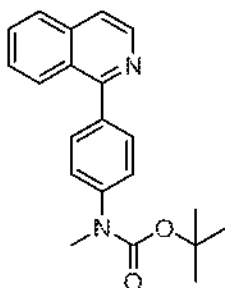
Se preparó **N-(2-(2-(2-azidoetoxy)etoxy)etil)-(4-(quinolin-2-il)anilina T412** usando el procedimiento general **K**. La reacción se realizó a una escala de 0,020 g. El producto en bruto se neutralizó con NaHCO_3 y se purificó. Se aisló **T412** en forma de un aceite de color amarillo (0,010 g, 63 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,26-8,14 (m, 4H), 7,88-7,72 (m, 3H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,70-3,60 (m, 6H), 3,39 (t, J = 5,2 Hz, 4H); EM (IEN): 378,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



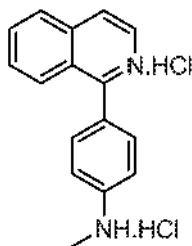
- 5 Se preparó **4-(isoquinolin-1-il)-N,N-dimetilanilina T420** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,105 g. Se aisló **T420** en forma de sólido de color blanco (0,115 g, 72 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (dt, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,86 (dt, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H); EM (IEN): 249,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



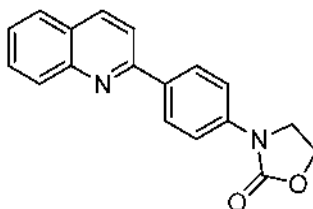
- 10 Se preparó **(4-(isoquinolin-1-il)fenil)-N-metilcarbamato de terc-butilo T426** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,082 g. Se aisló **T426** en forma de un aceite incoloro (0,078 g, 46 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (dd, $J = 6,8$, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,50 (td, $J = 8,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d a, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); EM (IEN): 335,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Preparación de



- 20 Se preparó **diclorhidrato de 4-(isoquinolin-1-il)fenil)-N-metilanilina T427** usando el procedimiento general **K**. La reacción se realizó a una escala de 0,048 g. Se aisló **T427** en forma de un sólido de color amarillo (0,038 g, 72 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 8,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,14 (ddd, $J = 8,4$, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (ddd, $J = 8,4$, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dt, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,93 (s, 3H); EM (IEN): 235,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

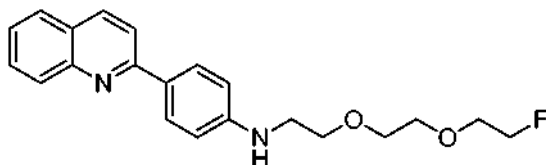
Preparación de



Se aisló **3-(4-(quinolin-2-il)fenil)oxazolidin-2-ona T428** como un subproducto durante la N-alkilación de **T-410**

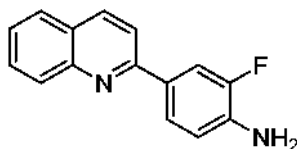
usando NaH como base (0,010 g, 33 %); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (dt, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 9,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 8,4, 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,70 (dt, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 2H), 7,51 (ddd, $J = 8,4, 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); EM (IEN): 291,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Preparación de



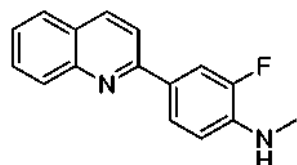
Se preparó **N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil-4-(quinolin-2-il)anilina T442** usando el procedimiento general D. La reacción se realizó a una escala de 0,031 g. Se aisló **T442** en forma de un aceite de color amarillo (0,015 g, 42 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,05 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (dt, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,45 (dt, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,75-6,72 (m, 3H), 4,64 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,80-3,67 (m, 8H), 3,38 (m, 2H), EM (IEN): 355,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



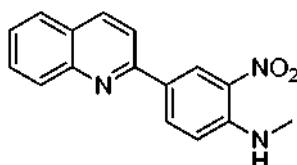
Se preparó **2-fluoro-4-(quinolin-2-il)anilina T445** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,090 g. Se aisló **T445** en forma de un sólido de color blanco (0,120 g, 91 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,92 (dd, $J = 12,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,82-7,62 (m, 3H), 7,70 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,95 (s a, 2H); EM (IEN): 239,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



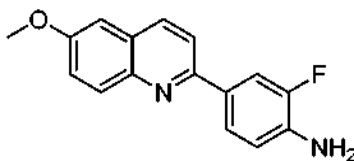
Una mezcla de **T445** (0,024 g, 0,95 mmol) y paraformaldehído (0,06 g, 2,0 eq) en DCE-AcOH (10:1, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,061 g, 3,0 eq). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío y el producto se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-10 %:DCM). Se aisló **T458** en forma de un semisólido de color blanquecino (0,005 g, 20 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (dt, $J = 8,4, 5,6$ Hz, 2H), 7,93 (dd, $J = 13,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,68 (ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H); EM (IEN): 253,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación de



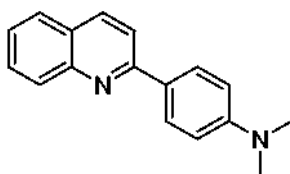
Se preparó **N-metil-2-nitro-4-(quinolin-2-il)anilina T463** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,045 g. Se aisló **T463** en forma de un sólido de color amarillo (0,068 g, 88 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,80 (dd, $J = 9,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 8,8, 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,8, 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H); EM (IEN): 280,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



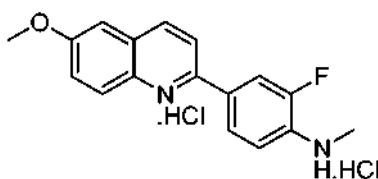
- 5 Se preparó **2-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)anilina T467** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. Se aisló **T467** en forma de un sólido de color blanquecino (0,112 g, 81 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d a, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,87 (dd, $J = 12,4$, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 9,2$, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H); EM (IEN): 269,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



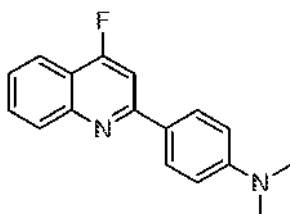
- 10 Se preparó **N,N-dimetil-4-(quinolin-2-il)anilina T476** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,092 g. Se aisló **T-467** en forma de un sólido de color amarillo (0,120 g, 86 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (t a, $J = 7,6$ Hz, 4H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 9,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 9,2$, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 9,2$, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,82 (dt, $J = 9,2$, 2,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 6H); EM (IEN): 249,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



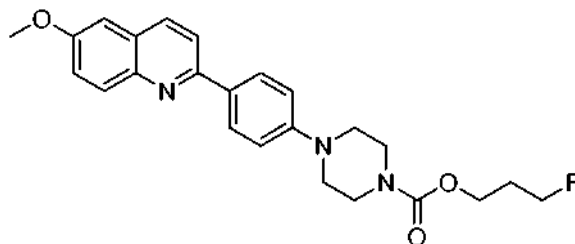
- 15 Se preparó **diclorhidrato de 2-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)-N-metilanilina T483** usando el procedimiento general D y el procedimiento general K secuencialmente. La reacción se realizó a una escala de 0,030 g. Se aisló **T483** en forma de un sólido de color naranja (0,025 g, 86 % en dos etapas). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 13,6$, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,4$, 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,6$, 2,8 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); EM (IEN): 283,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 20

Preparación de



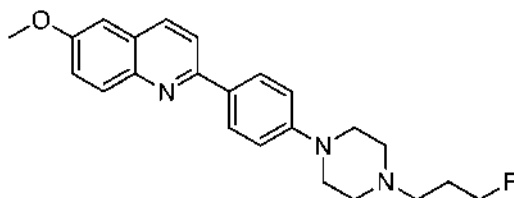
- 25 Se preparó **4-(4-fluoroquinolin-2-il)-N,N-dimetilanilina T484** usando el procedimiento general L. La reacción se realizó a una escala de 0,030 g. Se aisló **T484** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,012 g, 44 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (dt, $J = 9,2$, 2,8 Hz, 2H), 8,01 (dd, $J = 8,8$, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (td, $J = 8,4$, 1,2 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 6,80 (dt, $J = 9,2$, 2,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H); EM (IEN): 267,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



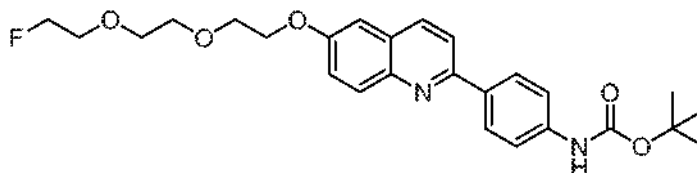
Se preparó **4-(4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de 3-fluoropropilo T498-1** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. Se aisló **T498** en forma de un sólido de color blanquecino (0,030 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (t a, *J* = 8,0 Hz, 4H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 4,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,65 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,57 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,09 (quintete, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,02 (quintete, *J* = 6,0 Hz, 1H); EM (IEN): 224,1 (M+H⁺).

Preparación de



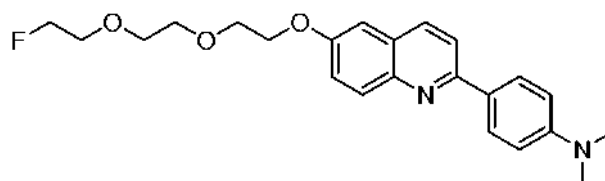
Se preparó **2-(4-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-6-metoxiquinolona T499** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. Se aisló **T499** en forma de un sólido de color blanquecino (0,005 g, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 8,03 y 8,00 (d, *J* = 7,6 y 9,2 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 4,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,34 (s a, 4H), 2,68 (s a, 4H), 2,56 (s a, 2H), 1,97 (d a, *J* = 24,8 Hz, 2H); EM (IEN): 380,2 (M+H⁺).

Preparación de



Se preparó **(4-(6-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)quinolin-2-il)-fenil)-carbamato de terc-butilo T509** usando el procedimiento general C y el procedimiento general A secuencialmente. La reacción se realizó a una escala de 0,045 g. Se aisló **T509** en forma de un sólido de color blanquecino (0,010 g, 8,4 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 8,04 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,61 (td, *J* = 4,4, 0,4 Hz, 1H), 4,49 (td, *J* = 4,4, 0,4 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,80-3,76 (m, 3H), 3,74-3,70 (m, 3H), 1,53 (s, 9H); EM (IEN): 471,2 (M+H⁺).

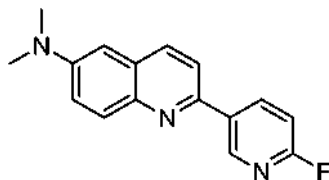
Preparación de



Se preparó **4-(6-(2-(2-(fluoroetoxi)etoxi)etoxi)quinolin-2-il)-N,N-dimetilanilina T510** usando el procedimiento general C y el procedimiento general A secuencialmente. La reacción se realizó a una escala de 0,037 g. Se aisló **T510** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,006 g, 7,2 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* =

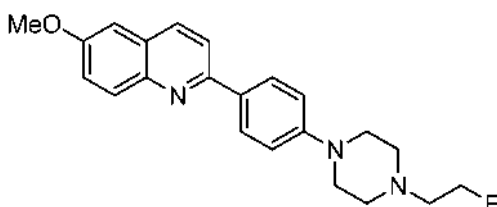
2,4 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,80-3,70 (m, 5H), 3,02 (s, 6H); EM (IEN): 399,2 ($M+H^+$).

Preparación de



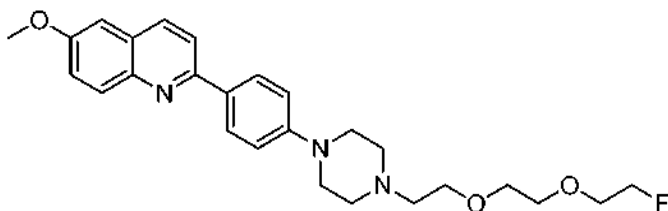
- 5 Se preparó **2-(6-fluoropiridin-3-il)-N,N-dimetilquinolin-6-amina T513** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g. Se aisló **T513** en forma de un sólido de color amarillo (0,015 g, 54 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,86 (m, 1H), 8,57 (td, $J = 10,0, 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,09 (s, 6H); EM (IEN): 268,1 [$M+H^+$].

10 Preparación de



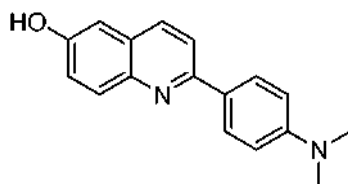
- 15 Se preparó **2-(4-(4-(2-fluoroetil)piperizin-1-il)-6-metoxiquinolín-6-il)-4-metoxiquinolín-6-il T519** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,050 g. Se aisló **T519** en forma de un sólido de color blanquecino (0,010 g, 17,5 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (dt, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (dt, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 2H), 4,62 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,75 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,69-2,66 (m, 5H); EM (IEN): 366,1 ($M+H^+$).

Preparación de



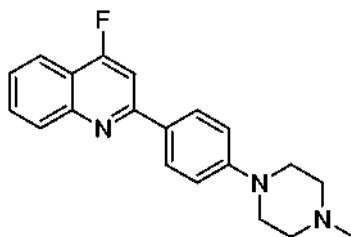
- 20 Se preparó **2-(4-(4-(2-(2-fluoroetoxy)etil)piperazin-1-il)fenil)-6-metoxiquinolín-6-il T530** usando el procedimiento general D. La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. Se aisló **T530** en forma de un semisólido de color blanquecino (0,004 g, 9 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (dt, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 2H), 8,01 (dd, $J = 10,4, 7,6$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 2H), 4,62 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 4H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,70 (m, 3H); EM (IEN): 454,1 ($M+H^+$).

Preparación de



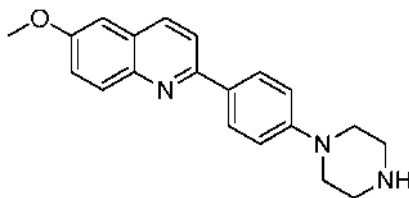
- 30 Se preparó **2-(4-dimetilamino)fenil)quinolin-6-ol T531** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,0236 g. Se aisló **T531** en forma de un sólido de color amarillo (0,218 g, 53 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3CN): δ 8,08 (td, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 3H), 7,86 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1H), 7,28 (ddd, $J = 8,8, 5,6, 2,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,86 (dt, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 2H), 3,03 (s, 6H); EM (IEN): 365,1 ($M+H^+$).

Preparación de



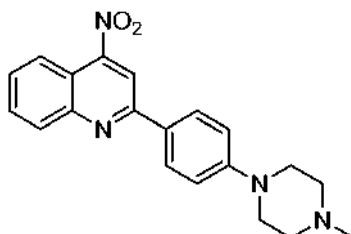
- 5 Se preparó **4-fluoro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinolina T559** usando el procedimiento general L. La reacción se realizó a una escala de 0,005 g. Se aisló **T559** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,004 g, 89 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06-7,96 (m, 4H), 7,66 (td, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,44 (td, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,96 (dt, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,54 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,31 (s, 3H); EM (IEN): 322,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



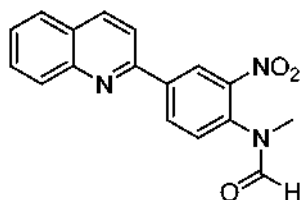
- 10 Se preparó **6-metoxi-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinolina AS-5332-52** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,194 g. Se aisló **AS-5332-52** en forma de un sólido de color blanquecino (0,269 g, 84 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (dt, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,01-6,96 (m, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,24 (td, $J = 5,2, 2,8$ Hz, 4H), 3,06 (td, $J = 5,2, 2,8$ Hz, 4H); EM (IEN): 320,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Preparación de



- 20 Se preparó **2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-nitroquinolina AS-5332-80** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,06 g. Se aisló **AS-5332-80** en forma de un sólido de color rojo (0,062 g, 75 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (dd, $J = 9,2, 0,4$ Hz, 2H), 8,25 (dd, $J = 9,2, 0,4$ Hz, 1H), 8,13 (dt, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 2H), 7,80 (td, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,64 (td, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,03 (dt, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H); EM (IEN): 349 ($\text{M}+\text{H}^+$).

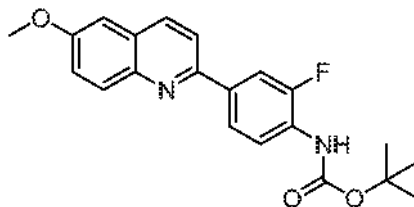
Preparación de



- 25 **N-metil-N-(2-nitro-4-(quinolin-2-il)fenil)formamida AS-5332-30**. Una mezcla de anhídrido acético (0,600 g, 22 equiv.) y HCO_2H (0,252 g, 22 equiv.) se calentó a 60 °C durante 15 min. A esta mezcla se le añadió una solución de **T463** (0,078 g) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 días. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-20 %:DCM). Se aisló **AS-5332-30** en forma de un sólido de color amarillo (0,054 g, 70 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 8,84 y 8,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H cada uno), 8,52-8,49 (m, 1H), 8,29 y 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H cada uno), 8,26

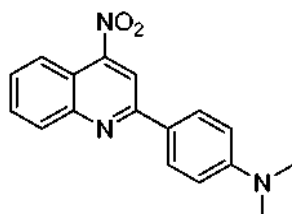
(s, 1H), 8,18 y 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H cada uno), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,7 y 3,28 (s, 3H cada uno); EM (IEN): 308,1 ($M+H^+$).

Preparación de



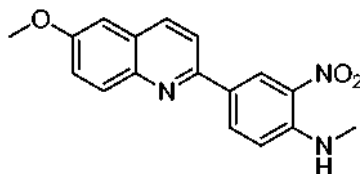
- 5 **2-Fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo AS-5332-32**: A una solución de **T467** (0,050 g, 0,186 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió anhídrido de Boc (0,82 g, 0,373 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-20 %:DCM). Se aisló **AS-5332-32** en forma de un sólido de color blanquecino (0,040 g, 58 %). RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (a, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,2$ Hz 1H), 7,98 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,83 (a, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,54 (s, 9 H); EM (IEN): 369,2 ($M+H^+$).

Preparación de



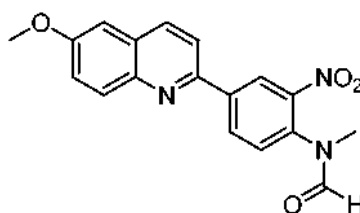
- 15 Se preparó **N,N-dimetil-4-(4-nitroquinolin-2-il)anilina AS-5332-36** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,126 g. Se aisló **AS-5332-36** en forma de un sólido de color amarillo (0,103 g, 70 %). RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34-8,32 (m, 2H), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,13 (dt, $J = 9,2$, 2,8 Hz, 2H), 7,78 (ddd, $J = 8,4$, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 8,4$, 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,82 (d a, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,07 (s, 6H); EM (IEN): 294,1 ($M+H^+$).

Preparación de



- 20 Se preparó **4-(6-metoxiquinolin-2-il)-N-metil-2-nitroanilina AS-5332-42** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,050 g. Se aisló **AS-5332-42** en forma de un sólido de color amarillo (0,080 g, 100 %). RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,92 (d, $J = 2,0$ Hz 1H), 8,50 (a, 1H), 8,23 (a, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz 1H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); EM (IEN): 310,1 ($M+H^+$).

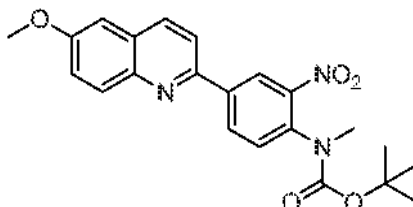
Preparación de



- 30 **N-(4-(6-metoxiquinolin-2-il)-2-nitrofenil)-N-metilformamida AS-5332-43**: Una mezcla de anhídrido acético (0,305 g, 22 eq) y HCO_2H (0,137 g, 22 eq) se calentó a 60 °C durante 15 min. A esta mezcla se le añadió una solución de **AS-5332-42** (0,042 g) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 días. Las

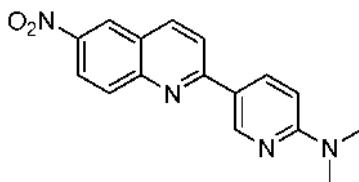
sustancias volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-20 %:DCM) para proporcionar **AS-5332-43** en forma de un sólido de color amarillo (0,034 g, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 y 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,47-8,46 (m, 1H), 8,25 y 8,24 (s, 1H cada uno), 8,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,85 y 7,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H cada uno), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,11 y 7,10 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H cada uno), 3,96 y 3,95 (s, 3H cada uno), 3,46 y 3,27 (s, 3H cada uno); EM (IEN): 338,1 (M+H⁺).

Preparación de



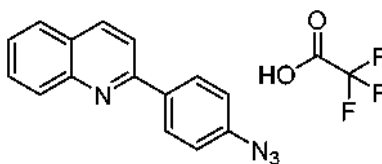
4-(6-Metoxiquinolin-2-il)-2-nitrofenil(metil)carbamato de *terc*-butilo AS-5332-46: A una solución de **AS-5332-42** (0,030 g, 0,186^ommol) en THF (3,0 ml) se le añadió anhídrido de Boc (0,063 g, 0,0291^ommol) y DMAP (0,012 g, 0,097^ommol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 30 min. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-7 %:DCM) para proporcionar **AS-5332-43** en forma de un sólido de color blanquecino (0,040 g, 100 %) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 9,2, 2,8, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,32 (s, 9H); EM (IEN): 410,1 (M+H⁺).

Preparación de



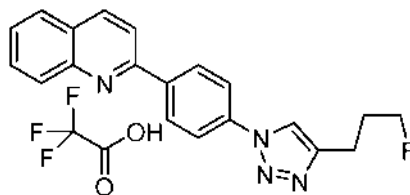
Se preparó **N,N-dimetil-5-(6-nitroquinolin-2-il)piridin-2-amina AS-5332-49** usando el procedimiento general **A**. Se siguió el acoplamiento de Suzuki (procedimiento A). La reacción se realizó a una escala de 0,104 g. Se aisló **AS-5332-49** en forma de un sólido de color rojo anaranjado (0,1 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,21 (s, 6H); EM (IEN): 295,1 (M+H⁺).

Preparación de



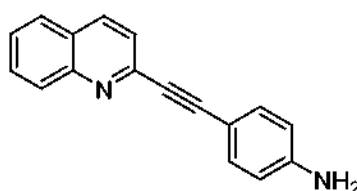
2-(4-Azidofenil)quinolina*TFA: T446 A una solución de diclorhidrato de 4-(quinolin-2-il)anilina (29,0 mg, 0,1^ommol) en HCl 1 N (1 ml) se le añadió una solución de NaNO₂ (7,0 mg en 0,3 ml de agua, 0,1^ommol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas antes de que se añadiera NaN₃ (7,8 mg en 1,0 ml de agua, 0,12^ommol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar **T446** en forma de un sólido de color amarillo claro (23,0 mg, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,16 (m, 2H); EM (IEN): 247 (M+H⁺).

Preparación de



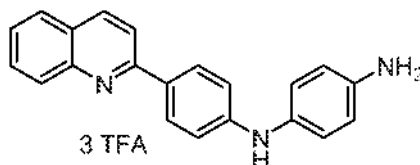
- 5 Se preparó **2-(4-(4-(3-Fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)quinolina*TFA: T443** usando el procedimiento general **N**. La reacción se realizó a una escala de 4,0 mg de **T446**. Se aisló **T443** en forma de un sólido de color marrón (2,7 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34-8,38 (m, 2H), 8,19-8,24 (m, 2H), 8,09-8,14 (m, 3H), 7,94 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H); EM (IEN): 333 (M+H⁺).

Preparación de



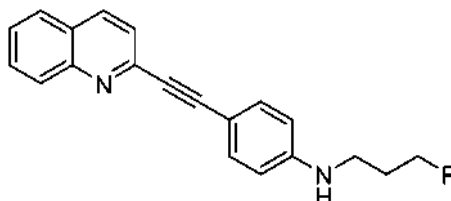
- 10 Se preparó **4-(Quinolin-2-iletinil)anilina: T444** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 16,0 mg de 2-cloroquinolina. Se aisló **T444** en forma de un sólido de color amarillo claro (6,0 mg, 25 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 3,91 (s a, 2H); EM (IEN): 245 (M+H⁺).

Preparación de



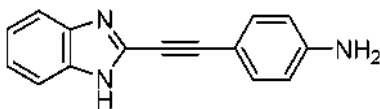
- 15 **N-(4-(Quinolin-2-il)fenil)benceno-1,4-diamina*3TFA: T447** A una solución de diclorhidrato de 4-(quinolin-2-il)anilina (7,6 mg, 0,026°mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadieron ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)fenilborónico (12,4 mg, 0,052°mmol), Cu(OAc)₂ (4,8 mg, 0,026°mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La CLEM mostró que se formó el producto deseado. A la mezcla se le añadió HCl 4 N en dioxano (1,0 ml) y se agitaron durante otra hora. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar **T447** en forma de un sólido de color marrón (4,3 mg, 25 %).
20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 6H); EM (IEN): 312 (M+H⁺).

Preparación de



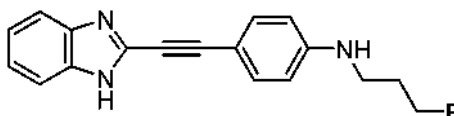
- 25 Se preparó **N-(3-fluoropropil)-4-(quinolin-2-iletinil)anilina: T454** usando el procedimiento general **Q**. La reacción se realizó a una escala de 4,0 mg de **T444**. Se aisló **T454** en forma de un sólido de color amarillo claro (2,3 mg, 46 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,26-7,58 (m, 4H), 6,59 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 1), 4,54 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,05 (m, 2H); EM (IEN): 305 (M+H⁺).
30

Preparación de



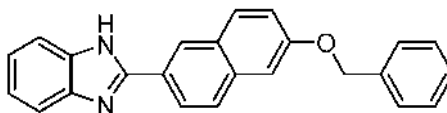
- 5 Se preparó **4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etnil)anilina: T464** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 60,0 mg de 2-bromo-1H-benzo[d]imidazol. Se aisló **T464** en forma de un sólido de color amarillo claro (35,9 mg, 51 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,50 (s a, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,64 (m, 2H); EM (IEN): 234 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



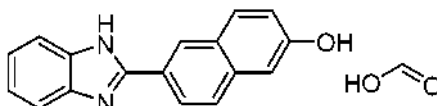
- 10 Se preparó **4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etnil)-N-(3-fluoropropil)anilina: T465** usando el procedimiento general **Q**. La reacción se realizó a una escala de 33,3 mg de **T464**. Se aisló **T465** en forma de un sólido de color blanco (8,9 mg, 21 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 4,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 1,95 (m, 2H); EM (IEN): 294 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



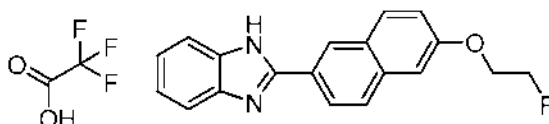
- 15 Se preparó **2-(6-(benziloxy)naftalen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol: T469** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 100 mg de 2-bromo-1H-benzo[d]imidazol. Se aisló **T469** en forma de un sólido de color blanco (75,0 mg, 42 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,95 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,24 (s, 2H); EM (IEN): 351 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 Preparación de



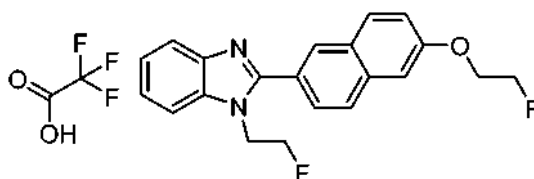
- 25 **6-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)naftalen-2-ol*formiato: T470** A una solución de 2-(6-(benziloxy)naftalen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol (73 mg, 0,21 mmol) en THF (2 ml) se le añadió MeOH (2 ml), Pd-C (10 %, 30 mg) y ácido fórmico (0,30 ml). La mezcla se lavó abundantemente con argón y se selló en un vial para microondas. La mezcla se calentó a 100 °C durante 5 minutos en un sintetizador de microondas. A la mezcla se le retiró por filtración el Pd-C y el filtrado se concentró para proporcionar **T470** en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 94 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (m, 2H); EM (IEN): 261 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



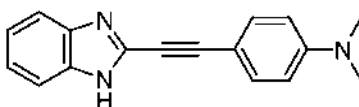
- 30 Se preparó **2-(6-(2-fluoroetoxi)naftalen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol*TFA: T473** usando el procedimiento general. La reacción se realizó a una escala de 16 mg de **T470**. Se aisló **T473** en forma de un sólido de color amarillo claro (1,9 mg, 8,6 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01-8,11 (m, 3H), 7,82 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 4,0 Hz, 1H); EM (IEN): 307 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



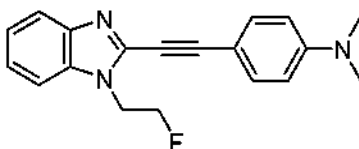
Se preparó **2-(6-(2-fluoroetoxi)naftalen-2-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol*TFA: T474** usando el procedimiento general **C**. La reacción se realizó a una escala de 16 mg de **T470**. Se aisló **T474** en forma de un sólido de color amarillo claro (9,4 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 4,95-5,00 (m, 2H), 4,86-4,92 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,37 (m, 1H); EM (IEN): 353 (M+H⁺).

Preparación de



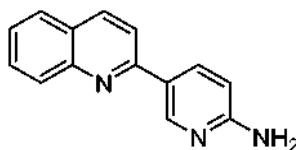
Se preparó **4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)-N,N-dimetilanilina: T481** usando el procedimiento general **R**. La reacción se realizó a una escala de 26,0 mg de **T464**. Se aisló **T481** en forma de un sólido de color amarillo claro (11,2 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 3,00 (s, 6H); EM (IEN): 262 (M+H⁺).

Preparación de



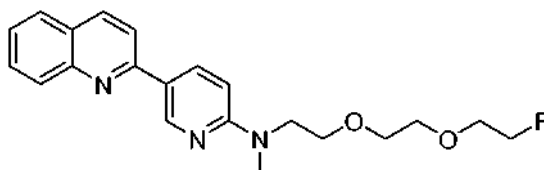
Se preparó **4-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)-N,N-dimetilanilina: T482** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 10,1 mg de **T481**. Se aisló **T482** en forma de un sólido de color amarillo claro (9,6 mg, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,87 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H); EM (IEN): 308 (M+H⁺).

Preparación de



Se preparó **5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina: T490** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 106 mg de 2-cloroquinolina. Se aisló **T490** en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,66 (s a, 2H); EM (IEN): 222 (M+H⁺).

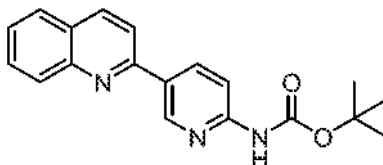
Preparación de



Se preparó **N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-N-metil-5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina: T502** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 7,4 mg de **precursor de T502**. Se aisló **T502** en forma de un aceite de color amarillo claro (3,8 mg, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,92 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,69 (m, 1H),

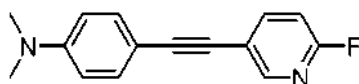
7,47 (m, 1H), 6,67 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,65-3,78 (m, 8H), 3,19 (s, 3H); EM (IEN): 370 ($M+H^+$).

Preparación de



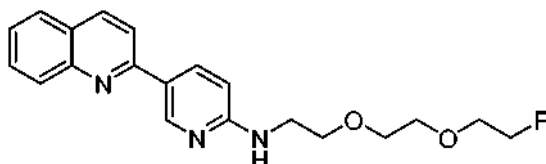
- 5 **5-(Quinolin-2-il)piridin-2-il-carbamato de *terc*-butilo T503:** A una solución de 5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina (130 mg, 0,59°mmol) en DCM (5 ml) se le añadió Boc_2O (154 mg, 0,71°mmol), DIEA (76 mg, 0,59°mmol) y DMAP (14 mg, 0,11°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La CLEM mostró que el mono-Boc, el producto di-Boc y el material de partida estaban presentes. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y DCM. Según se evaporó el DCM se formaron cristales en aguja. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron para proporcionar agujas blancas de **T503** (67 mg, 35 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,03 (s, 1H), 9,11 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); EM (IEN): 322 ($M+H^+$).

Preparación de



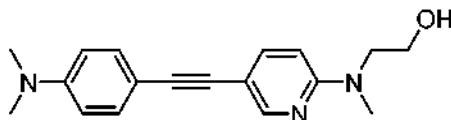
- 15 Se preparó **4-((6-fluoropiridin-3-il)etnil)-N,N-dimetilanilina: T516** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 90 mg de 5-bromo-2-fluoropiridina. Se aisló **T516** en forma de un sólido de color amarillo claro (50 mg, 41 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,34 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 3,00 (s, 6H); EM (IEN): 241 ($M+H^+$).

Preparación de



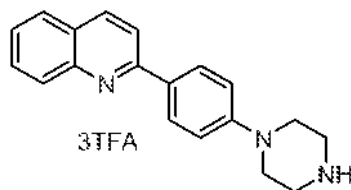
- 25 Se preparó **N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina: T525** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 22,0 mg de **T490**. Se aisló **T525** en forma de un aceite de color amarillo claro (3,3 mg, 9,3 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,65 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,53 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,81 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,68-3,77 (m, 7H), 6,63 (dd, $J = 10,6, 5,0$ Hz, 2H); EM (IEN): 356 ($M+H^+$).

Preparación de



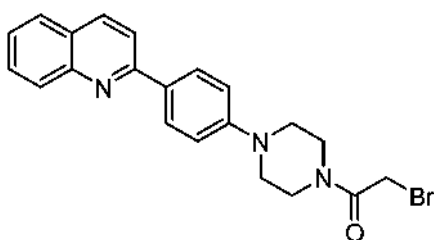
- 30 Se preparó **2-((5-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)(metil)amino)etanol: T526** usando el procedimiento general **M** a partir de derivados de 2-fluoropiridina y 2-(metilamino)etanol. La reacción se realizó a una escala de 45 mg de **T516**. Se aisló **T526** en forma de un sólido de color amarillo claro (40 mg, 72 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 3,85 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,98 (s, 6H); EM (IEN): 296 ($M+H^+$).

Preparación de



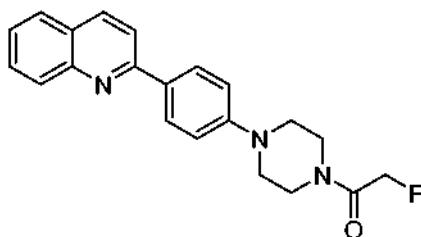
Se preparó **2-(4-(piperazin-1-yl)fenil)quinolina*3TFA: T535** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 17,0 mg de 2-cloroquinolina. Se aisló **T535** en forma de un sólido de color amarillo claro (10,0 mg, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,11-8,21 (m, 5H), 7,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 3,66 (t a, *J* = 5,4 Hz, 4H), 3,40 (t a, *J* = 5,4 Hz, 4H); EM (IEN): 290 (M+H⁺).

Preparación de



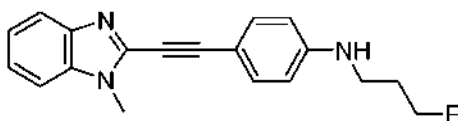
2-Bromo-1-(4-(4-(quinolin-2-yl)fenil)piperazin-1-yl)etanona T536: A una solución de 2-(4-(piperazin-1-yl)fenil)quinolina*3TFA (8,6 mg, 0,014°mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TEA (9,0 mg, 0,089°mmol), seguido de bromuro de 2-bromoacetilo (12,0 mg, 0,059°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO₃. La fase de DCM se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0-30 %/DCM) para proporcionar **T536** en forma de un sólido de color blanco (3,7 mg, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11-8,18 (m, 4H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,83 (t a, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,72 (t a, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,39 (t a, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,32 (t a, *J* = 5,2 Hz, 2H); EM (IEN): 410 (M+H⁺).

Preparación de



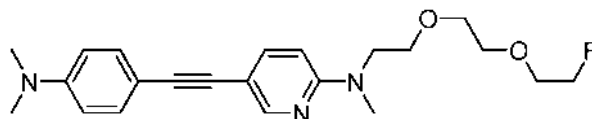
Se preparó **2-fluoro-1-(4-(4-(quinolin-2-yl)fenil)piperazin-1-yl)etanona: T537** usando el procedimiento general **O**. La reacción se realizó a una escala de 2,8 mg de **T536**. Se aisló **T537** en forma de un sólido de color blanco (1,9 mg, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11-8,18 (m, 4H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,67 (s a, 2H), 3,33 (t a, *J* = 5,0 Hz, 2H); EM (IEN): 350 (M+H⁺).

Preparación de



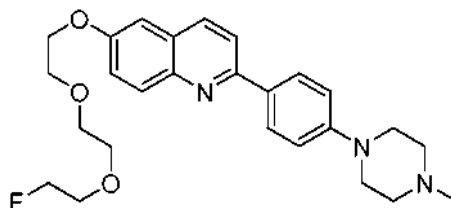
Se preparó **N-(3-fluoropropil)-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etininil)anilina: T540** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 6,7 mg de **T465**. Se aisló **T540** en forma de un sólido de color blanco (5,9 mg, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 3H), 6,59 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,02 (m, 2H); EM (IEN): 308 (M+H⁺).

Preparación de



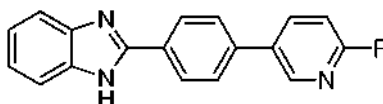
- 5 Se preparó **5-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)-N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-N-metilpiridin-2-amina: T546** usando el procedimiento general **O**. La reacción se realizó a una escala de 30,2 mg de **precursor de T546**. Se aisló **T546** en forma de una goma de color amarillo claro (11,6 mg, 53 %). RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,64 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,60-3,79 (m, 10H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s a, 6H); EM (IEN): 386 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



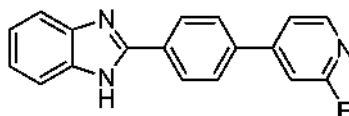
- 10 Se preparó **6-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinolina: T550** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 38,6 mg de 2-cloro-6-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)quinolina. Se aisló **T550** en forma de un cristal de color blanco (7,2 mg, 13 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-8,08 (m, 4H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,62 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,70-3,81 (m, 6H), 3,43 (s a, 4H), 2,78 (s a, 4H), 2,50 (s a, 3H); EM (IEN): 454 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



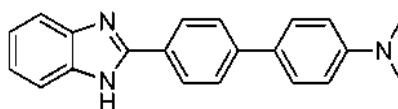
- 20 Se preparó **2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol: T468** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,029 g de 2-aminoanilina. El producto deseado **T468** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,043 g, 55 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 8,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H); EM (IEN): 290 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



- 25 Se preparó **2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol: T460** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,027 g de 2-aminoanilina. El producto deseado **T460** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,010 g, 14 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (c, J = 3,2 Hz, 2H), 7,64 (dt, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (c, J = 3,2 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H); EM (IEN): 290 ($\text{M}+\text{H}^+$).

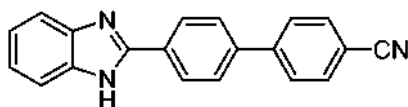
Preparación de



- 35 Se preparó **4'-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-amina: EW5338-028** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de 2-aminoanilina. Se aisló **EW5338-028** en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H); EM (IEN): 314

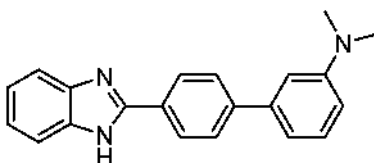
(M+H⁺).

Preparación de



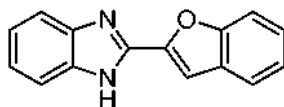
- 5 Se preparó **4'-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo: EW5338-043** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de 2-aminoanilina. Se aisló **EW5338-043** en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,66 (s, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,92-8,02 (m, 6H), 7,16-7,22 (m, 2H); EM (IEN): 296 (M+H⁺).

Preparación de



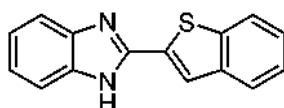
- 10 Se preparó **4'-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-amina: EW5338-036** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de 2-aminoanilina. Se aisló **EW5338-036** en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56-7,62 (m, 3H), 7,20-7,51 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 3,02 (s, 6H); EM (IEN): 314 (M+H⁺).

Preparación de



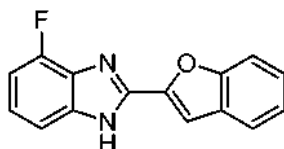
- 15 Se preparó **2-(benzofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol: T488** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,34 g de 2-aminoanilina. Se aisló **T488** en forma de un sólido de color amarillo (0,1 g, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 7,54-7,74 (m, 5H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H); EM (IEN): 235 (M+H⁺).

Preparación de



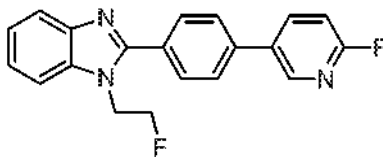
- 20 Se preparó **2-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol: T493** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,4 g de 2-aminoanilina. Se aisló **T493** en forma de un sólido de color amarillo (0,7 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8,25 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,98-8,06 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,48-7,56 (m, 4H); EM (IEN): 251 (M+H⁺).

Preparación de



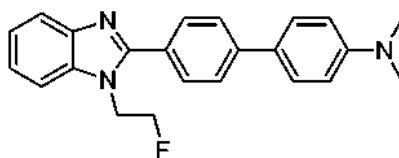
- 30 Se preparó **2-(benzofuran-2-il)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol: T495** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,34 g de 2-aminoanilina. Se aisló **T495** en forma de un sólido (0,3 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 7,72-7,78 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H); EM (IEN): 253 (M+H⁺).

Preparación de



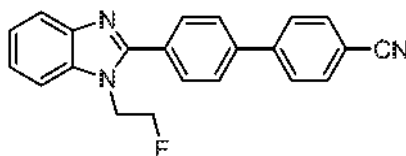
- 5 Se preparó **1-(2-fluoroetil)-2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol: T538** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,01 g de **T468**. Se aisló **T538** en forma de un sólido de color blanco (0,012 g, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (dt, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,38-7,51 (m, 3H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 0,4$ Hz, 1H), 4,84 (dt, $J = 46,4, 5,2$ Hz, 2H), 4,61 (dt, $J = 24, 4,8$ Hz, 2H); EM (IEN): 336 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



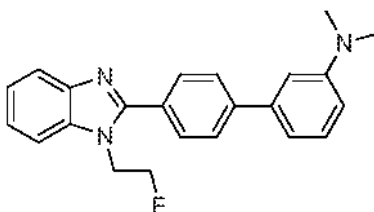
- 10 Se preparó **4'-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-amina: T543** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,030 g de **EW5338-028**. Se aisló **T543** en forma de un sólido de color amarillo (0,007 g, 20 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 7,83-8,20 (m, 6H), 7,67-7,73 (m, 4H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,96 (dt, $J = 46,4, 5,2$ Hz, 2H), 4,61 (dt, $J = 24, 4,8$ Hz, 2H), 3,05 (s, 6H); EM (IEN): 360 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Preparación de



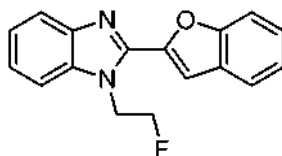
- 20 Se preparó **4'-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo: T556** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g de **EW5338-043**. Se aisló **T556** en forma de un sólido de color amarillo (0,009 g, 22 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 7,72-7,79 (m, 6H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 4,83 (dt, $J = 4,6, 4,8$ Hz, 2H), 4,59 (dt, $J = 24, 5,2$ Hz, 2H); EM (IEN): 342 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



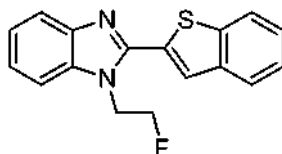
- 25 Se preparó **4'-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-amina: T548** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g de **EW5338-036**. Se aisló **T548** en forma de un sólido de color amarillo (0,014 g, 33 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,89 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 6,95-7,02 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 3,02 (s, 6H); EM (IEN): 360 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



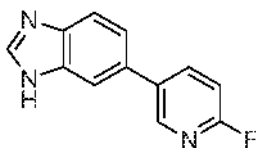
5 Se preparó **2-(benzofuran-2-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol: T489** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de **T488**. Se aisló **T489** en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81-7,88 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 4,92-5,03 (m, 2H), 4,85-4,95 (m, 2H); EM (IEN): 281 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



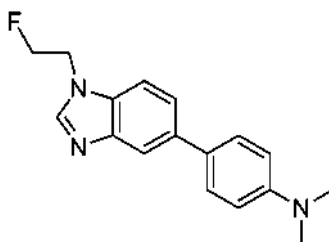
10 Se preparó **2-(benzo[b]tiofen-2-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol: T494** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de **T493**. Se aisló **T494** en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,92 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,81-7,95 (m, 3H), 7,60-7,75 (m, 2H), 4,91 (dt, $J = 46,4, 4,8$ Hz, 2H), 4,75 (dt, $J = 24, 4,8$ Hz, 2H); EM (IEN): 297 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



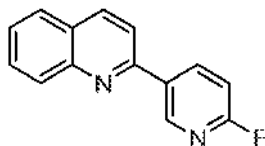
15 Se preparó **6-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol: T532** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,08 g de 6-bromobenzoimidazol. Se aisló **T532** en forma de un sólido de color amarillo (0,025 g, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 9,16 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 10, 2,4$ Hz, 1H), 8,0-8,04 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H); EM (IEN): 214 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 Preparación de



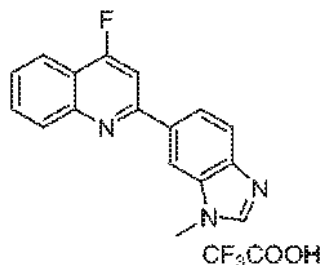
25 Se preparó **4-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N,N-dimetilanilina: T533** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,08 g de 6-bromo-N-2-fluoroetilbenzoimidazol. Se aisló **T533** en forma de un sólido de color amarillo (0,025 g, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,23 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,81-7,89 (m, 4H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,90 (dt, $J = 27,2, 5,2$ Hz, 2H), 4,78-4,83 (m, 2H), 3,25 (s, 6H); EM (IEN): 284 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



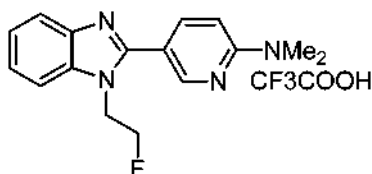
Se preparó **2-(6-fluoropiridin-3-il)quinolina: T455** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. Se aisló **T455** en forma de un sólido de color blanco (0,14 g, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,66 (ddd, $J = 10,4, 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,75 (ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56 (ddd, $J = 8,0, 6,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,09 (ddd, $J = 8,8, 3,2, 0,2$ Hz, 1H); EM (IEN): 225,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



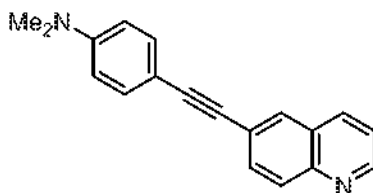
Se preparó **4-fluoro-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolin-2,2,2-trifluoroacetato: T485** usando el procedimiento general **L**. La reacción se realizó a una escala de 0,017 g. El producto se purificó mediante HPLC usando ACN (TFA al 0,05 %)/H₂O (TFA al 0,05 %). Se aisló **T485** en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 58 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,24 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,44 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,81 (ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 8,0, 6,8, 0,8$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H); EM (IEN): 278,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



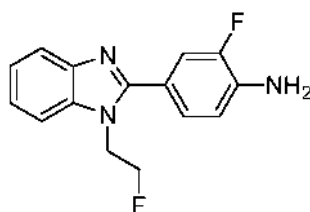
Se preparó **2,2,2-trifluoroacetato de 5-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina: T487** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,02 g. El producto se purificó mediante HPLC usando ACN (TFA al 0,05 %)/H₂O (TFA al 0,05 %). Se aisló **T487** en forma de un sólido de color blanco (0,018 g, 77 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,98 (ddd, $J = 9,2, 2,4, 0,4$ Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,63 (ddd, $J = 5,6, 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 9,2, 0,8$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,83 (s, 6 H), 4,84 (m, 1H), 4,79 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H); EM (IEN): 285,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



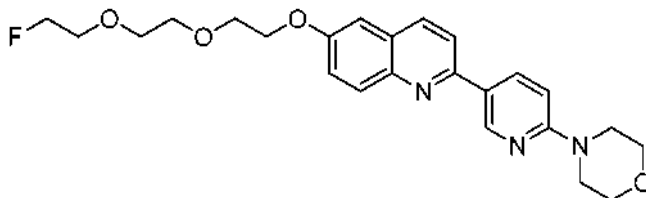
Se preparó **N,N-dimetil-4-(quinolin-6-iletinil)anilina: T517** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. Se aisló **T517** en forma de un sólido de color amarillo (0,1 g, 76 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,87 (dd, $J = 4,4, 2,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 9,2$ Hz, 2 H), 3,00 (s, 6 H); EM (IEN): 273,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



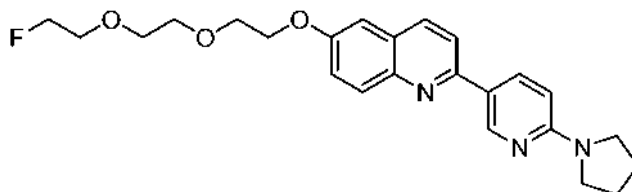
Se preparó **2-fluoro-4-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)anilina: T524** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. Se aisló **T524** en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,78 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 8,8, 8,4 Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H); EM (IEN): 274,1 (M+H⁺).

