

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 095**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2015 PCT/US2015/034794**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191506**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2015 E 15806980 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3154970**

54 Título: **Pirrolo[2,3-c]piridinas como agentes de obtención de imágenes para ovillos neurofibrilares**

30 Prioridad:

13.06.2014 WO PCT/CN2014/079834

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

27.05.2020

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US**

72 Inventor/es:

**WALJI, ABBAS, M.;
HOSTETLER, ERIC;
GRESHOCK, THOMAS;
LI, JING;
MOORE, KEITH, P.;
BENNACEF, IDRIS;
MULHEARN, JAMES;
SELNICK, HAROLD;
WANG, YAODE;
YANG, KUN y
FU, JIANMIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 763 095 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

Pirrolo[2,3-c]piridinas como agentes de obtención de imágenes para ovillos neurofibrilares

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a compuestos de pirrolopiridina novedosos, a sus sales, a las composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a usos terapéuticos de los mismos. Se describen también procesos para preparar tales compuestos. Esta invención se refiere además a compuestos de derivado de pirrolopiridina de esta invención
 10 sustituidos marcados isotópicamente con ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{125}I , ^{124}I y ^{131}I . En particular, la presente invención se refiere a isótopos de ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{15}O , ^{13}N , ^{35}S , ^2H , y ^3H de compuestos de pirrolopiridina novedosos. Se describen también métodos para su preparación.

La presente invención también se refiere a compuestos de pirrolopiridina novedosos, que pueden ser adecuados
 15 para obtener imágenes de agregados de tau, agregados de lámina β , agregados de β -amiloide, agregados de α -sinucleína o proteína de unión a ADN de respuesta transactiva 43 kDa y, de hecho, son útiles en la unión y obtención de imágenes de agregados de tau en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Más específicamente, esta invención se refiere a los compuestos de esta invención para su uso como trazadores en obtención de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar los depósitos de tau en el cerebro *in vivo* para permitir el
 20 diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Como tal, puede medirse la eficacia clínica de los agentes terapéuticos que se dirigen a la patología de tau.

Antecedentes de la invención

25 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa común que afecta a ancianos, dando como resultado deterioro progresivo de la memoria, pérdida del lenguaje y habilidades visuoespaciales, y déficits de comportamiento. Las características de la enfermedad incluyen degeneración de las neuronas colinérgicas en la corteza cerebral, hipocampo, prosencéfalo basal, y otras regiones del cerebro, ovillos neurofibrilares, y acumulación del péptido amiloide β (A β).

30 En la enfermedad de Alzheimer, dos proteínas principales forman polímeros anómalos (agregados) en el cerebro, que se cree que resultan del mal plegamiento durante la agregación de una de veinte proteínas humanas no homólogas. Los ovillos neurofibrilares NFT intracelulares se forman a partir de la proteína asociada a microtúbulos (proteína tau) y las placas "amiloides" extracelulares consisten, principalmente, en péptido A β polimerizado. Ambos
 35 son tóxicos para las neuronas cerebrales y son el resultado de fibras formadas a partir de la proteína subunidad por apilamiento de cadenas beta. Véase B. Bulic, E. Mandelkow et al. *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 48, Cuestión 10, pág. 1740-1752, 2009 y B. Bulic, et al. *J. Med. Chem* 13 de junio de 2013; 56 (11): 4135-55. Véanse también los documentos US2014275040, CN103450152, US2009203903, US2009233945, WO2012106343, US20150031672, WO2010129816, WO2008103615 y US20080027044.

40 La unidad asociada a tubulina, o Tau, es una proteína asociada a microtúbulos que se cree que desempeña un papel crítico en la etiología de la enfermedad de Alzheimer (EA) basándose en varias líneas de evidencia. En primer lugar, los agregados intracelulares de tau (NFT) hiperfosforilados se hallan invariablemente en los cerebros de
 45 pacientes con EA y varias enfermedades neurodegenerativas distintas. En segundo lugar, la magnitud de la patología de NFT en el cerebro de pacientes con EA está estrechamente correlacionada con la función cognitiva. Finalmente, aunque no se ha demostrado que las mutaciones en tau provocan EA, tales mutaciones causan otra forma de demencia conocida como demencia frontotemporal con parkinsonismo (FTDP). Por lo tanto, los enfoques dirigidos a reducir los NFT y/o tau hiperfosforilada representan tratamientos que modifican la enfermedad para EA.

50 Actualmente, el análisis histológico de materiales de autopsia es el medio principal para detectar los agregados de tau. Un trazador de PET de tau sería una herramienta no invasiva valiosa para la cuantificación espacial y temporal de ovillos neurofibrilares (NFT) en el cerebro humano, puesto que estudios póstumos han demostrado que la carga de NFT se correlaciona mejor con el deterioro cognitivo. Un trazador de PET de tau será una herramienta relevante para la enfermedad crítica para cuantificar una estabilización o disminución de la formación de NFT para agentes
 55 terapéuticos para enfermedad de Alzheimer que modifican la enfermedad. Adicionalmente, un trazador de PET de tau podría ser útil para la selección de pacientes para ensayos clínicos de EA. De este modo, un trazador de PET de tau podría desarrollarse como un compañero de diagnóstico. Además de la EA, existen otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la deposición de agregados de tau (demencia frontotemporal (FTD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (CBD), encefalopatía traumática crónica (CTE), enfermedad de Pick, etc.).
 60

Por lo tanto, existe la necesidad de radiotrazadores de neurodiagnóstico por imagen que permitirían la obtención de imágenes *in vivo* de la patología de tau, proporcionando de ese modo comprender la deposición de agregados de tau en el cerebro humano. El radiotrazador de neurodiagnóstico por imagen satisfactorio tienen que atravesar la
 65 barrera hematoencefálica y posee una alta afinidad y especificidad para los agregados de tau y, por lo tanto, debe tener una lipofilia apropiada (logD 1-3) y bajo peso molecular (<450), mostrar un rápido aclaramiento en la sangre y

baja unión no específica. El radiotrazador de neurodiagnóstico por imagen desempeñará un papel en el diagnóstico mediante la identificación de pacientes con exceso de agregados de tau en el cerebro y, por lo tanto, que corren el riesgo de desarrollar EA así como arrojará luz sobre el grado de agregación de tau, el efecto sobre el cerebro a lo largo del tiempo, la correlación con el conocimiento y ayudará en el análisis de la eficacia de un inhibidor de tau.

5 En un estudio de PET típico, se administra una pequeña cantidad de radiotrazador al animal experimental, ser humano normal o paciente que se está sometiendo a prueba. El radiotrazador circula entonces en la sangre del sujeto y puede absorberse en ciertos tejidos. El radiotrazador puede retenerse preferentemente en algunos de estos tejidos debido a la conversión enzimática específica o mediante unión específica a estructuras macromoleculares
10 tales como proteínas. Usando instrumentación de obtención de imágenes sofisticada para detectar la emisión de positrones, la cantidad de radiotrazador se evalúa entonces de manera no invasiva en los diversos tejidos en el organismo. Los datos resultantes se analizan para proporcionar información espacial cuantitativa del proceso biológico *in vivo* para el que se diseñó el trazador. PET proporciona a los investigadores farmacéuticos la capacidad de evaluar los cambios bioquímicos o efectos metabólicos de un candidato farmacológico *in vivo* durante periodos de
15 tiempo prolongados, y PET puede usarse para medir la distribución del fármaco, permitiendo así la evaluación de la farmacocinética y farmacodinámica de un candidato farmacológico particular bajo estudio. De manera importante, los trazadores de PET pueden diseñarse y usarse para cuantificar la presencia de sitios de unión en tejidos. En consecuencia, el interés en trazadores de PET para el desarrollo de fármacos se ha expandido basándose en el desarrollo de compuestos bioquímicos marcados isotópicamente y dispositivos de detección apropiados para
20 detectar la radioactividad mediante obtención de imágenes externa.