Preparación de



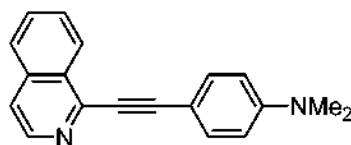
Se preparó **4-(5-(6-(2-(2-(2-fluoroetoxy)etoxy)etoxy)quinolin-2-il)piridin-2-il)morfolina: T539** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,037 g. Se aisló **T539** en forma de un sólido de color blanco (0,04 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,74-3,69 (m, 6H), 3,66-3,56 (m, 4H), 3,58-3,56 (m, 4H); EM (IEN): 442,1 (M+H⁺).

Preparación de



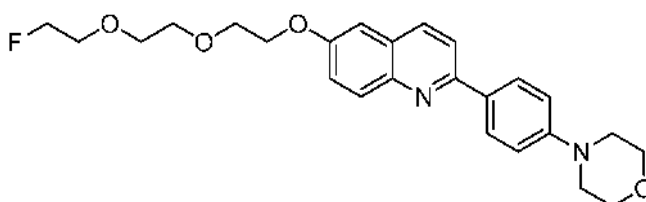
Se preparó **6-(2-(2-(2-fluoroetoxy)etoxy)etoxy)-2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)quinolina: T545** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,039 g. Se aisló **T545** en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,94 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,80-3,71 (m, 6H), 3,55-3,52 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 4H); EM (IEN): 426,1 (M+H⁺).

Preparación de



Se preparó **4-(isoquinolin-1-iletinil)-N,N-dimetilanilina: T547** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 0,064 g. Se aisló **T547** en forma de un sólido de color amarillo (0,1 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,622-7,56 (m, 3H), 6,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 6H); EM (IEN): 273,1 (M+H⁺).

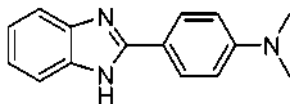
Preparación de



Se preparó **4-(4-(6-(2-(2-(2-fluoroetoxy)etoxy)etoxy)quinolin-2-il)fenil)morfolina: T549** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,033 g. Se aisló **T549** en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (dd, *J* = 9,6, 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H),

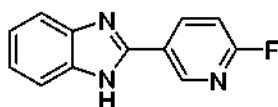
4,44 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,75-3,65 (m, 6H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H); EM (IEN): 441,1 ($M+H^+$).

Preparación de



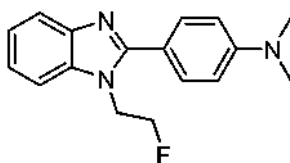
- 5 **T450:** Una mezcla de 1,2-fenilendiamina (80 mg, 0,740°mmol) y cloruro de 4-dimetilamino-benzoilo (80 mg, 0,436°mmol) en DMF (1,0 ml) se calentó a 200 °C durante 15 minutos en un microondas. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa y se neutralizó con NaHCO_3 para proporcionar **T450** (20 mg, 19,35 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03-8,01 (d, 2H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 2H), 3,06 (s, 6H); EM (IEN): 238,1 ($M+H^+$).

10 Preparación de



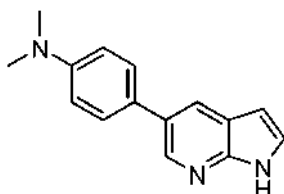
- 15 **T452** Una mezcla de 2-bromobencimidazol (0,05 g, 0,254°mmol), ácido 2-fluoropiridin-5-borónico (0,036 g, 0,254°mmol), carbonato de potasio (0,190 ml, 0,381°mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{DCM}$ (10,36 mg, 0,013°mmol) en DMF (1,0 ml) se calentó a 150 °C durante 15 min. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T452** (6 mg, 11,09 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 9,01 (s, 1H), 8,70-8,65 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H); EM (IEN): 214,0 ($M+H^+$).

Preparación de



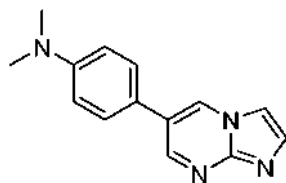
- 20 Se preparó **T497** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 20 mg de **T450**. Se aisló la sal de TFA de **T497** (6 mg, 25,1 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,96-7,93 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,76-4,74 (m, 1H), 3,04 (s, 6H); EM (IEN): 284,10 ($M+H^+$).

Preparación de



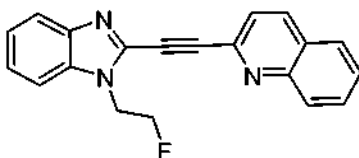
- 25 **T555:** A una solución de 5-bromo-7-azaindol (0,1 g, 0,508°mmol), ácido 4-dimetilaminofenil borónico (0,084 g, 0,508°mmol), yoduro de cobre(I) (9,67 mg, 0,051°mmol) y carbonato de potasio (0,508 ml, 1,015°mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió una solución de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,021 g, 0,025°mmol) en DCM (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min y después se enfrió a la temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T555** (0,010 g, 5,61 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,80 (s, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 8,22-8,21 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,51-7,50 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,51-6,50 (m, 1H), 2,97 (s, 6H); EM (IEN): 238,7 ($M+H^+$).
- 30

Preparación de



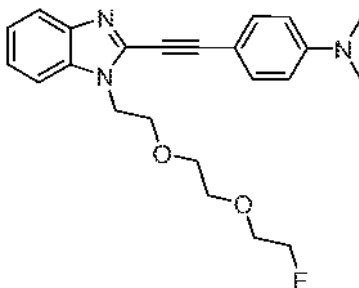
T558: A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]pirimidina (0,08 g, 0,404°mmol), ácido 4-dimetilaminofenilborónico (0,087 g, 0,525°mmol), yoduro de cobre(I) (7,69 mg, 0,040°mmol) y carbonato de potasio (0,404 ml, 0,808°mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió una solución de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,016 g, 0,020°mmol) en DCM (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó por microondas a 120 °C durante 30 min, se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T558** (0,008 g, 0,023°mmol, rendimiento del 5,62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (m, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 2,99 (s, 3H); EM (IEN): 239,1 (M+H⁺).

Preparación de



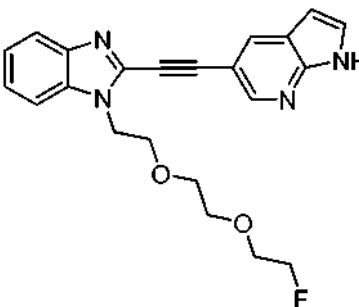
Se preparó **T496** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 50 mg. Se filtró y se purificó en HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T496** (0,02 g, 30,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52-8,50 (m, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,80 (m, 2H); EM (IEN): 316,1 (M+H⁺).

Preparación de



Se preparó **T508** usando el procedimiento general **D** a partir de **T481** y 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil. La reacción se realizó a una escala de 60 mg de **T481**. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T508** (5 mg, 5,51 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,83-7,77 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 4H), 6,79-6,77 (m, 2H), 4,66-4,63 (m, 2H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 3H), 3,48-3,44 (m, 3H), 3,05 (s, 6H); . EM (IEN): 396,20 (M+H⁺).

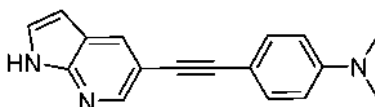
Preparación de



Se preparó **T527** usando el procedimiento general **B** a partir de 2-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol y 5-etinil-7-azaindol. La reacción se realizó a una escala de 105 mg de 2-bromo-1-(2-(2-(2-

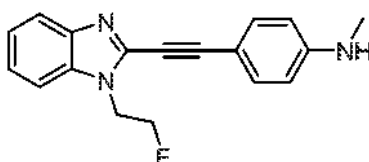
fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T527** (0,01 g, 6,24 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 10,14 (s, 1H), 8,59-8,58 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 6,61-6,59 (m, 1H), 4,69-4,67 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 3H), 3,49-3,44 (m, 3H); EM (IEN): 393,10 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Preparación de



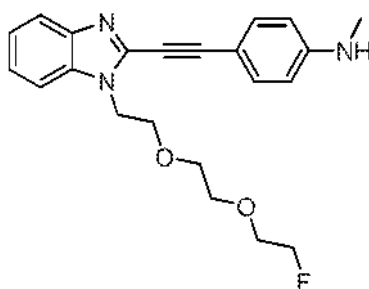
Se preparó **T528** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 63 mg. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T528** (0,005 g, 4,21 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 8,28 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 6,66-6,64 (m, 2H), 6,42-6,41 (m, 1H), 2,88 (s, 6H); EM (IEN): 261,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



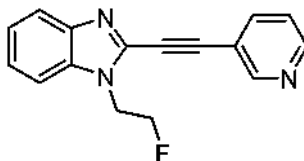
Se preparó **T534** usando el procedimiento general **B** a partir de 2-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol y metil-4-(etinil)fenilcarbamato de *terc*-butilo. La reacción se realizó a una escala de 53 mg de 2-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol. El producto en bruto se purificó mediante columna ISCO para proporcionar 4-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etinil)fenil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,03 g, 35,3 %). Se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml). A esta solución se le añadió una solución de ácido sulfúrico al 20 % (1,5 ml, 5,63°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con agua (2,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T534** en forma de sal de TFA (0,004 g, 12,88 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,81-7,79 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 4H), 6,66-6,64 (m, 2H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,83-4,478 (m, 2H), 4,74-4,73 (m, 1H), 2,82 (s, 3H); EM (IEN): 294,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



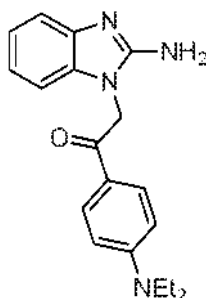
Se preparó **T541** usando el procedimiento general **B** a partir de 2-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol y metil-4-(etinil)fenilcarbamato de *terc*-butilo. La reacción se realizó a una escala de 72 mg de 2-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol. El producto en bruto se purificó mediante columna ISCO para proporcionar 4-((1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etinil)fenil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,02 g, 19,21 %). Después, se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml). A esta solución se le añadió ácido sulfúrico al 20 % (1,0 ml, 3,75°mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T541** (0,004 g, 19,44 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 4H), 6,66-6,64 (m, 2H), 4,63-4,60 (m, 2H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 3H), 3,48-3,45 (m, 3H), 2,82 (m, 3H). EM (IEN): 382,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



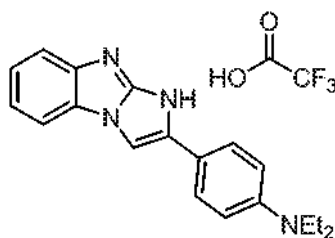
Se preparó **T551** usando el procedimiento general **B** a partir de 2-etinil-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol y 3-bromopiridina. La reacción se realizó a una escala de 40 mg de 2-etinil-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T551** (0,006 g, 7,44 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,92-8,91 (m, 1H), 8,70-8,69 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,82-4,80 (m, 2H), 4,76-4,73 (m, 1H); EM (IEN): 266,1 (M+H⁺).

Preparación de



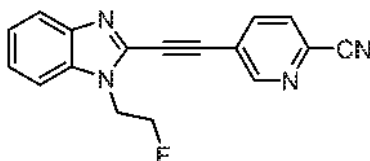
2-(2-Amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(diethylamino)fenil)etanona: Una solución de 2-aminobencimidazol (197 mg, 1,5°mmol) y 2-bromo-4'-(diethylamino)acetofenona (402 mg, 1,5°mmol) en MeOH (7 ml) se agitó a t.a. durante 18 horas. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío y se añadió NaHCO₃ (sat. ac., 30 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces). Los extractos de EtOAc combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hasta 5:95 (MeOH:DCM) para aislar 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(diethylamino)fenil)etanona (176 mg, 36 %) en forma de un sólido de color beige.

Preparación de



Trifluoroacetato de 4-(1H-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazol-2-il)-N,N-diethylanilina **T506**: Una solución de 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(diethylamino)fenil)etanona (50 mg, 0,155°mmol) se calentó a reflujo en AcOH (2 ml) durante varias horas. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en ACN y se purificó mediante HPLC semipreparativa para aislar **T506** (15 mg, 24 %) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,19 (t, 6H), 3,48 (c, 4H), 6,92 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 8,06 (s, 1H); EM (IEN): 305,1 (M+H⁺).

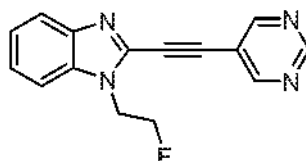
Preparación de



Se preparó **T552** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 40 mg. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T552** (0,006 g, 6,98 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,08-9,07 (m, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H),

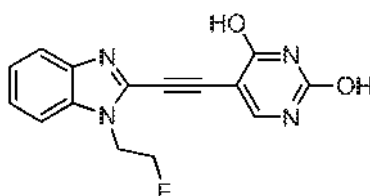
4,86 (m, 2H), 4,79-4,74 (m, 2H); EM (IEN): 291,0 (M+H⁺).

Preparación de



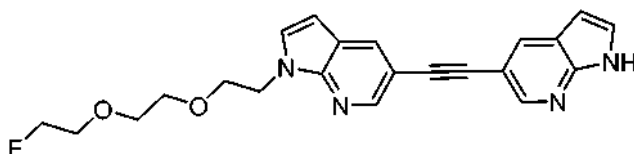
- 5 Se preparó **T553** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 40 mg. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T553** (0,006 g, 7,42 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,23 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,78-4,75 (m, 1H); EM (IEN): 267,1 (M+H⁺).

Preparación de



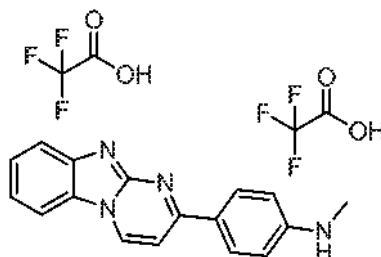
- 10 Se preparó **T554** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 40 mg. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de **T554** (0,006 g, 6,85 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,63-11,61 (m, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 2H), 4,84-4,83 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 3H); EM (IEN): 299,6 (M+H⁺).

Preparación de



- 15 Se preparó **T564** usando el procedimiento general **B** a partir de 5-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 5-etinil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo, seguido de una hidrólisis con NaOH. La reacción se realizó a una escala de 85 mg de 5-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Se aisló la sal de TFA de **T564** (0,007 g, 5,40 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 11,53 (s, 1H), 8,50-8,49 (m, 2H), 8,41-8,4 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 7,59-7,58 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 6,54-6,53 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 5H); EM (IEN): 393,5 (M+H⁺).

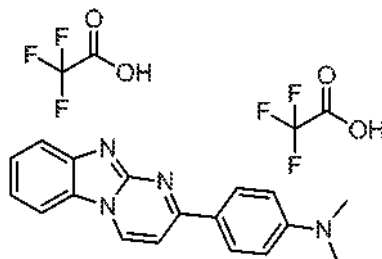
Preparación de



- 25 **Bistrifluoroacetato de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-metilanilina T522:** A una suspensión de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimin-2-il)-anilina (25 mg, 0,10°mmol) en MeOH (3 ml) a ta se le añadió paraformaldehído (110 mg, 3,7°mmol) seguido de NaCNBH₃ (40 mg, 0,63°mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 20 minutos. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (15 ml), se lavó con NaHCO₃ (15 ml, 2 veces) y salmuera (15 ml). La fase de EtOAc se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener un aceite que se purificó mediante HPLC semipreparativa. Se obtuvo bistrifluoroacetato de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilanilina (2,0 mg, 4 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN
- 30

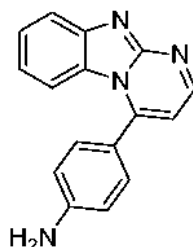
^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,17 (s, 6H), 6,91 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,34 (m, 2H), 9,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H). EM (IEN): 275,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



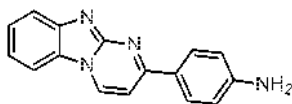
- 5 También se obtuvo **bistrifluoroacetato de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)N,N-dimetilanilina T521** a partir de la reacción precedente (1 mg, 2 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,92 (s, 3H), 6,75 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,24-8,30 (m, 3H), 9,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H). EM (IEN): 289,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



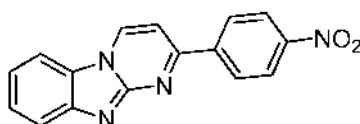
- 10 **4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina T520:** A una solución de 4-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (35 mg, 0,12 mmol) en $\text{MeOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1:3, 2 ml) se le añadió un gran exceso de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. La reacción se inactivó con NaHCO_3 (sat. ac.) y se extrajo con EtOAc . La fase de EtOAc se lavó con H_2O y después con salmuera. La fase de EtOAc se secó con MgSO_4 . El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa para proporcionar **T520** en forma de sal de TFA (3 mg, 7 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,81 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 9,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H). EM (IEN): 261,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 15

Preparación de



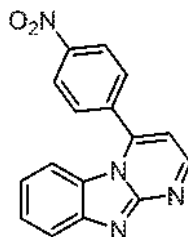
- 20 **4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina T518:** A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (58 mg, 0,20 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (361 mg, 1,6 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 horas y después las sustancias volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaOH 1 N y después H_2O . La fase de DCM se secó con MgSO_4 . El producto en bruto se purificó en cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 5 %/DCM) para proporcionar **T518** en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 67 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,94 (s, 2H), 6,70 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 9,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H). EM (IEN): 261,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 25 **Preparación de**



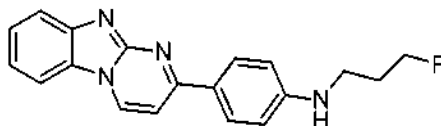
- 30 **2-(4-Nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina T511:** Una solución de (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (410 mg, 1,9 mmol) y 1H-benzo[d]imidazol-2-amina (248 mg, 1,9 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Las sustancias volátiles se retiraron mediante evaporación rotatoria y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO_3 acuoso. La mezcla se filtró para obtener 2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina pura (85 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,61 (m, 2H), 9,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H). EM (IEN): 291,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



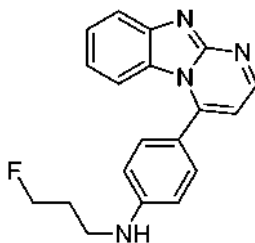
4-(4-Nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina T512: La fase de DCM de la reacción precedente se lavó con H₂O y se secó (MgSO₄). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 100 %) para proporcionar 4-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (120 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,65 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 8,91 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H). EM (IEN): 291,1 (M+H⁺).

Preparación de



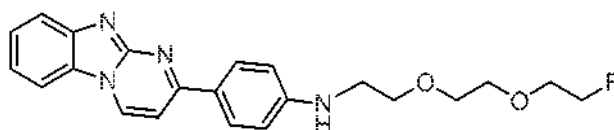
4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-(3-fluoropropil)anilina T542: A 3-fluoropropan-1-ol (4 mg, 0,05°mmol) en 0,5 ml de DCM se le añadió reactivo de Dess-Martin (42 mg, 0,1°mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se filtró directamente en una mezcla de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (4 mg, 0,015°mmol) y NaBH(OAc)₃ (43 mg, 0,2°mmol) con agitación. Después de que se agitara vigorosamente durante 5 min, la reacción se inactivó mediante la adición de NaOH 0,5 M (2 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml, 3 veces) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-(3-fluoropropil)anilina en forma de un sólido de color amarillo (2,7 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (m, 1H); EM (IEN): 321 (M+H⁺).

Preparación de



Se preparó **4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)-N-(3-fluoropropil)anilina T544** usando el procedimiento para 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-(3-fluoropropil)anilina a partir de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (10 mg, 0,038°mmol) y 3-fluoropropan-1-ol (8 mg, 0,1°mmol). El producto **T544** se obtuvo en forma de un sólido (7 mg, 33 %) de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,73 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,08 (m, 1H); EM (IEN): 321 (M+H⁺).

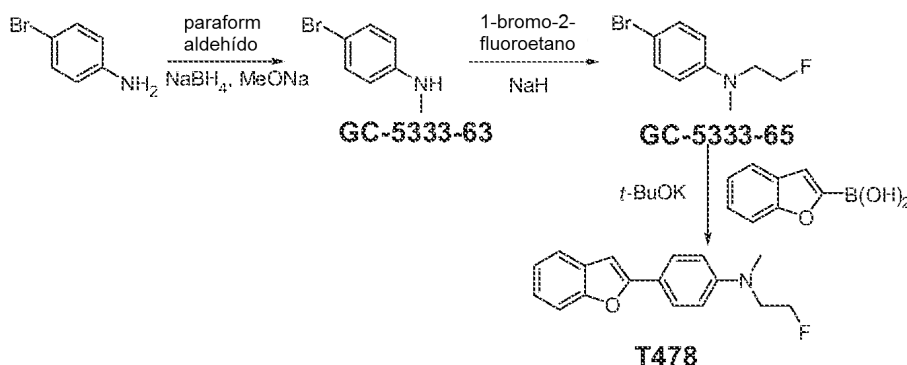
Preparación de



4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-anilina T557: Se preparó 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)anilina usando el procedimiento para 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-(3-fluoropropil)anilina a partir de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (10 mg, 0,038°mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etilo (23 mg, 0,075°mmol). El

producto **T557** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,2 mg, 5,1 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,71 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,69-3,65 (m, H), 3,47-3,43 (m, H); EM (IEN): 395 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Preparación de



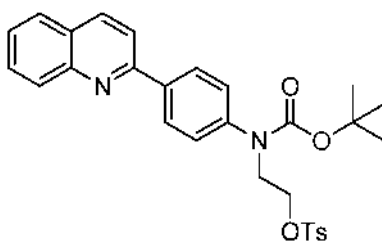
Síntesis de **GC-5333-63**: Se disolvió 4-bromoanilina (10 g, 58 $^\circ$ mmol) en MeOH (20 ml). A la mezcla de reacción se le añadió paraformaldehído (5,18 ml, 174 $^\circ$ mmol) y solución de metóxido de sodio al 25 % (48,3 ml, 291 $^\circ$ mmol). La mezcla se calentó a 65 $^\circ\text{C}$ durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (6,17 ml, 174 $^\circ$ mmol) a la mezcla de reacción en porciones. La mezcla de reacción se calentó durante otras 2 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en columna de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 10 %/DCM) para proporcionar **GC-5333-63** (7,5 g, 69 %). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27-7,25 (m, 2H), 6,50-6,48 (m, 2H), 3,80 (a, 1H), 2,81 (s, 3H); EM (IEN): 186,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Se preparó **GC-5333-65** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 4 g. Se eluyó **GC-5333-65** en una mezcla de EtOAc al 20 %:hexanos en una elución en gradiente en un sistema de purificación Biotage (500 mg, 10 %) en forma de un aceite incoloro. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,29 (m, 2H), 6,59-5,58 (m, 2H), 4,59 (dt, $J = 47,2$, 5,2 Hz, 2H), 3,62 (dt, $J = 24,8$, 5,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H); EM (IEN): 232,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Se preparó **T478** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 30 mg. Se aisló **T78** en forma de un sólido (8 mg, 23 %). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75-7,72 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 3H), 4,63 (dt, $J = 47,2$, 5,2 Hz, 2H), 3,70 (dt, $J = 24,8$, 5,2 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H); EM (IEN): 270,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

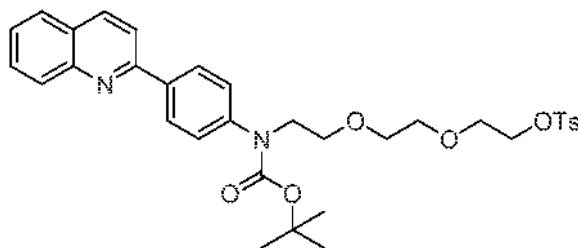
3. PREPARACIÓN DE PRECURSORES DE RADIOMARCAJE:

Preparación de



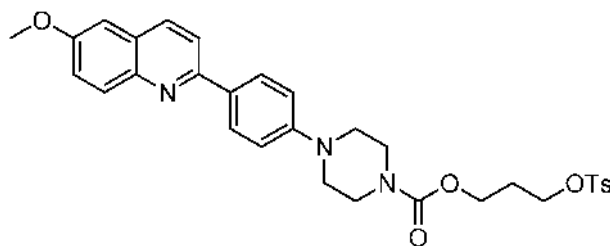
Se preparó **2-((tert-butoxycarbonyl)(4-(quinolin-2-yl)fenil)amino)etil-4-metil-benceno-sulfonato T411P** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 0,187 g. Se aisló **T411P** en forma de un aceite (0,014 g, 6 %); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28-8,19 (m, 2H), 8,09 (dt, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,54 (ddd, $J = 8,0$, 6,8, 0,8 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 4,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); EM (IEN): 519,1 [$\text{M}+\text{H}^+$], 541,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Preparación de



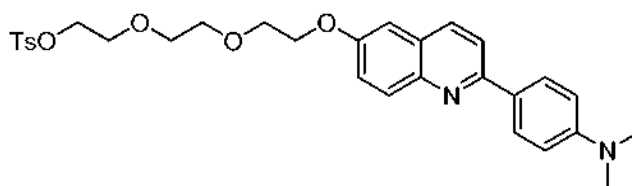
Se preparó **2,2-dimetil-4-oxo-5-(4-(quinolin-2-il)fenil)3,8,11-trioxaazatridecan-13il-4-metilbencenosulfonato T442P** usando el procedimiento general D. [00303] La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. Se aisló **T442P** en forma de un aceite de color amarillo claro (0,028 g, 46 %); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (dt, $J = 8,0$, 2,0 Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,64-3,59 (m, 4H), 3,52 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); EM (IEN): 607,2 $\text{M}+\text{H}^+$.

Preparación de



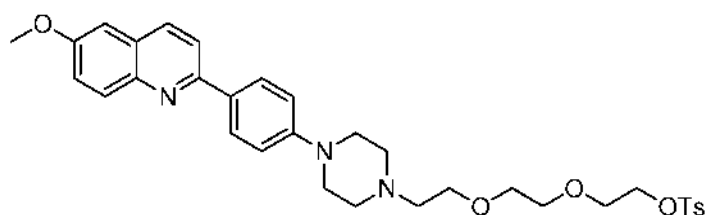
Se preparó **3-(tosiloxi)propil-4-(4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato T498P** usando el procedimiento experimental general E para la N-alquilación usando Cs_2CO_3 como base (procedimiento E). La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. El producto eluyó en una mezcla de EtOAc al 20 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aisló **T498P** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,010 g, 18 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (t a, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,79 (dt, $J = 8,4$ y 1,6 Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,00 (dt, $J = 8,8$ y 1,6 Hz, 2H), 4,14 (c, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (s a, 4H), 3,22 (s a, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,01 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H); CL-EM (IEN): $(\text{M}+\text{H}^+)$.

Preparación de



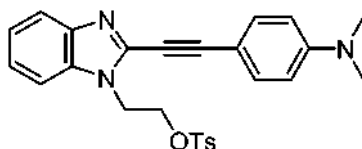
Se preparó **2-(2-(2-((2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-il)oxi)etoxi)etoxi)etil-4-metilbencenosulfonato T510P** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,050 g. Se aisló **T510P** en forma de un sólido de color amarillo (0,030 g, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (dt, $J = 8,0$, 2,0 Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,77 (dt, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 9,2$, 2,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,4$, 0,4 Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,81 (dt, $J = 8,8$, 2,0 Hz), 4,21 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,70-3,66 (m, 3H), 3,63-3,60 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,39 (s, 6H); EM (IEN): 551,2 $(\text{M}+\text{H}^+)$, 324 $(\text{M}+\text{Na}^+)$.

Preparación de



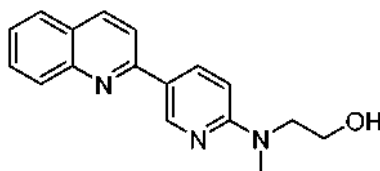
Se preparó **2-(4-(4-(2-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil)piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil-metilbencenosulfonato T530P** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. Se aisló **T530P** en forma de un aceite de color blanquecino (0,046 g, 24 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (dt, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,61-3,52 (m, 6H), 3,25 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,64-2,60 (m, 6H); EM (IEN): 606,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



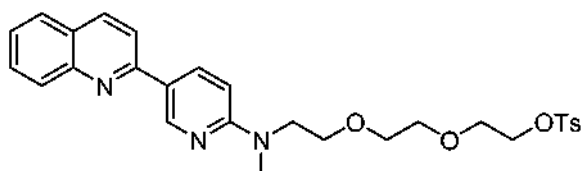
Se preparó **2-(2-((4-(mimetilamino)fenil)etinil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil-4-metilbencenosulfonato: T482P** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 140 mg de **T481**. Se aisló **T482P** en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 55 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,25-7,27 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (m, 2H), 4,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,33 (s, 3H); EM (IEN): 460 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



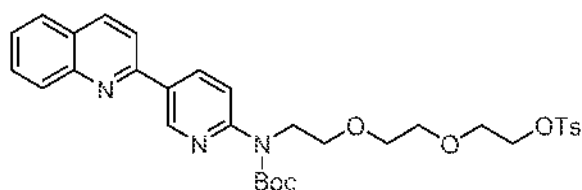
Se preparó **2-(metil(5-(quinolin-2-il)piridin-2-il)amino)etanol: T491** usando el procedimiento general **M**. La reacción se realizó a una escala de 110 mg de **T455**. Se aisló **T491** en forma de un sólido de color amarillo claro (120 mg, 88 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,92 (s a, 1H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H); EM (IEN): 280 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



Se preparó **4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-(metil(5-(quinolin-2-il)piridin-2-il)amino)etoxi)etoxi)etilo: T502P** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 94 mg de **T491**. Se aisló **T502P** en forma de un aceite de color amarillo claro (86 mg, 49 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,92 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,66-3,72 (m, 4H), 3,57 (t, J = 1,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); EM (IEN): 522 ($\text{M}+\text{H}^+$).

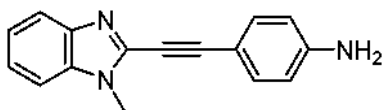
Preparación de



Se preparó **4-metilbencenosulfonato de 2,2-dimetil-4-oxo-5-(5-(quinolin-2-il)piridin-2-il)-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-ilo: T525P** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 67,0 mg de **T503**. Se aisló **T525P** en forma de un aceite incoloro (80,5 mg, 65 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 (dd, J = 2,8, 0,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71-7,86 (m, 6H), 7,54 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,53 (m, 2H),

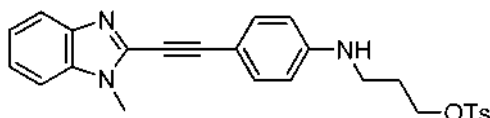
3,49 (m, 2H), 2,40 (s, 3H); EM (IEN): 608 (M+H⁺).

Preparación de



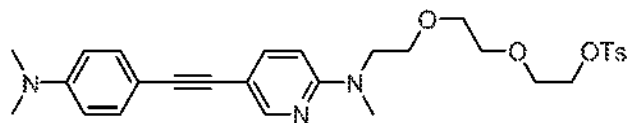
- 5 Se preparó **4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)anilina: Intermedio CL-5311-144 para T540P** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 277 mg de T464. Se aisló **CL-5311-144** en forma de un sólido de color amarillo claro (140 mg, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,58 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,09-7,38 (m, 4H), 6,66 (m, 2H), 3,91 (s, 3H); EM (IEN): 248 (M+H⁺).

Preparación de



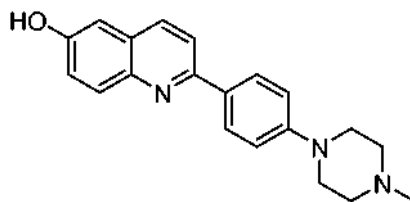
- 10 Se preparó **4-metilbencenosulfonato de 3-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)fenilamino)propilo: T540P** usando el procedimiento general Q. La reacción se realizó a una escala de 80,0 mg de **CL-5311-144**. Se aisló **T540P** en forma de un sólido de color amarillo claro (83,0 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,77 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 5H), 6,53 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,95 (m, 2H); EM (IEN): 460 (M+H⁺).

Preparación de



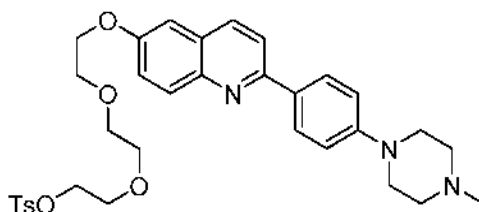
- 20 Se preparó **4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-((5-(4-(dimetilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)(metil)amino)etoxi)etilo: T546P** usando el procedimiento general D. La reacción se realizó a una escala de 35 mg de **T526**. Se aisló **T546P** en forma de una goma incolora (30,2 mg, 47 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,61-3,64 (m, 4H), 3,52-3,53 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,42 (s, 3H); EM (IEN): 538 (M+H⁺).

Preparación de



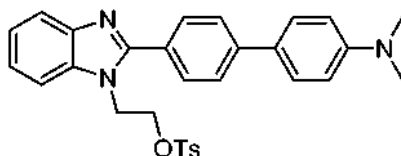
- 25 Se preparó **2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinolin-6-ol: Intermedio CL-5311-146 para T550P** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 208 mg de 2-cloroquinolin-6-ol. Se aisló **CL-5311-146** en forma de un sólido de color gris (214 mg, 58 %). RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 3,22 (a, 4H), 2,45 (s a, 4H), 2,22 (s, 3H); EM (IEN): 320 (M+H⁺).

Preparación de



5

Preparación de



10

Preparación de

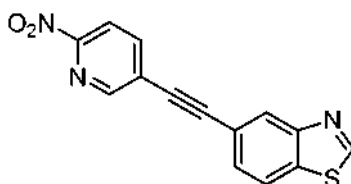


Se preparó **2-cloroquinolin-6-ol: DHK-6-71** usando el procedimiento general **G**. La reacción se realizó a una escala de 2 g. Se aisló **DHK-6-71** en forma de un sólido de color amarillo (1,72 g, 93 %). EM (IEN): 180,0 (M+H⁺).

20

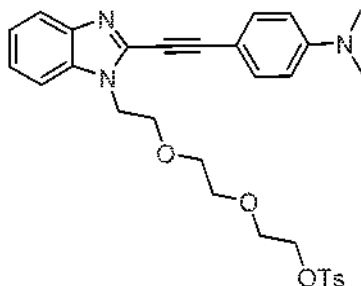
25

Preparación de



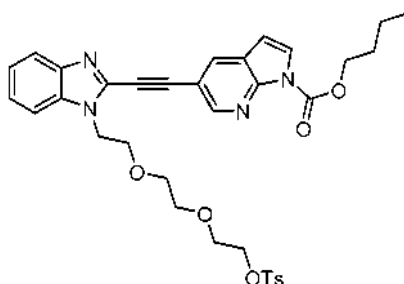
30

Preparación de



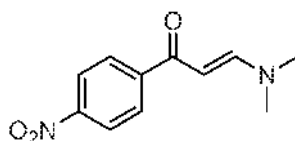
Se preparó **T508P** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 0,2 g. Se aisló **T508P** en forma de un sólido (0,18 g, 42,9 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 7,74-7,72 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 3H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,77-6,75 (m, 2H), 4,52-4,49 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 6H), 3,01 (s, 6H), 2,42 (s, 3H); EM (IEN): 548,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



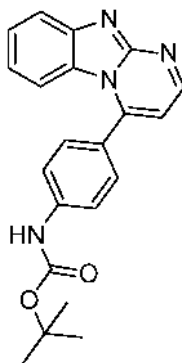
Se preparó **T527P** usando el procedimiento general **D** a partir de 5-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de butilo y bis(4-metilbencenosulfonato) de 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diilo). La reacción se realizó a una escala de 0,21 g de 5-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de butilo. Se aisló **T527P** en forma de un aceite incoloro (0,07 g, 18,53 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 8,69 (m, 1H), 8,27-8,26 (m, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 6,71-6,70 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,02-1,00 (m, 3H); EM (IEN): 645,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



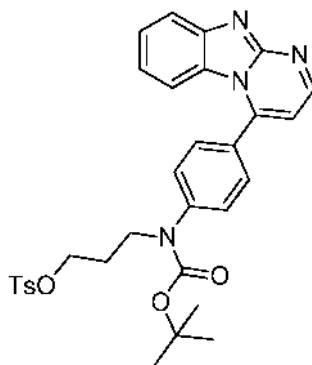
(E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona: Una solución de 1-(4-nitrofenil)etanona (2,2 g, 13 $^{\circ}$ mmol) y dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (25 ml) se calentó a 120 $^{\circ}\text{C}$ en un tubo sellado durante la noche. Las sustancias volátiles se retiraron. El residuo se disolvió en DCM y se lavó dos veces con H_2O . La fase de DCM se secó con MgSO_4 . El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 100 %) para aislar (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (2,2 g,) en forma de un sólido de color amarillo, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,99 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 5,70 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,26 (m, 2H). EM (IEN): 221 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



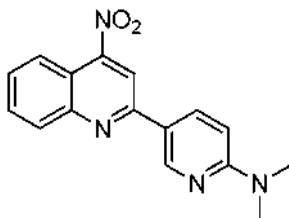
5 (4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo: Una solución de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina (350 mg, 1,3°mmol) en dicarbonato de di-*terc*-butilo (4 ml) se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 100 %) para proporcionar 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (249 mg, 53 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,59 (s, 9H), 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 3H), 8,11 (m, 1H), 8,88 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H). EM (IEN): 361 (M+H⁺).

10 Preparación de



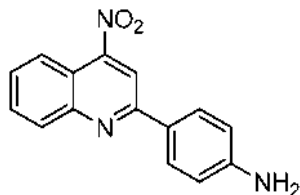
15 4-Metilbencenosulfonato de 3-((4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)(*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo T544P El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general D a partir de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina y bis(4-metilbencenosulfonato) de propano-1,3-diilo. Se aisló T554P en forma de un sólido (130 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,51 (s, 9H), 2,09 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,87-3,90 (m, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,52-7,65 (m, 5H), 7,77-7,79 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H). EM (IEN): 573,1 (M+H⁺).

Preparación de



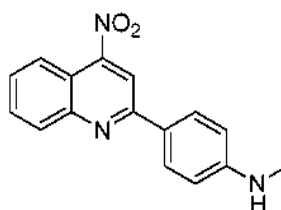
20 Se preparó *N,N*-dimetil-5-(4-nitroquinolin-2-il)piridin-2-amina T480P usando el procedimiento general A a partir de 2-bromo-4-nitroquinolina (50 mg, 0,2°mmol) y ácido (6-(dimetilamino)piridin-3-il)borónico (34 mg, 0,2°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,36-8,34 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,21 (s, 6H); EM (IEN): 295 (M+H⁺).

Preparación de



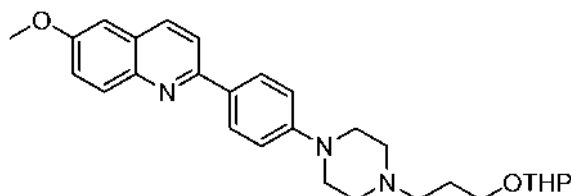
- 5 Se preparó **4-(4-nitroquinolin-2-il)anilina T492P** usando el procedimiento general A a partir de 2-Bromo-4-nitroquinolina (50 mg, 0,2°mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (44 mg, 0,2°mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color marrón oscuro (31 mg, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,99 (s a, 2H); EM (IEN): 266 (M+H⁺).

Preparación de



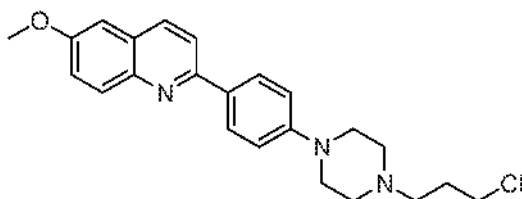
- 10 Se preparó **N-Metil-4-(4-nitroquinolin-2-il)anilina T466P** usando el procedimiento general A a partir de 2-bromo-4-nitroquinolina (50 mg, 0,2°mmol) y N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (46 mg, 0,2°mmol). El producto **T466P** se obtuvo en forma de un sólido de color marrón (37 mg, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 2,93 (s, 3H); EM (IEN): 280 (M+H⁺).

15 Preparación de



- 20 Se preparó **6-metoxi-2-(4-(4-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-fenil)quinolina AS-5332-79** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. Se aisló **AS-5332-79** en forma de un sólido de color blanquecino (0,025 g, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (dt, J = 8,8, 2,8 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,30 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,53-2,49 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 4H); EM (IEN): 462,4 (M+H⁺).

Preparación de



- 25 Se preparó **2-(4-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)-fenil)-6-metoxiquinolina AS-5332-94, T499P (Cl)** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,025 g. Se aisló **T-99P (Cl)** en forma de un sólido de color blanquecino (0,010 g, 32 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,6-7,99 (m, 4H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99 (m, 2H); EM (IEN): 396,1 (M+H⁺).
- 30

4. PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA LA RADIOQUÍMICA

Descripción del procedimiento de fabricación de radiomarcaje y controles del procedimiento

Procedimiento general para la producción del ion fluoruro [F-18]

Radiomarcaje de 18F:

Se hizo pasar ion fluoruro[F-18] acuoso producido en la cámara objetivo ("target") del ciclotrón, a través de un cartucho de resina de intercambio aniónico. El H₂O[O-18] pasó fácilmente a través de la resina de intercambio aniónico, mientras que el fluoruro[F-18] quedó retenido. El fluoruro[F-18] se eluyó de la columna usando una solución de carbonato de potasio (3 mg) en agua (0,4 ml) y se recogió en un vaso de reacción. Se añadió Kryptofix® 222 (20 mg) disuelto en acetonitrilo (1 ml) a la mezcla de fluoruro[F-18] acuoso en el vaso de reacción. El Kryptofix secuestró los iones de potasio impidiendo la formación de pares iónicos K⁺/F⁻ fuertes. Esto aumentó la reactividad química de los iones fluoruro[F-18]. La mezcla se secó mediante calentamiento entre 70 a 115 °C en una corriente de gas inerte y/o a presión reducida (25 kPa) y podían añadirse alícuotas adicionales de acetonitrilo para asegurar que la mezcla de fluoruro estuviera completamente seca. Esta etapa de evaporación retiró el agua y convirtió el [F-18] en una forma anhidra, que era mucho más reactiva que el fluoruro[F-18] acuoso.

Se produjo fluor-18 [F-18] mediante bombardeo de protones del isótopo estable, oxígeno-18 (O-18) en agua. Para el bombardeo, la forma química del O-18 enriquecido fue H₂O[O-18]. El fluor[F-18] producido fue el ion fluoruro[F-18] acuoso. El agua objetivo se cargó en una cámara objetivo ("target") de aproximadamente 1-2 ml y se presurizó a aproximadamente 2,41 MPa. El cuerpo de la cámara objetivo ("target") de tantalio estaba equipado con una hoja de metal duradero de alta resistencia. La lámina era una aleación denominada "Havar®". Los componentes principales del Havar® son cobalto, níquel, cromo y hierro. Esta ventana de lámina Havar® delgada permitía la entrada de los protones, sin embargo, era lo suficientemente resistente para soportar la presión del agua y la irradiación de protones. La instalación utilizaba dos ciclotrones Siemens RDS-111 Eclipse, que producían protones de 11 MeV con una corriente de haz de 40-60 microamperios. Ambas cámaras objetivo ("targets") estaban fabricadas de metal tantalio y se utilizaban exclusivamente para la producción de F-18. Después del bombardeo de protones, el H₂O[O-18] que contenía el ion fluoruro[F-18] se transfirió a un recinto blindado ("celda caliente"). Después, el fluoruro[F-18] acuoso se separó del H₂O[O-18].

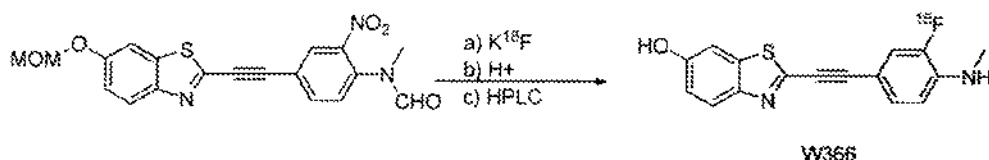
Extracción del fluoruro[F-18] y conversión en la forma anhidra

Se hizo pasar el ion fluoruro[F-18] acuoso producido en la cámara objetivo ("target") del ciclotrón, como se ha descrito en la sección anterior, a través de un cartucho de resina de intercambio aniónico. El H₂O[O-18] pasó fácilmente a través de la resina de intercambio aniónico, mientras que el fluoruro[F-18] quedó retenido. El fluoruro[F-18] se eluyó de la columna usando una solución de carbonato de potasio (3 mg) en agua (0,4 ml) y se recogió en un vaso de reacción. Se añadió Kryptofix® 222 (20 mg) disuelto en acetonitrilo (1 ml) a la mezcla de fluoruro[F-18] acuoso en el vaso de reacción. El Kryptofix secuestró los iones de potasio impidiendo la formación de pares iónicos K⁺/F⁻ fuertes. Esto aumentó la reactividad química de los iones fluoruro[F-18].

La mezcla se secó mediante calentamiento entre 70-115 °C en una corriente de gas inerte y/o a presión reducida (25 kPa) y podían añadirse alícuotas adicionales de acetonitrilo para asegurar la mezcla de fluoruro estuviera completamente seca. Esta etapa de evaporación retiró el agua y convirtió el [F-18] en una forma anhidra, que era mucho más reactiva que el fluoruro[F-18] acuoso.

Reacción del fluoruro[F-18] anhidro con el precursor de W366

Una solución del precursor de nitro, (1 a 20 mg), disuelto en DMSO anhidro (0,5-2,5 ml) se añadió al vaso de reacción que contenía el fluoruro[F-18] anhidro. El vaso se calentó a aproximadamente 150 ± 10 °C durante 15 ± 5 minutos para inducir el desplazamiento del grupo saliente nitro aromático por el fluoruro[F-18] como se ilustra en el esquema a continuación. Después, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 N (1 ml) y se calentó a reflujo a 105 °C durante 10 min.



Purificación por HPLC de W366[F-18]

La mezcla de reacción que contenía W366[F-18] en bruto se enfrió y se pasó primero a través de un cartucho de Al₂O₃, seguido de una mezcla de MeCN (1 ± 0,5 ml) y H₂O (2 ± 1,0 ml). Después, la solución final se transfirió al bucle de muestras de HPLC y se purificó a través de una separación cromatográfica usando una columna de HPLC semipreparativa (ya sea ACE C18 Pyramid, 7 µ, 250 × 10°mm, Phenomenex Luna, C18, 5 µ, 10 × 250°mm o Phenomenex Synergi Hydro-RP C18, 250 × 10°mm, usando un sistema de gradiente, hasta 5,5 ml/min, sin embargo pueden usarse caudales menores si existe una alta contrapresión, o el sistema puede comenzar con un caudal

menor y después aumentar al caudal máximo). La primera columna usó un gradiente lineal que comenzó con MeCN al 5 % (ácido fórmico al 0,1 %):H₂O al 95 % (ácido fórmico al 0,1 %) que contenía ácido ascórbico 100 mg/l y hasta una mezcla 95:5 de los disolventes a los 30 minutos. El efluente de la columna se controló usando UV (220, 254 o 280 nm) y detectores radiométricos conectados en serie. El W366[F-18] purificado se recogió de la columna a la ventana de tiempo de retención determinada para el patrón de referencia de W366 que coincidió con el momento en el que los detectores radiométricos comenzaron a mostrar el máximo principal. Después que eluyera el producto, se recogió, se cargó en el bucle de carga del HPLC y se purificó de nuevo. (Ya ACE C18 Pyramid, 7 μ , 250 $\times$ 10³ mm, Phenomenex Luna, C18, 5 μ , 10 $\times$ 250³ mm o Phenomenex Synergi Hydro-RP C18, 250 $\times$ 10³ mm, usando un sistema de sistema de disolvente isocrático adecuado para purificar W366, tal como MeCN al 40 %:agua con ácido fórmico al 0,1 % y ácido ascórbico 100 mg/l, hasta 5,5 ml/min, sin embargo pueden usarse caudales menores si existe una alta contrapresión, o el sistema puede comenzar con un caudal menor y después aumentar al caudal máximo).

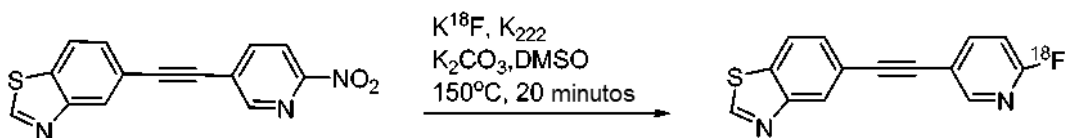
Formulación, filtración estéril y llenado aséptico de W366[F-18] purificado

La fracción W366[F-18] purificada eluida de la segunda columna de purificación por HPLC, se diluyó con agua (40-100 ml) que contenía 5 $\pm$ 5 mg/ml de ácido ascórbico y se capturó sobre un cartucho SepPak C 18. El cartucho SepPak C 18 se lavó con agua (10 ml) que contenía ácido ascórbico 5 $\pm$ 5 mg/ml, seguido de la elución del producto con 0,5-0,9 ml de EtOH. Después, la muestra se diluyó con agua estéril (4,5-9,0 ml de agua) que contenía 25 $\pm$ 25 mg/ml de ácido ascórbico proporcionando una formulación final de W366[F-18] en un máximo de EtOH al 10 %:agua. Después, la solución se procesó a través de un filtro estéril de 0,45 μ m en el vial de recogida precargado.