Aunque el uso primario de los compuestos marcados isotópicamente de esta invención es en tomografía de emisión de positrones, que es una técnica de análisis *in vivo*, determinados de los compuestos marcados isotópicamente pueden usarse en técnicas de análisis *in vivo* distintas de los análisis de PET. En particular, pueden usarse
25 compuestos marcados con ^{14}C y ^3H en métodos *in vitro* e *in vivo* para la determinación de la unión, ocupación del receptor y estudios metabólicos incluyendo el marcaje covalente. En particular, diversos compuestos marcados isotópicamente encuentran utilidad en la obtención de imágenes por resonancia magnética, autorradiografía y otras herramientas analíticas similares.

30 El documento WO 2013/181075 se refiere a compuestos de biaril urea marcados isotópicamente que poseen alta afinidad hacia NFT y que pueden determinar la cantidad y distribución de NFT en el cerebro. Los compuestos pueden ser también útiles como trazadores de PET y en ensayos de competición para identificar otros compuestos que pueden servir como trazadores de PET.

35 Sumario de la invención

La invención se refiere a una clase de compuestos de pirrolopiridina de fórmula I, a sus sales, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a usos de diagnóstico y terapéuticos de los mismos. Se describen también procesos para preparar tales compuestos. En particular, la invención se refiere a una clase de compuestos de
40 pirrolopiridina de fórmula I que pueden ser útiles para la unión y obtención de imágenes de agregados de tau, agregados de lámina β , agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína y, de hecho, son útiles en la unión y obtención de imágenes de agregados de tau en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esta invención se refiere también a los compuestos para su uso como herramienta de obtención de imágenes para mejorar el diagnóstico de pacientes con probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer determinando si dichos
45 pacientes presentan con exceso agregados de tau en el cerebro. Esta invención se refiere también a encontrar una herramienta de obtención de imágenes que se usará para diagnosticar y monitorizar la progresión de la EA. Esta invención se refiere también a los compuestos de pirrolopiridina para su uso para monitorizar y medir cuándo un fármaco de agregados anti-tau pasa a estar disponible. Esta invención puede ser útil también para la obtención de imágenes y detección para otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la deposición de agregados
50 de tau tales como demencia frontotemporal (FTD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (CBD), encefalopatía traumática crónica (CTE), enfermedad de Pick, etc. Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Se incluyen también compuestos marcados isotópicamente de esta invención. Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos marcados isotópicamente para su uso como radiotrazadores de neurodiagnóstico por imagen para la obtención de imágenes *in vivo* del cerebro para agregados de tau en el diagnóstico, monitorización y/o tratamiento de la EA. Otro aspecto de la invención es los compuestos marcados isotópicamente para su uso en tomografía de emisión de positrones, que es una técnica de análisis *in vivo* en el diagnóstico, monitorización y/o
60 tratamiento de la EA. Los compuestos marcados con ^{14}C y ^3H pueden usarse en métodos *in vitro* e *in vivo* para la determinación de la unión, ocupación del receptor y estudios metabólicos incluyendo el marcaje covalente. En particular, diversos compuestos marcados isotópicamente encuentran utilidad en la obtención de imágenes por resonancia magnética, autorradiografía y otras herramientas analíticas similares. Por lo tanto, otro aspecto de esta invención se refiere además a compuestos de derivado de pirrolopiridina sustituidos marcados isotópicamente con
65 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I de fórmula I. En particular, la presente invención se refiere a isótopos de ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{15}O , ^{13}N , ^{35}S , ^2H , y ^3H de compuestos

de derivado de pirrolopiridina sustituidos, composiciones y los compuestos para su uso como radiotrazadores o trazadores de PET en el diagnóstico y la medición de los efectos de un compuesto en el tratamiento de EA. La presente invención se refiere también a compuestos de unión a proteína tau no tóxicos que pueden atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica, tienen bajas propiedades de unión no específica y se aclaran rápidamente del sistema.