Datos Biológicos

Los compuestos desvelados compiten favorablemente por la unión contra 18F-PiB, como se muestra a continuación. Brevemente, se incubaron cortes de cerebro humano de 5 micrómetros de espesor de regiones del cerebro que llevan una gran carga de placa amiloide y fibrillas con aproximadamente 20 uCi de un indicador radiomarcado en DMSO:EtOH:PBS 2,5 %:2,5 %:95 % en presencia de bloqueante (concentración total 2,5 y 0,25 μ M) o en ausencia de bloqueante (control). Los cortes se incubaron a ta durante 90 min. Después, los cortes se lavaron rápidamente en PBS, seguido de EtOH al 70 %:PBS durante 2 min, después EtOH al 30 %:PBS durante 2 min y después se lavaron rápidamente con PBS. Los cortes se secaron durante 30 min y después se expusieron sobre una película autorradiográfica durante 20 min. Después, los cortes de cerebro se retiraron del portaobjetos y la radiactividad se contó en un contador gamma. Los recuentos se normalizaron y el bloqueo en porcentaje se determinó con el fin de determinar los valores de CI₅₀. Cuanto menor era el número, los compuestos desplazaron el indicador más eficazmente.

Reacción del fluoruro[F-18] anhidro con precursor de T114



Se preparó fluoruro[F-18] usando K₂CO₃ y Kryptofix-2.2.2 de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente. Una solución de T114P (10 mg) disuelta en DMSO anhidro (1,0 ml) se añadió al vaso de reacción que contenía el fluoruro[F-18] anhidro. El vaso se calentó a aproximadamente a 150 °C durante 20 minutos. La reacción se cargó en un vial que contenía agua (4 ml) y la solución resultante después se transfirió al bucle de muestras de HPLC (5 ml) y se purificó a través de separación cromatográfica usando una columna de HPLC semipreparativa (Phenomenex Gemini C18, 250 $\times$ 10³ mm). Esta columna usó un caudal de 5 ml/min y un sistema de disolvente isocrático de MeCN al 40 %:H₂O al 60 % que contenía 0,85 ml de HCl 12 N por 1000 ml de agua. El efluente de la columna se controló mediante UV (254 nm) y detectores radiométricos conectados en serie. El T114[F-18] purificado se recogió de la columna a la ventana de tiempo de retención determinada para el patrón de referencia de T114 que coincidió con el momento en el que los detectores radiométricos comenzaron a mostrar el máximo principal. El tiempo de retención del T114[F-18] en este sistema es de aproximadamente 39 minutos.

Formulación de T114[F-18] purificado

La fracción de T114[F-18] purificada eluida de la columna de purificación por HPLC se diluyó con agua (50 ml) y se filtró a través de un cartucho SepPak C18. El cartucho SepPak C18 se lavó con agua (10 ml) seguida de la elución del producto con 0,5 ml de alcohol etílico. Después, la muestra se diluyó con 4,5 ml de agua para proporcionar una formulación final de T114[F-18] en un máximo de alcohol etílico al 10 % en agua.

Procedimiento general para el marcaje con [F-18] de tosilatos alifáticos

Se preparó fluoruro[F-18] usando K₂CO₃ y Kryptofix-2.2.2 de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente. Después de que se enfriara, se añadió una solución del precursor de tosilato (5 mg a 20 mg) en

DMSO anhidro o MeCN (1 ml) al residuo de ion fluoruro[F-18] reactivo "seco" en el vaso de reacción del módulo de síntesis Explora RN y la reacción se calentó (80 °C a 110 °C) durante 10 a 15 minutos. La reacción se enfrió a 70 °C.

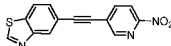
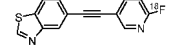
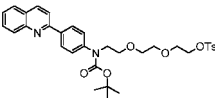
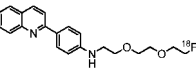
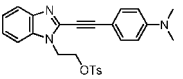
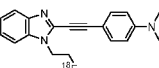
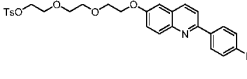
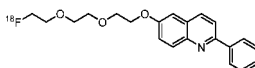
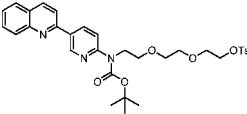
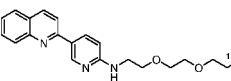
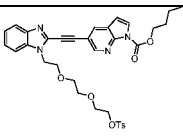
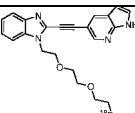
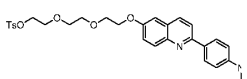
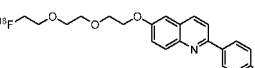
- 5 Si el precursor contenía un grupo protector lábil al ácido, se añadió HCl 1 N (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C. Después de 5 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOAc 2 M (0,5 ml). La mezcla resultante se añadió a un vial separado que contenía agua (1,5 ml) y se cargó al bucle de muestras de HPLC para iniciar la purificación.

Si el precursor contenía un grupo protector lábil a las bases, se añadió MeOH:NaOH 1 N 1:1 (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C. Después de 5 minutos, la reacción se añadió a un vial separado que contenía agua (2 ml) y se cargó al bucle de muestras de HPLC para iniciar la purificación.

- 10 Si el precursor no contenía grupos protectores, la mezcla de reacción resultante se añadió a un vial separado que contenía agua (3 ml) y se cargó al bucle de muestras de HPLC para iniciar la purificación.

- 15 La purificación se realizó mediante HPLC semipreparativa (Phenomenex Gemini C18, 250 × 10 mm, caudal 5 ml/min). La elución del producto final se inició con MeCN al 5 % (TFA al 0,05 %) en H₂O (TFA al 0,05 %) hasta que se alcanzó la concentración final de MeCN (TFA al 0,05 %) en 15 a 20 minutos. Una vez que se alcanzó la concentración final del MeCN (0,05 % TFA) se dejó que la elución se desarrollara de forma isocrática hasta que se recogió el producto [F-18]. Una vez recogido, se siguió la formulación final descrita anteriormente.

Tabla 4: Resultados de radiomarcaje de tosilatos alifáticos

N.º de Compuest o	Precursor	Producto [F-18]	Rendimiento (mCi)	Pureza radioquímica	Condiciones de HPLC
T114			48	> 98 %	como se ha descrito anteriormente
T442			40	> 98 %	Conc final: MeCN al 25 % (TFA al 0,05 %) en agua (TFA al 0,05 %)
T482			28	> 98 %	Conc final: MeCN al 30 % (TFA al 0,05 %) en agua (TFA al 0,05 %)
T510			30	> 98 %	Conc final: MeCN al 30 % (TFA al 0,05 %) en agua (TFA al 0,05 %)
T525			258	> 98 %	Conc final: MeCN al 20 % (TFA al 0,05 %) en agua (TFA al 0,05 %)
T527			15	> 98 %	Conc final: MeCN al 25 % en agua (HCl al 0,08 %)
T549			78	> 98 %	Conc final: MeCN al 25 % (TFA al 0,05 %) en agua (TFA al 0,05 %)

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DESVELADOS:

20 Procedimiento experimental general A: acoplamiento de Suzuki

A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se le puso haluro de arilo/heterocíclico (1 equiv.), ácido borónico o éster de boronato (1,1 equiv.), K₂CO₃ (3 equiv.), P[PPh₃]₄ (0,05 equiv.) y DMF (30 vol).

La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Initiator (250 W) a 100 °C durante 30 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc o DCM:EtOAc o DCM:MeOH como eluyente para proporcionar el biarilo.

Procedimiento experimental general B: acoplamiento de Sonogashira

- 5 A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se le puso haluro de arilo/heterocíclico (1 equiv.), acetileno (1,1-1,5 equiv.), CuI (0,05 equiv.), $P[Ph_3]_4$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,01-0,05 equiv.), DIPEA (3 equiv.) y ACN (30 vol). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Initiator (250 W) a 120 °C durante 30 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc o DCM:EtOAc o DCM:MeOH como eluyente para proporcionar el acetileno disustituido.

Procedimiento experimental general C: alquilación de fenoles

- 15 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un septo de goma y una entrada de argón que contenía DMF (10 vol) se le puso fenol (1 equiv.). A esta solución se le añadió agente de alquilación (1,1 equiv.), Cs_2CO_3 (3 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 1-3 h. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc o DCM:EtOAc o DCM:MeOH como eluyente para proporcionar el producto alquilado.

Procedimiento experimental general D: N-alquilación usando NaH

- 20 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un septo de goma y una entrada de argón que contenía DMF (10 vol) se le puso amina (1 equiv.). A esta solución se le añadió NaH (1,5-6 equiv.), agente alquilante (1,1-2 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1-15 h. Después, la reacción se vertió en agua (50 vol) y se extrajo en EtOAc (40 vol, 4 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (40 vol, 3 veces), salmuera (50 vol), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc o DCM:EtOAc o DCM:MeOH como eluyente para proporcionar el producto N-alquilado.

Procedimiento experimental general E: N-alquilación usando Cs_2CO_3

- 30 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética que contenía DMF (10 vol) se le puso amina (1 equiv.). A esta solución se le añadió agente alquilante (1,1-2 equiv.), Cs_2CO_3 (2-3 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 1-15 h. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 vol). Si el producto es un sólido, se filtra, se lava con agua y se seca.

Si el producto es hidrosoluble se extrae en EtOAc (40 vol, 4 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (40 vol, 3 veces), salmuera (50 vol), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc o DCM:EtOAc o DCM:MeOH como eluyente para proporcionar el producto N-alquilado.

Procedimiento experimental general F: tosilación de alcoholes

- 40 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética que contenía DCM (17 vol) se le puso alcohol (1 equiv.) enfriado a 0 °C. A esta solución se le añadió Ts_2O (1.5 equiv.), Et_3N (3 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la reacción se completara, el DCM se retiró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc como eluyente para proporcionar el tosilato final.

Procedimiento experimental general G: desmetilación de aril metil éter

- 45 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un septo de goma y entrada de argón que contiene DCM (5 vol) se le puso metil éter (1 equiv.) enfriada a 0 °C. A esta solución se añadió BBr_3 (5 equiv.) lentamente y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Después de que la reacción se completara, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ solución (50 vol) y se extrajo en DCM (4 x 10 vol). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3 x 10 vol), se secó (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el fenolH:

Procedimiento experimental general H: reacción "Clic" entre azidas y acetilenos usando CuI y DIPEA

- 50 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un septo de goma y una entrada de argón que contenía THF (29 vol) se le puso azida (1 equiv.). A esta solución se le añadió acetileno (1 equiv.), CuI (0,2 equiv.), DIPEA (0,4 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se consideró completa mediante CLEM. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc como eluyente para proporcionar el triazol final.

Procedimiento experimental general I: desprotección de sililo usando K_2CO_3

5 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le puso compuesto protegido con sililo (1 equiv.) en MeOH (20 vol). A este compuesto se le añadió K_2CO_3 (1,2 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc como eluyente para proporcionar el producto desprotegido.

Procedimiento experimental general J: desprotección de sililo con TBAF

10 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le puso compuesto protegido con sililo (1 equiv.). A este compuesto se le añadió TBAF (solución 1 M en THF) (1 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc como eluyente para proporcionar el producto desprotegido.

Procedimiento experimental general K: desprotecciones de Boc, THP y cetal

15 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le puso el material protegido (1 equiv.). A este compuesto se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 3,8 vol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. A esta solución se le añadió HCl conc. (0,08 vol) en MeOH (3,8 vol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto final.

Procedimiento experimental general L: conversión de nitropiridilo en un compuesto de fluoropiridilo

20 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética que contenía DMSO (10 vol) se le puso un nitro compuesto (1 equiv.). A esta solución se le añadió KF (5 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a 140 °C durante 1,5 h. Después de que la reacción se completara, la reacción se inactivó con agua (10 vol) y se extrajo en DCM (10 vol, 4 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (10 vol, 3 veces), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc o DCM:EtOAc o DCM:MeOH como eluyente para proporcionar el compuesto de F-piridilo.

Procedimiento experimental general M: conversión de fluoropiridilo en un compuesto de aminopiridilo

30 A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética se le puso derivado de fluoropiridilo (1 equiv.) y amina (exceso). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Initiator (250 W) a 120 °C durante 10 min. Después de que la reacción se completara, la reacción se inactivó con agua (10 vol) y se extrajo en DCM (10 vol, 4 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (10 vol, 3 veces), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc:DCM como eluyente para proporcionar el compuesto de aminopiridilo.

Procedimiento experimental general N: reacción "Clic" entre azidas y acetilenos usando $CuSO_4 \cdot H_2O$ y ascorbato de sodio

35 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un septo de goma y una entrada de argón que contenía $t-BuOH:H_2O$ (1:1, 100 vol) se le puso azida (1 equiv.). A esta solución se le añadió acetileno (0,9-1,2 equiv.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0,2 equiv.), L-ascorbato de sodio (0,4 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se consideró completa mediante CLEM. Después de que la reacción se completara, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se lavó con agua (100 vol), se enfrió a 0 °C, se filtró, se lavó con éter (50 vol) y se secó al vacío para proporcionar el triazol final.

Procedimiento experimental general O: fluoración con TBAF

45 A un matraz de fondo redondo o un vial equipado con una barra de agitación magnética, se le puso el precursor (1 equiv.). A este compuesto se le añadió Bu_4NF (solución 4 M en THF, 20 vol) y la reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 30 min. A esta reacción se le añadió HCl (1 N, 40 vol) y la reacción se dejó en agitación a 65 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua/acetonitrilo (1 ml), se filtró a través de un filtro de 0,45 μm antes de la purificación mediante HPLC usando ACN:agua conteniendo los dos TFA al 0,05 % para proporcionar el producto fluorado.

Procedimiento experimental general P: desprotecciones de Boc y cetal usando TFA

50 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le puso material protegido (1 equiv.) en DCM (200 vol). A este compuesto se le añadió TFA (10 vol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Después, la reacción se vertió en agua (200 vol) y se extrajo en DCM (100 vol, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 vol), solución de $NaHCO_3$ (50 vol), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc como eluyente para proporcionar el material de desprotegido.

Procedimiento experimental general Q: preparación de 2- y 4-aril benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina

Una solución de 2-bromo-1-arioetana (20°mmol) en 30 ml de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina se calentó a 110 °C durante 15 h y se enfrió a ta. Las sustancias volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3-(dimetilamino)-1-arylprop-2-en-1-ona.

- 5 Una mezcla de 3-(dimetilamino)-1-arylprop-2-en-1-ona (10°mmol) y 1H-benzo[d]imidazol-2-amina (10°mmol) en 40 ml de ácido acético se calentó a reflujo durante 15 h y se enfrió a ta. Las sustancias volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc (50 ml) y se lavó con Na₂CO₃ saturado (50 ml, 2 veces). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice o HPLC de fase inversa para proporcionar 2-aril benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina en forma lineal y 4-aril benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina en forma de "L".

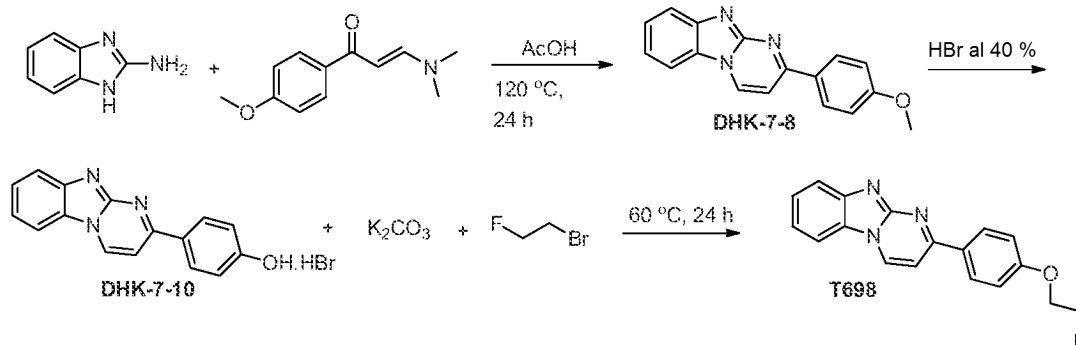
10 Procedimiento experimental general R: Reducción de nitrobenzono a anilina con SnCl₂

Una suspensión de nitrobenzono (1°mmol) y SnCl₂·2H₂O (5°mmol) en 30 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió a ta. Las sustancias volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se recogió en NaOH 1 M (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (30 ml, 3 veces) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice o HPLC de fase inversa.

15 Procedimiento experimental general S: Alquilación de la anilina a través de aminación reductora

- A una solución agitada de alcohol (1°mmol) en 3 ml de DCM a ta se le añadió reactivo de Dess-Martin (1,5°mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a ta y se añadieron 3 ml de DCE. Se filtró a través de un lecho de algodón directamente en una mezcla agitada de anilina (0,5°mmol) y NaBH(AcO)₃ (1,5°mmol) en 3 ml de DCE. La reacción se agitó vigorosamente durante 5 min y se inactivó mediante la adición de Na₂CO₃ (30 ml, saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml, 2 veces) y se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice o HPLC en fase inversa.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DESVELADOS DE ACUERDO CON LOS PROCEDIMIENTOS GENERALES DESCRITOS ANTERIORMENTE:

25 Síntesis de T698:**Preparación de 2-(4-metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: DHK-7-8:**

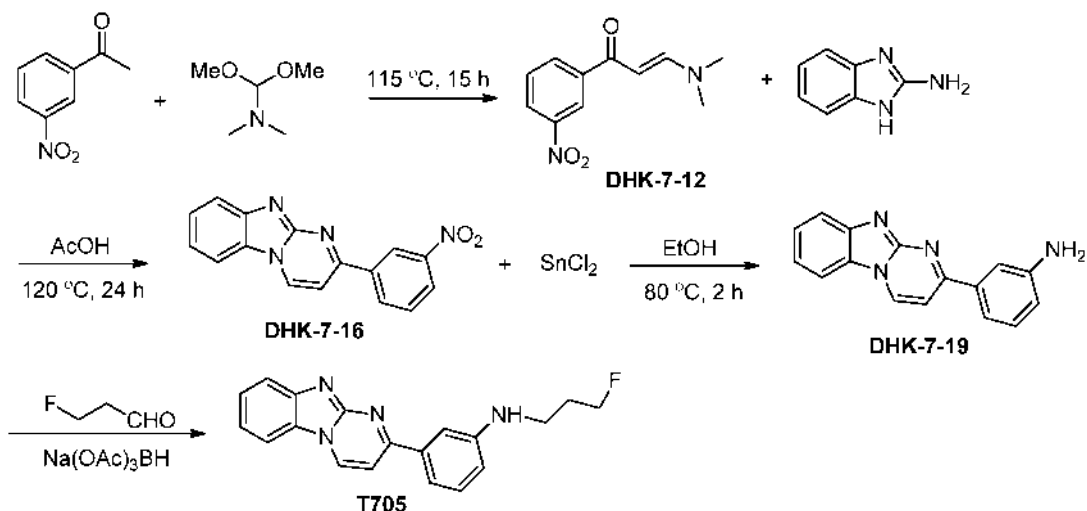
- A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía AcOH (2 ml) se le puso 1H-benzimidazol-2-amina (0,13 g, 0,974°mmol, 1,0 equiv.). A esta solución se le añadió (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (0,2 g, 0,974°mmol, 1 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a 120 °C durante 24 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y la mezcla de reacción se neutralizó con solución de NaHCO₃, se extrajo con DCM (3 veces), se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante un sistema de purificación Combiflash usando una mezcla de EtOAc al 60 %:hexanos en una elución en gradiente proporcionó 0,05 g (20 %) del metoxi compuesto DHK-7-8 en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos.) m/z: 276,1[M+H]⁺.

Preparación de bromhidrato de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol: DHK-7-10:

- A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía HBr (al 40 % en H₂O (10 ml) se le puso DHK-7,8 (0,02 g, 0,0727°mmol, 1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación a 135 °C durante 15 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente para proporcionar 0,023 g (82 %) de DHK-7-10 en forma de un sólido de color marrón, EM (IEN, Pos.) m/z: 262,0 [M+H]⁺ se realizó a una escala de 0,02 g. Se aislaron 0,015 g (83 %) de Deer-7-10. EM (IEN, Pos.) m/z 261,0 (M+H)⁺.

Preparación de 2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T698:

Se siguió el procedimiento experimental general para la alquilación fenólica (C). La reacción se realizó a una escala de 0,01 g. Se aislaron 6 mg (55 %) de **T698** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, pos.) m/z 308,1 (M+H)⁺.

5 Síntesis de T705:**Preparación de (E)-3-(dimetilimino)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona: DHK-7-12:**

A un tubo sellado equipado con una barra de agitación magnética, que contenía 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (50 ml) se le puso 1-(3-nitrofenil)etanona (5 g, 30^ommol, 1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación a 115 °C durante 15 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el producto sólido se filtró y lavó con éter para proporcionar 5,3 g (80 %) de **DHK-7-12** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) m/z : 221,1 [M+H]⁺.

Preparación de 2-(3-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: DHK-7-16:

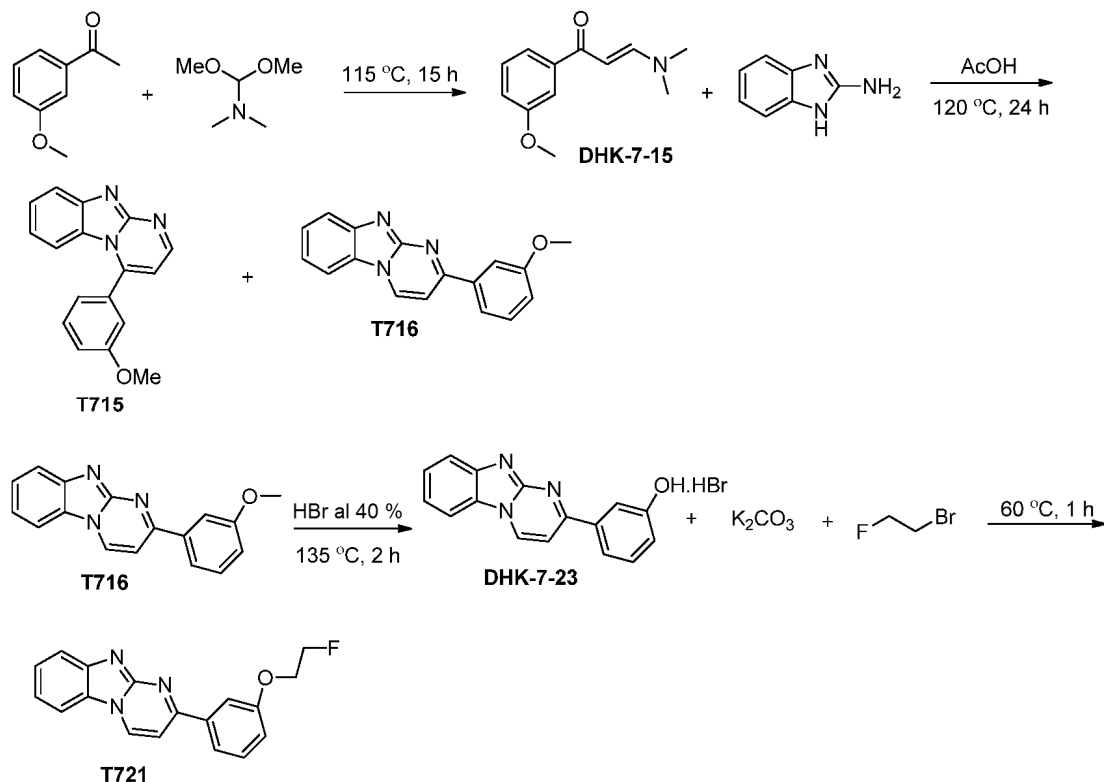
A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía AcOH (20 ml) se le puso 1H-benzimidazol-2-amina (1 g, 7,5^ommol, 1,0 equiv.). A esta solución se le añadió (E)-3-(dimetilamino)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (1,7 g, 7,5^ommol, 1 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a 120 °C durante 24 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y la mezcla de reacción se neutralizó con solución de NaHCO₃. El sólido de color amarillo se filtró y se lavó con DCM para proporcionar el nitro compuesto **DHK-7-16**, 0,83 g (39 %). EM (IEN, Pos.) m/z : 291,1 [M+H]⁺.

Preparación de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina: T711:

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía EtOH (50 ml) se le puso **DHK-7-16** (0,825 g, 2,8^ommol, 1,0 equiv.). A esta solución se le añadió SnCl₂·2H₂O (0,87 g, 17^ommol, 6 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 2 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y se añadió NaOH 1 N. El sólido de color amarillo se filtró y se lavó con agua para proporcionar el amino compuesto **T711**, 0,74 g (100 %). EM (IEN, Pos) m/z : 261,1 [M+H]⁺.

Preparación de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-(3-fluoropropil)anilina: T705:

Se siguió el procedimiento experimental general para la aminación reductora (Q). La reacción se realizó a una escala de 0,023 g. Se aislaron 18 mg (64 %) de **T705** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) m/z : 321,1 (M+H)⁺.

Síntesis de T721:**Preparación de (E)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona: DHK-7-15:**

5 A un tubo sellado equipado con una barra de agitación magnética, que contenía 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (50 ml) se le puso 1-(3-metoxifenil)etanona (5 g, 30^ommol, 1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación a 115 °C durante 15 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante un sistema de purificación Combiflash usando una mezcla de EtOAc al 70 %:hexanos en una elución en gradiente proporcionando 5,5 g (81 %) del metoxi compuesto **DHK-7-15** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) *m/z*: 206,1 (M+H)⁺

10 Preparación de 4-(3-metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina T715 y 2-(3-metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T716:

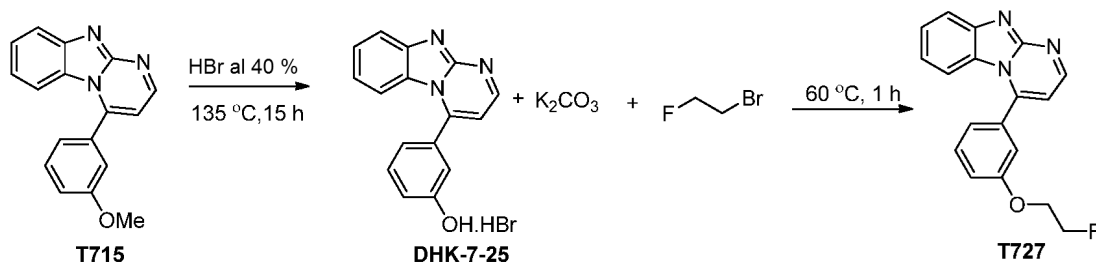
15 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía AcOH (20 ml) se le puso 1H-benzimidazol-2-amina (1 g, 7,5^ommol, 1,0 equiv.). A esta solución se le añadió DHK-7-15 (1,5 g, 7,5^ommol, 1 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a 135 °C durante 24 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y la mezcla de reacción se neutralizó con solución de NaHCO₃, se extrajo con DCM, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante un sistema de purificación Combiflash usando una mezcla de EtOAc al 60-70 %:Hexanos en una elución en gradiente proporcionando 0,42 g (81 %) de T716 en forma de un sólido de color amarillo. EM: [M+H]⁺: 276,1. La elución de la columna con EtOAc al 100 % proporcionó 0,58 g (81 %) de T715 en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) *m/z*: 276,1[M+H]⁺.

Preparación de bromhidrato de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol: DHK-7-23:

25 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía HBr (al 40 % en H₂O (10 ml) se le puso **T716** (0,34 g, 1,2^ommol, 1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación a 135 °C durante 2 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente para proporcionar 0,35 g (83 %) de **DHK-7-23** en forma de un sólido de color marrón. EM: [M+H]⁺: 262,0.

Preparación de 2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T721:

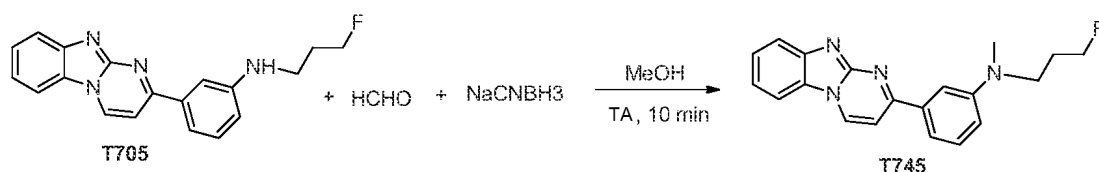
Se siguió el procedimiento experimental general para la alquilación fenólica (C). La reacción se realizó a una escala de 0,023 g. Se aislaron 15 mg (75 %) de **T721** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, pos.) *m/z* 308,1 (M+H)⁺.

Síntesis de T727:**Preparación de bromhidrato de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenol: DHK-7-25:**

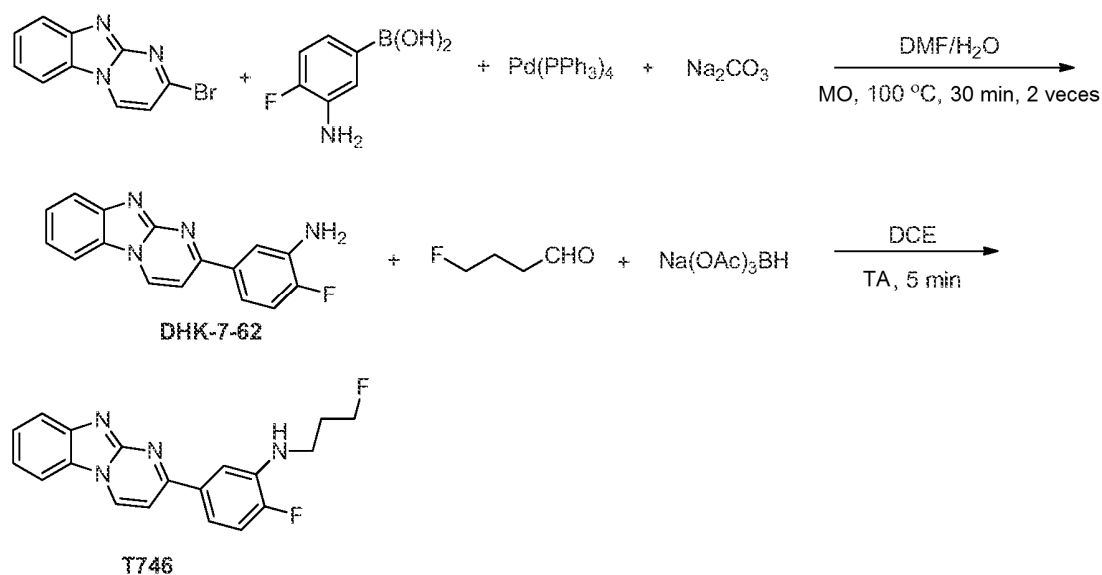
- 5 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía HBr (al 40 % en H₂O (10 ml) se le puso **T715** (0,55 g, 2,0^ommol, 1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación a 135 °C durante 15 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente para proporcionar 0,58 g (85 %) de **DHK-7-25** en forma de un sólido de color marrón. EM (IEN, pos.) *m/z* 262,0 (M+H)⁺

Preparación de 4-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T727:

- 10 Se siguió el procedimiento experimental general para la alquilación fenólica (C). La reacción se realizó a una escala de 0,03 g. Se aislaron 0,02 mg (74 %) de **T727** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) *m/z* 308,1 (M+H)⁺

Síntesis de T745:**Preparación de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-(3-fluoropropil)-N-metilanilina T745:**

- 15 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía MeOH (2 ml) se le puso **T705** (0,003 g, 0,012^ommol, 1,0 equiv.). A esta solución se le añadió HCHO en agua (0,007 g, 0,23^ommol, 20 equiv.) y NaCNBH₃ (0,002 mg, 0,035^ommol, 3 equiv) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 10 min. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y se purificó mediante HPLC para proporcionar 1,5 mg (50 %) de **T745** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) *m/z* 335,0 (M+H)⁺
- 20

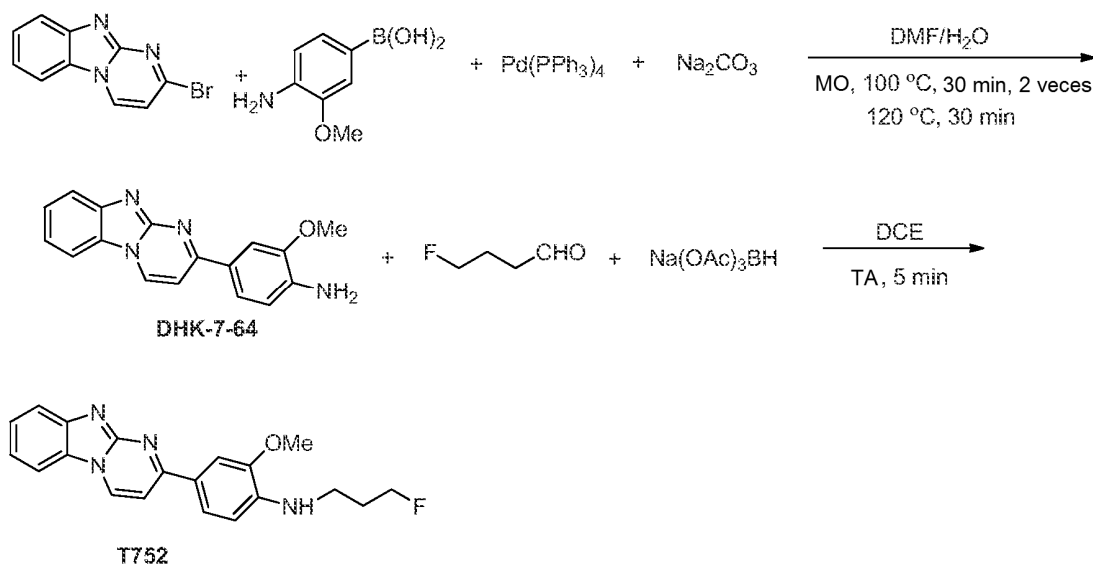
Síntesis de T746:

Preparación de 5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoroanilina: DHK-7-62:

Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (A). La reacción se realizó a una escala de 0,05 g. Se aislaron 0,015 g (27 %) de **DHK-7-62** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos.) m/z 279,1 (M+H)⁺

5 Preparación de 5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-(3-fluoropropil)anilina: T746:

Se siguió el procedimiento experimental general para la aminación reductora (Q). La reacción se realizó a una escala de 0,014 g. Se aislaron 8 mg (47 %) de **T746** en forma de un sólido de color amarillo EM (IEN, Pos.) m/z 339,1 (M+H)⁺

Síntesis de T752:

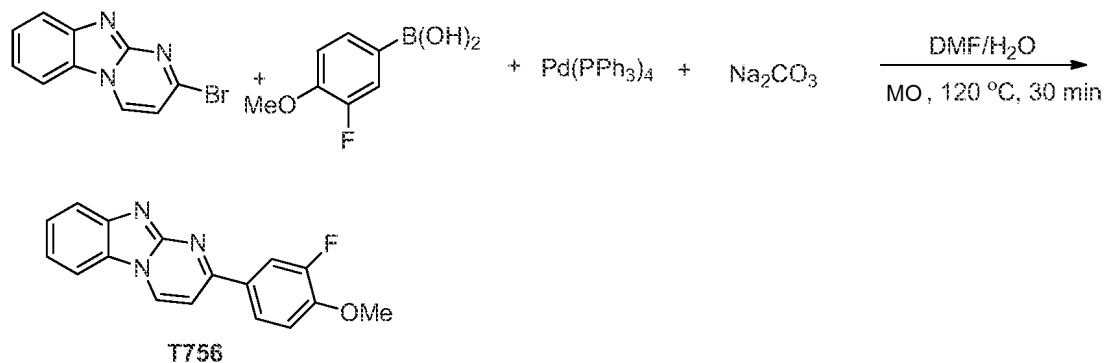
10

Preparación de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metoxianilina: DHK-7-64:

Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (A). La reacción se realizó a una escala de 0,078 g. Se aislaron 0,09 g (99 %) de **DHK-7-64** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos.) m/z 291,3 (M+H)⁺

15 Preparación de 5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-(3-fluoropropil)anilina: T752:

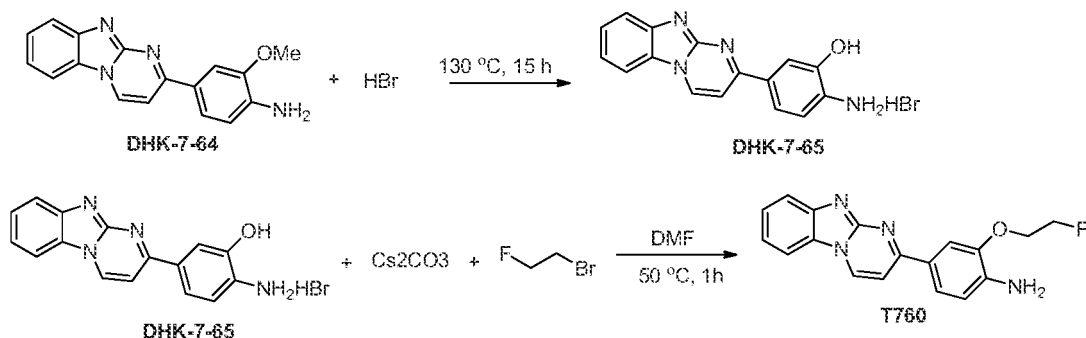
Se siguió el procedimiento experimental general para la aminación reductora (Q). La reacción se realizó a una escala de 0,036 g. Se aislaron 2 mg (4 %) de **T752** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos.) m/z 351,1 (M+H)⁺

Síntesis de T756:

20

Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T756:

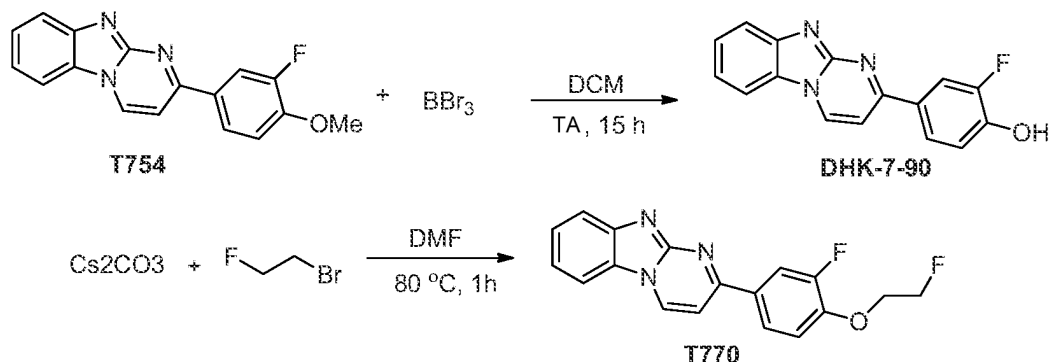
Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (A). La reacción se realizó a una escala de 0,078 g. Se aislaron 0,09 g (95 %) de **T756** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos.) m/z 294,1 (M+H)⁺

Síntesis de T760:**Preparación de bromhidrato de 2-amino-5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol: DHK-7-65:**

5 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía HBr (al 40 % en H₂O (10 ml) se le puso **DHK-7-64** (0,05 g, 0,17 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación a 130 °C durante 15 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente para proporcionar 0,06 g (98 %) de **DHK-7-65** en forma de un sólido de color marrón. EM (IEN, Pos.) *m/z* 277,1 (M+H)⁺

Preparación de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-(2-fluoroetoxi)anilina: T760:

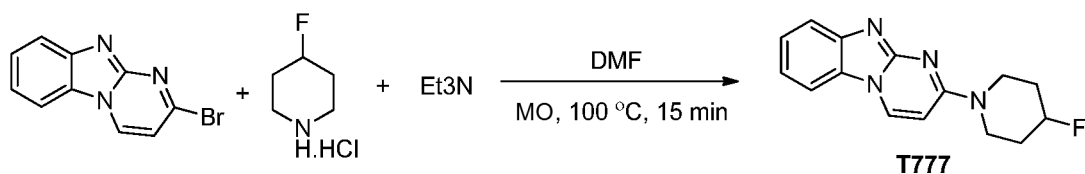
10 Se siguió el procedimiento experimental general para la alquilación fenólica (C). La reacción se realizó a una escala de 0,06 g. Se aislaron 0,004 mg (7 %) de **T760** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) *m/z* 323,1 (M+H)⁺

Síntesis de T770:**Preparación de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluorofenol: DHK-7-90:**

15 Se siguió el procedimiento experimental general para la reacción de desmetilación (G). La reacción se realizó a una escala de 0,03 g. Se aislaron 0,028 g (98 %) de **DHK-7-90**. EM (IEN, Pos.) *m/z* 280,1 (M+H)⁺.

Preparación de 2-(3-fluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T770:

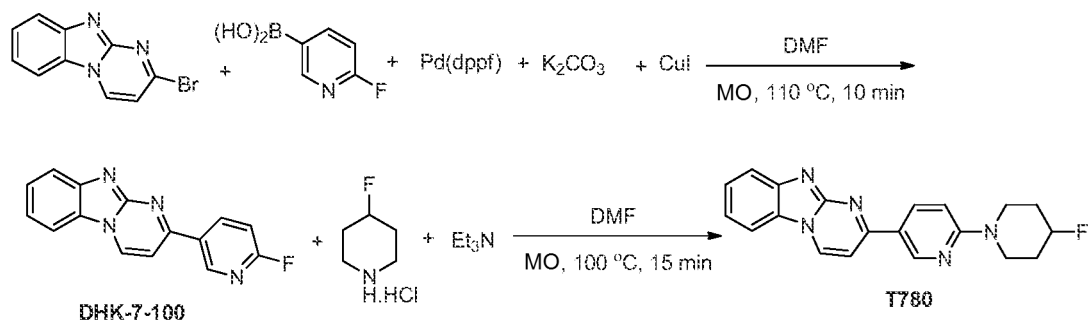
20 Se siguió el procedimiento experimental general para la alquilación fenólica (C). La reacción se realizó a una escala de 0,04 g. Se aislaron 0,010 mg (28 %) de **T770** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos.) *m/z*: 326,1 (M+H)⁺.

Síntesis de T777:**Preparación de 2-(4-fluoropiperidin-1-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T777:**

25 A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DMF (1 ml) se le puso 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,02 g, 0,089 mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de 4-fluoropiperidina (0,019 g,

0,133°mmol, 1,5 equiv.) y trietilamina (0,037 ml, 0,266°mmol, 3,0 equiv.). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Initiator (250 W) a 100 °C durante 15 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 0,015 g (63 %) de **T777** en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN, Pos) m/z : 271,1 (M+H)⁺.

5 Síntesis de T780:



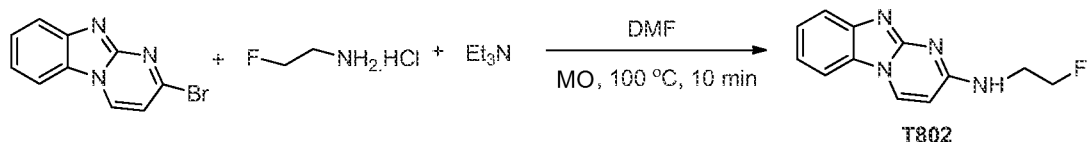
Preparación de 2-(6-fluoropiridin-3-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: DHK-7-100:

Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (A). La reacción se realizó a una escala de 0,058 g. Se aislaron 0,06 g (97 %) de **DHK-7-100** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) m/z : 265,1 (M+H)⁺.

Preparación de 2-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T780:

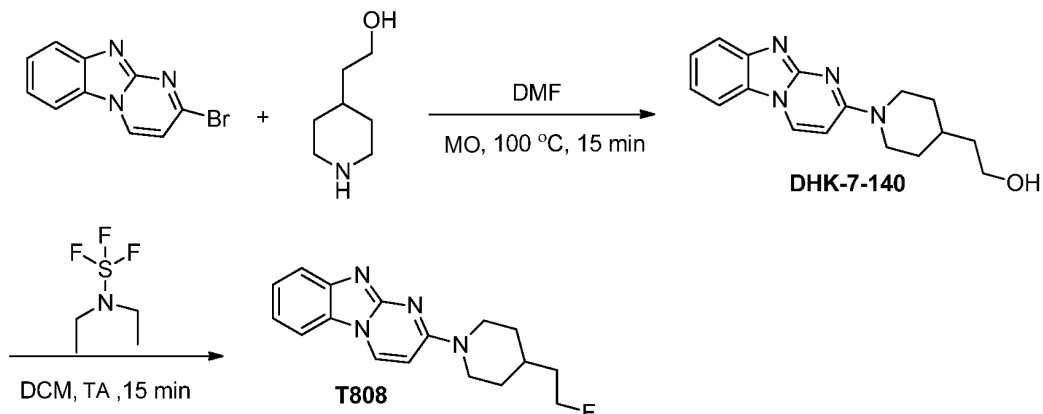
A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DMF (1 ml) se le añadieron **DHK-7-100** (0,025 g, 0,095°mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de 4-fluoropiperidina (0,020 g, 0,142°mmol, 1,5 equiv.) y trietilamina (0,040 ml, 0,284°mmol, 3,0 equiv.). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Initiator (250 W) a 100 °C durante 15 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 0,025 g (76 %) de **T780** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) m/z : 348,1 (M+H)⁺.

Síntesis de T802:



Preparación de N-(2-fluoroetil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-amina: T802:

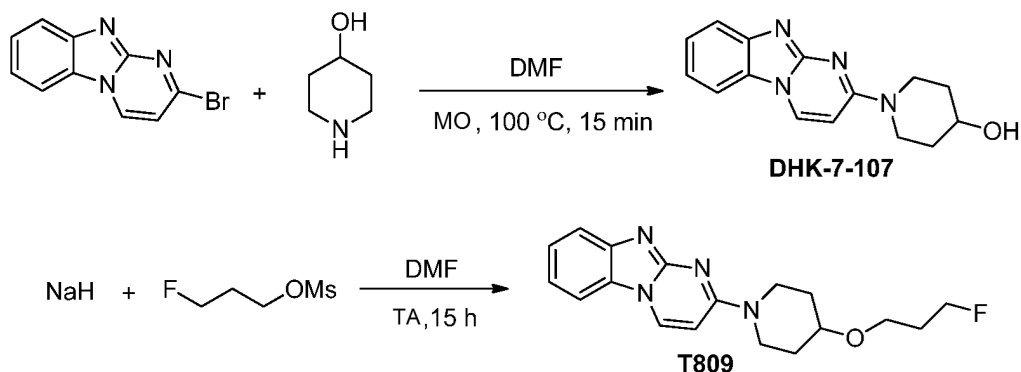
A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DMF (1 ml) se le añadieron 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,02 g, 0,081°mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de 2-fluoroetilamina (0,012 g, 0,121°mmol, 1,5 equiv.) y trietilamina (0,034 ml, 0,242°mmol, 3,0 equiv.). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Initiator (250 W) a 100 °C durante 10 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 0,015 g (81 %) de **T802** en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN, Pos) m/z : 331,1 (M+H)⁺.

Síntesis de T808:**Preparación de 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etanol: DHK-7-140:**

5 A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DMF (1 ml) se le añadieron 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,108 g, 0,435 $^\circ$ mmol, 1,0 equiv.) y 2-(piperidin-4-il)etanol (0,067 g, 0,522 $^\circ$ mmol, 1,2 equiv.). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Initiator (250 W) a 100 $^\circ\text{C}$ durante 10 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se añadió agua y el producto se recogió por filtración para proporcionar 0,07 g (54 %) de **DHK-7-140** en forma de un sólido de color marrón. EM (IEN, Pos) m/z : 297,1 (M+H) $^+$.

10 Preparación de 2-(4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T808:

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DCM (1 ml) se le puso **DHK-7-140** (0,01 g, 0,034 $^\circ$ mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. A esta solución se le añadió DAST (0,041 ml, 0,34 $^\circ$ mmol, 10 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 10 min. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y se purificó mediante HPLC para proporcionar 5 mg (50 %) de **T808** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, Pos.) m/z 299,0 (M+H) $^+$.

Síntesis de T809:**Preparación de 1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-ol: DHK-7-107:**

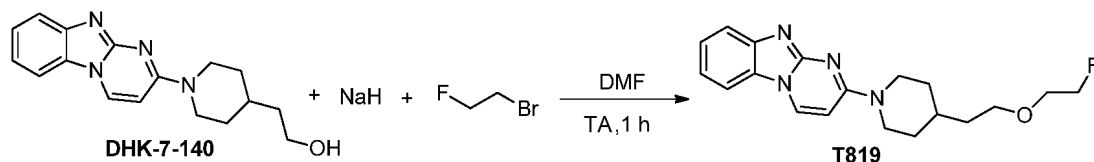
20 A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DMF (1 ml) se le añadieron 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,15 g, 0,604 $^\circ$ mmol, 1,0 equiv.) y piperidin-4-ol (0,092 g, 0,906 $^\circ$ mmol, 1,5 equiv.). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Initiator (250 W) a 100 $^\circ\text{C}$ durante 15 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se añadió agua y el producto se recogió por filtración para proporcionar 0,095 g (59 %) de **DHK-7-107** en forma de un sólido de como marrón. EM (IEN, pos.) M/z : 269,1 (M+H) $^+$.