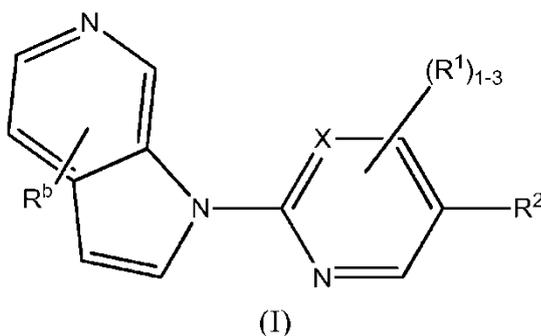
Figuras

Figura 1: muestra la unión de saturación de [³H]-6 (Ejemplo 49) en homogeneizados cerebrales de EA

Figura 2: muestra el compuesto 6 (no marcado) autodesplazado [³H]-6 con valor de K_i de 0,43 nM

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de quinolina amida de fórmula genérica (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde;

X representa CH o N;

R representa hidrógeno, o -alquilo C₁₋₆, dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a;

R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_nNH(CH₂)_nN(R)₂, -alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_nOR, o - (CH₂)_n-halógeno;

R² representa -O-alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆-R³, -(CH₂)_nOR, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, -arilo C₆₋₁₀, -heterociclilo C₅₋₁₀, -O(CH₂)_nR^a, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NRC(O)R, -NH(CH₂)_n-halo, -NC(O)-arilo C₆₋₁₀, -NC(O)-heterociclilo C₅₋₁₀, -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno, -C(O)N-arilo C₆₋₁₀, dicho alquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a;

o un R¹ adyacente pueden combinar con R² para formar un anillo bicíclico de nueve a diez miembros junto con el anillo al que R¹ y R² están unidos, opcionalmente interrumpidos con N, S y/u O, dicho anillo bicíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a;

R³ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -(CH₂)_nN(R)₂, -(CH₂)_nNR(CH₂)_nN(R)₂, -arilo C₆₋₁₀, -heteroarilo C₅₋₁₀, dicho alquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a;

R^a representa -CN, CF₃, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, -heterociclilo C₅₋₁₀, -CN, NO₂, (CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, (CH₂)_nOR, -O(CH₂)_n-arilo C₆₋₁₀, -(CH₂)_nN(R)₂, -C(O)N(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NRCOR, -COR, -NH(CH₂)_n-halo, -NC(O)C arilo C₆₋₁₀, -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno, C(O)-arilo C₆₋₁₀, o -CO₂R, dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^b;

R^b representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -OR, -(CH₂)_nN(R)₂, o halógeno;

y

n representa 0-4.

Un aspecto de esta invención se realiza cuando R^b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, amino, metil amino e hidroxilo.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando n es 0. Otro aspecto de esta invención se realiza cuando n es 1.

Aún otro aspecto de esta invención se realiza cuando n es 2. Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando n es 3. Otro aspecto de esta invención se realiza cuando n es 0-2.

5 Otra realización de la invención de fórmula I se realiza cuando R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n, y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno. Aún otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^a se selecciona entre el grupo que consiste en CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OH, -(CH₂)_nNHCH₃, -NH₂, halógeno, -(CH₂)_nN(CH₃)₂, NO₂, CN, -N(CH₃)(CH₂)_nOH, -N(CH₃)(CH₂)_nF y O(CH₂)_nF.

10 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando X es CH y todas las demás variables son como se describen originalmente.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando X es N y todas las demás variables son como se describen originalmente.

15 Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando R es hidrógeno.

Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando R es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

20 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R¹ es hidrógeno.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R¹ es -alquilo C₁₋₆, dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a.

25 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R¹ es CN.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R¹ es -alqueno C₂₋₆, dicho alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a.

30 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R¹ es (CH₂)_nOR.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R¹ es -(CH₂)_nN(CH₂)_nN(R)₂.

Aún otro aspecto de esta invención se realiza cuando R¹ es (CH₂)_n-halógeno.

35 Se entiende que cuando X es N y R¹ y R² adyacentes no combinan para formar un anillo bicíclico, el número de sustituyentes R¹ es de 1 a 2.