25 Preparación de 2-(4-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T809:

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DMF (1 ml) en atmósfera de argón se le puso **DHK-7-107** (0,017 g, 0,063 $^\circ$ mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. A esta solución se le añadió NaH (60 %) (0,003 g, 0,127 $^\circ$ mmol, 2 equiv.) y metanosulfonato de 3-fluoropropilo (0,02 g, 0,127 $^\circ$ mmol, 2 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 15 h. Después de que la reacción se

determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y se purificó mediante HPLC para proporcionar 5 mg (24 %) de **T809** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, Pos.) m/z 329,1 (M+H)⁺.

Síntesis de T819:

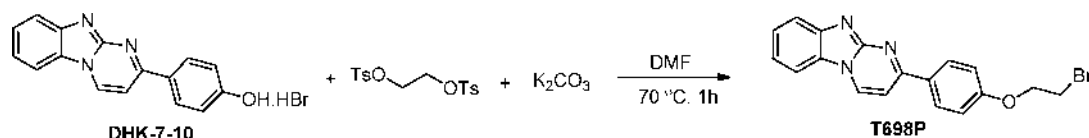


5 Preparación de 2-(4-(2-(2-fluoroetoxi)etil)piperidin-1-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T819:

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DMF (1 ml) en atmósfera de argón se le puso **DHK-7-140** (0,02 g, 0,066^ommol, 1,0 equiv.) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió NaH (60 %) (0,016 g, 0,675^ommol, 10 equiv.) y 1-bromo-2-fluoroetano (0,086 g, 0,675^ommol, 10 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y se purificó mediante HPLC para proporcionar 3 mg (13 %) de **T819** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, Pos.) m/z . 343,1 (M+H)⁺

Síntesis de Precursores:

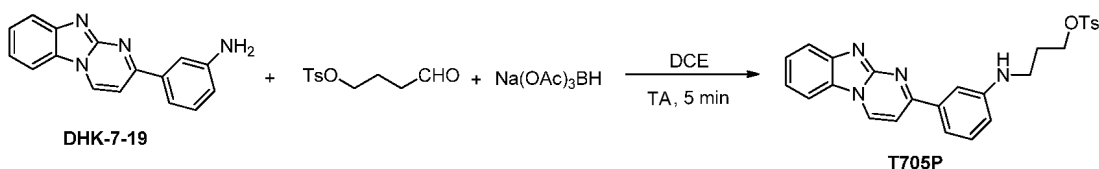
Síntesis de Precursor de T698:



15 Preparación de 2-(4-(2-bromoetoxi)fenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina: T698P:

Se siguió el procedimiento experimental general para la alquilación fenólica (C). La reacción se realizó a una escala de 0,2 g. Se aislaron 0,030 mg (14 %) de **T698P** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) m/z : 368,1 (M+H)⁺.

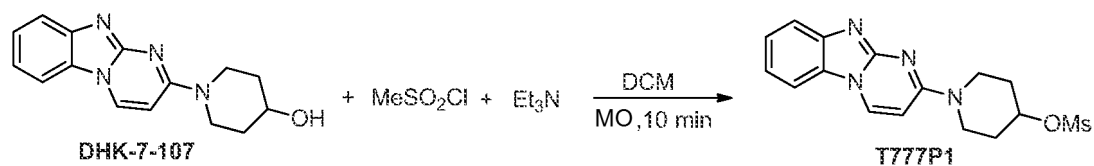
Síntesis de Precursor de T705:



Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-((3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)amino)propilo: T705P:

Se siguió el procedimiento experimental general para la aminación reductora (Q). La reacción se realizó a una escala de 0,12 g. Se aislaron 30 mg (14 %) de **T705P** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN, Pos) m/z : 473,1 (M+H)⁺.

Síntesis de Precursor 1 de T777:

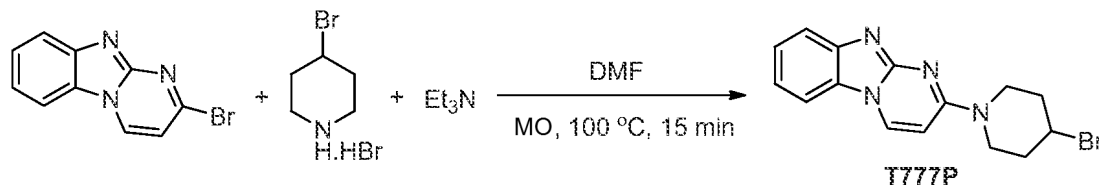


Preparación de metanosulfonato de 1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-ilo: T777P1:

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DCM (1 ml) se le puso **DHK-7-107** (0,03 g, 0,112^ommol, 1,0 equiv.). A esta solución se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,064 g, 0,559^ommol, 5 equiv.) y Et₃N (0,113 g, 1,11^ommol, 10 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 10 min. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y se

purificó mediante HPLC para proporcionar 30 mg (77 %) de **T777P1** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, Pos) m/z : 347,1 ($M+H$)⁺

Síntesis de Precursor 2 de T777:



5 Preparación de 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etanol: T777P2:

A un vial para microondas equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DMF (1 ml) se le añadieron 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,067 g, 0,27^ommol, 1,0 equiv.), clorhidrato de 4-bromopiperidina (0,099 g, 0,405^ommol, 1,5 equiv.) y trietilamina (0,113 ml, 0,810^ommol, 3,0 equiv.). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Initiator (250 W) a 100 °C durante 10 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 0,06 g (67 %) de **T777P2** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, Pos.) m/z 332,1 ($M+H$)⁺

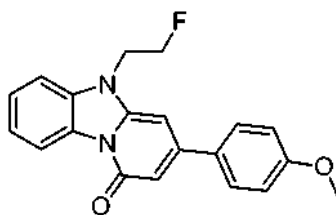
Síntesis de Precursor de T808:



Preparación de metanosulfonato de 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etilo: T808P:

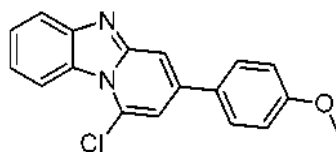
A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, que contenía DCM (1 ml) se le puso **DHK-7-140** (0,06 g, 0,202^ommol, 1,0 equiv.). A esta solución se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,158 ml, 2,02^ommol, 10 equiv.) y Et₃N (0,564 ml, 4,05^ommol, 20 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 10 min. Después de que la reacción se determinara completa mediante CLEM, el disolvente se evaporó completamente y se purificó mediante HPLC para proporcionar 35 mg (46 %) de **T808P** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, Pos) m/z : 375,1 ($M+H$)⁺

5-(2-Fluoroetil)-3-(4-metoxifenil)-1-oxo-1H,5H-pirido[1,2-a]bencimidazol: T626



Se siguió el procedimiento experimental general (E) para la reacción de N-alquilación con 1-bromo-2-fluoroetano. La reacción se realizó a una escala de 10,0 mg de 3-(4-metoxifenil)-1-oxo-1H,5H-pirido[1,2-a]bencimidazol. Se aislaron 3,8 mg (33 %) de **T626** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,84 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,62 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,31 (2H, m), 6,97 (2H, m), 6,54 (1H, s), 6,28 (1H, s), 4,90 (1H, t, *J* = 4,8 Hz), 4,79 (1H, t, *J* = 4,8 Hz), 4,52 (1H, t, *J* = 4,8 Hz), 4,46 (1H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,84 (3H, s); EM: 337 ($M+H$)⁺.

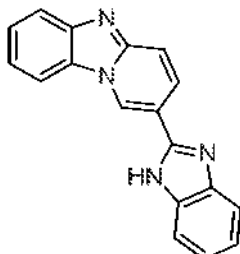
1-Cloro-3-(4-metoxifenil)-pirido[1,2-a]bencimidazol: T639



Una suspensión de **T628** (108 mg, 0,37^ommol) en POCl₃ (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua y se basificó con bicarbonato de sodio sólido a pH ~8. La mezcla se extrajo con DCM 3 veces. Las

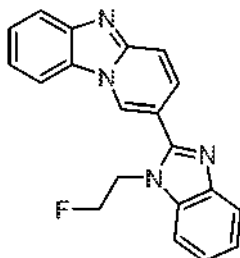
fases de DCM combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM, del 0 al 20 %) para proporcionar 37,0 mg (32 %) de **T639** en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,55 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,01 (2H, m), 3,86 (3H, s); EM: 309 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **2-(1H-bencimidazol-2-il)pirido[1,2-a]bencimidazol: T640**



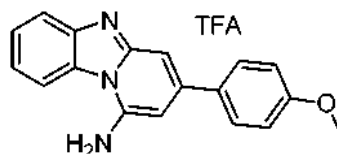
10 A un vial para microondas se le añadieron 2-etinil-1H-benzimidazol (10 mg, 0,070 mmol) y ácido acético (2 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 10 minutos en un sintetizador de microondas. El ácido acético se retiró, el residuo se neutralizó con una solución de NaHCO_3 . La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM, del 0 al 10 %) para proporcionar 5,0 mg (50 %) de **T640** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CD_3OD): δ 9,56 (1H, s), 8,20 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,56-7,63 (3H, m, solapado), 7,27 (2H, m); EM: 285 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-[1-(2-Fluoroetil)-1H-benzimidazol-2-il]pirido[1,2-a]bencimidazol; T644



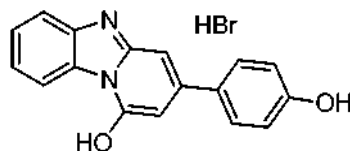
15 Se siguió el procedimiento experimental general (E) para la reacción de N-alquilación con 1-bromo-2-fluoroetano. La reacción se realizó a una escala de 3,2 mg de **T640**. Se aislaron 2,5 mg (68 %) de **T644** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,10 (1H, s), 7,98 (2H, m), 7,86-7,92 (3H, m, solapado), 7,60 (1H, m), 7,36-7,47 (4H, m, solapado), 5,00 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,89 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,64 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,58 (1H, t, J = 4,0 Hz); EM: 331 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 **1-Amino-3-(4-metoxifenil)pirido[1,2-a]bencimidazol: T662**



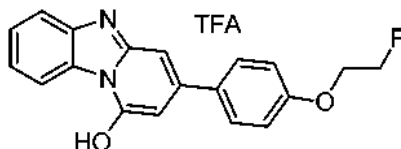
25 A una solución de 1-azido-3-(4-metoxifenil)-pirido[1,2-a]bencimidazol (12,0 mg, 0,038 mmol) en benceno (2 ml) se le añadió trifenilfosfina (15,0 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a un residuo. Se añadió metanol (2 ml) al residuo anterior seguido de HCl (conc., 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 4,6 mg (42 %) de **T662** en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (2H, m), 7,72 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,10 (2H, m), 6,99 (1H, s); EM: 290 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-Hidroxil-3-(4-hidroxifenil)pirido[1,2-a]bencimidazol*HBr: T664



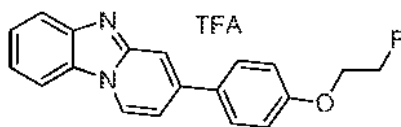
Una suspensión de **T628** (60 mg, 0,21 mmol) en HBr al 48 %/H₂O (1,0 ml) y HBr al 48 %/HOAc (1,0 ml) se calentó a 140 °C durante 1 hora en un tubo sellado. La mezcla se enfrió y el precipitado sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con éter y se secó a alto vacío para proporcionar 35 mg (47 %) de **T664** en forma de un sólido gris. RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,74 (4H, m, solapado), 7,53 (1H, m), 7,40 (1H, s), 6,95 (2H, m), 6,88 (1H, s); EM: 277 (M+H⁺).

1-Hidroxil-3-(4-(2-fluoroetil)fenil)pirido[1,2-a]bencimidazol*TFA: T665



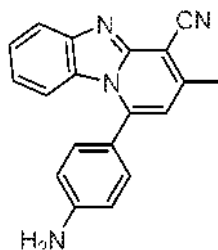
Se siguió el procedimiento experimental general (C) para la alquilación fenólica con 1-bromo-2-fluoroetano. La reacción se realizó a una escala de 40 mg de **T664**. Se aislaron 10,8 mg (22 %) de **T665** en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,53 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,40 (1H, s), 6,13 (1H, s), 4,80 (1H, t, J = 3,4 Hz), 4,68 (1H, t, J = 3,4 Hz), 4,31 (1H, t, J = 3,4 Hz), 4,24 (1H, t, J = 3,4 Hz); EM: 323 (M+H⁺).

3-(4-(2-Fluoroetil)fenil)-pirido[1,2-a]bencimidazol*TFA: T666



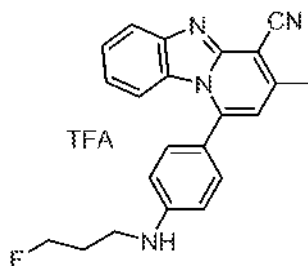
Una suspensión de 3-(4-metoxifenil)pirido[1,2-a]bencimidazol*TFA (4,6 mg, 0,012 mmol) en HBr al 48 %/H₂O (1,0 ml) y HBr al 48 %/HOAc (1,0 ml) se calentó a 140 °C durante 1 hora en un tubo sellado. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el fenol intermedio. Después, se siguió el procedimiento experimental general (C) para la alquilación fenólica con 1-bromo-2-fluoroetano. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 1,5 mg (30 %) de **T666** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,23 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, s), 7,86-7,90 (3H, m, solapado), 7,80 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,11 (2H, m), 4,74 (1H, t, J = 3,4 Hz), 4,62 (1H, t, J = 3,4 Hz), 4,28 (1H, t, J = 3,4 Hz), 4,21 (1H, t, J = 3,4 Hz); EM: 307 (M+H⁺).

1-(4-Aminofenil)-3-metilpirido[1,2-a]bencimidazol-4-carbonitrilo*TFA: T672



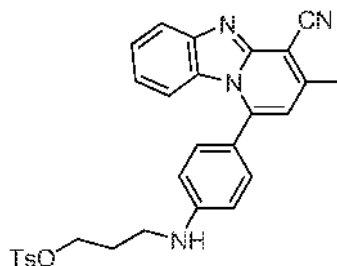
Se siguió el procedimiento experimental general (A) para la reacción de acoplamiento de Suzuki con ácido 4-aminofenil borónico. La reacción se realizó a una escala de 241 mg de 1-cloro-3-metilpirido[1,2-a]bencimidazol-4-carbonitrilo. Se aislaron 100 mg (34 %) de **T672** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,26-7,30 (2H, m, solapado), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,6 Hz), 6,97 (2H, m), 2,80 (3H, s); EM: 299 (M+H⁺).

1-(4-(3-Fluoropropilamino)fenil)-3-metilpirido[1,2-a]bencimidazol-4-carbonitrilo*TFA: T679



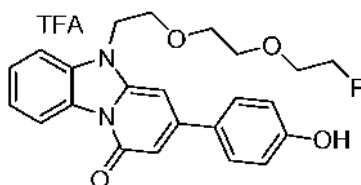
Se siguió el procedimiento experimental general (**Q**) para la aminación reductora en una sola etapa con 3-fluoropropanol. La reacción se realizó a una escala de 3,2 mg de **T672**. Se aislaron 2,4 mg (65 %) de **T679** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, m), 7,41 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (2H, m), 4,64 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,53 (1H, t, J = 6,6 Hz), 3,36 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,08 (1H, m), 2,01 (1H, m); EM: 359 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-(4-(3-(4-Metilfenilsulfonilo)propilamino)fenil)-3-metilpirido[1,2-a]benzimidazol-4-carbonitrilo: precursor de T679



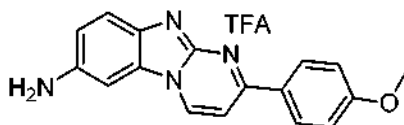
Se siguió el procedimiento experimental general (**Q**) para la aminación reductora en una sola etapa con 3-hidroxipropil-4-metilbencenosulfonato. La reacción se realizó a una escala de 100 mg de **T672**. Se aislaron 40 mg (23 %) de **precursor de T679** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CD_2Cl_2): δ 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,38 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,05 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,72 (2H, m), 6,57 (1H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,01 (2H, m); EM: 511 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5-((2-(2-Fluoroeto)eto)etil)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1H,5H-pirido[1,2-a]benzimidazol*TFA: T682



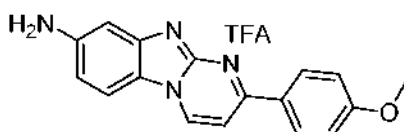
Se siguió el procedimiento experimental general (**E**) para la N-alquilación con tosilato de 2-(2-(2-fluoroeto)eto)etilo. La reacción se realizó a una escala de 40 mg de **T664**. Se aislaron 7,9 mg (13 %) de **T682** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62-7,66 (3H, m, solapado), 7,55 (1H, m), 7,36 (1H, m), 6,88-6,91 (3H, m, solapado), 6,43 (1H, s), 4,57 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,30 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,53 (2H, m), 3,43-3,46 (3H, m, solapado), 3,35-3,38 (1H, m); EM: 411 ($\text{M}+\text{H}^+$).

7-Amino-2-(4-metoxifenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T696



A una suspensión de 2-(4-metoxifenil)-7/8-nitro-pirimido[1,2-a]bencimidazol (40 mg, 0,125 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (169 mg, 0,75 mmol). La mezcla se calentó a 95 °C durante 2 horas y se concentró. El residuo se trató con solución de NaOH 3 N y después se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Las fases de DCM se combinaron y se evaporaron a un residuo, que se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 18,0 mg (36 %) de **T696** en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (CD_3OD): δ 9,30 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,35 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,20 (1H, m), 7,10 (2H, m), 3,89 (3H, s); EM: 291 ($\text{M}+\text{H}^+$).

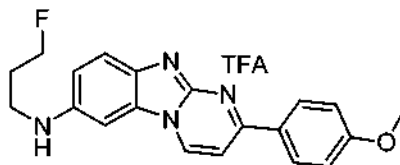
8-Amino-2-(4-metoxifenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T697



A una suspensión de 2-(4-metoxifenil)-7/8-nitro-pirimido[1,2-a]bencimidazol (40 mg, 0,125 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (169 mg, 0,75 mmol). La mezcla se calentó a 95 °C durante 2 horas y se concentró. El residuo se trató con solución de NaOH 3 N y después se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Las fases de DCM se

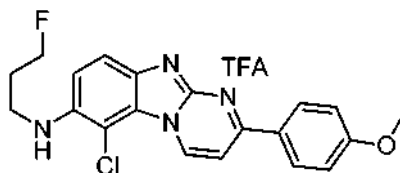
combinaron y se evaporaron a un residuo, que se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 10,0 mg (20 %) de **T697** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CD_3OD): δ 9,30 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,35 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,20 (1H, m), 7,10 (2H, m), 3,89 (3H, s); EM: 291 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **7-(3-Fluoropropilamino)-2-(4-metoxifenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T699**



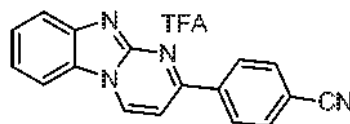
Se siguió el procedimiento experimental general (**Q**) para la amidación reductora en una sola etapa con 3-fluoropropanol. La reacción se realizó a una escala de 5,5 mg de **T696** con la adición de HCl 1 N antes de la purificación mediante HPLC. Se aislaron 1,3 mg (22 %) de **T699** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CD_3OD) δ 9,41 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,38 (2H, m), 8,10 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,13-7,16 (3H, m, solapado), 4,65 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,54 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,91 (3H, s), 3,36 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,01-2,12 (2H, m); EM: 351 ($\text{M}+\text{H}^+$).

6-Cloro-7-(3-fluoropropilamino)-2-(4-metoxifenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T700



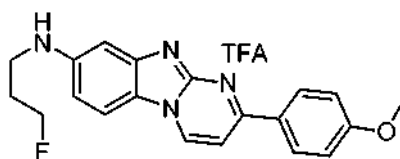
15 Se siguió el procedimiento experimental general (**Q**) para la amidación reductora en una sola etapa con 3-fluoropropanol. La reacción se realizó a una escala de 5,5 mg de **T696** con la adición de HCl 1 N antes de la purificación mediante HPLC. Se aislaron 2,0 mg (33 %) de **T699** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CD_3OD) δ 9,81 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,33 (2H, m), 7,96 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,11 (2H, m), 4,64 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,52 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,47 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,99-2,12 (2H, m); EM: 385 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-(4-Cianofenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T709

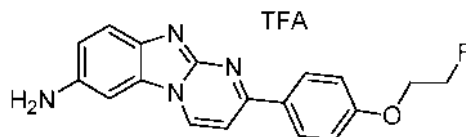


25 A una solución de (*E*)-4-(3-(dimetilamino)acrilil)benzonitrilo (2,0 g, 10,0 mmol) y 2-aminobencimidazol (1,33 g, 10 mmol) en ácido acético (15 ml) se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a un residuo y se trató con solución de bicarbonato de sodio para neutralizar el ácido acético residual. A la suspensión resultante se le añadió EtOAc, la mezcla se sometió a ultrasonidos y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua, éter y se secó a alto vacío para proporcionar 630 mg (23 %) de **T709** en forma de un sólido de color amarillo. Una pequeña cantidad se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/ H_2O) para la RMN y el bioensayo. RMN ^1H (CD_3OD): δ 9,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,59 (2H, m), 8,46 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,01 (2H, m), 7,93 (1H, m), 7,87 (1H, m), 7,74 (1H, m); EM: 271 ($\text{M}+\text{H}^+$).

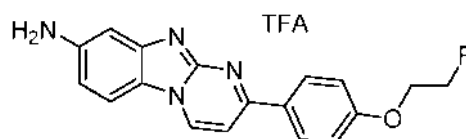
8-(3-Fluoropropilamino)-2-(4-metoxifenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T723



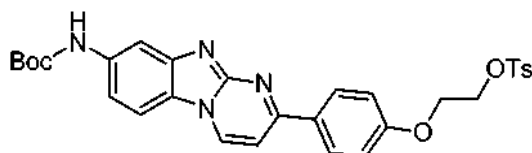
35 Se siguió el procedimiento experimental general (**Q**) para la amidación reductora en una sola etapa con 3-fluoropropanol. La reacción se realizó a una escala de 2,0 mg de **T697**. Se aislaron 0,6 mg (25 %) de **T699** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CD_3OD): δ 9,35 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,36 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,14 (2H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,63 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,52 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,91 (3H, s), 3,35 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,00-2,09 (2H, m); EM: 351 ($\text{M}+\text{H}^+$).

7-Amino-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T729

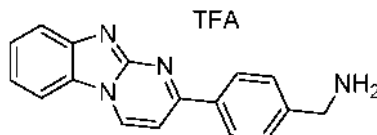
Una suspensión de **T696** (10,0 mg, 0,034°mmol) en HBr al 48 %/H₂O (1,0 ml) y HBr al 48 %/HOAc (1,0 ml) se calentó a 140 °C durante 1 hora en un tubo sellado. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el fenol intermedio. Después, se siguió el procedimiento experimental general (**C**) para la alquilación fenólica con 1-bromo-2-fluoroetano. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 2,8 mg (25 %) de **T729** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,33 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,39 (2H, m), 8,10 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,47 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,16-7,22 (3H, m, solapado), 4,82 (1H, t, *J* = 4,0 Hz), 4,70 (1H, t, *J* = 4,0 Hz), 4,38 (1H, t, *J* = 4,0 Hz), 4,31 (1H, t, *J* = 4,0 Hz); EM: 323 (M+H⁺).

8-Amino-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T730

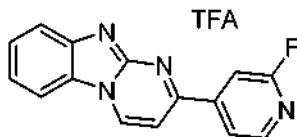
Una suspensión de **T697** (6,1 mg, 0,021°mmol) en HBr al 48 %/H₂O (1,0 ml) y HBr al 48 %/HOAc (1,0 ml) se calentó a 140 °C durante 1 hora en un tubo sellado. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el fenol intermedio. Se siguió el procedimiento experimental general (**C**) para la alquilación fenólica con 1-bromo-2-fluoroetano. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 1,9 mg (28 %) de **T730** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,36 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,36 (2H, m), 8,09 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,16 (2H, m), 6,96 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 6,87 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 4,82 (1H, t, *J* = 4,0 Hz), 4,70 (1H, t, *J* = 4,0 Hz), 4,37 (1H, t, *J* = 4,0 Hz), 4,30 (1H, t, *J* = 4,0 Hz); EM: 323 (M+H⁺).

8-Boc-amino-2-(4-(2-(4-metilsulfonilo)eto)fenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: precursor de T730

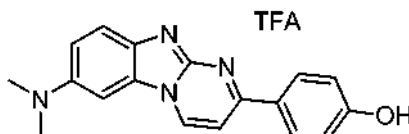
A una suspensión de 8-amino-2-(4-(2-(4-metilsulfonilo)eto)fenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol*3TFA (80 mg, 0,098°mmol) en THF (10 ml) se le añadieron Boc₂O (367 mg, 1,68°mmol) y TEA (85 mg, 0,841°mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 6 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM, del 0 al 40 %) para proporcionar 21,2 mg (38 %) de **precursor de T730** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,52 (1H, s), 9,39 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,24 (2H, m), 8,11 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,79 (2H, m), 7,70 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,46 (2H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,00 (2H, m), 4,36 (2H, t, *J* = 4,0 Hz), 4,26 (2H, t, *J* = 4,0 Hz), 2,38 (3H, s); EM: 575 (M+H⁺).

2-(4-Aminometilfenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T732

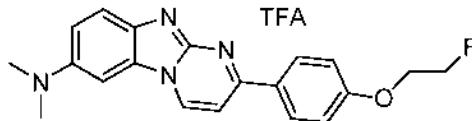
Se siguió el procedimiento experimental general (**A**) para el acoplamiento de Suzuki con ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)fenilborónico. La reacción se realizó a una escala de 40 mg de 2-cloropirimido[1,2-a]bencimidazol. Después de la reacción de Suzuki, la mezcla se trató con HCl 4 N en dioxano/DCM para retirar el grupo Boc. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 8,7 mg (16 %) de **T732** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,72 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,51 (2H, m), 8,41 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,28 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,82 (1H, m), 7,67-7,74 (3H, m), 4,26 (2H, s); EM: 275 (M+H⁺).

2-(2-Fluoropiridin-4-il)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T737

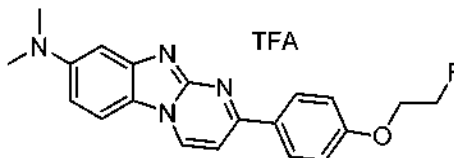
Se siguió el procedimiento general experimental (A) para el acoplamiento de Suzuki con ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico. La reacción se realizó a una escala de 40 mg de 2-cloropirimido[1,2-a]bencimidazol. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 6,2 mg (12 %) de **T732** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,91 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,47-8,53 (2H, m, solapado), 8,39 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,25 (1H, m), 8,04 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, m), 7,76 (1H, m); EM: 265 (M+H⁺).

7-N,N-dimetilamino-2-(4-hidroxifenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T767

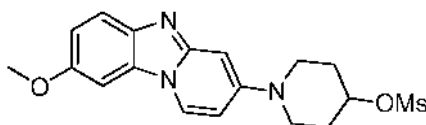
Una suspensión de **T696** (54,0 mg, 0,186°mmol) en HBr al 48 %/H₂O (1,0 ml) y HBr al 48 %/HOAc (1,0 ml) se calentó a 140 °C durante 1 hora en un tubo sellado. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar la fenolamina. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió solución de formaldehído (al 37 % en agua, 1 ml). A la mezcla se le añadió NaBH₃CN (60 mg, 0,955°mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 36 mg (64 %) de **T767** en forma de un sólido de color rojo. RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,43 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,31 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,97 (2H, m), 3,11 (6H, s); EM: 305 (M+H⁺).

7-N,N-dimetilamino-2-(4-(2-fluoroetoxil)fenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T769

Se siguió el procedimiento experimental general (C) para la alquilación fenólica con 1-bromo-2-fluoroetano. La reacción se realizó a una escala de 6,8 mg de **T767**. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 4,9 mg (63 %) de **T769** en forma de un sólido de color rojo. RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,48 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,40 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,18 (2H, m), 4,82 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,70 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,38 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,31 (1H, t, J = 4,0 Hz), 3,11 (6H, s); EM: 351 (M+H⁺).

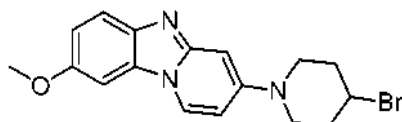
8-N,N-dimetilamino-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol: T772

A una solución de **T730** (6,0 mg, 0,0186°mmol) en metanol (2 ml) se le añadieron una solución de formaldehído (al 37 % en agua, 0,1 ml) y NaBH₃CN (6,0 mg, 0,0952°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar 1,0 mg (15 %) de **T772** en forma de un sólido de color rojo. RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,40 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,38 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,11 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,18 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,82 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,70 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,39 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,31 (1H, t, J = 4,0 Hz), 3,13 (6H, s); EM: 351 (M+H⁺).

Metanosulfonato de (8-metoxipirido[1,2-a]bencimidazol-3-il)piperidin-4-ilo: precursor 1 de T798

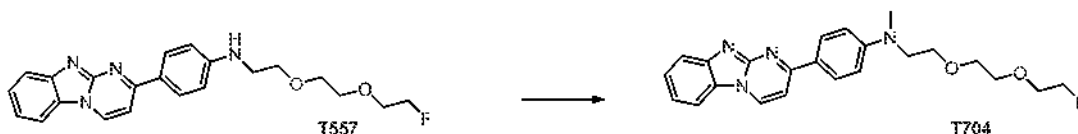
A una solución de (8-metoxipirido[1,2-a]bencimidazol-3-il)piperidin-4-ol (66,3 mg, 0,223°mmol) en DCM (6,0 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (51 mg, 0,445°mmol) y TEA (45 mg, 0,446°mmol). La mezcla se agitó durante 10 min antes de que se añadiera solución de bicarbonato de sodio (saturada, 6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La fase de DCM se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) y después se neutralizó con NaHCO₃ para proporcionar 65,6 mg (52 %) de **precursor 1 de T798** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,09 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 7,6, 2,4 Hz), 4,96 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,57 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,14 (2H, m), 2,02 (2H, m); EM: 303 (M+H⁺).

2-(4-Bromopiperidin-1-il)-8-metoxipirido[1,2-a]bencimidazol: precursor 2 de T798



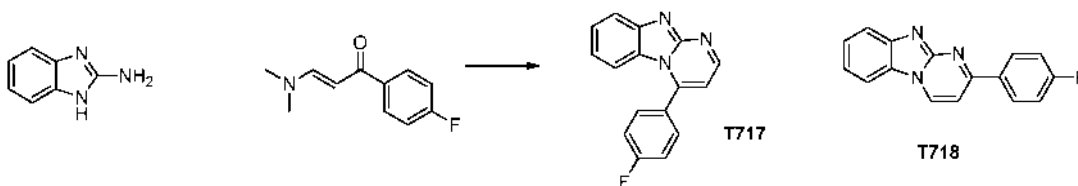
A una solución de **precursor 1 de T798** (3,0 mg, 0,008°mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió LiBr (14 mg, 0,163°mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua) y después se neutralizó con NaHCO₃ para proporcionar 1,4 mg (48 %) de **precursor 2 de T798** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,09 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 7,6, 2,4 Hz), 4,41 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,61 (2H, m), 3,28 (2H, m), 2,27 (2H, m), 2,14 (2H, m); EM: 362 (M+H⁺).

Síntesis de T704:



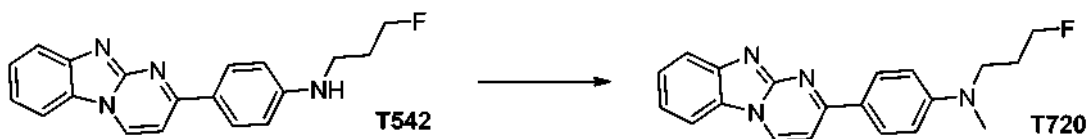
Se añadió cianoborohidruro de sodio (15,93 mg, 0,254°mmol) a una solución que contenía **T557** (10 mg, 0,025°mmol) y una solución de formaldehído (0,041 ml, 0,507°mmol) en MeOH (2 ml). Se agitaron durante 20 minutos. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T704** (2 mg, 4,90°μmol, rendimiento del 19,31 %). EM (IEN, Pos) *m/z*: 409,1 [M+H]⁺.

Síntesis de T717 y T718



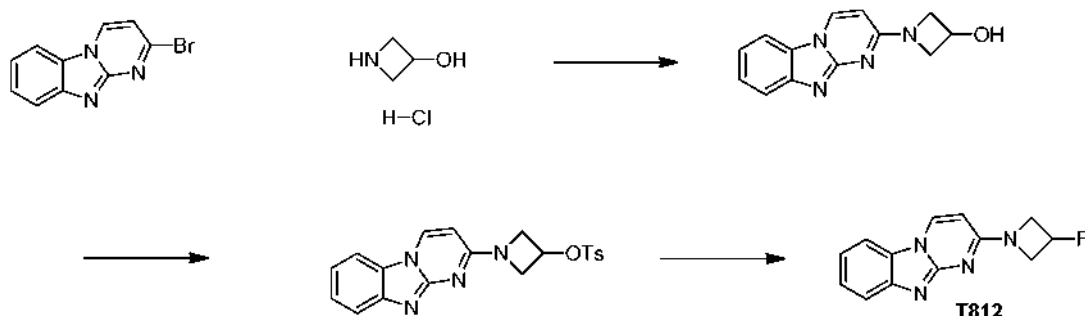
Se combinaron 2-aminobencimidazol (0,345 g, 2,59°mmol) y (E)-1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (0,5 g, 2,59°mmol) en ácido acético (volumen: 12 ml). La reacción se calentó durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se concentró y se diluyó con agua. Se filtró y el sólido se secó. Se diluyó y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T717** (0,1 g, 0,380°mmol, rendimiento del 14,68 %). EM (IEN, Pos.) *m/z*: 264,0 [M+H]⁺ y **T718** (0,1 g, 0,380°mmol, rendimiento del 14,68 %) EM (IEN, Pos.) *m/z*: 264,0 [M+H]⁺.

Síntesis de T720



Se añadió cianoborohidruro de sodio (19,62 mg, 0,312°mmol) a una solución que contenía **T542** (10 mg, 0,031°mmol) y una solución de formaldehído (0,019 ml, 0,624°mmol) en MeOH (1 ml). Después de 20 minutos, se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar **T720** (1,4 mg, 4,19°μmol, rendimiento del 13,41 %). EM (IEN, Pos) *m/z*: 335,1 [M+H]⁺.

Síntesis de T812



Preparación de 1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)azetidin-3-ol. Se calentaron clorhidrato de azetidin-3-ol (0,022 g, 0,202°mmol), 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,05 g, 0,202°mmol) y trietilamina (0,028 ml, 0,202°mmol) a 100 °C durante 10 minutos en un microondas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y el precipitado se filtró al vacío. Se lavó con agua para proporcionar **1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)azetidin-3-ol** (0,048 g, 0,200°mmol, rendimiento del 99 %).

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)azetidin-3-ilo. Se añadió anhídrido p-Toluenosulfónico (0,098 g, 0,300°mmol) a una solución que contenía 4-metilbencenosulfonato de 1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)azetidin-3-ilo (0,079 g, 0,200°mmol, rendimiento del 100 %) y N,N-diisopropiletilamina (0,070 ml, 0,400°mmol) en DCM (Volumen: 0,666 ml). La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se combinaron los extractos orgánicos, se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)azetidin-3-ilo (0,079 g, 0,200°mmol, rendimiento del 100 %).

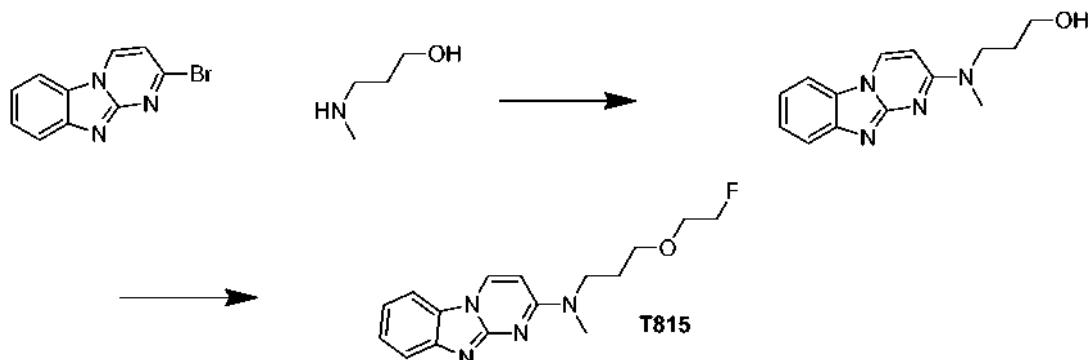
Preparación de T812. Se agitaron TBAF (Fluoruro de tetrabutylamonio 1 M en THF) (1 ml, 1,000°mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)azetidin-3-ilo (0,035 g, 0,089°mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar T812 (0,002 g, 8,26°μmol, rendimiento del 9,30 %) EM (IEN, Pos.) m/z : 243,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de T814



Preparación de T814. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (6,70 mg, 0,291°mmol) a una solución que contenía 1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)azetidin-3-ol (0,035 g, 0,146°mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (0,037 g, 0,291°mmol) en DMF (Volumen: 0,486 ml). La reacción se dejó en agitación durante la noche. Se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T814** (0,002 g, 6,99°μmol, rendimiento del 4,80 %) EM (IEN, Pos.) m/z : 287,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de T815

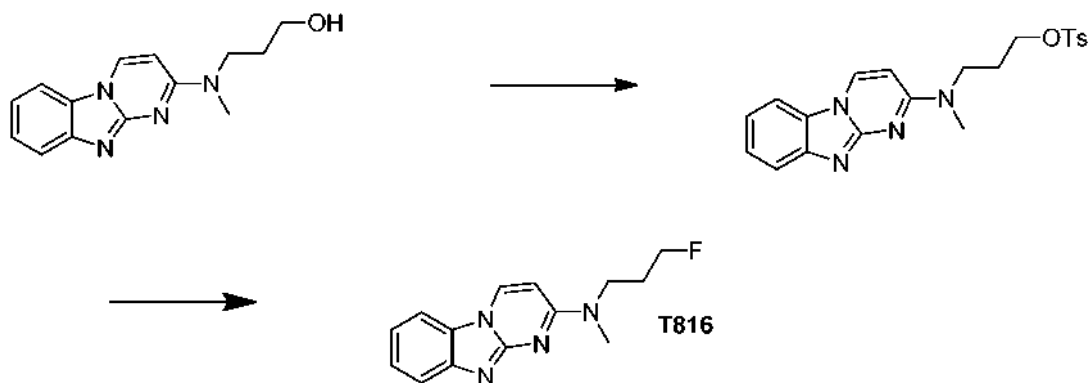


Preparación de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propan-1-ol. Se calentaron 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,2 g, 0,806°mmol), 3-(metilamino)propan-1-ol (0,072 g, 0,806°mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,141 ml, 0,806°mmol) a 100 °C durante 10 minutos en un microondas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se combinaron los extractos orgánicos, se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar **3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-**

a]pirimidin-2-il(metil)amino)propan-1-ol en bruto (0,207 g, 0,808°mmol, rendimiento del 100 %).

Preparación de T815. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (3,59 mg, 0,156°mmol) a una solución que contenía 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propan-1-ol (0,02 g, 0,078°mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (0,020 g, 0,156°mmol) en DMF (Volumen: 0,390 ml). La reacción se dejó en agitación durante la noche. Se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T815** (0,002 g, 6,61°μmol, rendimiento del 8,48 %). EM (IEN, Pos.) m/z : 303,0 $[M+H]^+$.

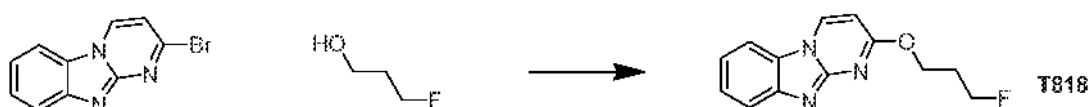
Síntesis de T816



Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propilo. Se añadió anhídrido p-toluenosulfónico (0,382 g, 1,170°mmol) a una solución que contenía 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propan-1-ol (0,2 g, 0,780°mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,273 ml, 1,561°mmol) en DCM (Volumen: 1,951 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos. Se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **4-metilbencenosulfonato de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propilo** (0,02 g, 0,049°mmol, rendimiento del 6,24 %).

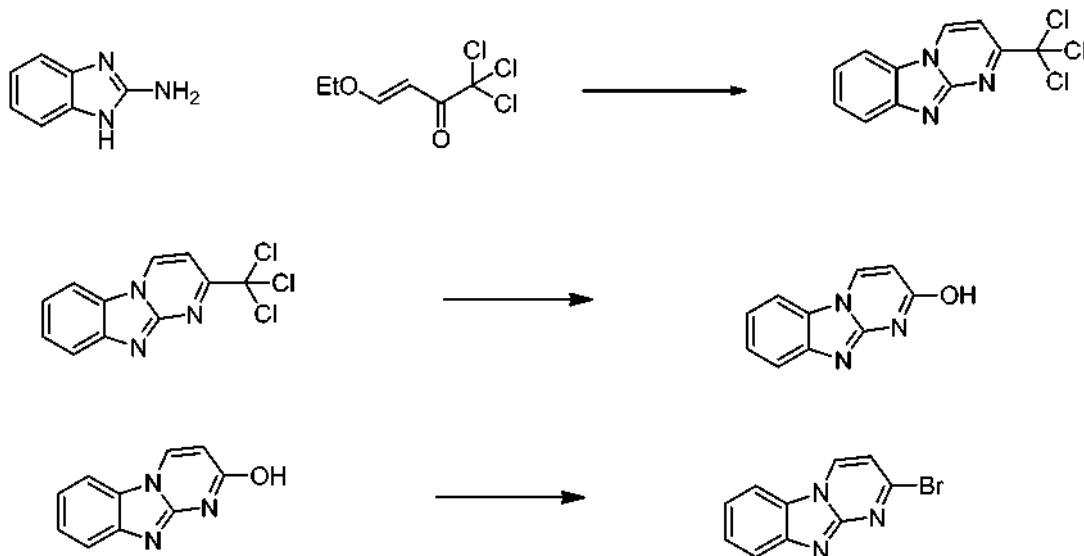
Preparación de T816. Se añadió DAST (0,206 ml, 1,561°mmol) a una solución de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propan-1-ol (0,1 g, 0,390°mmol) en DCM (Volumen: 1,951 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se diluyó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar **T816** (0,003 g, 0,012°mmol, rendimiento del 2,98 %) EM (IEN, Pos.) m/z : 259,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de T818



Preparación de T818. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (9,27 mg, 0,403°mmol) a una solución que contenía 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,05 g, 0,202°mmol), 3-fluoropropan-1-ol (0,031 g, 0,403°mmol) en DMF (Volumen: 1,008 ml). La reacción se dejó en agitación durante 1 hora. Se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T818** (0,003 g, 0,012°mmol, rendimiento del 6,07 %). EM (IEN, Pos.) m/z : 246,0 $[M+H]^+$.

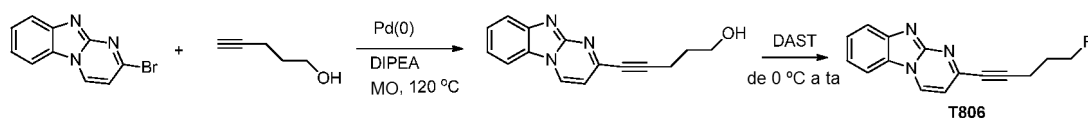
Síntesis de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina



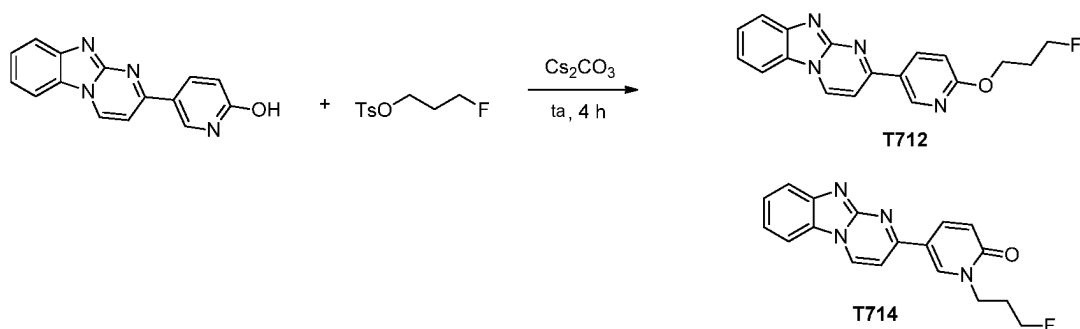
Preparación de 2-(triclorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina. Se añadió (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxibut-3-en-2-ona (6,1 g, 28,0°mmol) a una solución que contenía 1H-benzo[d]imidazol-2-amina (3,73 g, 28,0°mmol) y trietilamina (3,91 ml, 28,0°mmol) en tolueno (Volumen: 100 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se diluyó con agua y se filtró. El sólido se recogió y se secó al vacío para proporcionar **2-(triclorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina** (8,04 g, 28,1°mmol, rendimiento del 100 %).

Preparación de benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ol. Se añadió hidróxido de sodio (36,5 ml, 36,5°mmol) a una solución que contenía 2-(triclorometil)-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (8,04 g, 28,1°mmol) en acetonitrilo (Volumen: 122 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró. Se añadió hielo al residuo resultante, seguido de 35 ml de HCl 1 M. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar **benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ol** (5,2 g, 28,1°mmol, rendimiento al 100 %) en bruto.

Preparación de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina. Se añadió oxibromuro de fósforo (25 g, 87°mmol) a una suspensión de benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ol (5,2 g, 28,1°mmol) en DCE (Relación: 1,000, Volumen: 93 ml) y DMF (Relación: 0,01, Volumen: 0,927 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró. Se diluyó con agua con hielo y se inactivó a pH ~ 8 con hidróxido de amonio concentrado. El residuo resultante se filtró y se lavó con agua seguida de éter etílico. Se secó al vacío para proporcionar **2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina** en bruto (6,97 g, 28,1°mmol, rendimiento del 100 %).

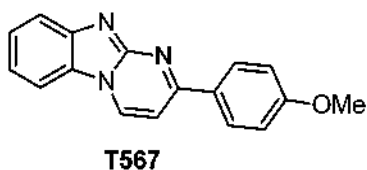


5-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)pent-4-in-1-ol. Una mezcla de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (40 mg, 0,2°mmol), pent-4-in-1-ol (22 mg, 0,26°mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (23 mg, 0,02°mmol), DIPEA (50 mg, 0,4°mmol) en 2 ml de dioxano se calentó a 120 °C durante 20 min en un reactor de microondas y después se enfrió a TA. Se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (30 ml) y agua (30 ml, 2 veces) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (EtOAc en DCM, del 10 % al 100 %) para proporcionar 5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)pent-4-in-1-ol en forma de un sólido de color amarillo (28 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, J = 6,8, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H); EM (IEN) m/z 252 [M+H]⁺.

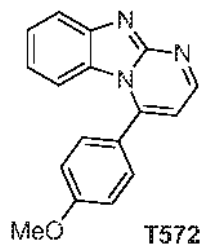


2-(6-(3-Fluoropropoxy)piridin-3-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina. A 5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piridin-2-ol (8 mg, 0,03°mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 3-fluoropropilo (21 mg, 0,09°mmol) en 0,3 ml de NMP se le añadió Cs₂CO₃ (15 mg, 0,045°mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h y se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml, 3 veces) y se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua/MeCN con tampón de TFA) para proporcionar 2-(6-(3-fluoropropoxy)piridin-3-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina en forma de un sólido de color blanquecino (3 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 9,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,69 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,30-2,16 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* [M+H]⁺ 323.

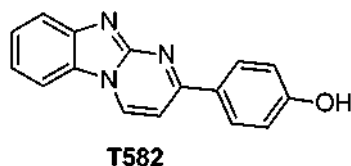
5-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-1-(3-fluoropropil)piridin-2(1H)-ona (T567). El compuesto del título se aisló como un subproducto a partir de la purificación anterior en forma de un sólido de color blanco (2 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 9,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* [M+H]⁺ 323.



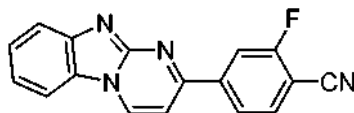
2-(4-Metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina. El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento General Q a partir de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona a una escala de 1°mmol. Después de que se neutralizara con Na₂CO₃, el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (10 ml, 3 veces) para proporcionar 2-(4-metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina en forma de un sólido de color amarillo (55 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,51 (d, *J* = 7,2, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 3,88 (s, 3H); EM (IEN) *m/z* [M+H]⁺ 276.



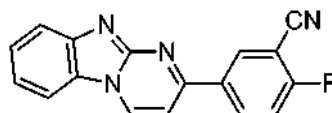
4-(4-Metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (T572). El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento General Q a partir de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona a una escala de 1°mmol. Después de que se neutralizara con Na₂CO₃, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílice (EtOAc en DCM, del 5 % al 80 %) para proporcionar 4-(4-metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina en forma de un sólido de color amarillo (42 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 9,15 (d, *J* = 4,4, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H); EM (IEN) *m/z* [M+H]⁺ 276.



4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (T582). A 4-(4-metoxifenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (12 mg, 0,043°mmol) en 0,5 ml de DCM se le añadió 1 ml de solución de BHR₃ (1 M en DCM). La reacción se agitó a ta durante 15 h y se inactivó en hielo (10 g). La mezcla se neutralizó con Na₂PO₄ saturado y se extrajo con EtOAc (10 ml, 3 veces). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua/MeCN tamponada con TFA) para proporcionar 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, MeCN-*d*₃): δ 9,15 (d, *J* = 7,2, 1H), 8,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); EM (IEN) *m/z* [M+H]⁺ 262.

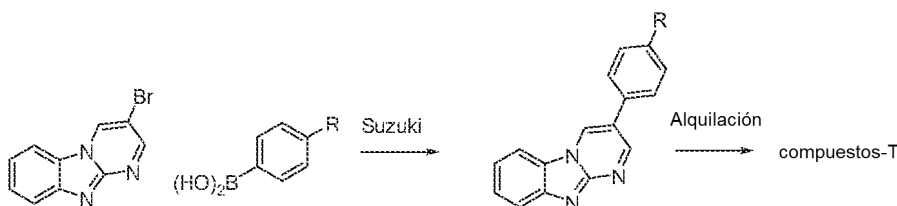
**T747**

4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (T747). El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento Experimental General A (reacción de acoplamiento de Suzuki) a partir de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico a una escala de 0,1°mmol. El residuo se lavó con agua (5 ml, 3 veces), EtOAc (2 ml, 3 veces) y DCM (2 ml, 3 veces) y se secó a alto vacío para proporcionar 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (T747) en forma de un sólido de color naranja (10 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,74 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 8,41-8,38 (m, 2H), 8,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); EM (IEN) *m/z* [M+H]⁺ 289.

**T748**

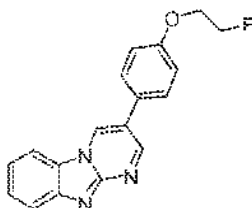
5-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (T748). El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento Experimental General A (reacción de acoplamiento de Suzuki) a partir de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico a una escala de 0,1°mmol. El residuo se lavó con agua (5 ml, 3 veces), EtOAc (2 ml, 3 veces) y DCM (2 ml, 3 veces) y se secó a alto vacío para proporcionar 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo (T747) en forma de un sólido de color naranja (12 mg, 41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,86 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,760 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); EM (IEN) *m/z* [M+H]⁺ 289.

I. Preparación de compuestos de la serie pirimido[1,2-a]bencimidazol 3-aril sustituido (T590, T591, T592, T600, T601, T602, T621, T622)

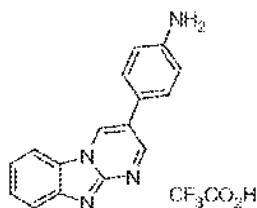


Los compuestos se prepararon en general a través del esquema anterior usando procedimientos convencionales de Suzuki y de alquilación (o de aminación reductora).

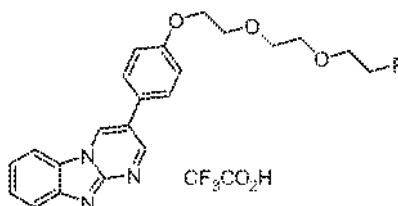
3-(4-fluoroetiloxifenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol; T590



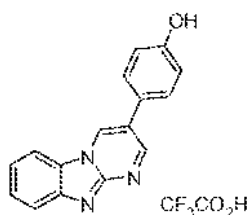
RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 9,50 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 3H), 7,69 (m, 1H); 7,20-7,17 (m, 1H); EMBR para C₁₈H₁₄FN₃O+H⁺, Calculado: 308,1, encontrado: 308,1 (M+H⁺).

3-(4-aminofenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol, sal de TFA; T591

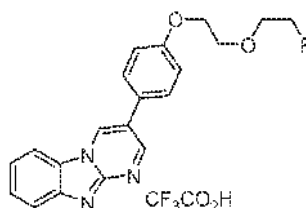
RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 9,49 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,88-7,72 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 2H); EMBR para C₁₈H₁₃F₃N₄O₂+H⁺, Calculado: 375,1, descubierto: 261,1 (M+H⁺-TFA).

3-(4-2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)fenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol, sal de TFA; T592

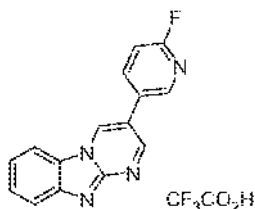
RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 9,38 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,76-7,58 (m, 4H), 7,16-7,14 (m, 2H), 4,60-4,46 (m, 2H), 4,21-4,19 (m, 2H), 3,80-3,63 (8H); EMBR para C₂₄H₂₃F₄N₃O₅+H⁺, Calculado: 509,2, descubierto: 396,2 (M+H⁺-TFA).

3-(4-hidroxifenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol, sal de TFA; T600

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 9,45 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 2H); EMBR para C₁₈H₁₂F₃N₃O₃+H⁺, Calculado: 376,1, descubierto: 262,1 (M+H⁺-TFA).

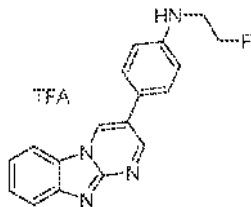
3-(4-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)fenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol, sal de TFA; T601

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 9,45 (s, 1H), 9,31 (m, 1H), 8,30-8,30 (m, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,77-7,17 (m, 4H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,64-4,51 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 4H); EMBR para C₂₂H₁₉F₄N₃O₄+H⁺, Calculado: 466,1, descubierto: 352,1 (M+H⁺-TFA).

3-(3-(2-fluoropirindil)pirimido[1,2-a]bencimidazol, sal de TFA; T602

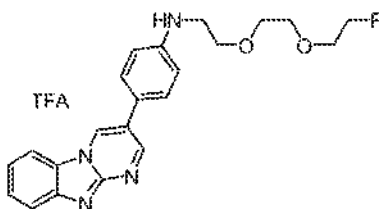
RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 9,68 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,88-7,72 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H); EMBR para C₁₅H₉F₄N₄O₂+H⁺, Calculado: 379,1, descubierto: 265,1 (M+H⁺-TFA).

3-(4-Fluoroetilaminofenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol, sal de TFA; T621

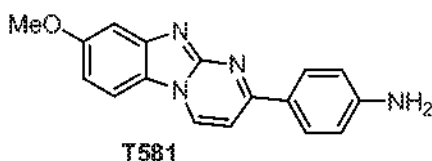


5 RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,81-7,63 (m, 4H), 6,88 (m, 2H); EMBR para C₂₀H₁₅F₄N₄O+H⁺, Calculado: 404,1, descubierto: 307,1 (M+H⁺-TFA).

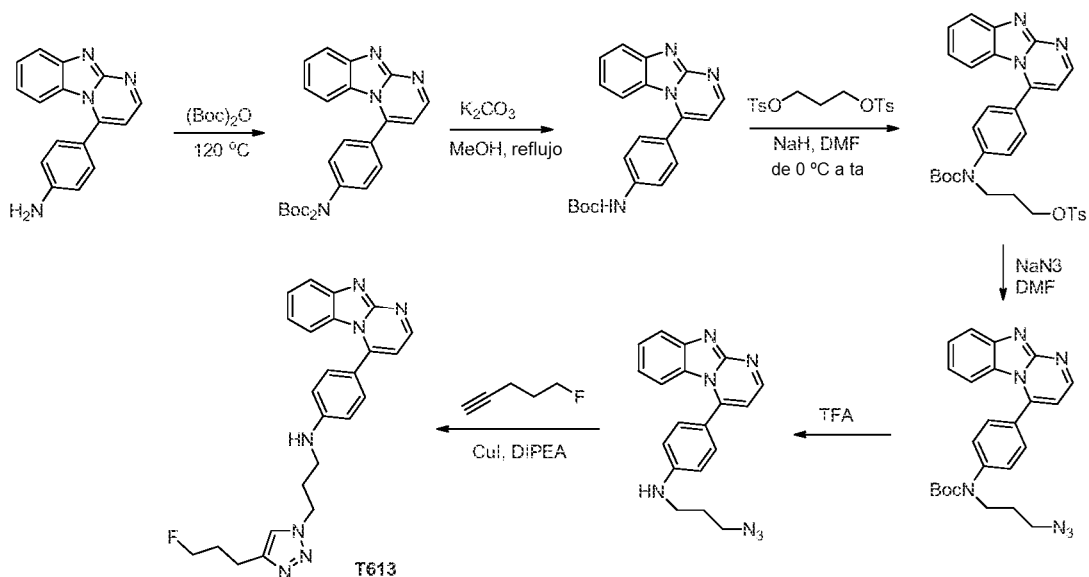
3-(4-N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)aminofenil)pirimido[1,2-a]bencimidazol, sal de TFA; T622



10 RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 9,35 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,74-7,60 (m, 4H), 6,84-6,82 (m, 2H), 4,61-4,46 (m, 2H), 3,74-3,64 (m, 8H), 3,35-3,32 (m, 2H); EMBR para C₂₄H₂₃F₄N₄O₃+H⁺ Calculado: 491,2, descubierto: 395,2 (M+H⁺-TFA).



15 **4-(8-Metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina.** El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento General Q y R a partir de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona y 5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-amina a una escala de 0,1 mmol. Se obtuvo 4-(8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (T581) en forma de un sólido de color amarillo (1,2 mg, 0,4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,56 (d, *J* = 7,6, 1H), 8,33 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,19-8,12 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H); EM (IEN) *m/z* [M+H]⁺ 291.



N-DiBoc 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina. Una suspensión de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina (521 mg, 2°mmol) en 5 ml de dicarbonato de di-*tert*-butilo se calentó a 120 °C durante 2 h y se enfrió a TA. La mezcla se sometió a cromatografía en sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de una cera de color amarillo (550 mg, 60 %). EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 461.

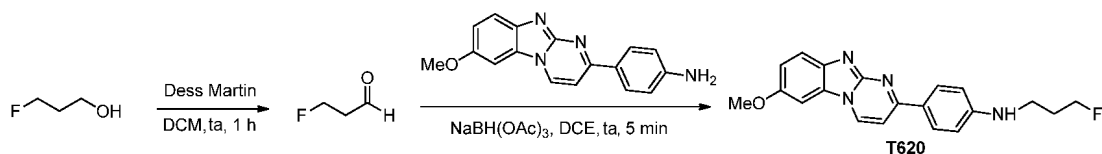
(4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de *N*-diBoc 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina (532 mg, 1,15°mmol) y K_2CO_3 (828 mg, 6°mmol) en 6 ml de MeOH se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió a la TA. Las sustancias volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 72 %). EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 361.

4-Metilbencenosulfonato de 3-((4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)propilo. A una solución de (4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,83°mmol) en DMF (9 ml) a 0 °C se le añadió NaH (38 mg, 0,91°mmol, al 60 % dispersado en aceite). Después de que se agitara durante 5 min a 0 °C, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 20 min. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió bis(4-metilbencenosulfonato) de propano-1,3-diilo (653 mg, 1,7°mmol) en 6 porciones. Después de que se agitara a 0 °C durante 5 min, la reacción se dejó en agitación a ta durante 2 h y se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (40 ml). La mezcla se extrajo con DCM (30 ml, 3 veces). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml, 2 veces) y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo primero se purificó mediante cromatografía en sílice (THF en DCM, del 0 % al 18 %) y después HPLC de fase inversa (agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (160 mg, 34 %). EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 573.

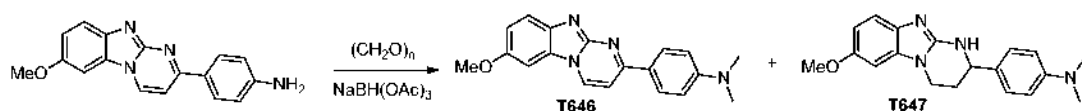
(3-Azidopropil)(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo. A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-((4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)propilo (130 mg, 0,23°mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaN_3 (83 mg, 1,3°mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y se concentró a presión reducida para retirar las sustancias volátiles. El residuo se recogió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml, 2 veces) y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El producto se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 444.

N-(3-Azidopropil)-4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina. A una solución de (3-azidopropil)(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (material mencionado anteriormente) en 3 ml de DCM se le añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (61 mg, sal de TFA). EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 344.

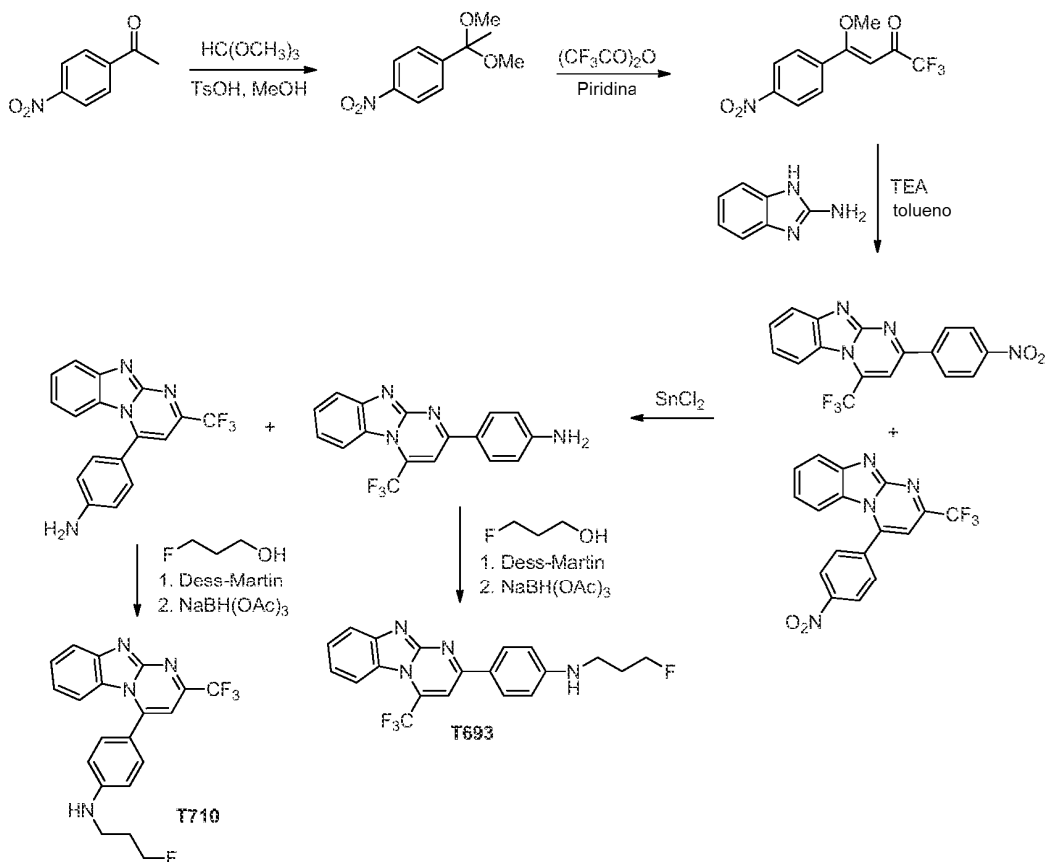
4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)-N-(3-(4-(3-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)anilina. A una solución de N-(3-azidopropil)-4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina (9 mg, 0,026°mmol), en THF (0,25 ml) a TA se le añadió 5-fluoropent-1-ino (2 gotas), CuI (1 mg, 0,005°mmol) y DIPEA (10 mg, 0,08°mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (5 mg, 44 %). EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 430.



N-(3-Fluoropropil)-4-(7-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (T620). A una solución agitada de 3-fluoropropan-1-ol (5 mg, 0,05°mmol) en 0,3 ml de DCM a temperatura ambiente se le añadió reactivo de Dess-Martin (42 mg, 0,1°mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a ta y se añadieron 0,3 ml de DCE. Se filtraron a través de un lecho de algodón en una mezcla agitada de 4-(7-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (5 mg, 0,017°mmol, preparada siguiendo los procedimientos experimentales generales Q y R) y $NaBH(OAc)_3$ (42 mg, 0,2°mmol) en 0,3 ml de DCE. La reacción se agitó vigorosamente durante 5 min y se inactivó mediante la adición de Na_2CO_3 (2 ml, saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml, 3 veces) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml, 2 veces) y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (5 mg, 53 %, sal de TFA). EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 351.



4-(7-Metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilanilina (T646) y 4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilanilina (T647). A una suspensión de 4-(7-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (20 mg, 0,069 mmol) en 1 ml de DCE se le añadió paraformaldehído (11 mg, 0,35 mmol), seguido de $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (102 mg, 0,48 mmol). La reacción se agitó a ta durante 60 h y se inactivó mediante la adición de Na_2CO_3 (5 ml, saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 veces) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml, 2 veces) y se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (Agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar los compuestos del título en forma de sales de TFA: 4-(7-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilanilina (T646, 1,5 mg, 7 %), sólido de color naranja. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,53 (d, $J = 7,6$, 1H), 8,26 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,08 (s, 6H); EM (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319. 4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilanilina (T647, 7 mg, 27 %), sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.



1-(1,1-Dimetoxietil)-4-nitrobenceno. A una solución de 1-(4-nitrofenil)etanona (5 g, 30 mmol) en MeOH se le añadió trimetoximetano (3,2 g, 30 mmol) seguido de ácido 4-metilbencenosulfónico (29 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó durante 72 h y se inactivó mediante la adición de Na_2CO_3 sólido (16 mg, 0,15 mmol). Se continuó agitando durante 30 min y la mezcla se filtró a través de un lecho de alúmina neutra. El filtrado se concentró y el producto en bruto se recrystalizó con MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,4 g, 100 %). EM (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212.

1,1,1-Trifluoro-4-metoxi-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona. A una solución de 1-(1,1-metoxietil)-4-nitrobenceno (2,9 g, 14 mmol) en CHCl_3 (70 ml) se le añadió piridina (2,2 g, 28 mmol) a 0 °C seguida por la adición gota a gota de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (5,9 g, 28 mmol). La solución se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 90 °C durante 4 h. Después del enfriamiento a la ta, se lavó con HCl 0,1 N (70 ml, 3 veces) y agua (70 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (EtOAc en hexano, del 5 % al 20 %) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 44 %). EM (IEN) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.

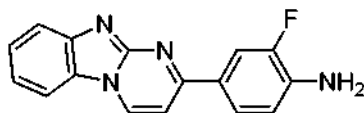
2-(4-Nitrofenil)-4-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina y 4-(4-nitrofenil)-2-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina. A una solución de 1H-benzo[d]imidazol-2-amina (479 mg, 3,6 mmol) en tolueno (36 ml) se le añadió TEA. La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente seguido de la adición de 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (1 g, 3,6 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h y se enfrió a TA. Las sustancias volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto

en bruto que contenía dos isómeros se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 359.

4-(4-(Trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina y 4-(2-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina. El material anterior se trató con SnCl_2 usando el Procedimiento Experimental General R. El material en bruto se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc en DCM, del 5 % al 60 %) para proporcionar los compuestos del título separados en forma de sólidos de color naranja: 4-(4-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (236 mg, 20 %), EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 329; 4-(2-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina (940 mg, 80 %), EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 329.

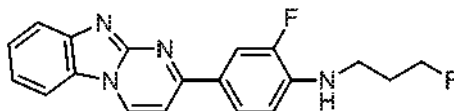
N-(3-Fluoropropil)-4-(4-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (T693). El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento General S a partir de 4-(4-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina y 3-fluoropropan-1-ol en una escala de 0,03°mmol. Se obtuvo N-(3-fluoropropil)-4-(4-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (T693) en forma de un sólido de color naranja (3,9 mg, 33 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,25 (d, J = 8,8, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,28 (m, 2H), 1,97 (m, 2H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 389.

N-(3-Fluoropropil)-4-(2-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina. El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento General S a partir de -(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina y 3-fluoropropan-1-ol a una escala de 0,03°mmol. Se obtuvo N-(3-fluoropropil)-4-(4-(trifluorometil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (T693) en forma de un sólido de color naranja (5 mg, 43 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 3H), 7,30 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,00 (m, 2H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 389.



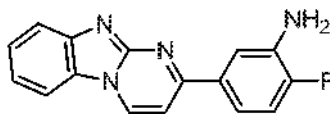
T713

4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoroanilina (T713). El compuesto del título se sintetizó usando el Procedimiento Experimental General A (reacción de acoplamiento de Suzuki) a partir de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina y ácido (4-amino-3-fluorofenil)borónico a una escala de 0,059°mmol. Se obtuvo 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoroanilina en forma de un sólido de color naranja (10 mg, 61 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 23,2, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,8 Hz, 1H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 279.



T725

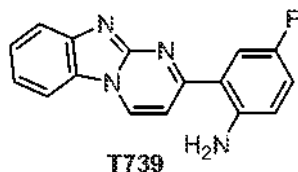
4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-(3-fluoropropil)anilina (T725). El compuesto del título se preparó usando primero el Procedimiento Experimental General A (reacción de acoplamiento de Suzuki) a partir de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina y ácido (4-amino-3-fluorofenil)borónico y después usando el Procedimiento Experimental general S para la alquilación. Se obtuvo 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-(3-fluoropropil)anilina en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 9,12 (d, J = 7,6, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 339.



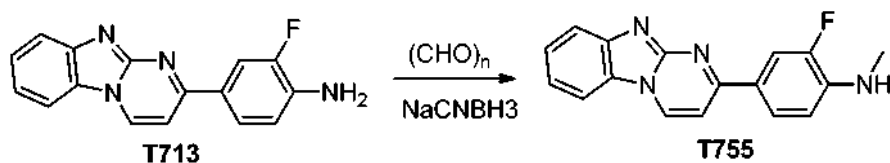
T736

5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoroanilina (T736). El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento Experimental General A (reacción de acoplamiento de Suzuki) a partir de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina y ácido (3-amino-fluorofenil)borónico. Se obtuvo 5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoroanilina en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 9,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,73-

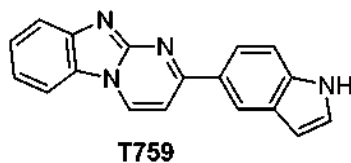
7,68 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 10,8, 8,4$ Hz, 1H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 318.



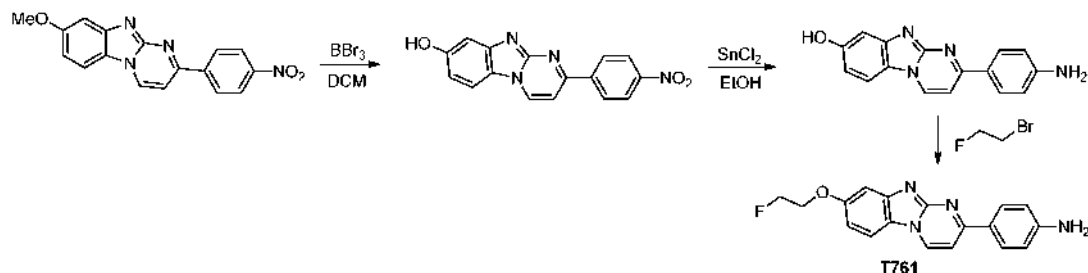
2-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-4-fluoroanilina (T739). El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento Experimental General A (reacción de acoplamiento de Suzuki) a partir de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina y ácido (2-amino-5-fluorofenil)borónico. Se obtuvo 2-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-4-fluoroanilina en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 11,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 9,2, 5,2$ Hz, 1H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 279.



4-(Benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-metilanilina. A una suspensión de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoroanilina (20 mg, 0,072 mmol) en 1 ml de DCE se le añadió paraformaldehído (4,5 mg, 0,14 mmol), seguido de $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (51 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a ta durante 6 h y se inactivó mediante la adición de Na_2CO_3 (5 ml, saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 veces) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml, 2 veces) y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (Agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-metilanilina en forma de un sólido de color naranja (4,5 mg, 21 %). RMN ^1H (400 MHz, etanol- d_4): δ 9,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,90 (s, 3 H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 293.



2-(1H-Indol-5-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (T759). El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento Experimental General A (reacción de acoplamiento de Suzuki) a partir de 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina y ácido (1H-indol-5-il)borónico a una escala de 0,12 mmol. El producto en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (Agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar 2-(1H-indol-5-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (T759) en forma de un sólido de color naranja (20 mg, 50 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,70 (m, 1H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 285.



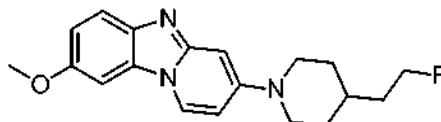
8-Metoxi-2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina. El compuesto del título se preparó usando el Procedimiento Experimental General Q a partir de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona y 5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-amina a una escala de 6 mmol. Se obtuvo 8-metoxi-2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina en forma de un sólido de color naranja (50 mg, 2,6 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64 (d, $J = 7,6$, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); EM (IEN) m/z $[M+H]^+$ 321.

4-(8-(2-Fluoroetoxi)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (T761). A 8-metoxi-2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (20 mg, 0,062°mmol) en 0,5 ml de DCM a 0 °C se le añadió BBr₃ (0,31 ml, 0,31°mmol, solución en DCM 1,0 M). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a HPLC en fase inversa (Agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar 2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-8-ol en forma de un sólido de color naranja (5 mg, 21 %, sal de TFA). EM (IEN) m/z [M+H]⁺ 307.

Una suspensión de 2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-8-ol (2 mg, 0,007°mmol) y SnCl₂·2H₂O (6 mg, 0,026°mmol) en 0,1 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se siguió el Procedimiento Experimental General R. El producto en bruto, 2-(4-aminofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-8-ol, se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

A una solución de 2-(4-aminofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-8-ol (0,5 mg, 0,002°mmol) en DMF (0,1 ml) se le añadió 1-bromo-2-fluoroetano (5 mg, 0,04°mmol) y Cs₂CO₃ (3,5 mg, 0,01°mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se siguió el Procedimiento Experimental General C. El producto en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (Agua/MeCN tamponado con TFA) para proporcionar 4-(8-(2-fluoroetoxi)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (T761) en forma de un sólido de color naranja (0,6 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, MeCN-*d*₆): δ 9,00 (d, *J* = 7,6, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,88 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H); EM (IEN) m/z [M+H]⁺ 323.

3-(4-(2-Fluoroetil)piperidin-1-il)-8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5357-59, T-821)



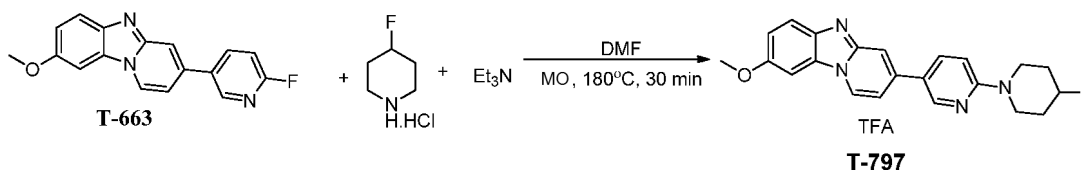
Se siguió el procedimiento experimental general para la reacción de Buchwald (Procedimiento). La reacción se realizó en una escala de 0,060 g y la mezcla de reacción se calentó durante 21/2 horas. El producto T-821 se purificó mediante el sistema de purificación Combifash (DCM-MeOH) seguido de HPLC (acetonitrilo:H₂O:TFA 0,05) proporcionando 0,008 g (11 %) en forma de un sólido de color amarillo claro; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (dd, *J* = 8,0 y 4,41 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (tt, *J* = 7,6 y 2,0 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,95 (d a, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,99 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,90 (m a, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H); EM (IEN): 328,1 [M+H]⁺, base libre].

Sal de TFA de 3-(4-fluoropiperidin-1-il)-8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS 5357-11, T-798)



Se usó el procedimiento experimental general para la N-alkilación usando Et₃N como base y calentamiento por MO (Procedimiento D). La reacción se realizó a una escala de 0,035 g. El producto **T-798** se purificó mediante HPLC usando ACN y H₂O con TFA al 0,05 % en forma de un sólido de color blanco 0,006 g (12 %); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,0 y 2,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,2 y 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 4H), 2,14-1,92 (m, 4H); EM (IEN): 300,10 [M+H]⁺, base libre].

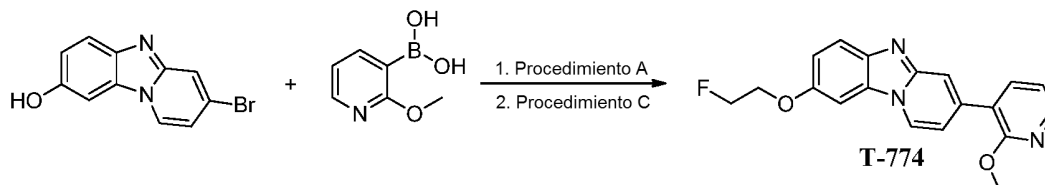
Sal de TFA de 3-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)-8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5357-6, T-797)



El procedimiento experimental general (Procedimiento D) para la N-alkilación usando Et₃N como base y calentamiento por MO proporcionó **T-797**. La reacción se realizó a una escala de 0,127 g y el producto **T-797** se purificó mediante HPLC usando ACN y H₂O con TFA al 0,05 % en forma de un sólido de color blanco, 0,006 mg;

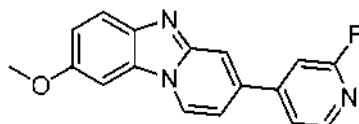
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,21 (dd, $J = 7,2$ y $0,81$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 9,2$ y $2,8$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,6$ y $0,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,6$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 9,2$ y $2,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,98-4,93 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91-3,74 (m, 4H), 2,07-1,81 (m, 4H); CL-EM (IEN): 377,2 [$\text{M}+\text{H}^+$, base libre].

5 **8-(2-Fluoroetoxi)3-(2-metoxipiridin-3-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-187, T-774)**



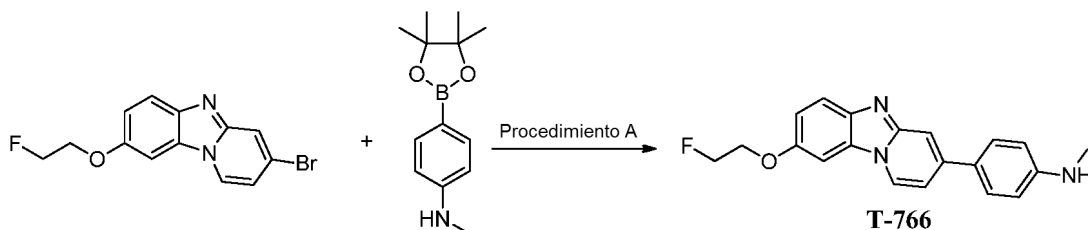
Se usó el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A), seguido de alquilación fenólica (Procedimiento C) para preparar **T-774**. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g. El producto eluyó en una mezcla de EtOAc al 35 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,005 g (10 %, en dos etapas) de **T-774** en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,36 (dd, $J = 7,6$ y $0,8$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 5,2$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,2$ y $1,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20 (d a, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,0$ y $5,2$ Hz, 1H), 4,89-4,87 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,01 (s, 3H); CL-EM (IEN): 338,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

15 **3-(2-Fluoropiridin-4-il)-8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-183, T-771)**



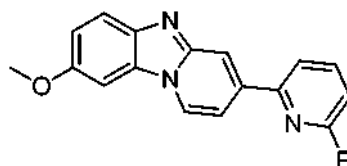
Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A) para preparar **T-771**. La reacción se realizó a una escala de 0,126 g. El producto eluyó en una mezcla de EtOAc al 40 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,0025 g (19 %) de **T-771** en forma de un sólido de color amarillo; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,13 (dd, $J = 7,6$ y $0,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,24 (c, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J = 5,2$ y $0,8$ Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,6$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,8$ y $2,4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); CL-EM (IEN): 294,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

4-(8-(2-Fluoroetoxi)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-metilanilina (AS-5332-181, T-766)



Se usó el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A) para sintetizar **T-766**. La reacción se realizó a una escala de 0,040 g. El producto eluyó en una mezcla de EtOAc al 45 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,025 g (19 %) de **T-766** en forma de un sólido de color amarillo; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,88 (dd, $J = 7,6$ y $0,8$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 3H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,2$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8$ y $2,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (c, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 3$ Hz); CL-EM (IEN): 336,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

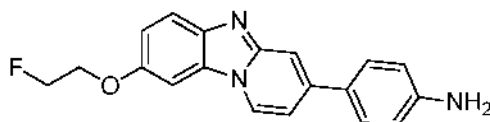
3-(6-Fluoropiridin-2-il)-8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-176, T-765)



Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A) para sintetizar **T-**

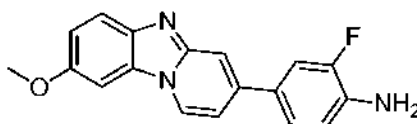
765. La reacción se realizó a una escala de 0,076 g. El producto eluyó en una mezcla de EtOAc al 30 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,025 g (19 %) de **T-765** en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,94 (c, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d a, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,0 y 2,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H); CL-EM (IEN): 294,1 [M+H].

4-(8-(2-Fluoroetoxi)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridino-3-il)anilina (AS-5332-175, T-764)



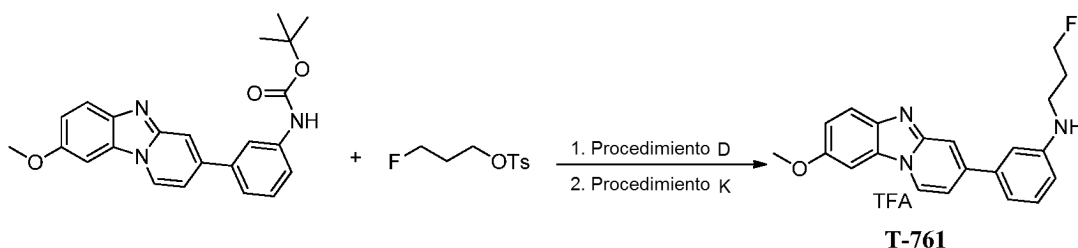
Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A) para sintetizar **T-764**. La reacción se realizó en una escala de 0,042 g. El producto eluyó en una mezcla de MeOH al 10 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,032 g (74 %) de **T-764** en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (dd, *J* = 7,2 y 0,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,76-7,65 (m, 2H), 7,59 (dc, *J* = 8,8 y 2,0 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 7,2 y 1,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,8 y 2,0 Hz, 1H), 6,81 (dc, *J* = 8,8 y 2,0 Hz, 2H), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H); CL-EM (IEN): 293,1 [M+H].

2-Fluoro-4-(8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina-3-il)anilina (AS-5332-174, T-763)



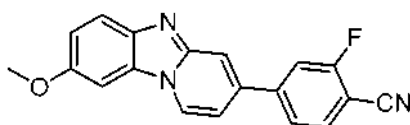
Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A) para sintetizar **T-763**. La reacción se realizó a una escala de 0,100 g. El producto eluyó en una mezcla de MeOH al 10 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,006 g (5,4 %) de **T-763** en forma de un sólido de color amarillo claro; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,61 (dc, *J* = 9,2 y 2,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,4 y 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,2 y 1,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); CL-EM (IEN): 308,0 [M+H].

Sal de TFA de N-(3-Fluoropropil)-3-(8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina-3-il)anilina (AS-5332-171, T-761)



El procedimiento experimental general para la N-alkilación usando NaH como base (Procedimiento D), seguido de la desprotección del Boc (Procedimiento K) proporcionó **T-761**. La reacción se realizó a una escala de 0,039 g. Después del tratamiento, el producto **T-761** se purificó mediante HPLC usando ACN y H₂O con TFA al 0,05 % en forma de un sólido de color blanco, 0,022 mg (49 %); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,02 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,2 y 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 7,6 y 1,6 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,35 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H); CL-EM (IEN): 350,0 [M+H⁺, base libre].

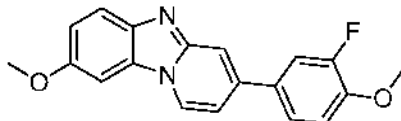
2-Fluoro-4-(8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina-3-il)benzonitrilo (AS 5332-167, T-751)



Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A) para sintetizar **T-751**. La reacción se realizó a una escala de 0,080 g. El producto eluyó en una mezcla de EtOAc al 24 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,018 g (20 %) de **T-749** en forma de un sólido de color amarillo claro; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (d a, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,90 (d, *J* =

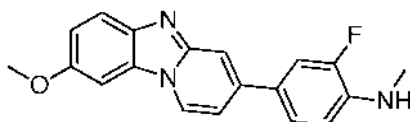
8,8 Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,28 (dt, $J = 8,8$ y 1,2 Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); CL-EM (IEN): 318,0 $[M+H]^+$.

3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-166, T-749)



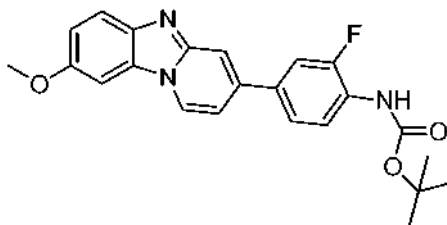
Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A) para sintetizar **T-749**. La reacción se realizó a una escala de 0,085 g. El producto eluyó en una mezcla de EtOAc al 25 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,018 g (18 %) de **T-749** en forma de un sólido de color amarillo claro; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39 (d a, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (dt, $J = 9,2$ y 2,0 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 3,95 y 3,94 (s, 3H cada uno); CL-EM (IEN): 323,0 $[M+H]^+$.

2-Fluoro-4-(8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina-3-il)N-metilanilina (AS-5332-159, T-708)



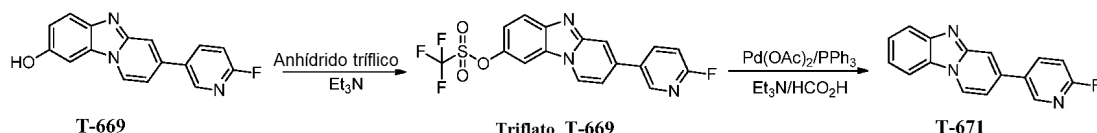
El procedimiento experimental general para la N-alquilación usando NaH como base (Procedimiento D) seguido de desprotección del Boc (Procedimiento K) de **T-707** proporcionó **T-708**. La reacción se realizó a una escala de 0,031 g. Después del tratamiento habitual, el producto se trituró con MeOH y el sólido se filtró, 0,003 g (12 %); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,6$ y 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 9,2$ y 2,4 Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,97 y 2,90 (s, 3H cada uno); CL-EM (IEN): 322,1 $[M+H]^+$.

(2-Fluoro-4-(8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-fenil)-carbamato de terc-butilo (AS-5332-158, T-707)



Se siguió el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A). La reacción se realizó a una escala de 0,167 g. El producto eluyó en una mezcla de MeOH al 8 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,040 g (16 %) de **T-707** en forma de un sólido de color amarillo claro; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,42 (d a, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (tt, $J = 11,6$ y 2,0 Hz, 2H), 7,32 (s a, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,92 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); CL-EM (IEN): 408,0 $[M+H]^+$.

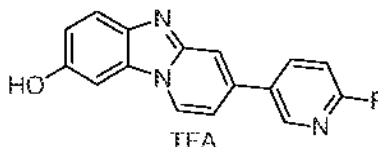
3-(6-Fluoropiridin-3-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridinFluoropropilo (AS-5332-137, T-671)



Se O-alquiló **T-669** usando el procedimiento experimental general (Procedimiento C). La reacción se realizó a una escala de 0,090 g. El **triflato T-669** eluyó en una mezcla de EtOAc al 30 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,016 g (12 %) de **T-669**; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57 (s a, 1H), 8,53 (dd, $J = 7,2$ y 1,2 Hz, 1H), 8,11 (tt, $J = 8,4$ y 1,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 9,2$ y 2,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,45 (dt, $J = 9,2$ y 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (dt, $J = 6,8$ y 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dt, $J = 8,4$ y 2,0 Hz, 1H); CL-EM (IEN): 412,2 $[M+H]^+$. A una solución de **triflato T-669** (0,016 g, 0,039 mmol) en DMF (1 ml), se le añadieron PPh_3 (0,005 g, 0,019 mmol, 0,5 eq), Et_3N (0,016 ml, 0,117 mmol, 3,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (0,005 g, 0,019 mmol, 0,5 eq) seguido de ácido fórmico (0,0005 ml, 0,117 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de que la

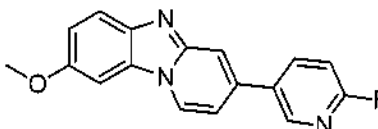
reacción se completara el residuo se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC usando un sistema de ACN-agua con TFA al 0,05 % proporcionó 0,005 g (49 %) de **T-671** sólido; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (td, *J* = 9,2 y 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,2 y 2,8 Hz, 1H); CL-EM (IEN): 264,1 [M+H⁺, base libre].

Sal de TFA de 3-(6-Fluoropiridin-3-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-ol (AS-5332-131, T-669)



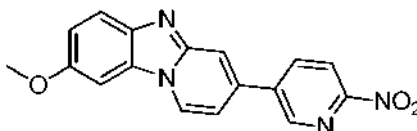
Se usó el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A). La reacción se realizó a una escala de 0,048 g. El producto **T-669** se purificó mediante HPLC usando ACN y H₂O con TFA al 0,05 % en forma de un sólido de color blanco, 0,005 mg (7 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (td, *J* = 7,2 y 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 6, 8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 4,0 y 3,6 Hz, 1H), 7,32 (td, *J* = 8,8 y 1,2 Hz, 1H); CL-EM (IEN): 280,1 [M+H⁺, base libre].

3-(6-Fluoropiridin-3-il)-8-metoxibenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-125, T-663)



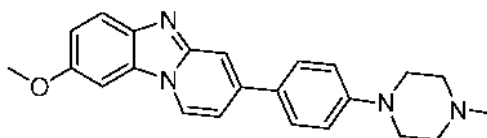
Se usó el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A). La reacción se realizó a una escala de 0,339 g. El producto eluyó en una mezcla de MeOH al 10 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,035 g (9 %) de **T-663** en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (s a, 1H), 8,51 (d a, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,8 y 1,2 Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,09 (dt, *J* = 8,4 y 2,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); CL-EM (IEN): 294,1 [M+H⁺].

8-Metoxi-3-(6-nitropiridin-3-il)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-149, T-663P)

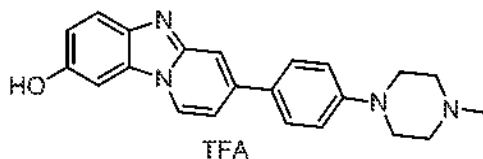


Se usó el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A). La reacción se realizó a una escala de 0,155 g. El producto eluyó en una mezcla de MeOH al 10 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,015 g (9 %) de **T-663P** en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,72 (dd, *J* = 8,4 y 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); CL-EM (IEN): 321,1 [M+H⁺].

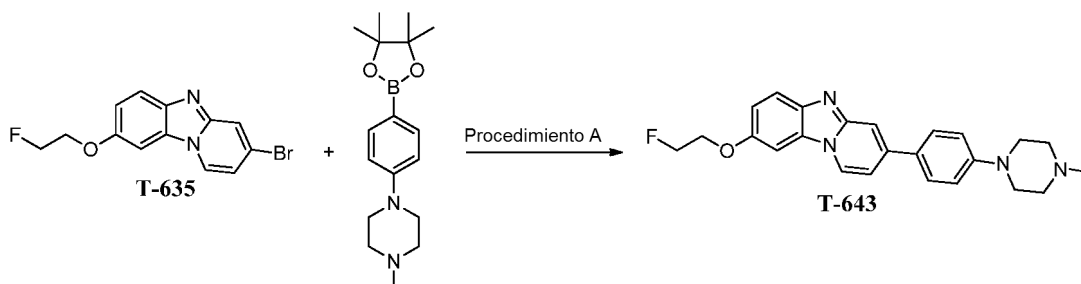
8-Metoxi-3-(4-(4-metilpiperizina-1-il)fenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-124, T-657)



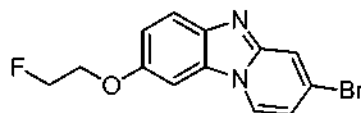
Se usó el procedimiento experimental general para la O-alkilación de **T-656** usando Cs₂CO₃ como una base (Procedimiento A). La reacción se realizó a una escala de 0,070 g. El producto eluyó en una mezcla de MeOH al 12 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,005 g (7 %) de **T-657** en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,8 y 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,8 y 1,2 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dt, *J* = 8,0 y 4,0 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 7,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,0 y 1,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,36 (s a, 4H), 2,69 (s a, 4H), 2,43 (s, 3H); CL-EM (IEN): 373,2 [M+H⁺].

Sal de TFA de 3-(4-(4-metilpiperizina-1-il)fenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-8-ol (AS-5332-121, T-656)

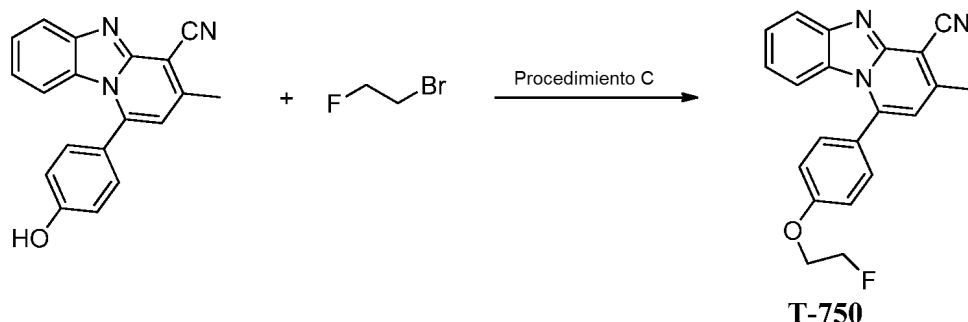
Se usó el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A). La reacción se realizó a una escala de 0,130 g. El producto **T-656** se purificó mediante HPLC usando ACN y H₂O con TFA al 0,05 % en forma de un sólido de color blanco, 0,012 mg (14 %); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,678-7,66 (m, 2H), 7,27 (dt, *J* = 8,8 y 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,29-3,27 (m, 4H), 2,97 (s, 3H); CL-EM (IEN): 359,1 [M+H⁺, base libre].

8-(2-Fluoroetoxi)-3-(4-(4-metoxipiperizin-1-il)fenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-118, T-643)

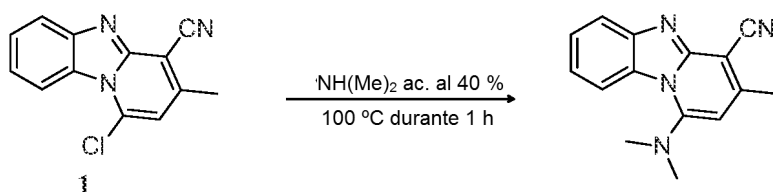
Se usó el procedimiento experimental general para el acoplamiento de Suzuki (Procedimiento A). La reacción se realizó a una escala de 0,013 g. El producto se purificó mediante un sistema de purificación Combiflash usando una mezcla de MeOH al 11 %:DCM en un gradiente de elución proporcionando 0,006 g (35 %) de **T-643** en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,8 y 0,8 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,15 (dc, *J* = 9,2 y 4,0 Hz, 1H), 7,04 (dc, *J* = 9,2 y 4,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 3,34 (s a, 4H), 2,69 (s a, 4H), 2,41 (s, 3H); CL-EM (IEN): 405,2 [M+H⁺].

3-Bromo-8-(2-fluoroetoxi)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (AS-5332-117, T-635)**T-635**

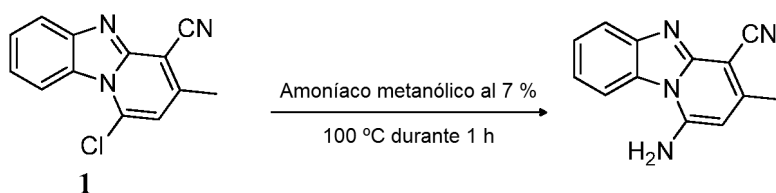
Se siguió el procedimiento experimental general para la alquilación fenólica usando Cs₂CO₃ como base (Procedimiento C). La reacción se realizó a una escala de 0,104 g. El producto se purificó mediante un sistema de purificación Combiflash, usando una mezcla de EtOAc al 17 %:hexanos en una elución en gradiente proporcionando 0,015 g (12 %) de **T-635** en forma de un sólido de color amarillo claro; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,2 y 2,0 Hz, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H); CL-EM (IEN): 309,1 y 310,9 [M⁺ y M+2H⁺].