40 Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando R² se selecciona entre el grupo que consiste en -alqueno C₂₋₆-R³, -NC(O)-arilo C₆₋₁₀, -NC(O)-heterociclilo C₅₋₁₀, -arilo C₆₋₁₀, y -heterociclilo C₅₋₁₀, dicho arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R² es -alqueno C₂₋₆-R³. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R² es -NC(O)-arilo C₆₋₁₀, dicho arilo opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R² es -NC(O)-heterociclilo C₅₋₁₀, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R² es -arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el arilo de R² es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R² es -heterociclilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el heterociclilo de R² se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, piperizinilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo y triazolilo opcionalmente sustituidos.

50 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R³ es -alquilo C₁₋₆, dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el alquilo es metilo, etilo o propilo.

55 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R³ es -(CH₂)_n-halógeno. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el halógeno es flúor o cloro.

60 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R³ es arilo C₆₋₁₀, dicho arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Una subrealización de esta invención se realiza cuando el arilo es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

65 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R³ es -heteroarilo C₅₋₁₀, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo y tiazolilo opcionalmente sustituido.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R^3 es $-(CH_2)_nN(R)_2$, o $-(CH_2)_nNR(CH_2)_nN(R)_2$.

Aún otro aspecto de esta invención se realiza cuando R^2 se combina con un R^1 adyacente y el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, dicho anillo bicíclico opcionalmente interrumpido con N, S y/u O, y dicho anillo bicíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a . Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el anillo bicíclico está opcionalmente interrumpido con uno de N, S y/u O. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es pirrolopiridinilo, furopiridinilo, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es naftiridinilo o tetrahidronaftiridinilo opcionalmente sustituidos. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es quinazolinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es quinolinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es isoquinolinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es furopiridinilo opcionalmente sustituido.

Aún otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando X es CH y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquenil $C_{2-6}-R^3$, -arilo C_{6-10} , y -heterociclilo C_{5-10} , dicho arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a .

Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando X es CH y R^2 es -alquenil $C_{2-6}-R^3$. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, $(CH_2)_nF$, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_nNR(CH_2)_nN(R)_2$, fenilo, piridilo y tiazolilo opcionalmente sustituido.

Aún otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando X es CH y R^2 es -arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

Todavía otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando X es CH y R^2 es -heterociclilo C_{5-10} opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 es $O(CH_2)_n$ -piridilo opcionalmente sustituido, $NC(O)$ fenilo, $C(O)$ fenilo, naftilo, naftiridinilo, piridilo, triazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazinilo o imidazolilo.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando X es CH y R^2 se combina con un R^1 adyacente para formar un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente interrumpido con N, S y/u O, dicho biciclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a . Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, furopiridinilo, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

Aún otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando X es N y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquenil $C_{2-6}-R^3$, -arilo C_{6-10} , y -heterociclilo C_{5-10} , dicho arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a .

Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando X es N y R^2 es -alquenil $C_{2-6}-R^3$. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, $(CH_2)_nF$, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_nNR(CH_2)_nN(R)_2$, fenilo, piridilo y tiazolilo opcionalmente sustituido.

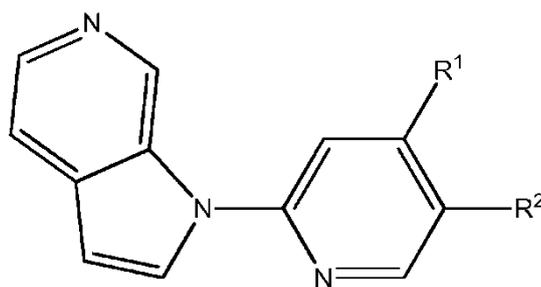
Aún otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando X es N y R^2 es -arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

Todavía otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando X es N y R^2 es -heterociclilo C_{5-10} opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 es $O(CH_2)_n$ -piridilo opcionalmente sustituido, $NC(O)$ fenilo, $C(O)$ fenilo, naftilo, naftiridinilo, piridilo, triazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazinilo o imidazolilo.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando X es N y R^2 se combina con un R^1 adyacente junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente interrumpido con N, S y/u O, dicho biciclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a . Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es quinazolinilo opcionalmente sustituido.