1-(4-(2-Fluoroetoxi)fenil)-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (AS-5332-168, T-750)

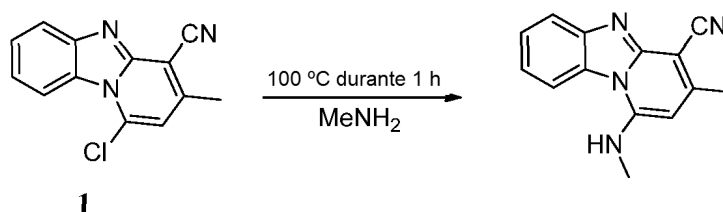
Se siguió el procedimiento experimental general para la N-alkilación con NaH como base para preparar **T-750**. La reacción se realizó a una escala de 0,010 g. El producto eluyó en una mezcla de EtOAc al 15 %:DCM en una elución en gradiente en un sistema de purificación Combiflash. Se aislaron 0,002 g (17 %) de **T-750** en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 2H), 7,03 (tt, J = 8,0 y 0,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 2,70 (s, 3H); CL-EM (IEN): 346,1 [M+H⁺].

1-(Dimetilamino)-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina-4-carbonitrilo (AS-5332-141, T-677)

Se cargó un vial para microondas de 5 ml con 1 cloro-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (1, 0,048 g, 0,200 mmol) y N(Me)₂ al 40 % en agua (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró el sólido de **T-677**, 0,030 g (60 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,57 (s, 3H); CL-EM (IEN): 223,1 [M+H⁺].

1-Amino-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridina-4-carbonitrilo (AS-5332-140, T-676)

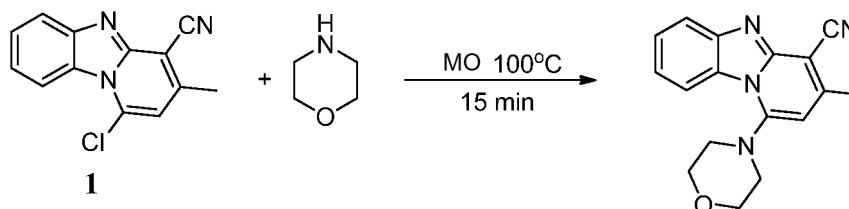
Se cargó un vial para microondas de 5 ml con 1 cloro-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (1, 0,048 g, 0,200 mmol) y NH₃ al 7 % en MeOH (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró el sólido de **T-676**, 0,022 g (49 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,45 (s, 3H); CL-EM (IEN): 223,1 [M+H⁺].

3-Metil-1-(metilamino)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (AS-5332-139, T-675)

Se cargó un vial para microondas de 5 ml con 1 cloro-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (1, 0,048 g, 0,200 mmol) y metil amina al 40 % en agua (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 h. El residuo se diluyó con MeOH proporcionando **T-675** en forma de 0,022 g (47 %) de un sólido de color blanquecino recogidos por

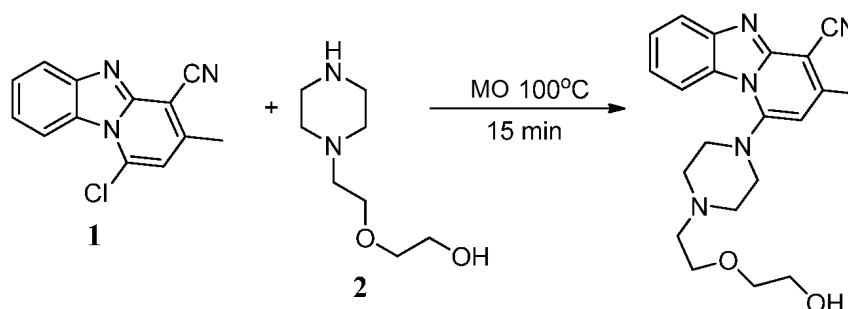
filtración; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (m a, 1H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); CL-EM (IEN): 237,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

3-Metil-1-morfolinobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (AS-5332-138, T-674)



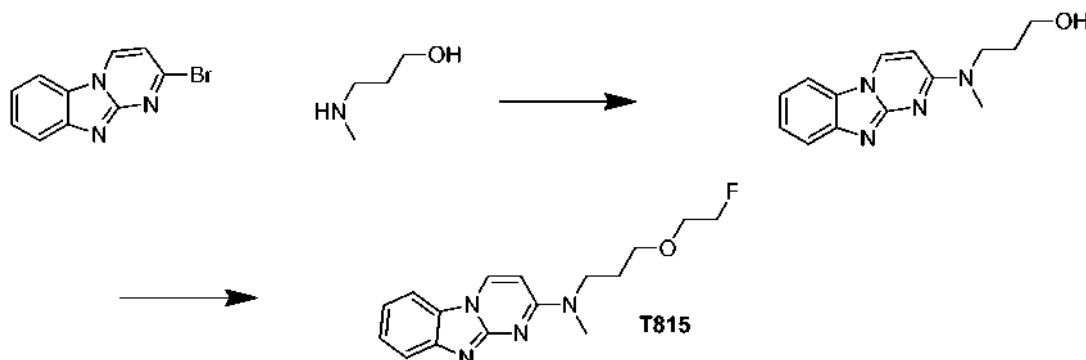
- 5 Se cargó un vial para microondas de 5 ml con 1 cloro-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (1, 0,048 g, 0,200 $^{\circ}$ mmol) y morfolina (0,100 ml, 0,600 $^{\circ}$ mmol, 3 eq) en DMF (3 ml). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer (250 W) a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. El residuo se diluyó con MeOH proporcionando **T-674** en forma de 0,040 g (69 %) de un sólido de color blanquecino recogidos por filtración; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,97 (s a, 4H), 3,37 (m, 1H), 3,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,01 (m a, 2H), 2,62 (s, 3H); CL-EM (IEN): 293,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

1-(4-(2-(2-Hidroxietoxi)etil)piperizin-1-il-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (AS-5332-133, T-670)



- 15 Se cargó un tubo para microondas de 5 ml con 1 cloro-3-metilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-4-carbonitrilo (1, 0,120 g, 0,5 $^{\circ}$ mmol) y 2(2-piperizin-1-il)etoxi)etanol (2, 0,260 g, 1,5 $^{\circ}$ mmol) en DMF (3 ml). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer (250 W) a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. El residuo se diluyó con MeOH proporcionando **T-670** en forma de 0,145 g (77 %) de un sólido de color marrón recogidos por filtración; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,52 (tt, $J = 8,0$ y 1,2 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,78 (s a, 4H), 3,72 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,46 (d a, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,21 (a, 3H), 2,86 (a, 3H), 2,63 (s, 3H); CL-EM (IEN): 380,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Síntesis de T815



- 25 **Preparación de 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propan-1-ol.** Se calentaron 2-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (0,2 g, 0,806 $^{\circ}$ mmol), 3-(metilamino)propan-1-ol (0,072 g, 0,806 $^{\circ}$ mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,141 ml, 0,806 $^{\circ}$ mmol) a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos en un microondas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propan-1-ol en bruto (0,207 g, 0,808 $^{\circ}$ mmol, rendimiento del 100 %).

Preparación de T815. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (3,59 mg, 0,156°mmol) a una solución que contenía 3-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il(metil)amino)propan-1-ol (0,02 g, 0,078°mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (0,020 g, 0,156°mmol) en DMF (Volumen: 0,390 ml). La reacción se dejó en agitación durante la noche. Se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **T815** (0,002 g, 6,61°µmol, rendimiento del 8,48 %) EM (IEN, Pos.) *m/z*: 303,0 [M+H]⁺.

Autorradiografía de sección de cerebro humano con EA

Primero se examinaron cortes de cerebro humano con EA de 5 micrómetros de grosor usando anticuerpos para Aβ y Tau para determinar si el cerebro humano ensayado contenía Aβ y Tau. Por tanto, se seleccionaron tres tipos de cortes de cerebro humano para la autorradiografía: Aβ+/Tau+; Aβ+Tau-; y Aβ-/Tau- (control).

El protocolo experimental es como se indica a continuación:

Se seleccionó una sección de cerebro para cada tipo y se secó al aire en campana. Se aplicó una solución de indicador marcado con F-18 diluido (40 µCi/ml, 500 µl) que se obtuvo de la dilución del indicador de F-18 con 1 × PBS que contenía EtOH al 2,5 % y DMSO al 2,5 %, sobre cada portaobjetos para cubrir la totalidad de la sección de tejido. Los portaobjetos resultantes se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos, se escurrieron y se pusieron sobre un soporte de portaobjetos. Los portaobjetos se lavaron secuencialmente con 1 × PBS durante 1 min; EtOH al 70 % en 1 × PBS durante 2 min; EtOH al 30 % en 1 × PBS durante 2 min; y 1 × PBS durante 1 min. Los portaobjetos se secaron en la campana durante 30 min y después se pusieron en placas de formación de imágenes Fuji y se expusieron durante la noche. Las placas de formación de imágenes se escanearon y la señal se midió usando el software de Fuji para producir una imagen de autorradiografía de la sección de cerebro. (PBS – Solución salina con tampón fosfato).

Protocolo para la determinación de Kd del amiloide beta y el Tau sintéticos

Se incubaron soluciones de diversas concentraciones de compuestos marcados con F-18 y su compuesto parental frío en 1 × PBS que contenía etanol al 5 % y DMSO al 5 % (pH 7,4) con amiloide beta sintético o tau sintético a temperatura ambiente en tubos de vidrio durante 90 min. La mezcla de reacción de cada tubo se filtró al vacío a través de un filtro de microfibras. Cada tubo se lavó con una solución de EtOH al 20 % en PBS. La solución de lavado de PBS se filtró al vacío a través de los filtros. Después, cada filtro se lavó con una solución de EtOH al 20 % en PBS y después se pusieron en un vial de contador gamma para el recuento de CPM. Los datos obtenidos se representaron para la determinación de Kd.

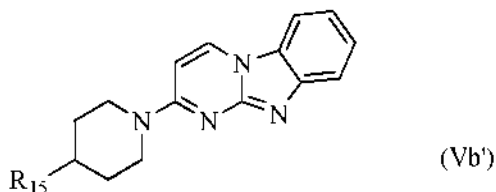
Tinción de compuestos fluorescentes de Tau en secciones de cerebro humano (inmunohistoquímica (IHQ) de doble o triple marcado con tau y β-amiloide)

Se usaron secciones seriadas (de 6 µm de espesor) de bloques congelados de lóbulo frontal incluido a la OCT para la tinción (OCT - temperatura óptima de corte). Después de la fijación y la inactivación de la autofluorescencia, se incubaron secciones de tejido con 100 µM de compuesto de tau en etanol al 50 % PBS durante 60 min. Después, las secciones se sumergieron brevemente en agua, se aclararon en PBS, se bloquearon con suero de caballo normal al 5 % en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Después del bloqueo, el tejido se incubó con anticuerpo primario contra tau o β-amiloide a 4 °C durante la noche en una cámara húmeda. Al día siguiente, las secciones se lavaron con PBS y después se incubaron con anticuerpo secundario durante 1 hora. Las secciones se lavaron y se cubrieron y se observaron con un microscopio Eclipse de Nikon (Tokio, Japón) equipado con filtros violeta, azul y verde.

Se inyectaron ratones y ratas de tipo silvestre por vía intravenosa con los indicadores candidatos. Los ratones se inyectaron (intervalo de peso de 25-45 g) con dosis de entre 180 y 300 µCi en 200 µL de solución salina. Las ratas (intervalo de peso de 300-400 g) se inyectaron con dosis de entre 300 y 500 µCi de indicador en 400 µl de solución salina. Se indujo la anestesia y se mantuvo con isoflurano. Se realizaron exploraciones por TC y TEP con un escáner MM INVEON (SIEMENS™). La obtención de imágenes de CT precedió a la exploración por TEP y duró 5 minutos. Solo varios minutos después del comienzo de la obtención de imágenes por TEP, se inyectó la dosis radiactiva en el animal a través de la vena de la cola. Las imágenes se generaron como exploraciones dinámicas que normalmente duraban 30 minutos. El análisis de imágenes inicial consistió en determinar si existía captación del indicador en el cerebro, lo que establecería su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Todas las mediciones se realizaron en el punto temporal de 5 minutos después de la inyección del indicador. El grado de captación en el cerebro se estimó en relación con la captación de los indicadores en la región de los músculos del cuello. La relación entre el porcentaje de dosis inyectada por gramo en el cerebro y aquel de la región de los músculos del cuello se proporcionó como un estimador de la captación en el cerebro. Las imágenes del cerebro de los indicadores representativos de fórmula (I) se muestran en las Figuras 17-22.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la Fórmula Vb':



en la que

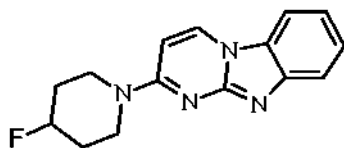
5 R_{15} es H, nitro, ciano, amino, alquilo, alquilarilo, alquilamino, cicloalquilamino, alquilamina, arilamina, arilamino, alcoxi, $NR_{10}COO$ alquilo, $NR_{10}COO$ arilo, $NR_{10}CO$ alquilo, $NR_{10}CO$ arilo, COO alquilo, COO arilo, CO alquilo, CO arilo, arilo, cicloalquilo, en el que al menos un H está reemplazado opcionalmente por halo o un isótopo radiactivo.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_{15} es un alquilo C_1-C_6 en el que al menos un H está reemplazado por halo.

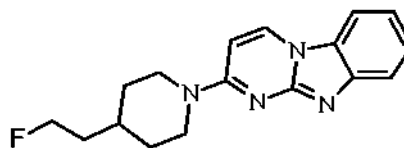
10 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_{15} es un alquilo C_1-C_6 en el que al menos un H está reemplazado por un isótopo radiactivo.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_{15} es un alquilo $C_2-C_6-^{18}F$.

15 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre



Vb'-1



Vb'-2

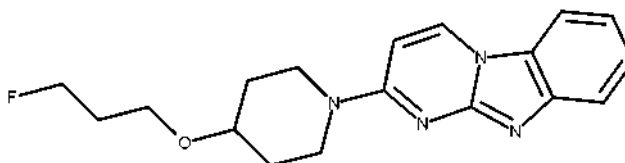
en las que F puede estar reemplazado por ^{18}F u otro radiomarcador.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene la estructura Vb'-1.

20 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene la estructura Vb'-2.

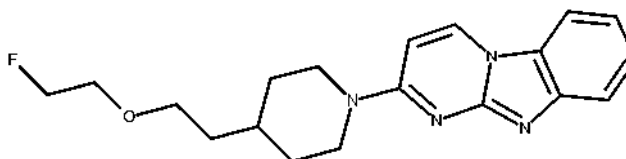
8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en el que F está reemplazado con ^{18}F .

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es



25

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es



11. Un compuesto que es 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etanol.

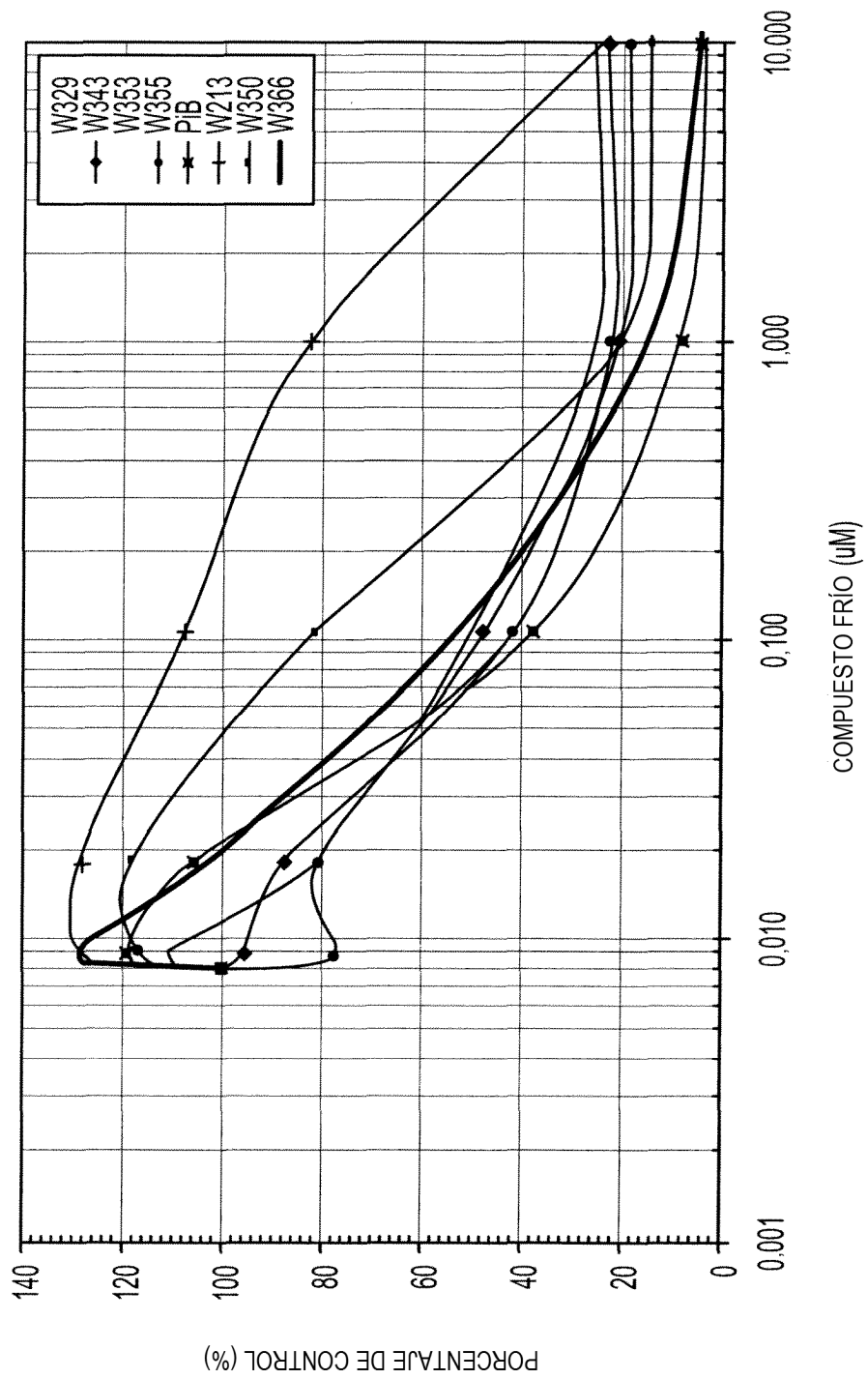
12. Un compuesto que es metanosulfonato de 2-(1-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)etilo.

13. Una composición farmacéutica de diagnóstico que comprende un compuesto radiomarcado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en diagnóstico.

10 15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer o una enfermedad seleccionada entre la fiebre Mediterránea, el síndrome de MuckleWells, el mieloma idiopático, la polineuropatía amiloide, la cardiomiopatía amiloide, la amiloidosis senil sistémica, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, el síndrome de Down, la tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el Kuru, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el carcinoma medular del tiroides, el amiloide auricular aislado, el amiloide por β 2-microglobulina en pacientes en diálisis, la miositis por cuerpos de inclusión, los depósitos de β 2-amiloide en la enfermedad de atrofia muscular, la encefalopatía traumática crónica (ETC) o el insulinoma de la diabetes de tipo II de los islotes de Langerhans.

15



COMPUESTO	CI50 [nM]
PIB	72
W343	72
W355	80
W353	102
W366	103

FIG. 1a

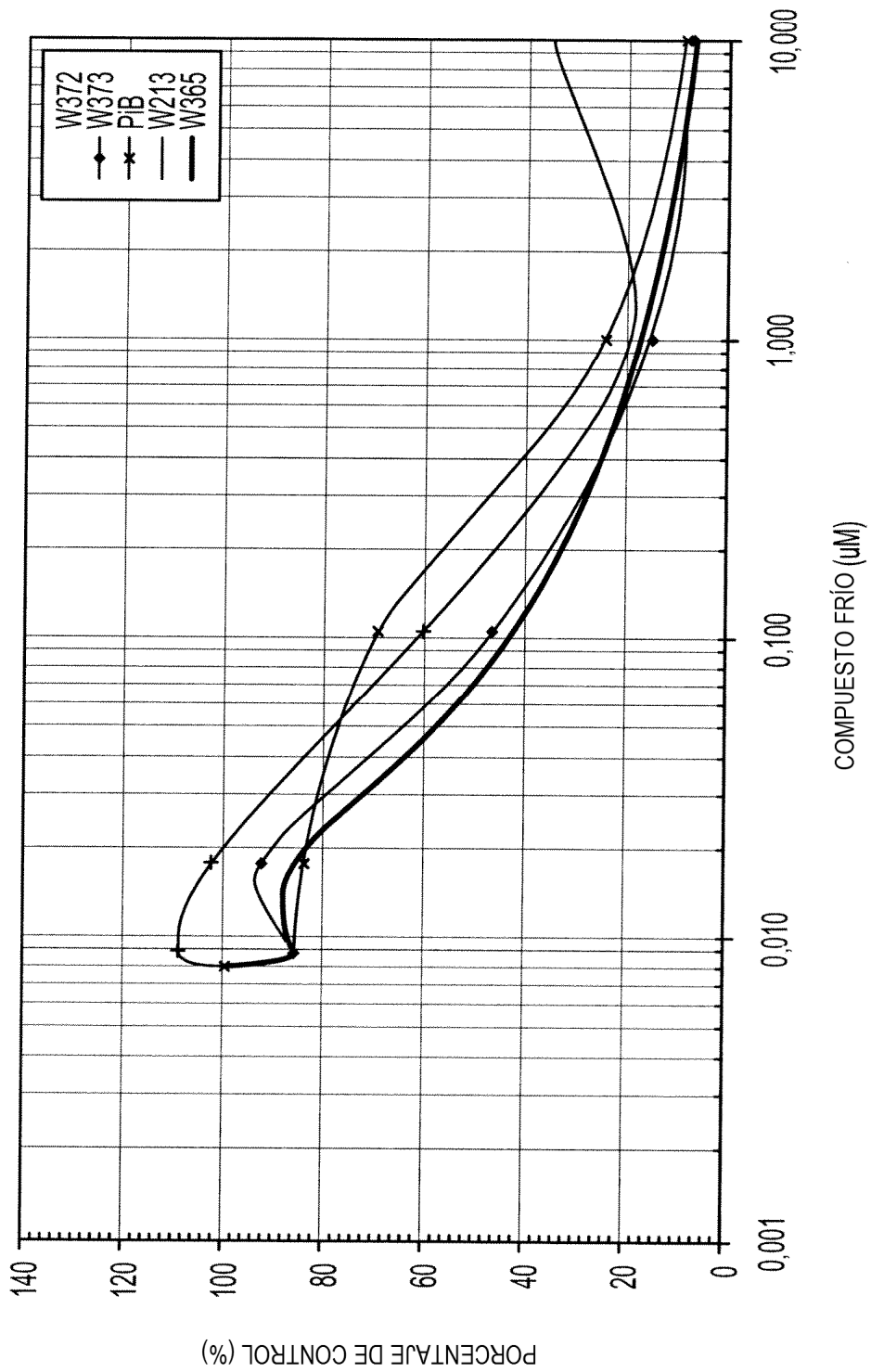
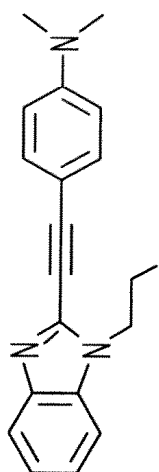


FIG. 1b

COMPUESTO	CI50 [nM]
W366	69
W373	85
W372	120
W213	120
PIB	230



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T482 (100 μ M) Y TINCIÓN DE
IHQ DE TOTAL-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185

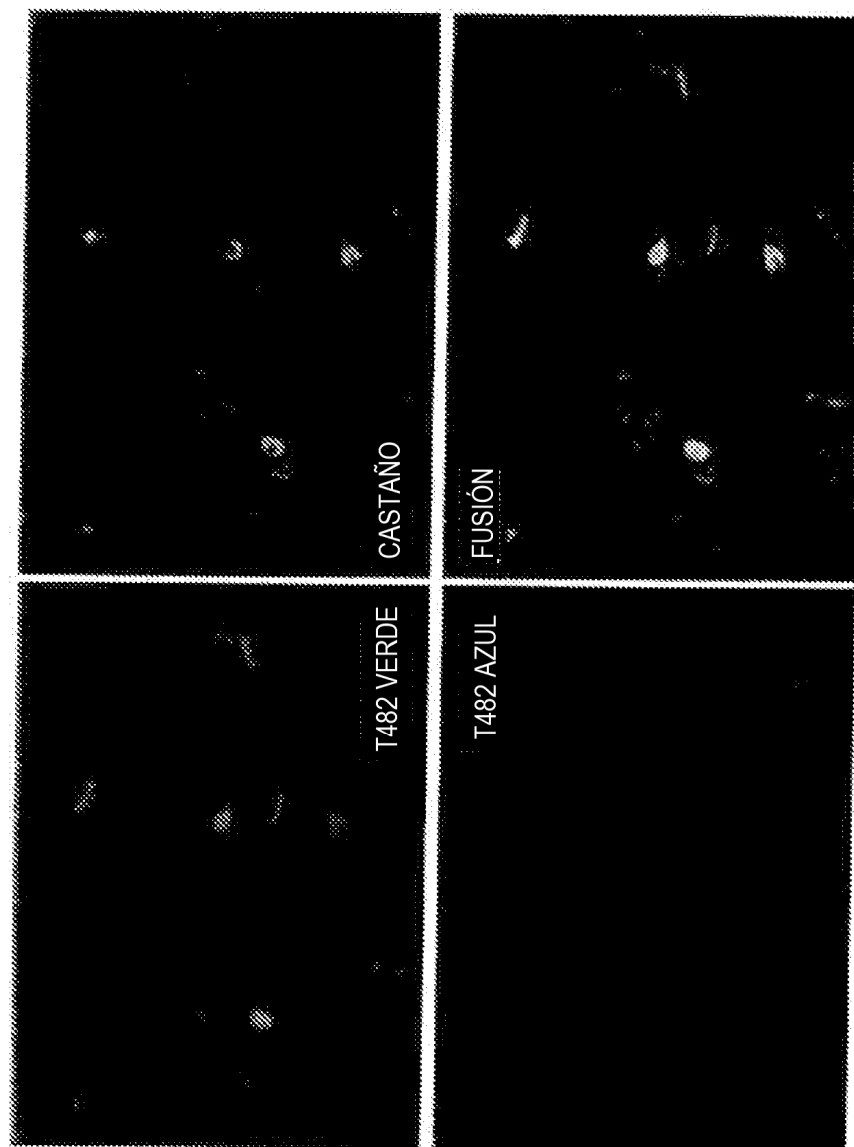


FIG. 2

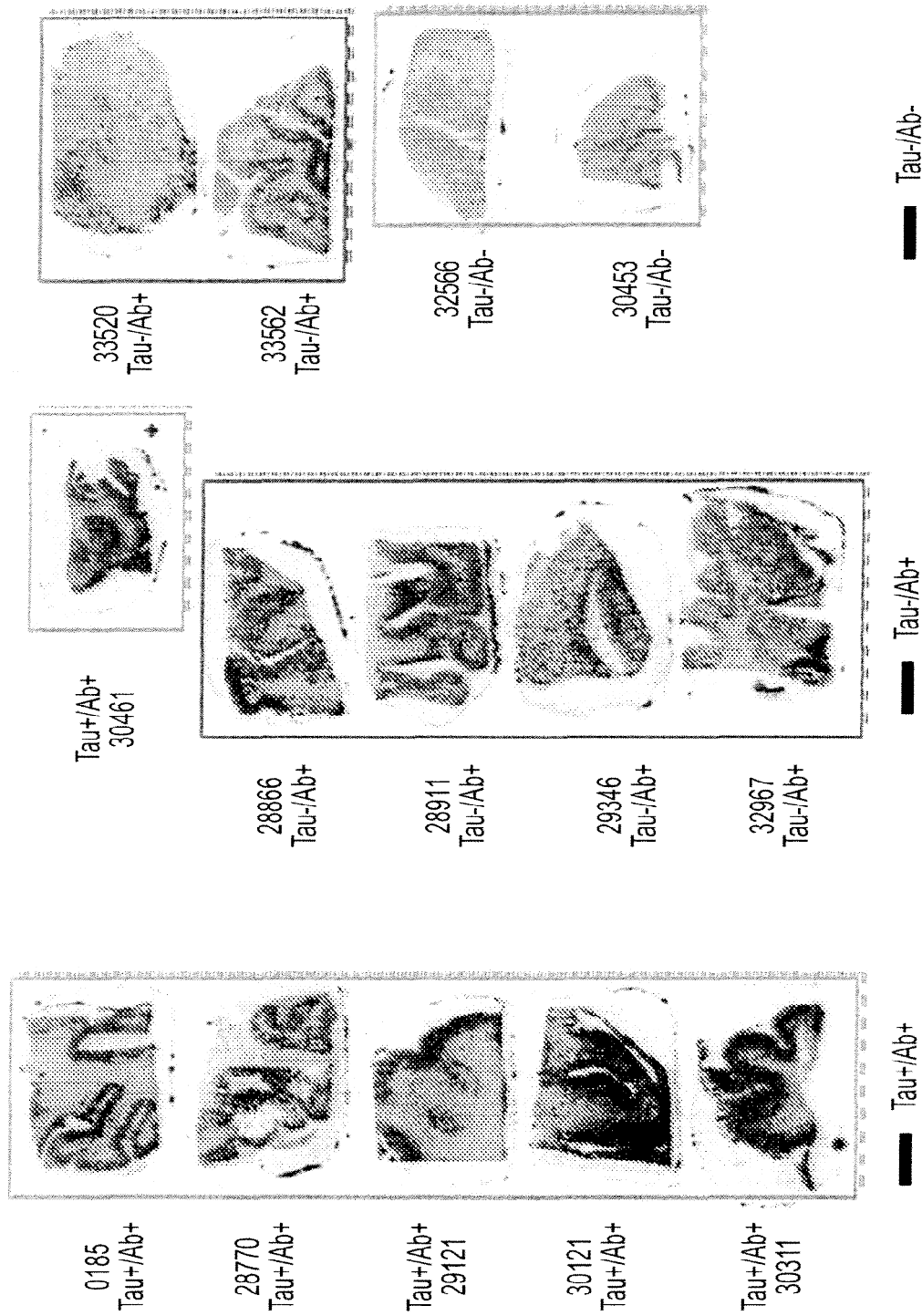


FIG. 3

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T540 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ
DE TOTAL +EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185

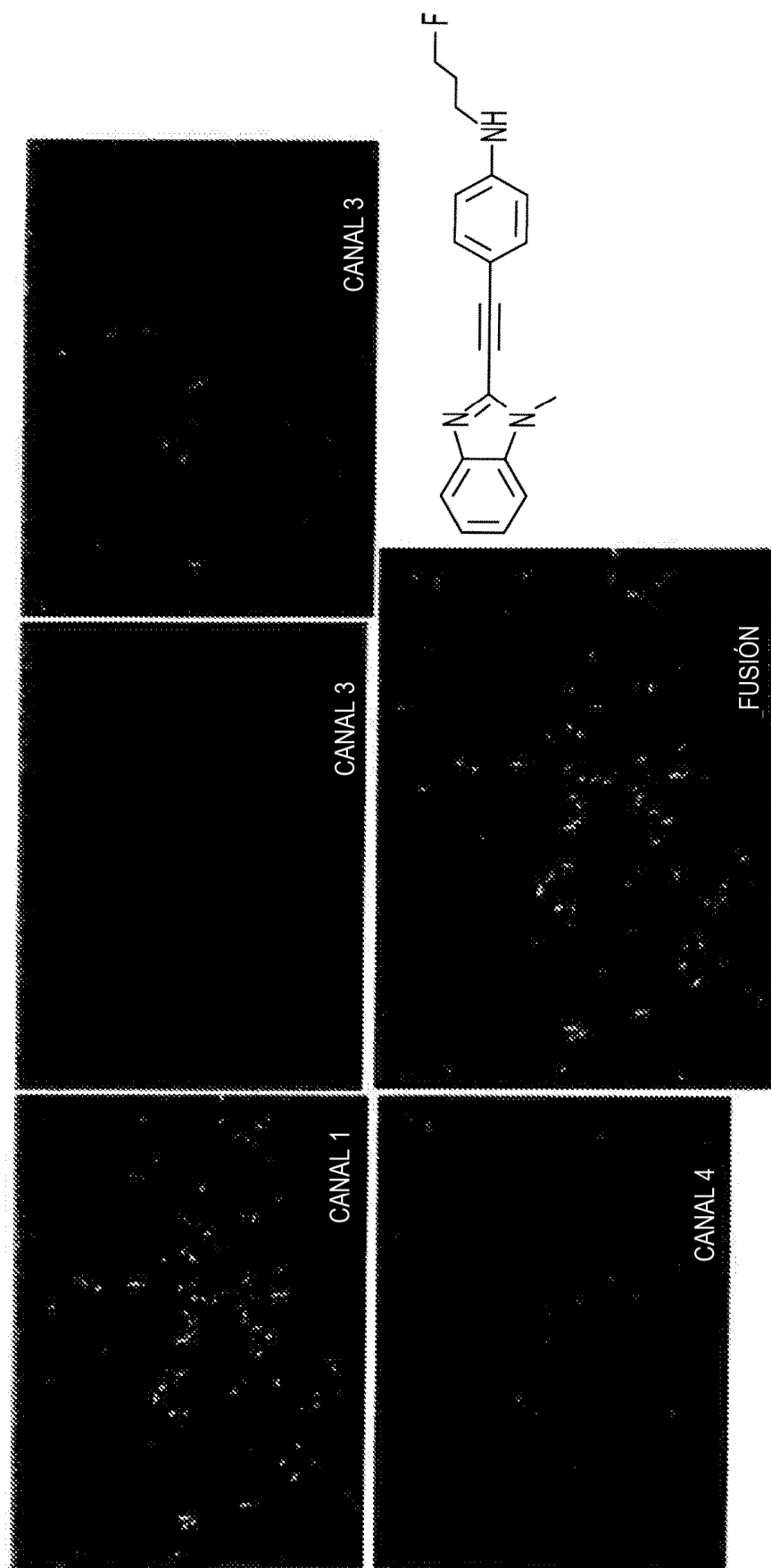


FIG. 4a

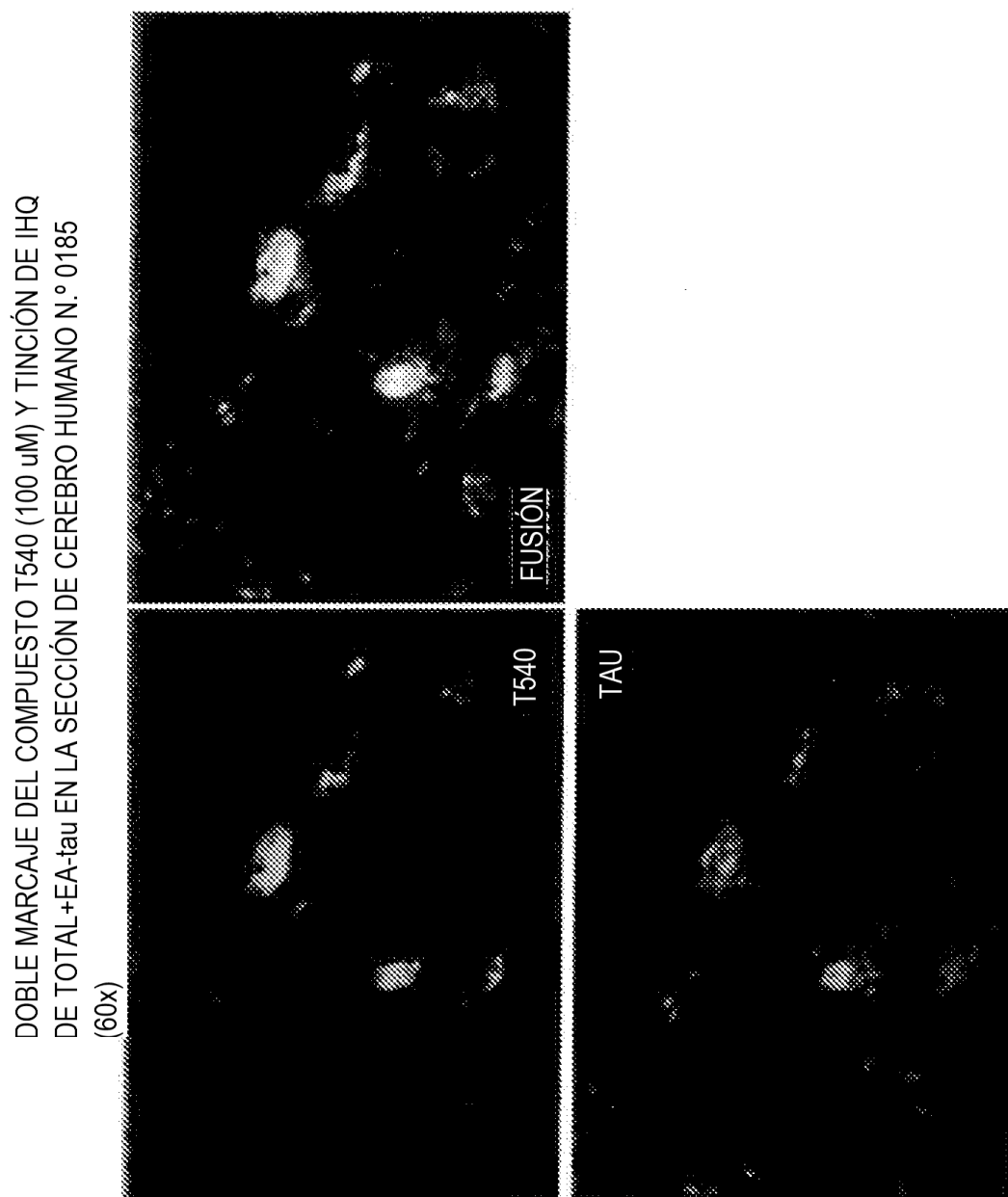


FIG. 4b

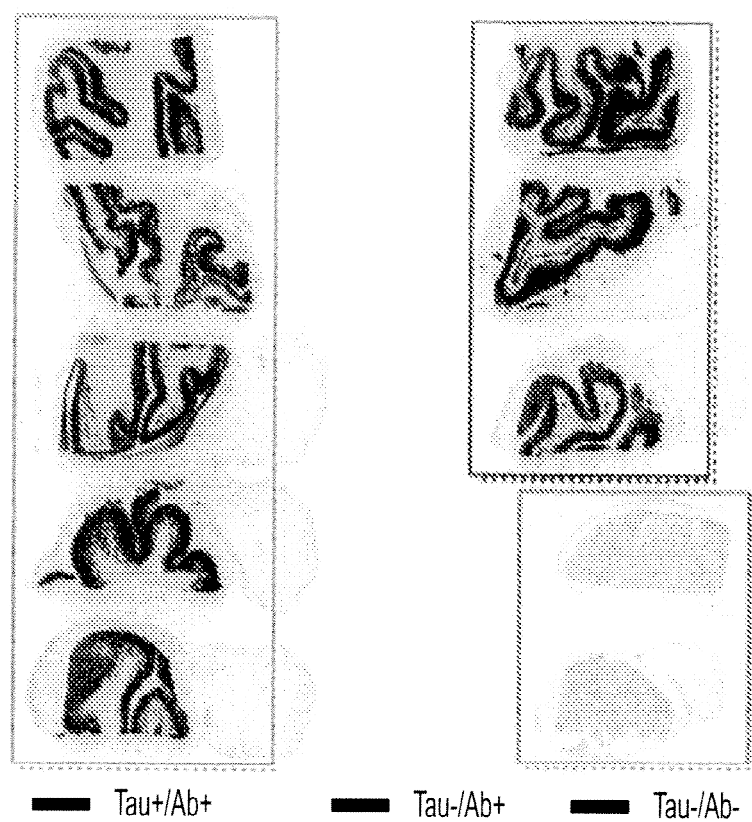
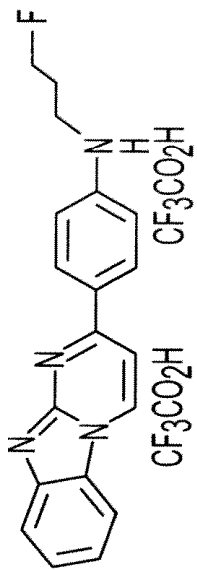


FIG. 5



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T542 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTAL+EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

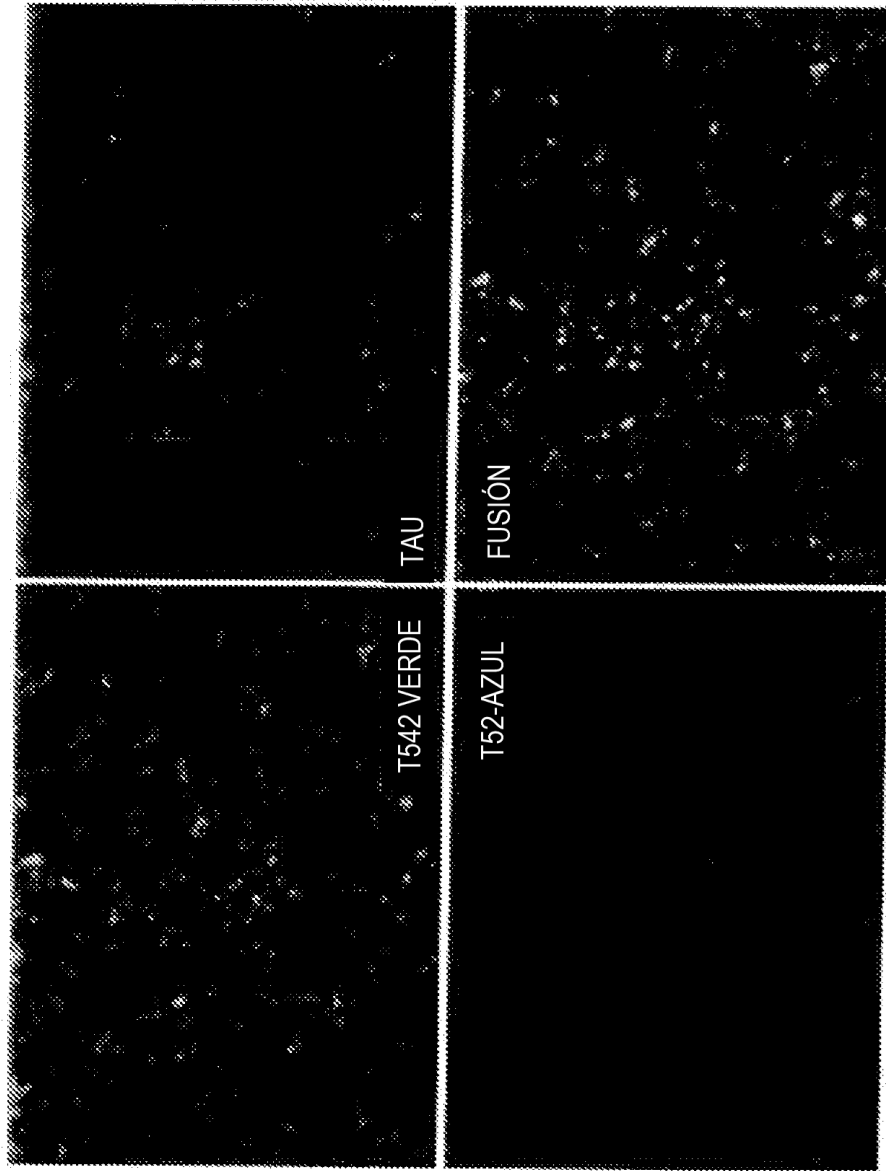


FIG. 6a

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T542 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTAL+EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

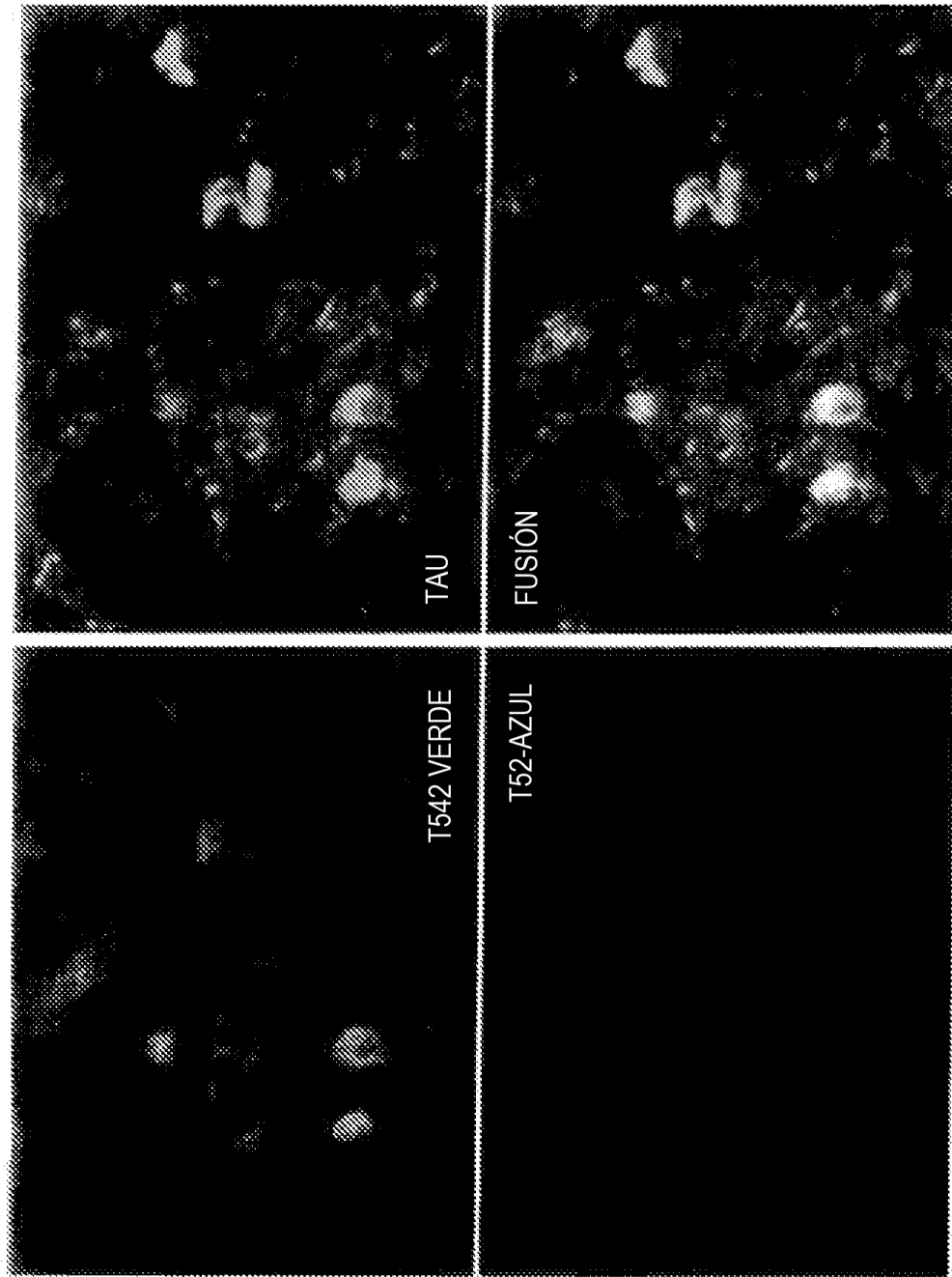


FIG. 6b

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T540 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL+EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO MATERIA BLANCA N.º 0185 (60x)

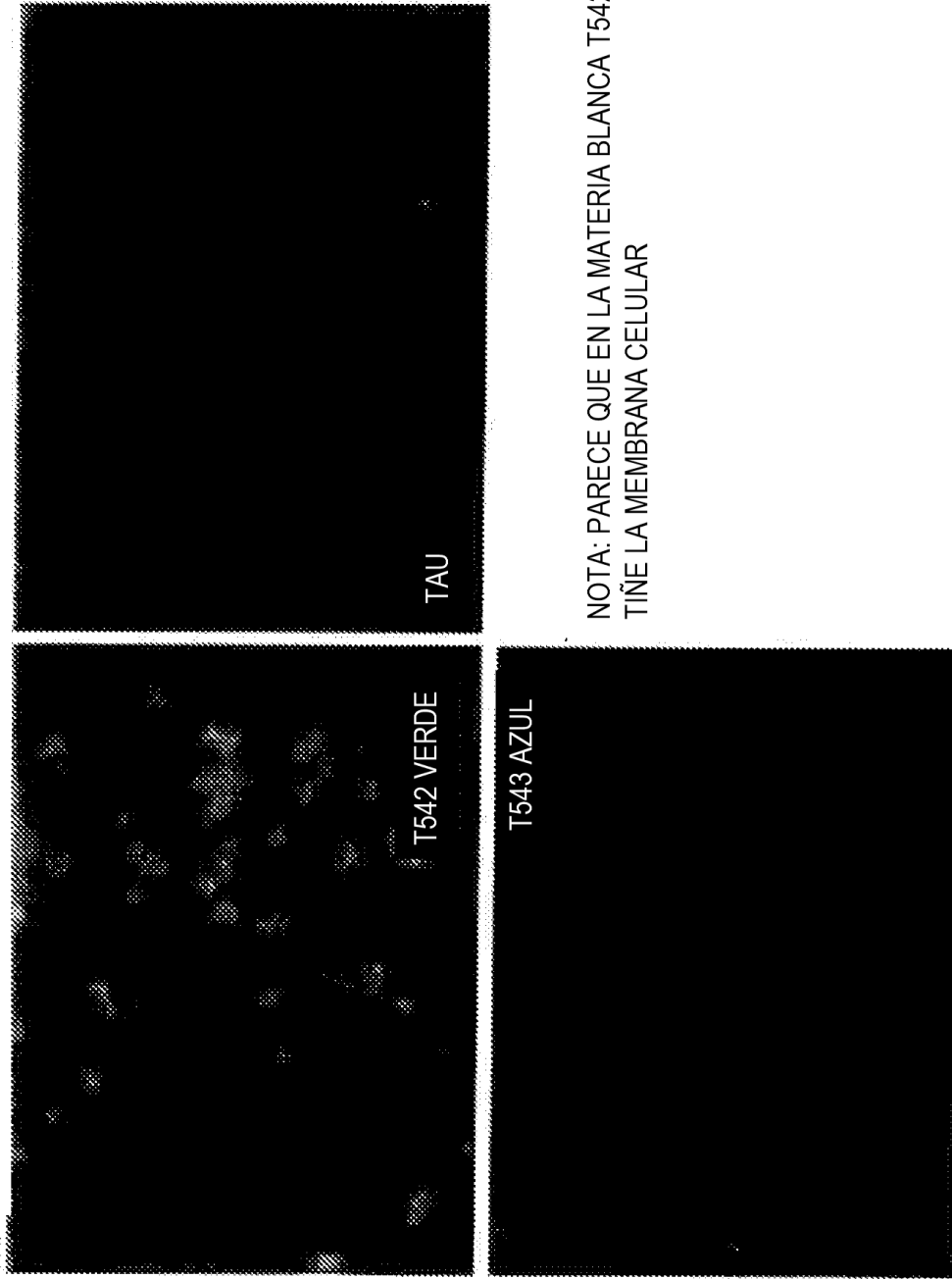
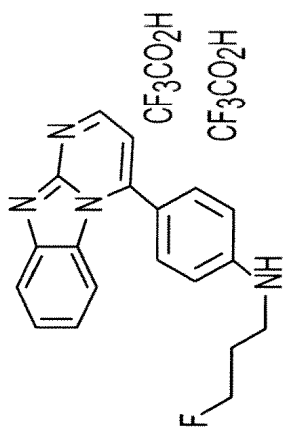


FIG. 6c



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T544 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL+EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)

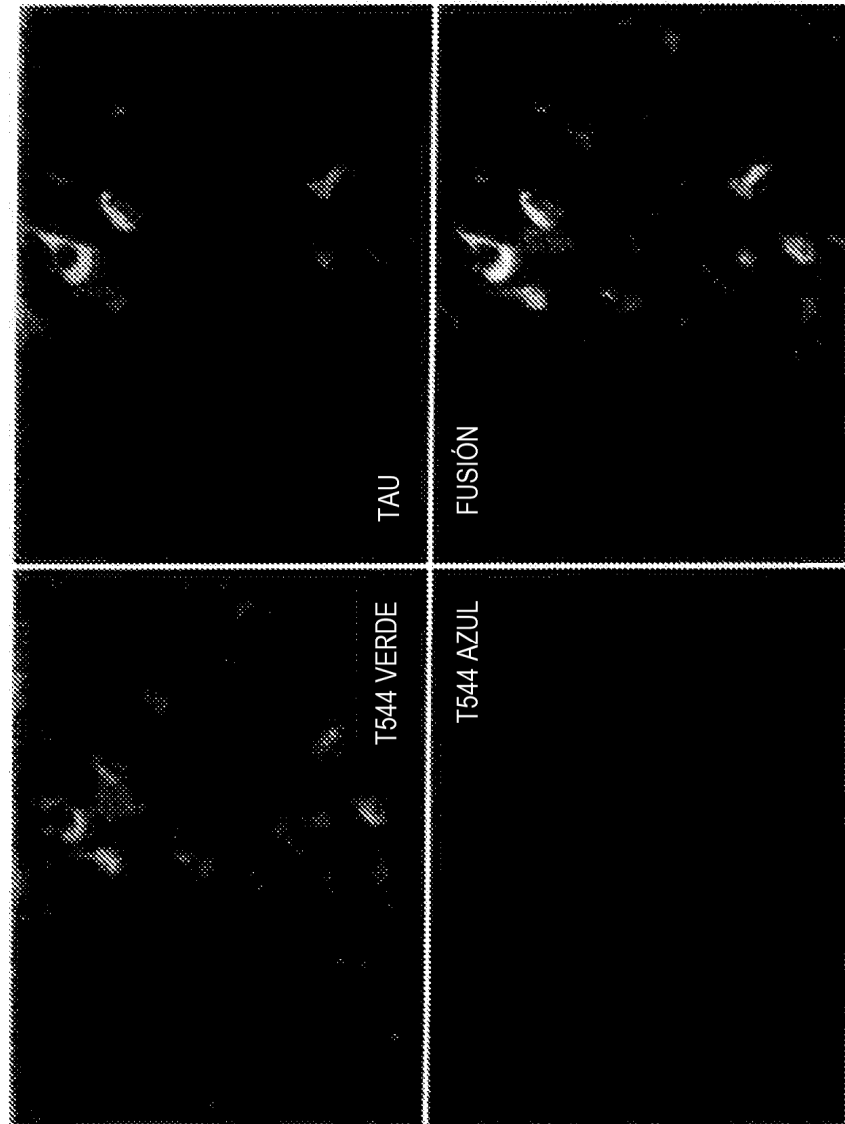
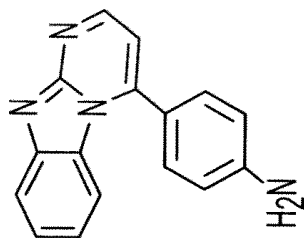


FIG. 7



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T520 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau
EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

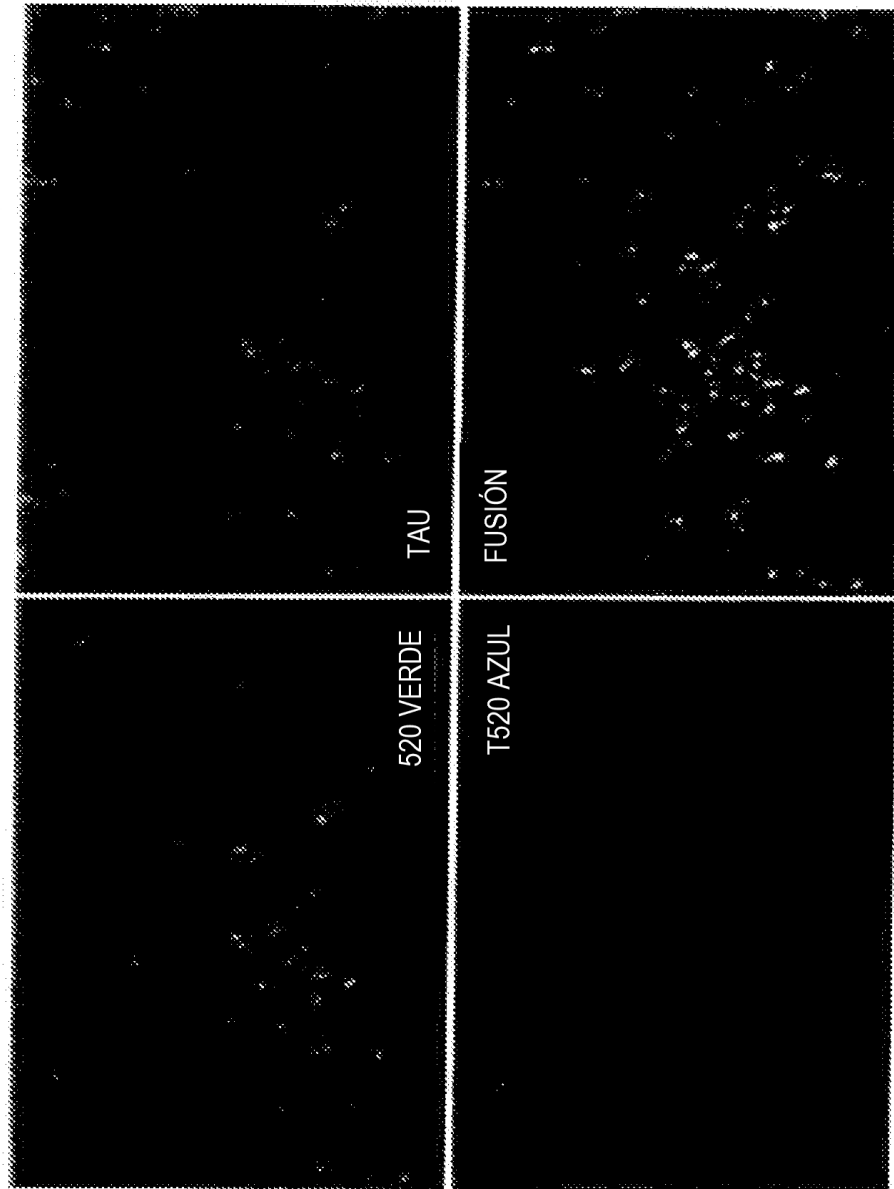


FIG. 8a

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T520 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTAL-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (40x)

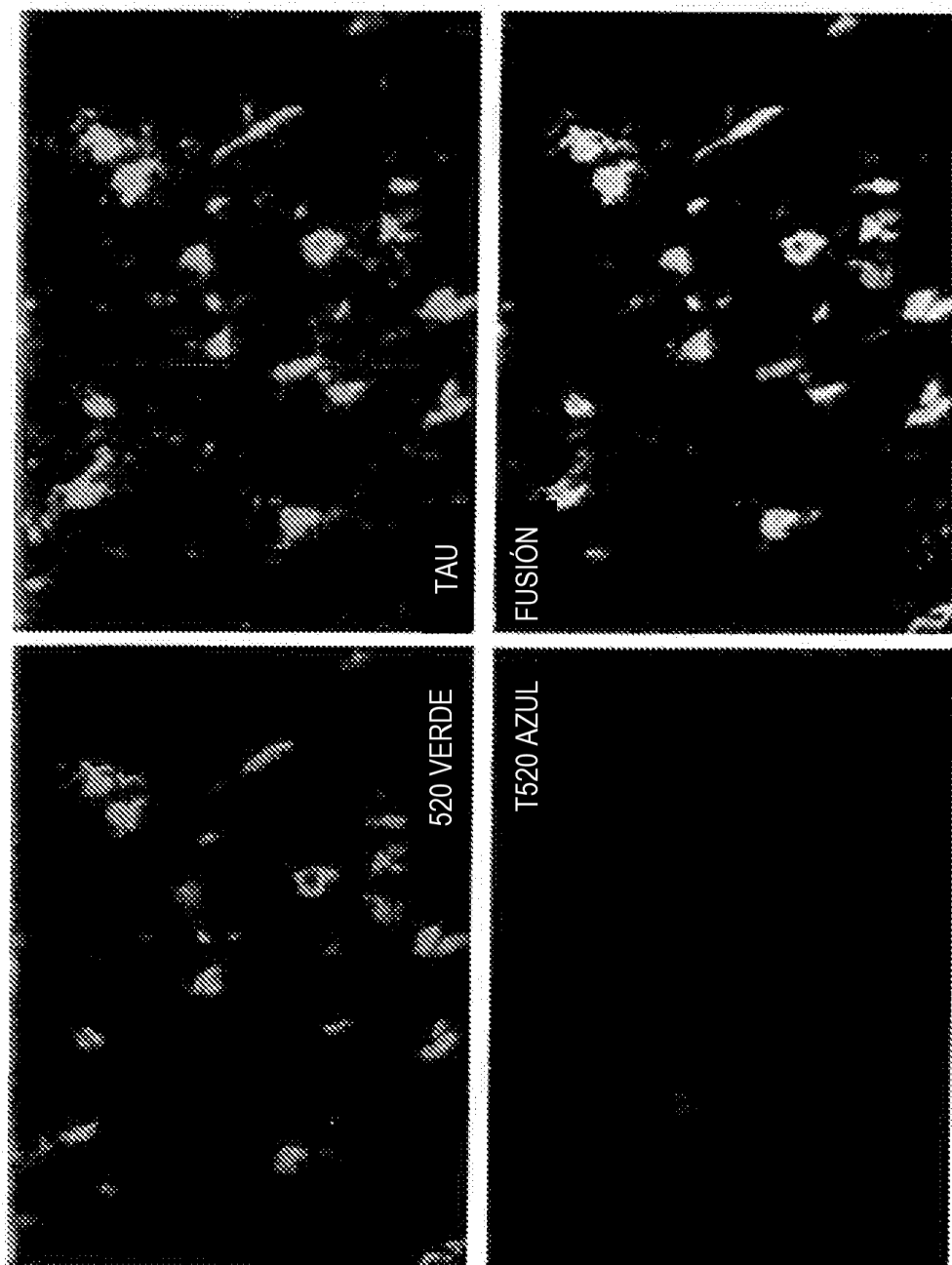
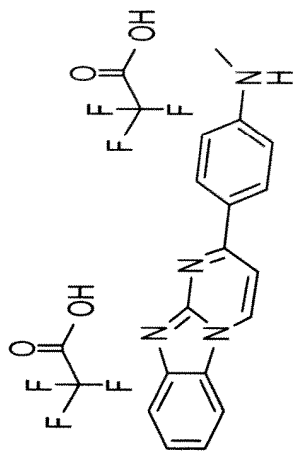
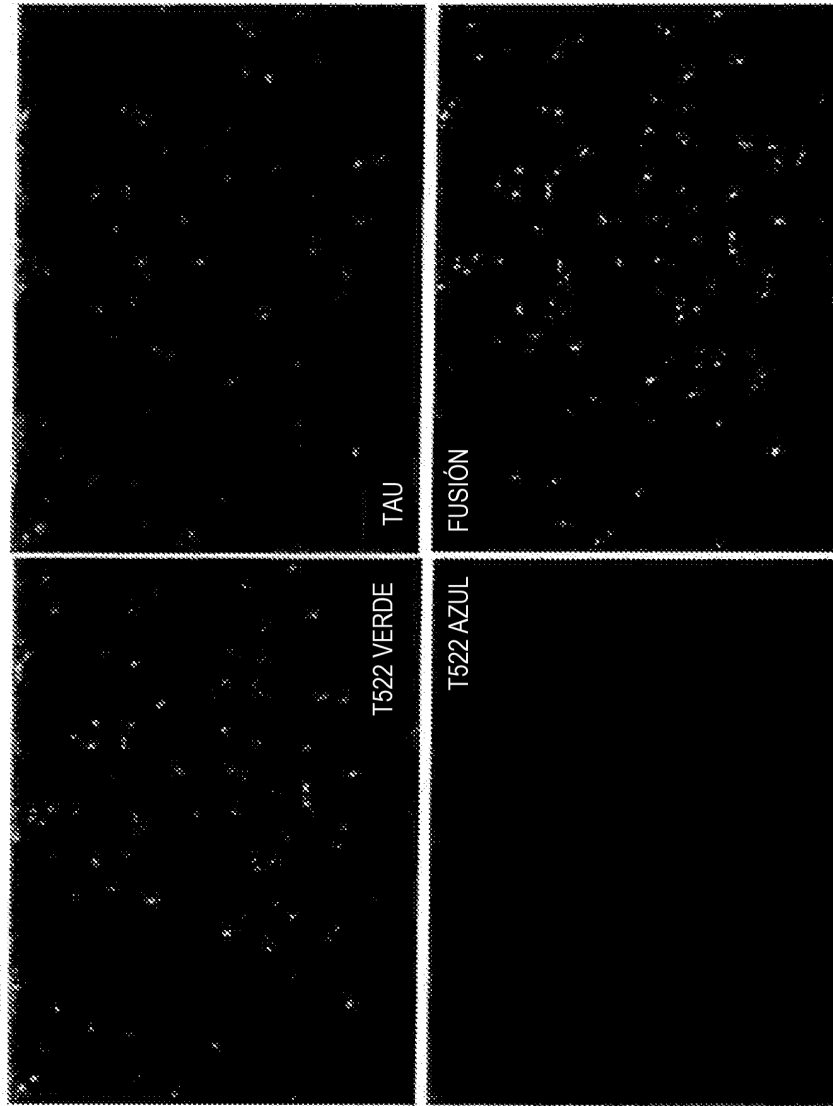


FIG. 8b

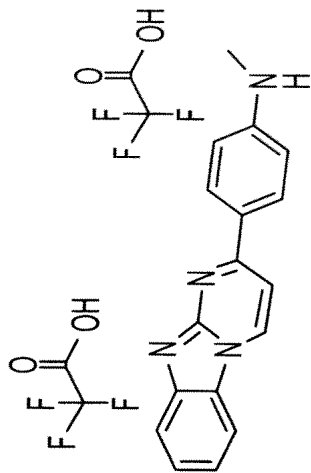


DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T522 (100 uM) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTAL-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

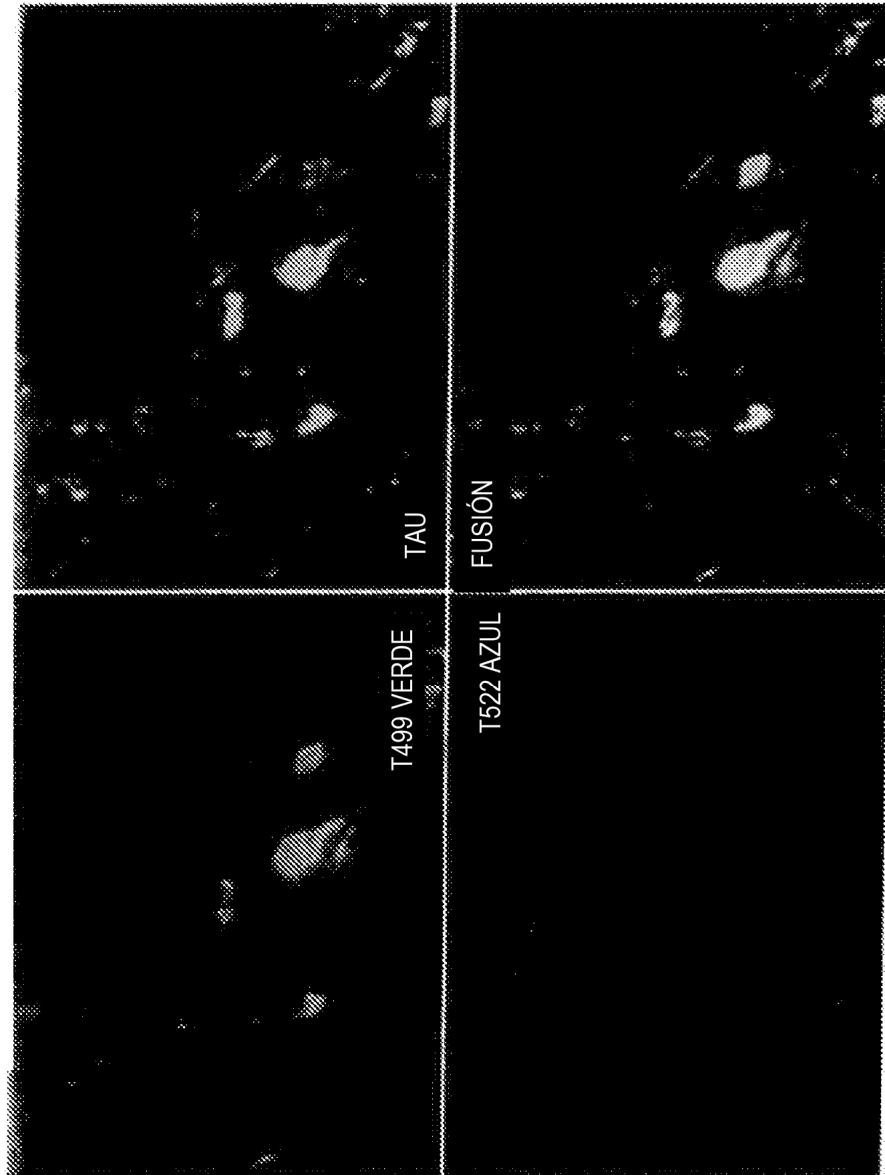


T522 SE UNE BIEN A tau PERO NO AL AMILOIDE

FIG. 9a

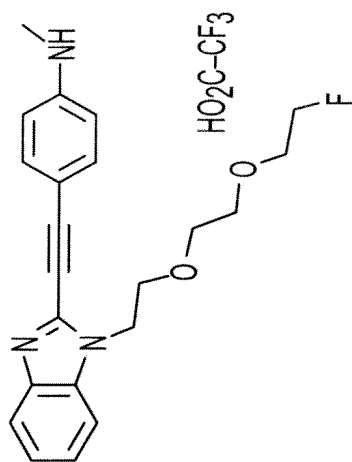


DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T522 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)



T522 SE UNE BIEN A tau PERO NO AL AMILOIDE

FIG. 9b



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T541 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTAL +EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

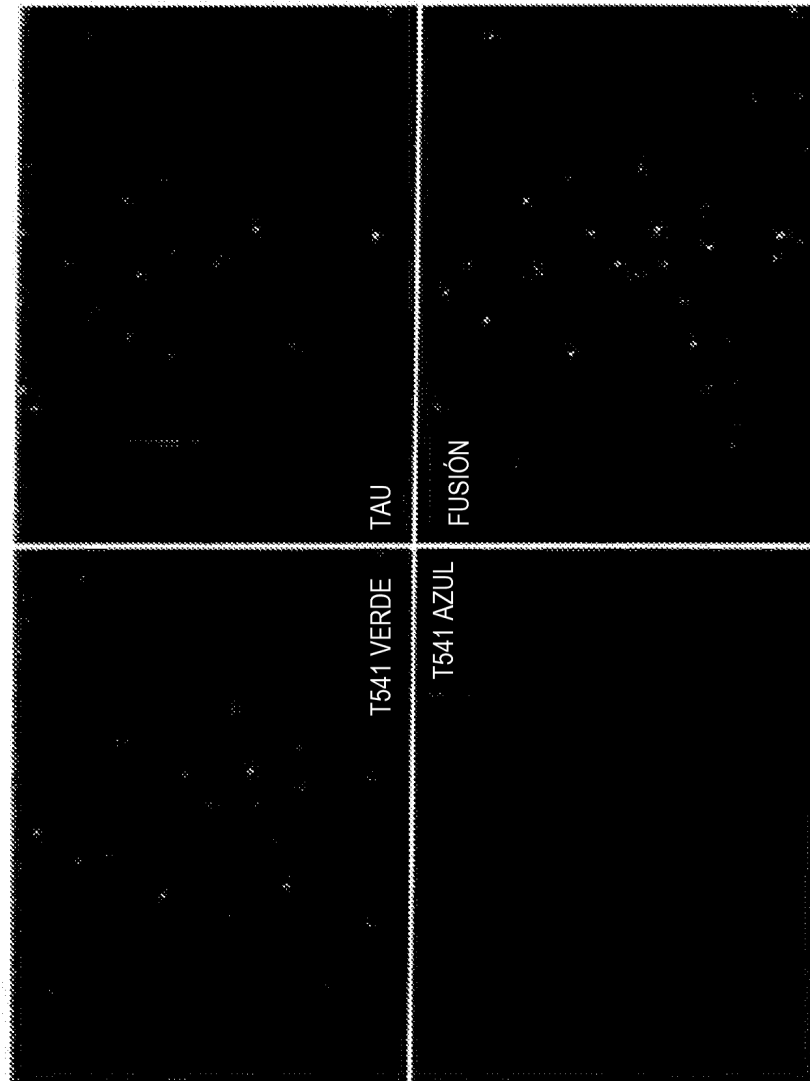


FIG. 10a

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T541 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTAL+EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)

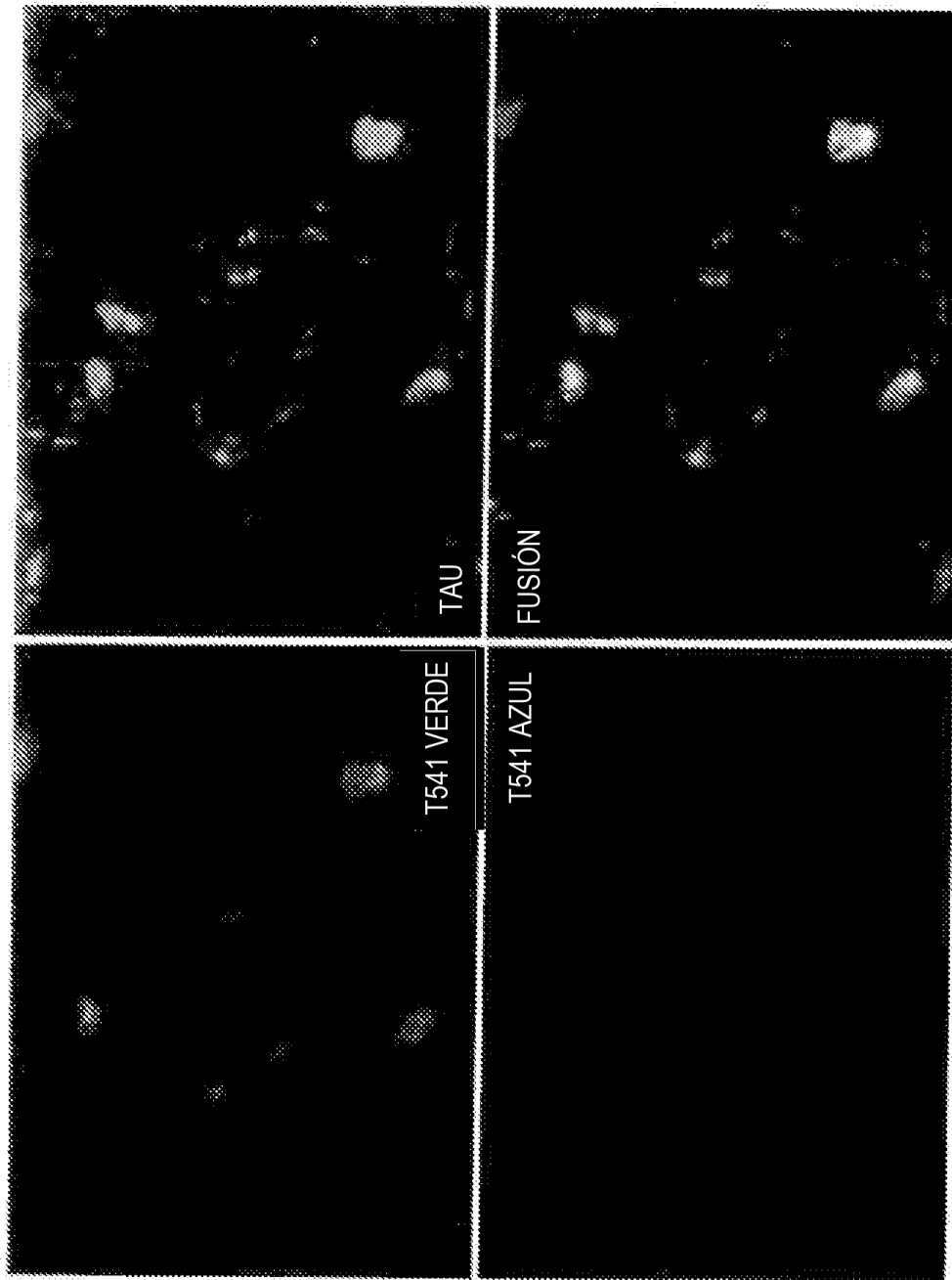
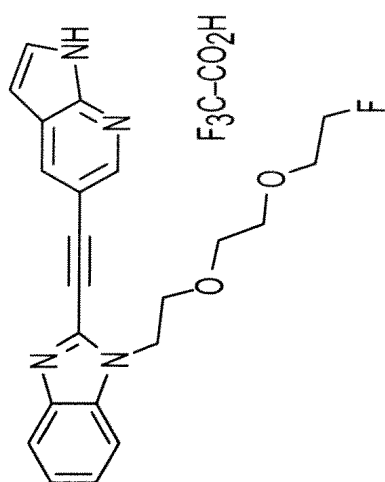


FIG. 10b



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T527 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTAL-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (40x)

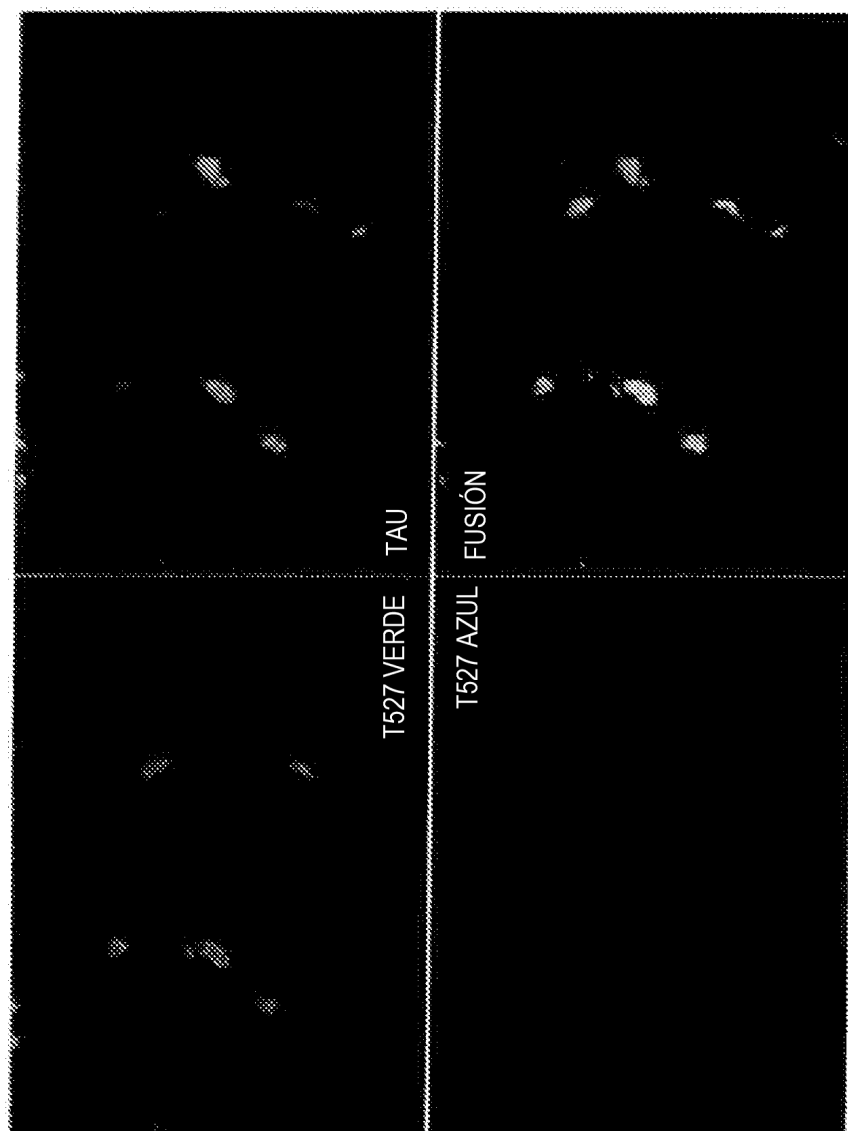
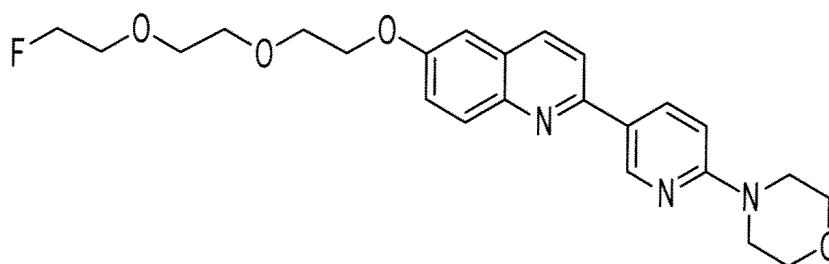


FIG. 11



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T539 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL+EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)

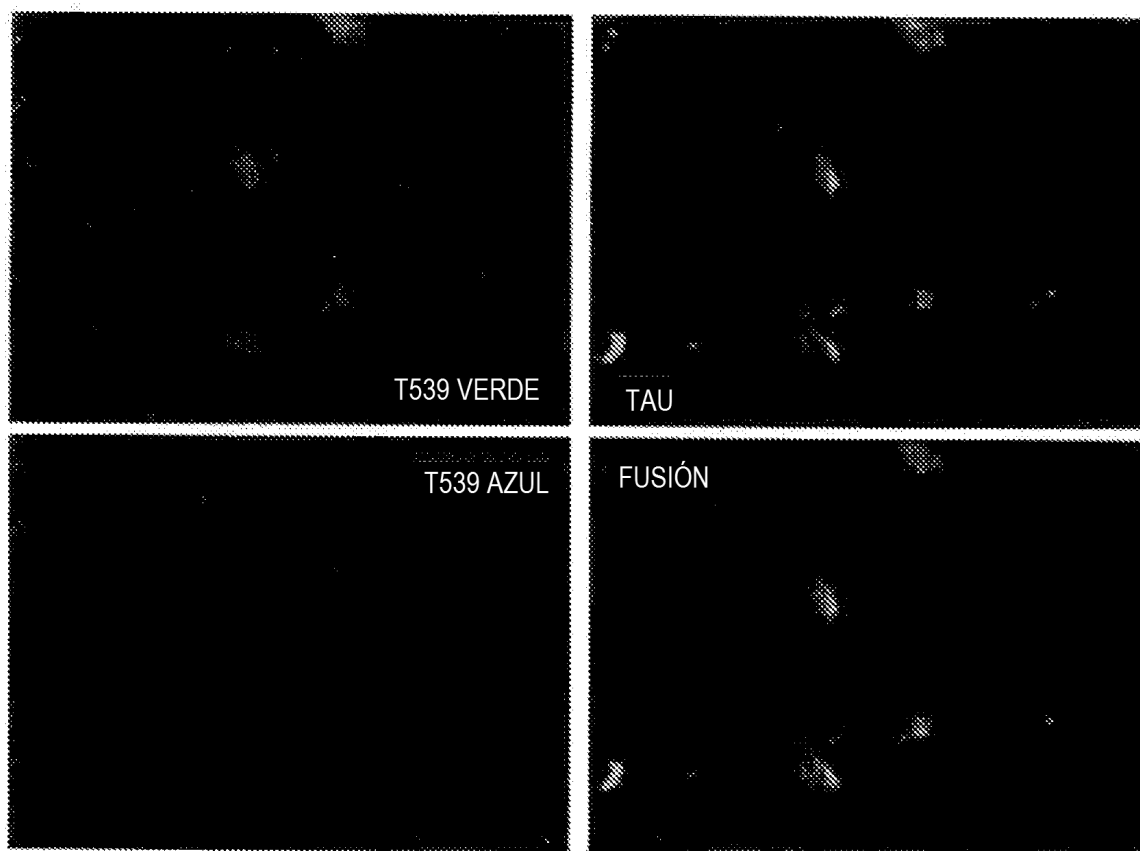
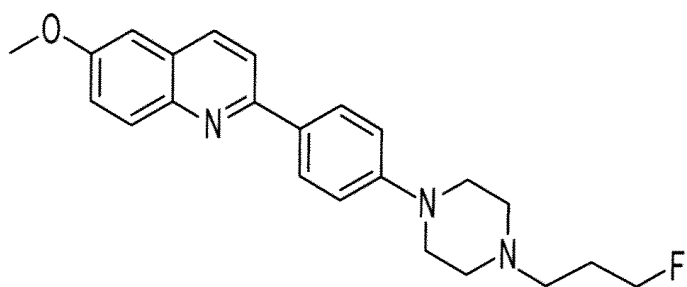


FIG. 12



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T499 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

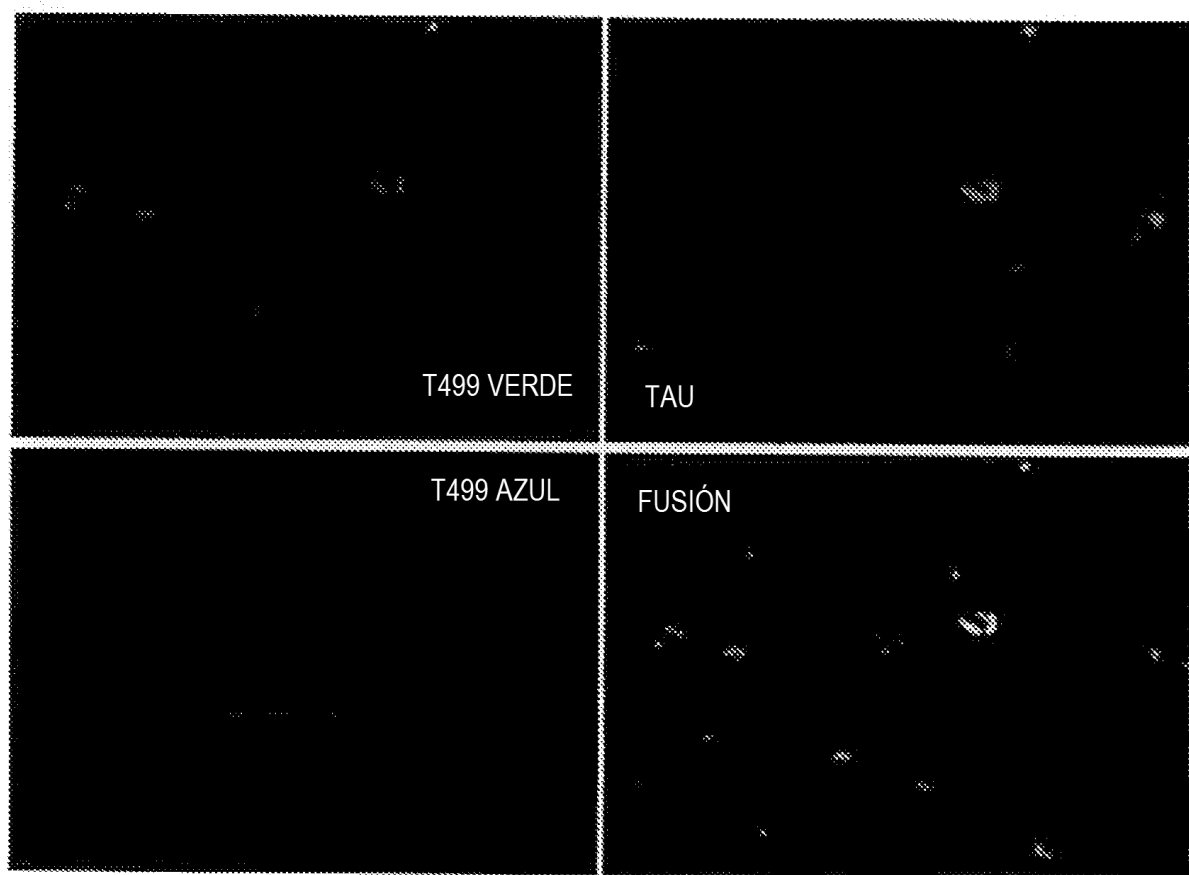
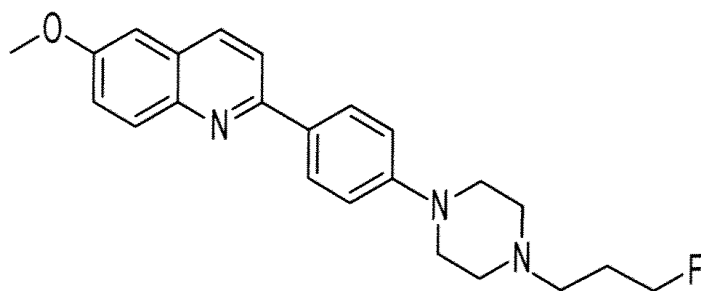


FIG. 13a



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T499 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (40x)

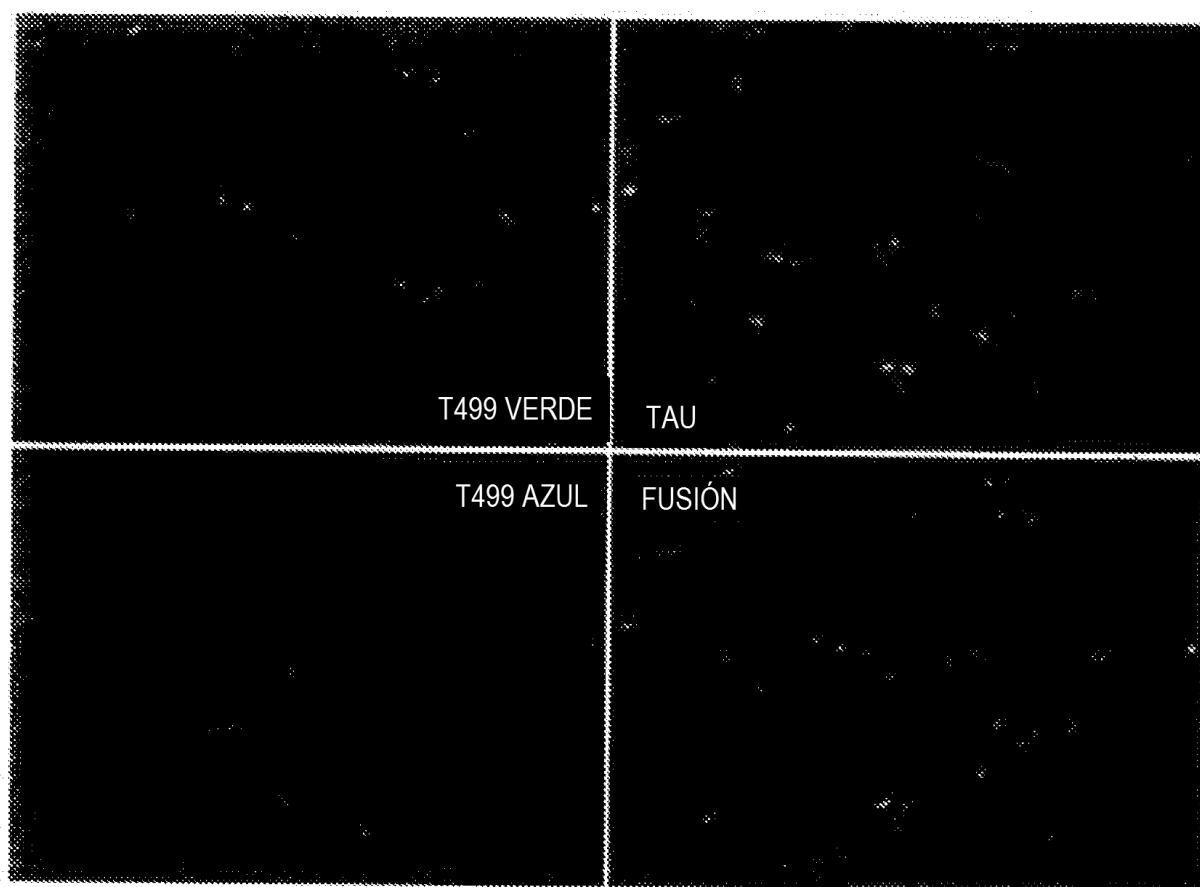
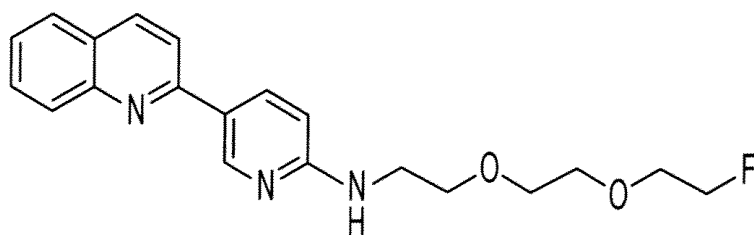


FIG. 13b



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T525 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (40x)

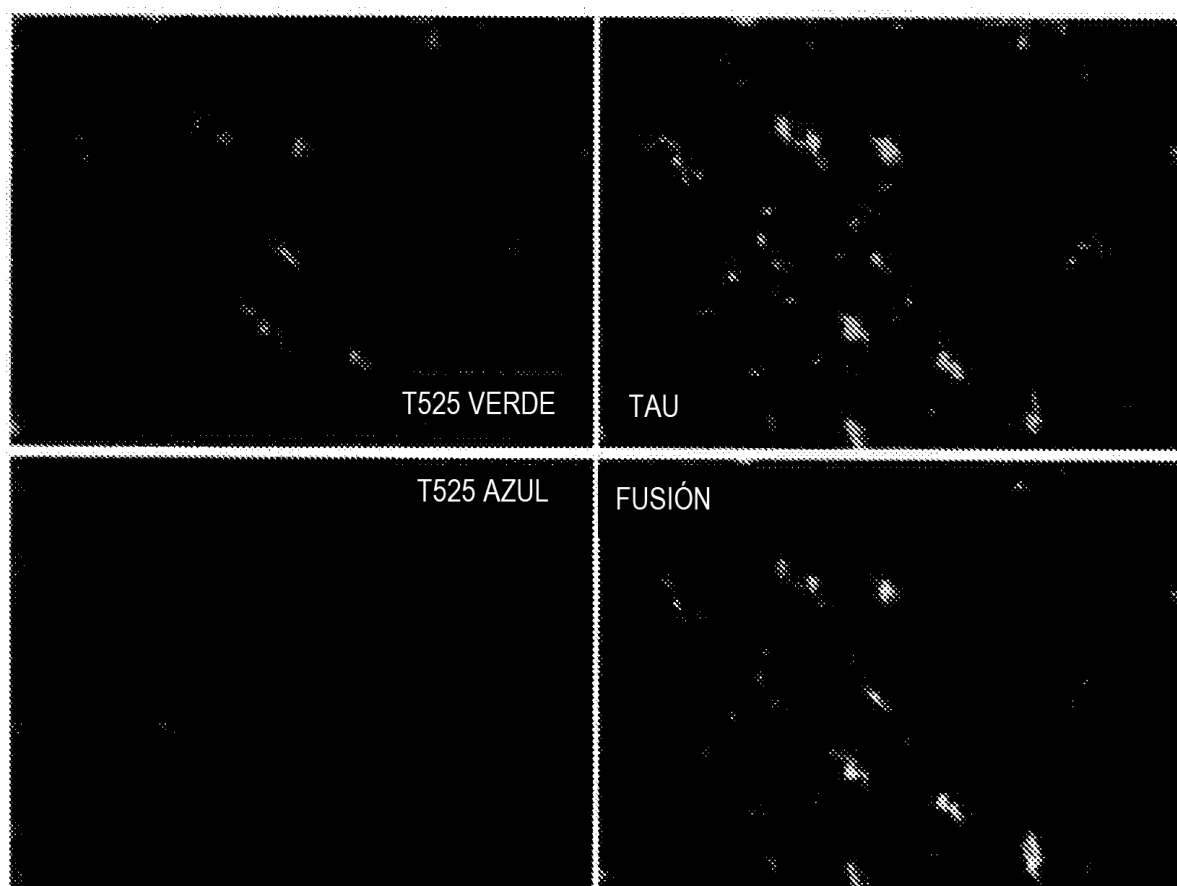


FIG. 14

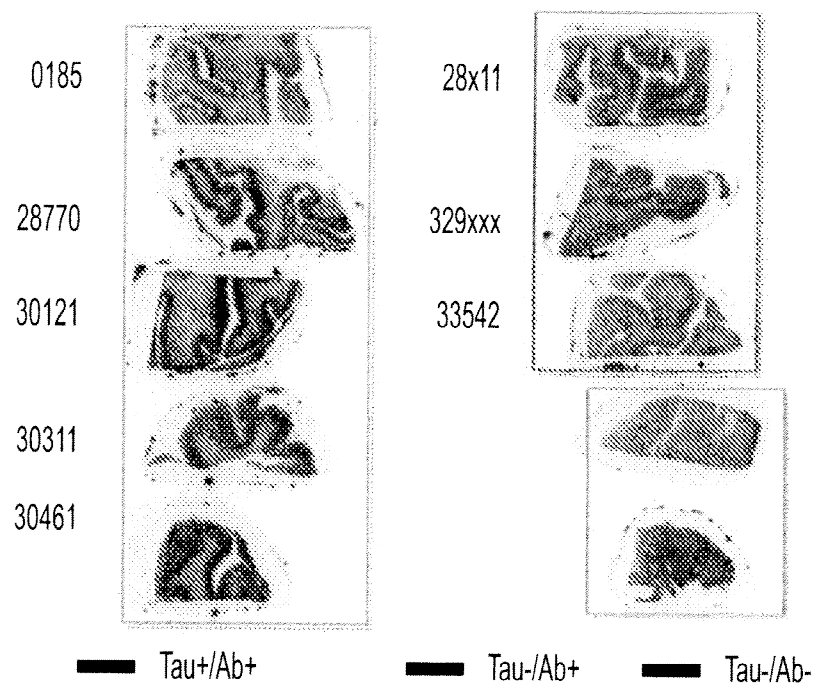
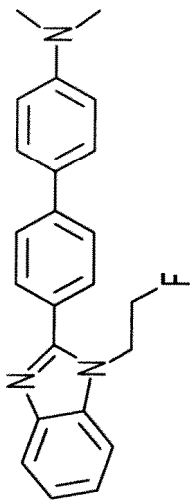


FIG. 15



DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T543 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
TOTAL+EA-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)

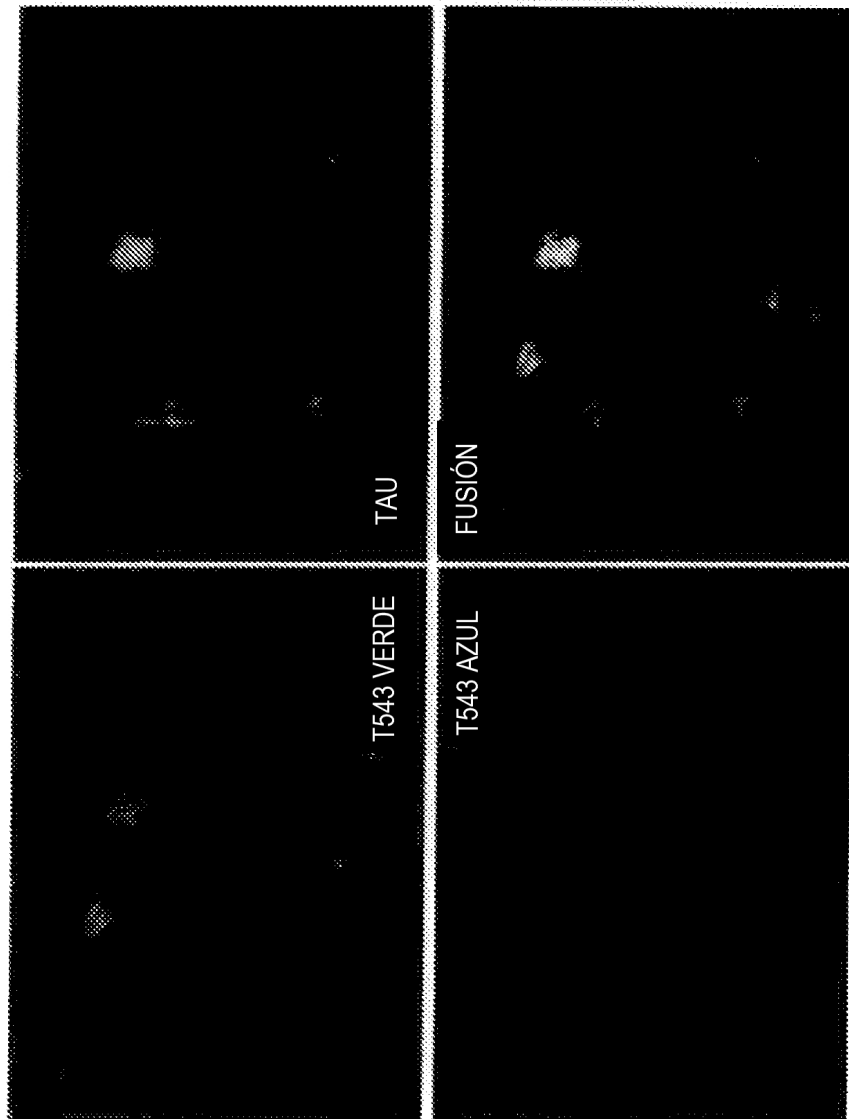


FIG. 16

T114



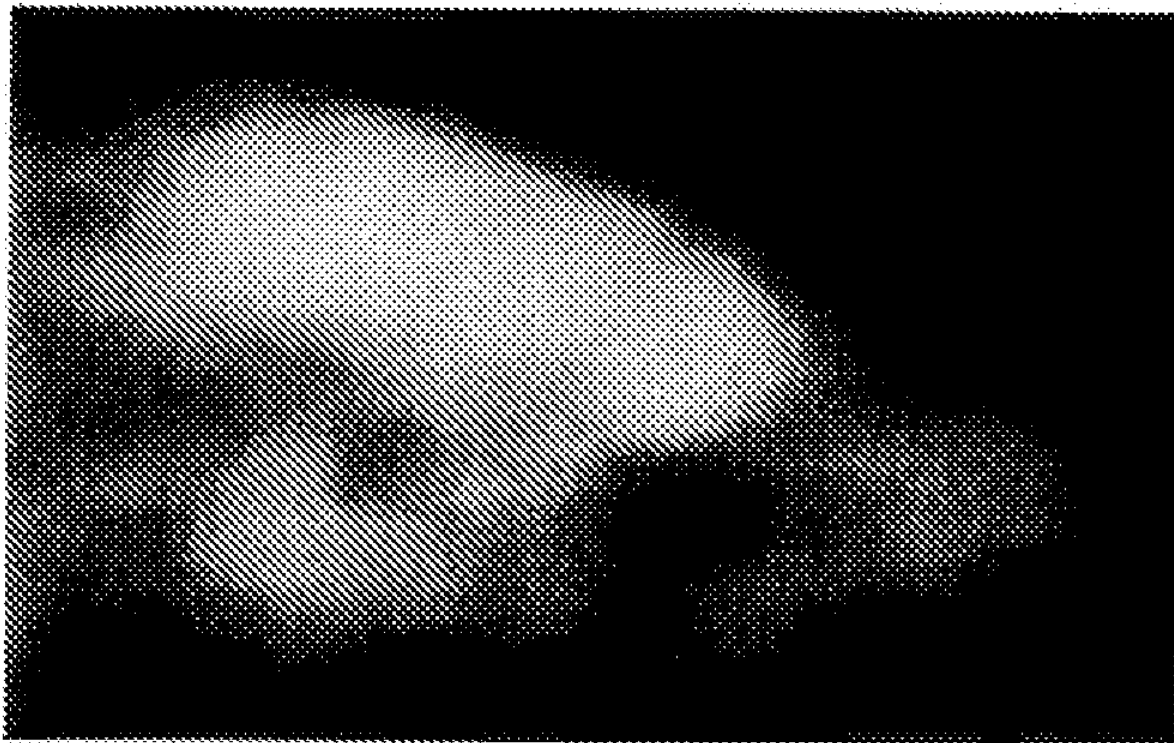
RATA H12190810 12-02-10 C/M 2,475



RATA H05080921 12-02-10 C/M 3,54

FIG. 17

T442



RATÓN H09060972 18-12-09 C/M 2,2

FIG. 18

T549



RATÓN T1190911 09-03-10 C/M 4,48



RATA H12190810 09-03-10 C/M 13,34



RATA H5290917 09-03-10 C/M 8,93

FIG. 19

T525



RATA H05080922 11-02-09 C/M 5,93



RATA H05080903 11-02-09 C/M 3,24

FIG. 20

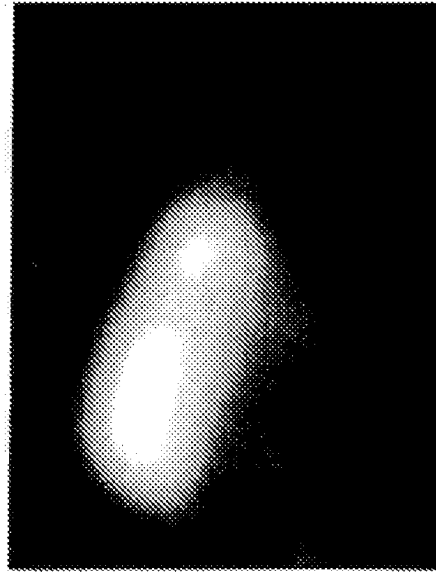
T482



RATÓN 04210907 27-01-10 C/M 1,82



RATÓN H09060914 27-01-10 C/M 2,93



RATÓN H09060929 30-12-09 C/M 4,53



RATÓN H09060930 30-12-09 C/M 1,24

FIG. 21

T510



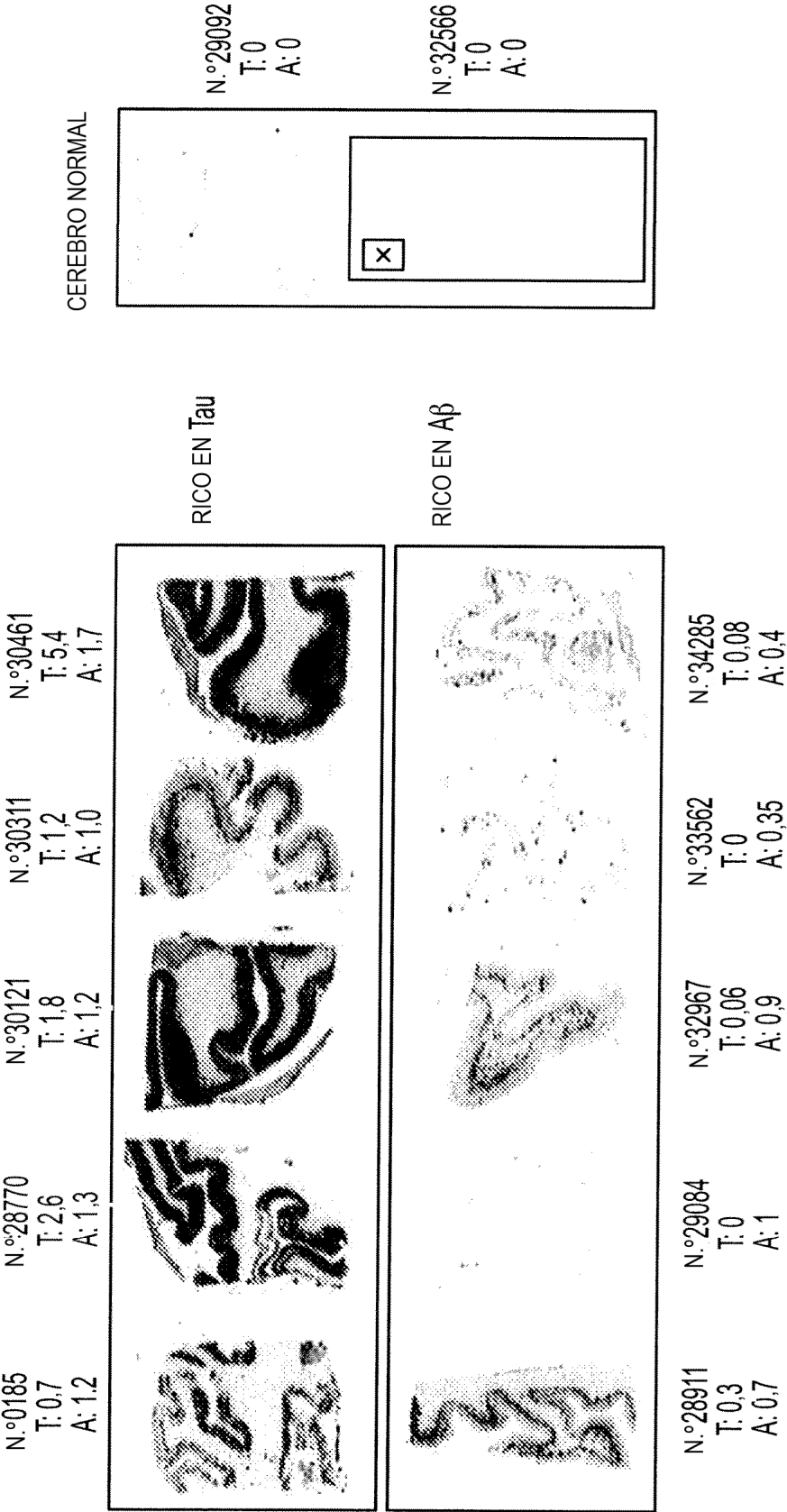
RATA H05080922 08-02-10 C/M 20,66



RATA H0508003 08-02-10 C/M 5,86

FIG. 22

AUTORRADIOGRAFÍA DE [18F]-T777



T Y A = CARGA DE tau Y AMILOIDE EN MATERIA GRIS ESTIMADA POR PORCENTAJE DE ÁREA

FIG. 23

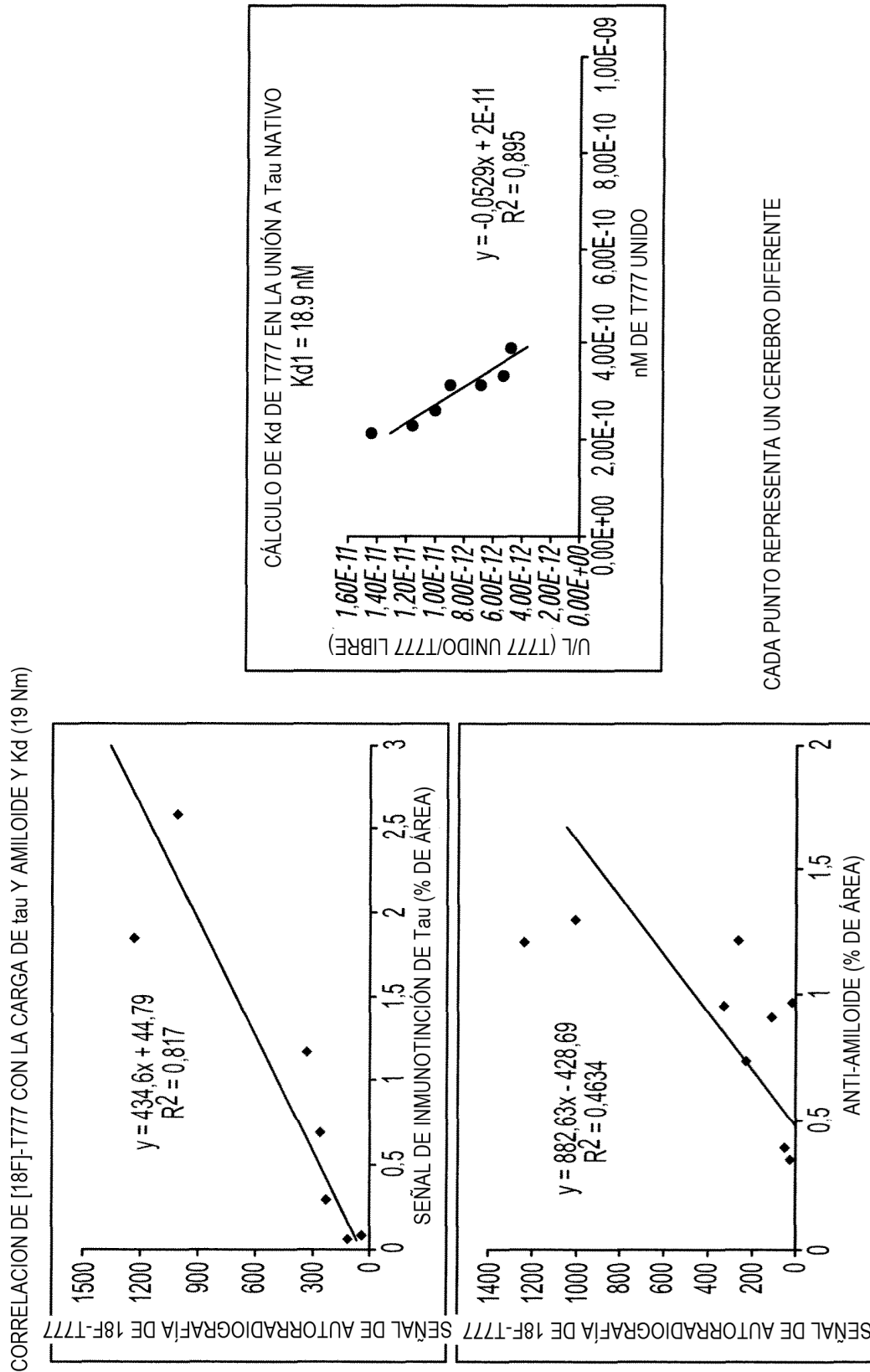


FIG. 24

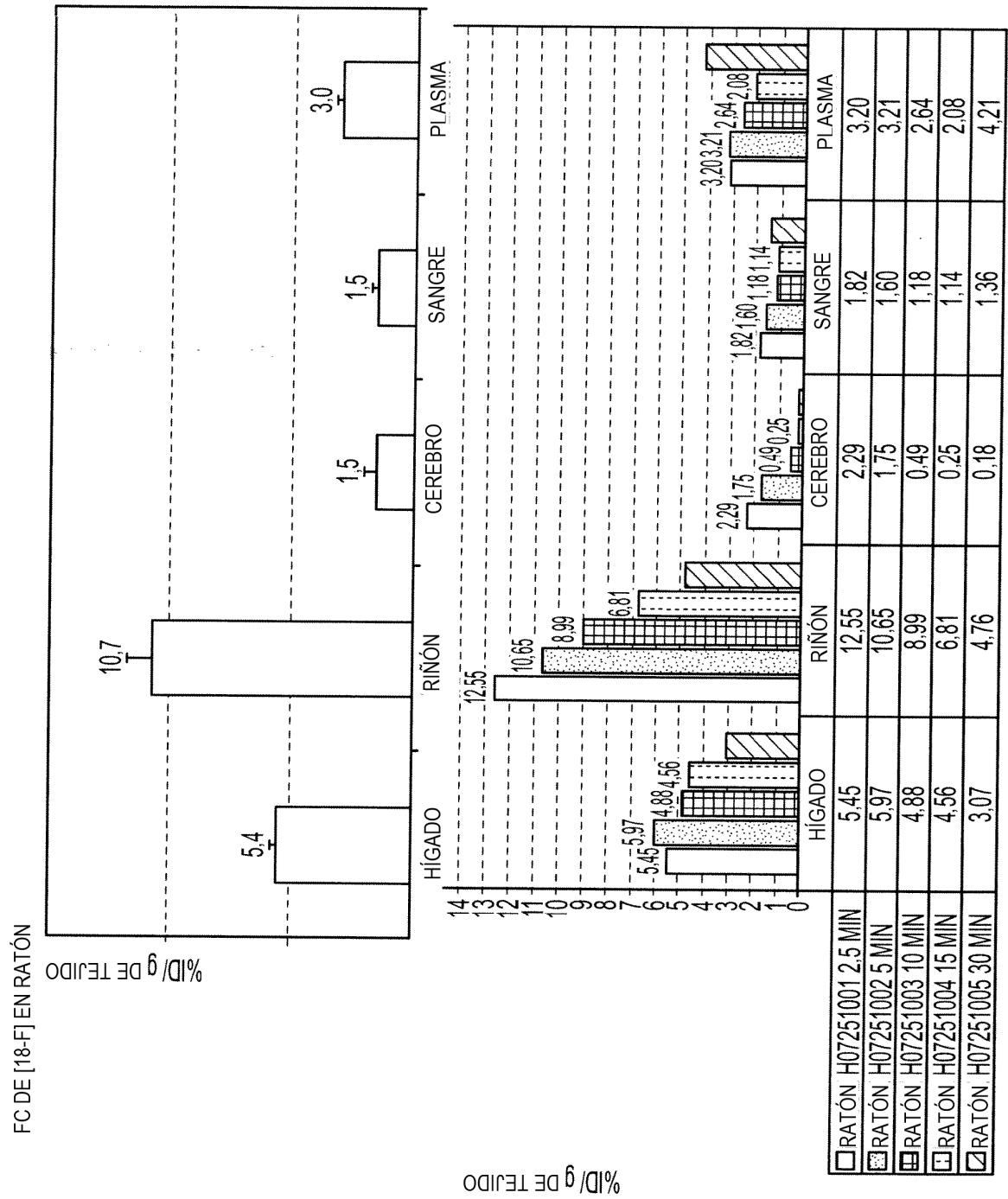
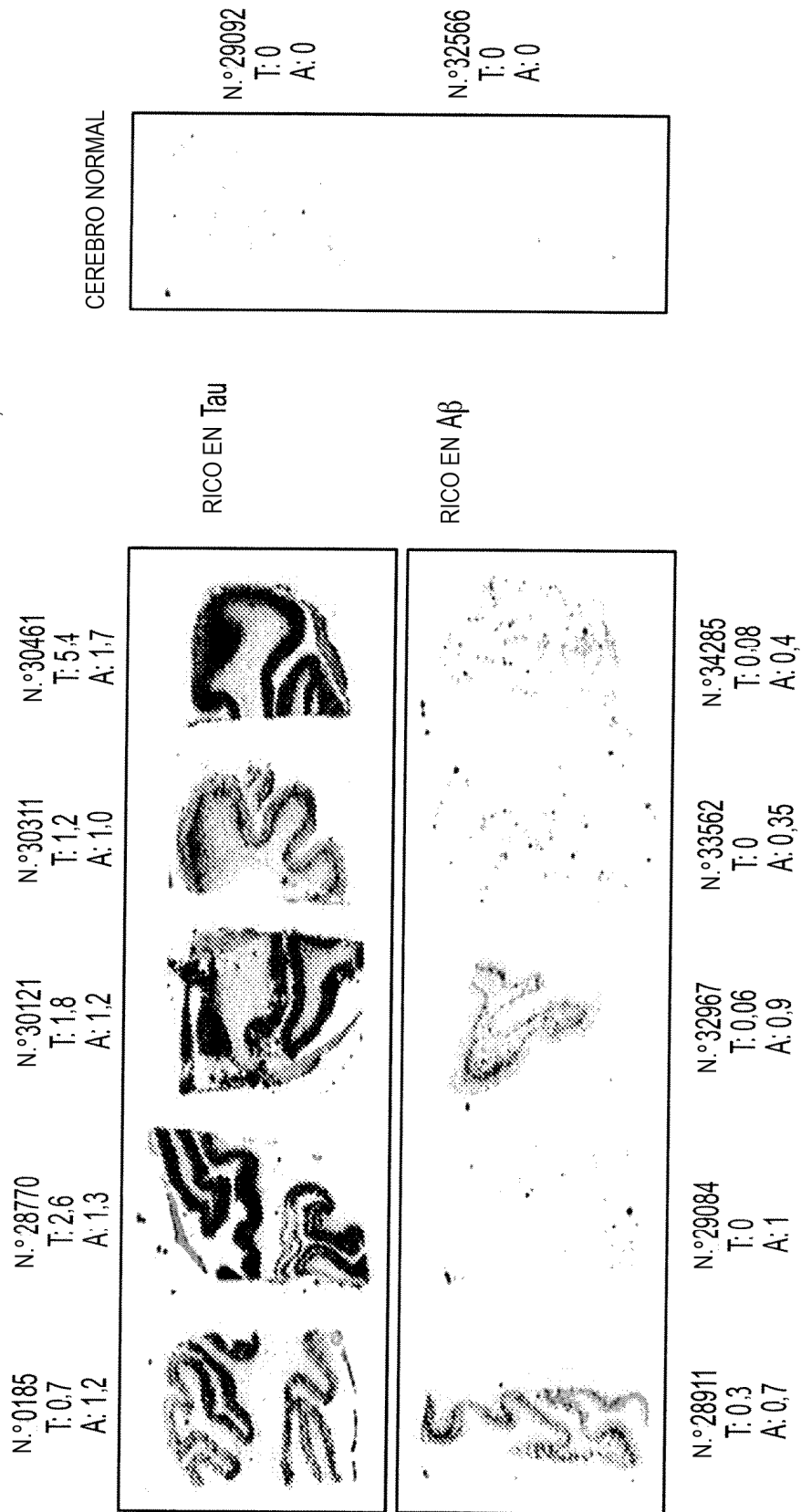


FIG. 25

AUTORADIOGRAFÍA DE [18F]-T808



T Y A = CARGA DE tau Y AMILOIDE EN MATERIA GRIS ESTIMADA POR PORCENTAJE DE ÁREA

FIG. 26

CORRELACIÓN DE [18-F]-T808 CON LA CARGA DE tau Y AMILOIDE Y Kd (22 nM)

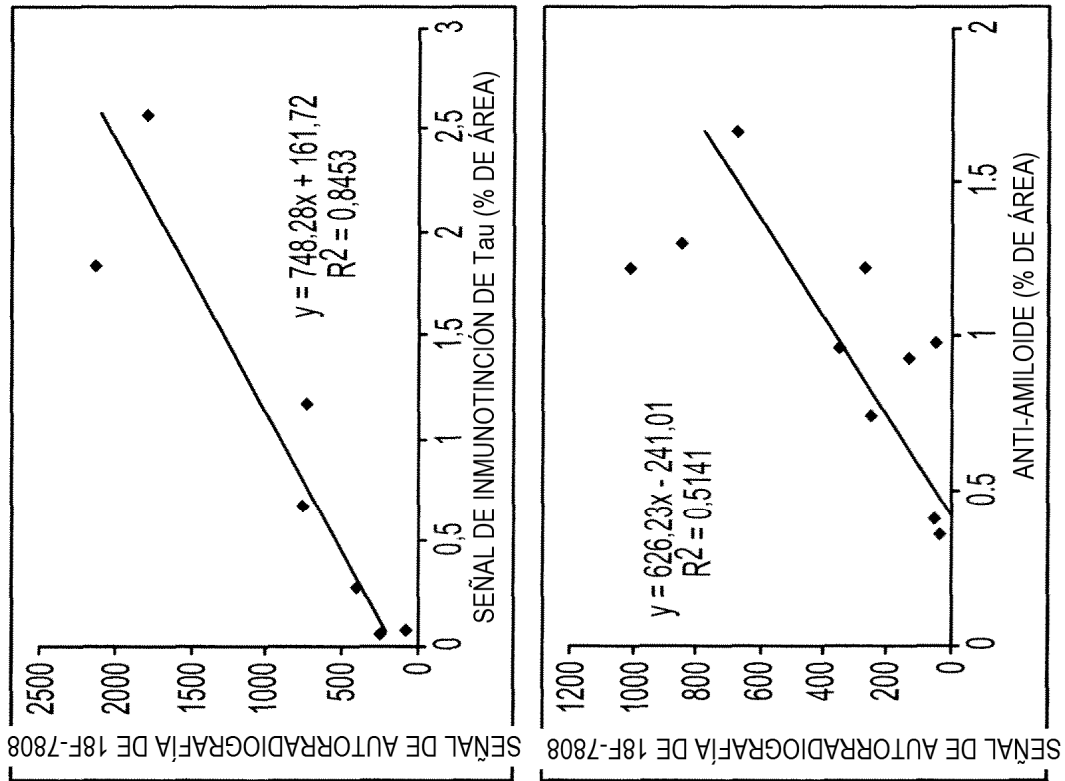


FIG. 27

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T557 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ
DE Tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 30461 (40x)

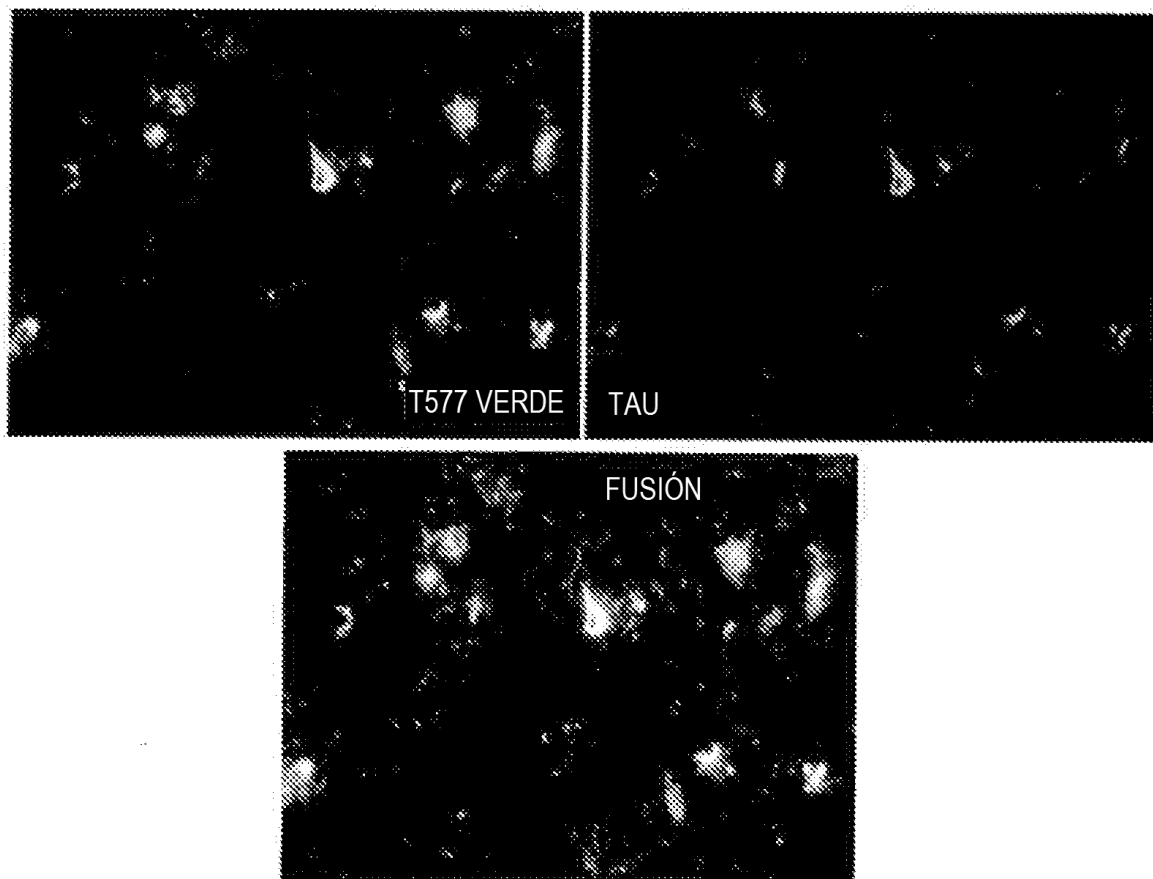


FIG. 28

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T620 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE Tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 30121 (60x)

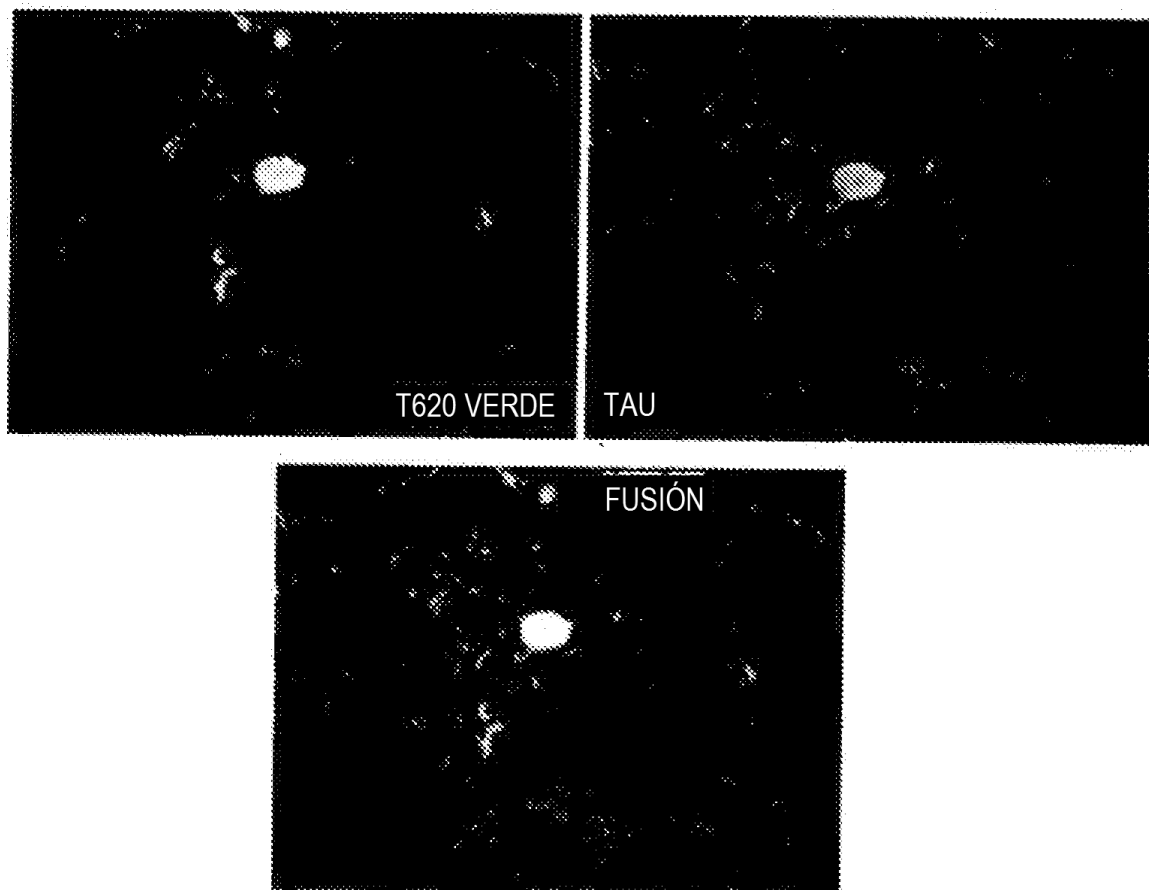


FIG. 29

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T684 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE
Tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 30461-1 (60x)

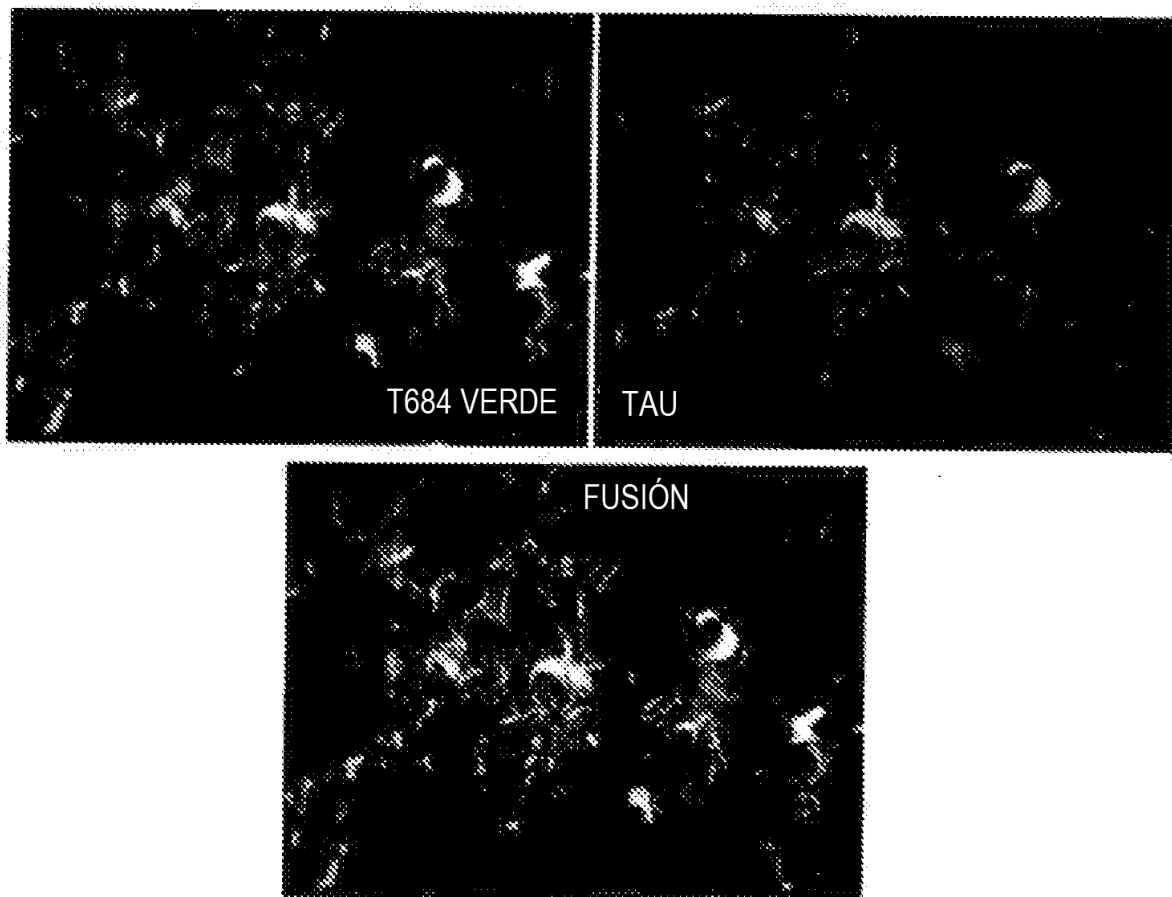


FIG. 30

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T704 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ
DE Tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 30461-1 (60x)

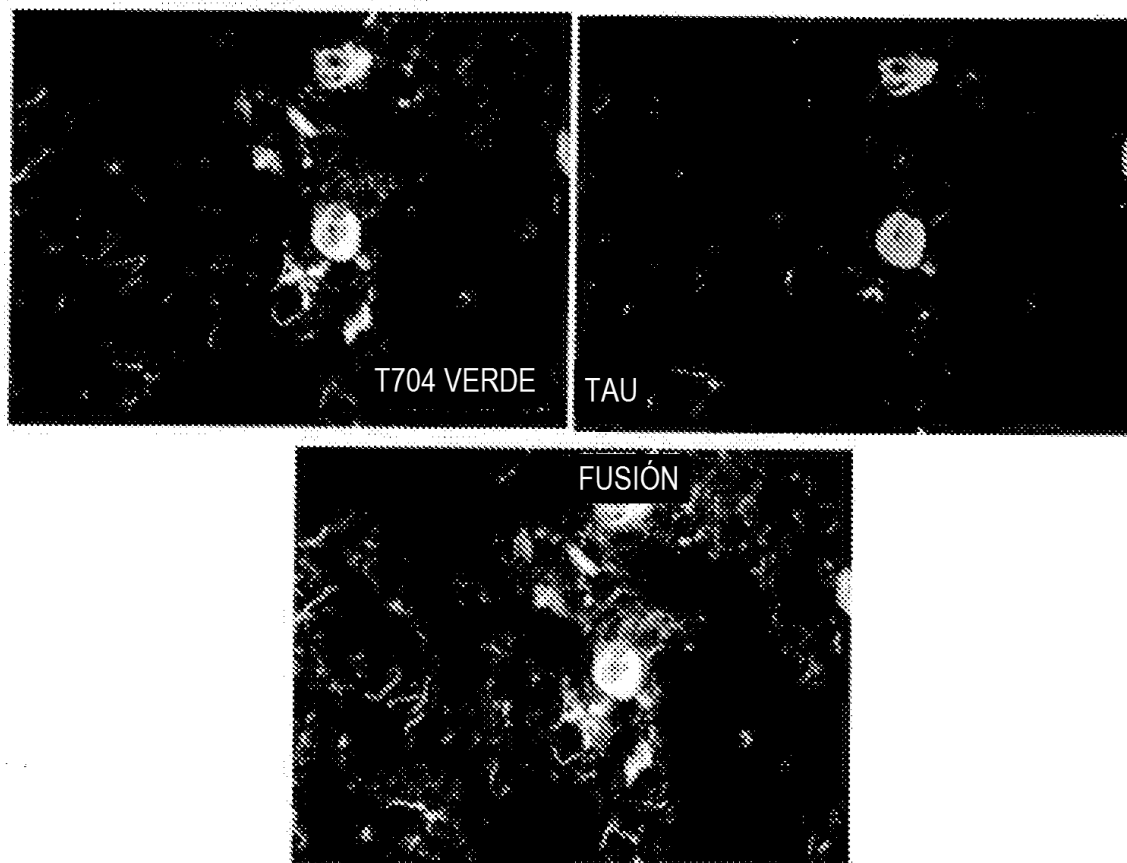


FIG. 31

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T713 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ
DE Tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 30461-1 (10x)

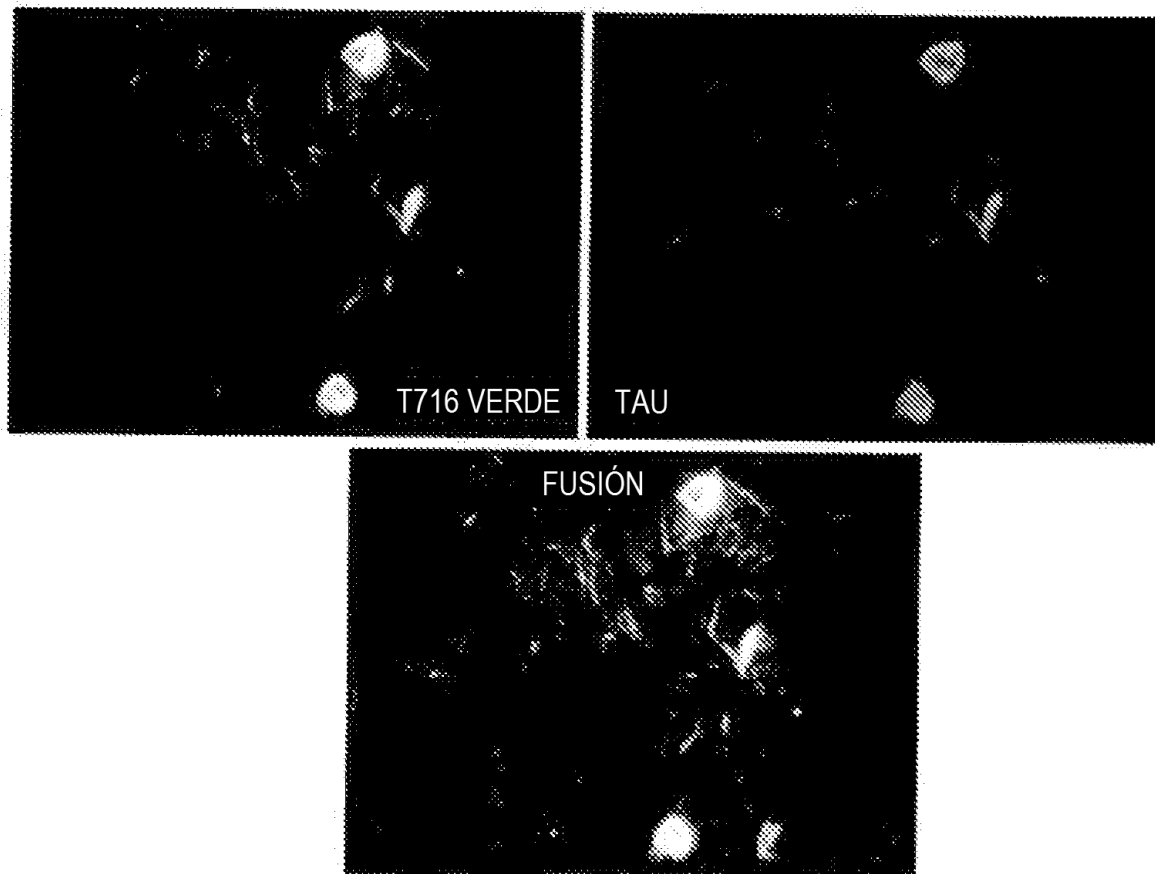


FIG. 32

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T721 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ
DE Tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 30461-1 (60x)

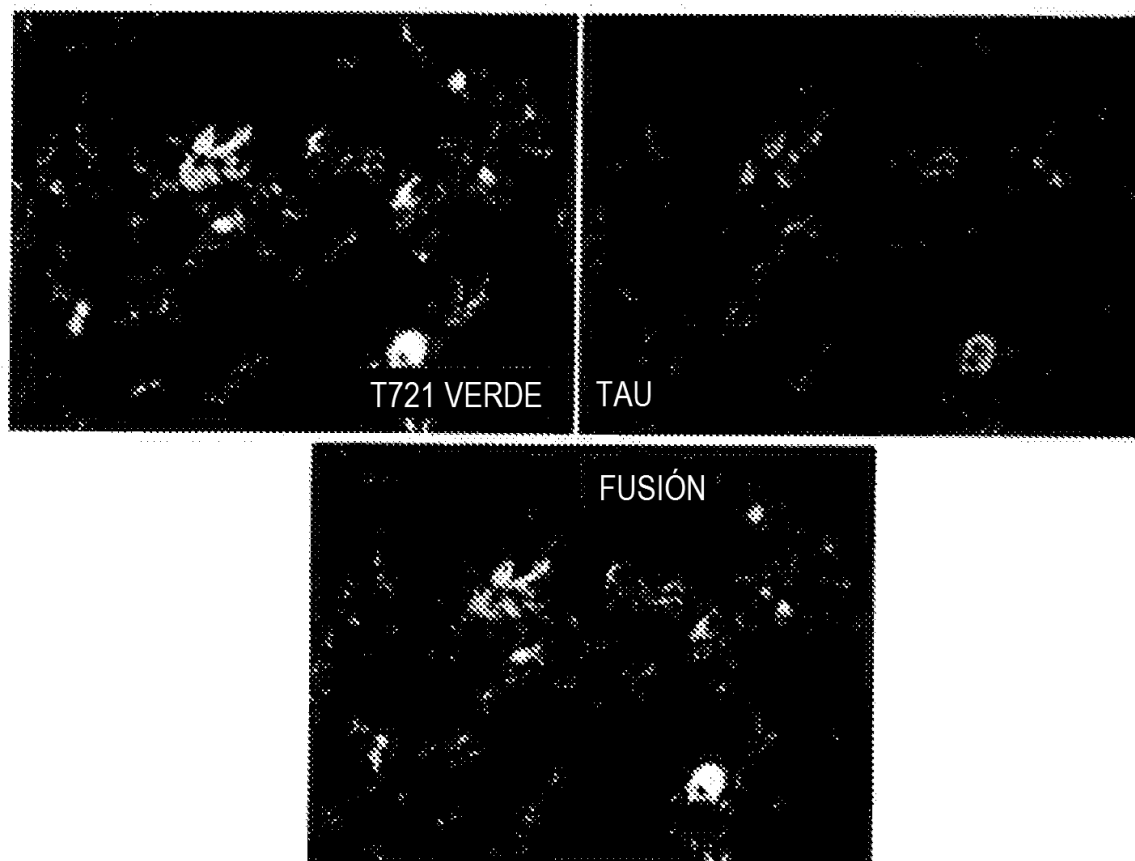


FIG. 33

DOBLE MARCAJE DEL COMPUESTO T730 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE FPH-tau EN LA SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 30461-1 (60x)

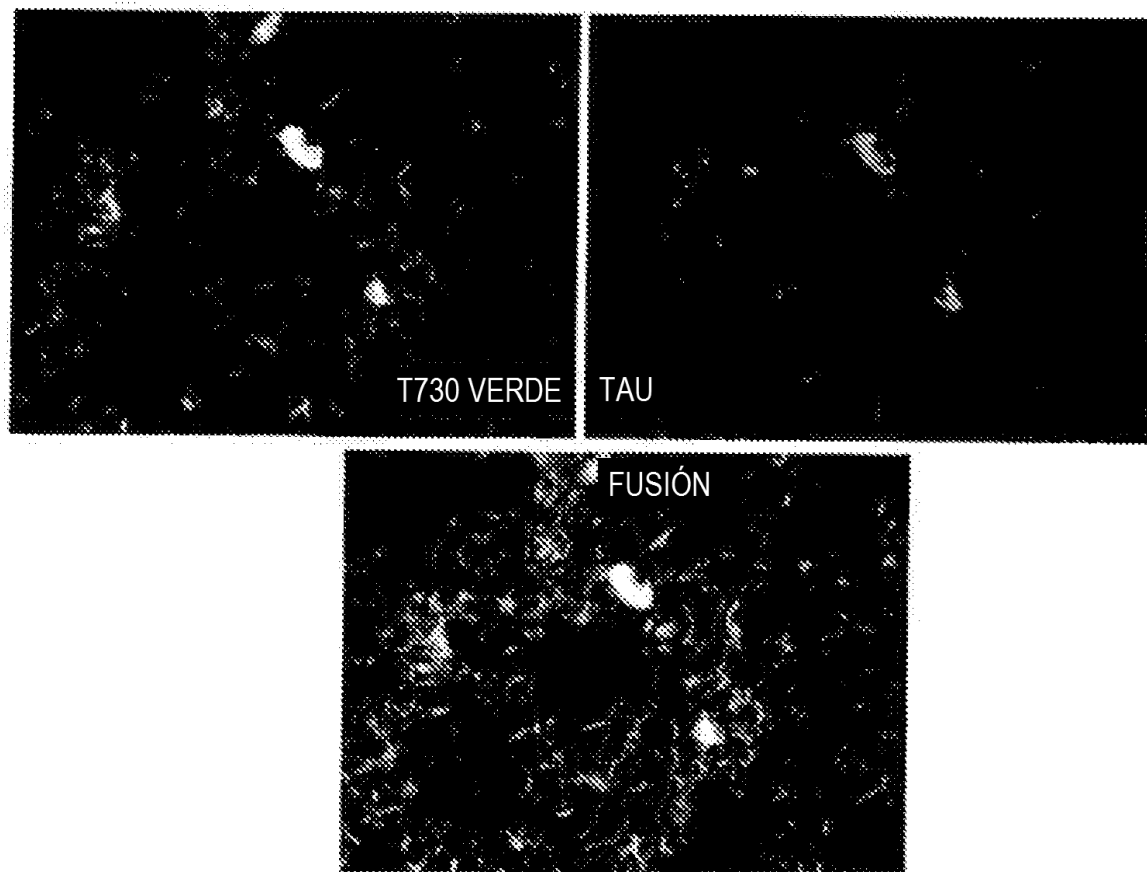


FIG. 34