Otro aspecto de la invención se realiza cuando los compuestos de fórmula I se seleccionan entre 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , e ^{131}I marcados isotópicamente.

Aún otro aspecto de esta invención se realiza con el compuesto de fórmula estructural la:



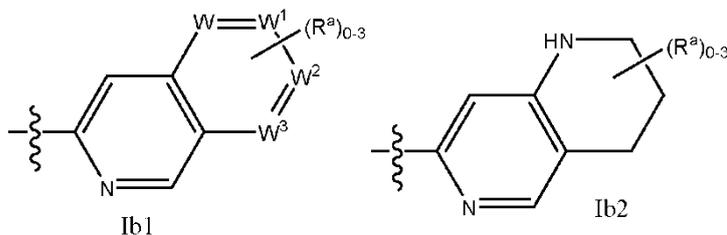
Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son como se describen en el presente documento. Una subrealización de fórmula Ia se realiza cuando R^1 es hidrógeno, halógeno, $-(CH_2)_nN(CH_2)_nN(R)_2$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. Una subrealización de la invención se realiza cuando compuestos de fórmula Ia se seleccionan entre 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , e ^{131}I marcados isotópicamente.

Otra subrealización de fórmula Ia se realiza cuando R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $-alqueni$ l C_{2-6} - R^3 , $(CH_2)_nOR$, $-O(CH_2)_n$ -halógeno, arilo C_{6-10} , $-heterocicilo$ C_{5-10} , $-O(CH_2)_nR^a$, $-N(CH_3)(CH_2)_nOR$, $-NH(CH_2)_n$ -halógeno, $-NC(O)$ arilo C_{6-10} , $-N(CH_3)(CH_2)_n$ -halógeno, $C(O)N$ -arilo C_{6-10} , dicho arilo y heterocicilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a y R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_n$ -halógeno, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $(CH_2)_nNR(CH_2)_nN(R)_2$, arilo C_{6-10} , $-heteroarilo$ C_{5-10} , dicho arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a .

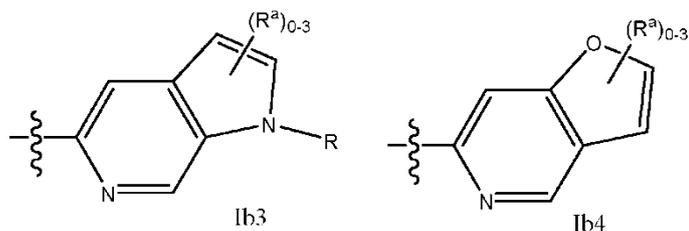
Otra subrealización de este aspecto de fórmula Ia se realiza cuando R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $alqueni$ l C_{2-6} - R^3 , $O(CH_2)_nF$, $N(CH_2)_nF$ y $O(CH_2)_n$ -piridilo opcionalmente sustituido, $NC(O)$ fenilo, $C(O)$ fenilo, naftilo, naftiridinilo, piridilo, triazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazinilo e imidazolilo y R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, $(CH_2)_nF$, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_nNR(CH_2)_nN(R)_2$, fenilo, piridilo y tiazolilo opcionalmente sustituido y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor o cloro, $-(CH_2)_nN(CH_2)_nN(R)_2$, o alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

Aún otro aspecto de la invención de fórmula I se realiza cuando R^2 se combina con un R^1 adyacente junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar un biciclo de 9 a 10 miembros opcionalmente interrumpido con N, S, O, dicho biciclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a . Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 se combina con un R^1 adyacente junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, furopiridinilo, isoquinolinilo o pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 se combina con un R^1 adyacente junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar naftiridinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 se combina con un R^1 adyacente junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar tetrahidronaftiridinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 se combina con un R^1 adyacente junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar furopiridinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 se combina con un R^1 adyacente junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar isoquinolinilo opcionalmente sustituido. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^2 se combina con un R^1 adyacente junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, para formar pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando un R^1 y R^2 adyacentes se combina se representa por la fórmula estructural Ib1, Ib2, Ib3 o Ib4:



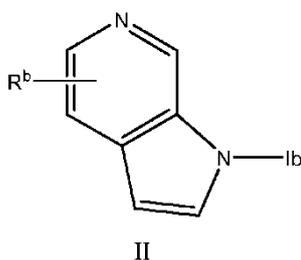
Ib1

Ib2

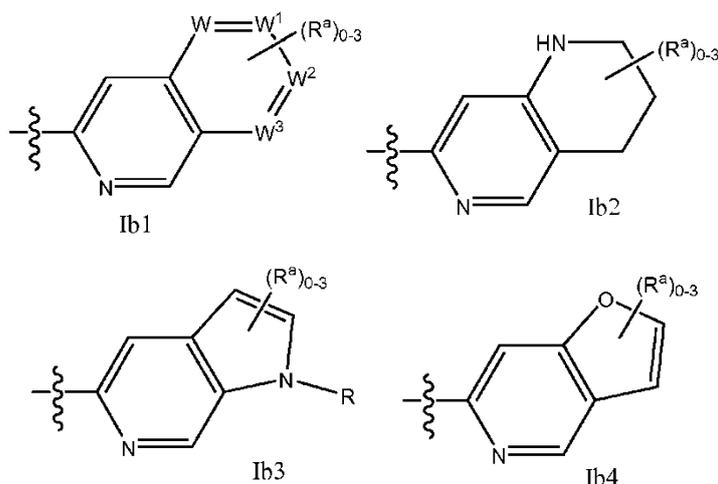


5 en donde W, W¹, W² y W³ se seleccionan independientemente entre -CH- o -N- y R y Ra son como se describen originalmente. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando W, W¹, W² y W³ son todos -CH-. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando al menos uno de W, W¹, W² y W³ es -N- y los otros son -CH-.

Otro aspecto de la invención de fórmula I se representa por la fórmula estructural II:



10



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Ib = Ib1, Ib2, Ib3, o Ib4 y W, W¹, W², W³, R, R^a y R^b son como se han descrito previamente. Una subrealización de la invención se realiza cuando compuestos de fórmula II se seleccionan entre ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, e ¹³¹I marcados isotópicamente. Un aspecto de esta realización de la invención se realiza cuando el compuesto está isotópicamente marcado con ¹⁸F. Otra subrealización de la invención de fórmula II se realiza cuando R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n-, y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno. Aún otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^a se selecciona entre el grupo que consiste en CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OH, -(CH₂)_nNHCH₃, -NH₂, halógeno, -(CH₂)_nN(CH₃)₂, NO₂, CN, -N(CH₃)(CH₂)_nOH, -N(CH₃)(CH₂)_nF y O(CH₂)_nF.

20

Otra realización de la invención de fórmula II se realiza cuando Ib es Ib1, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n-halo, y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno y W, W¹, W² y W³ son todos -CH-.

30

Otra realización de la invención de fórmula II se realiza cuando Ib es Ib1, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n-halo, y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno, y al menos uno de W, W¹, W² y W³ es -N-.

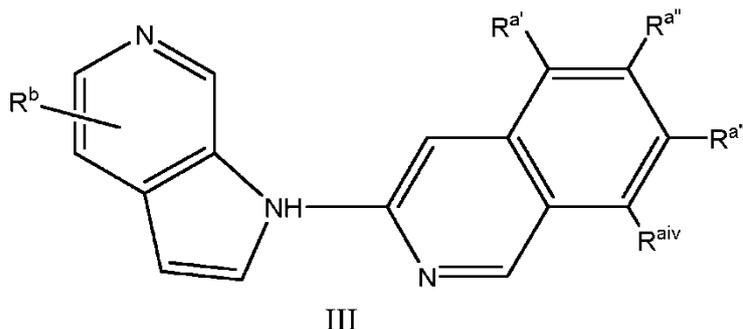
35

Otra realización de la invención de fórmula II se realiza cuando Ib es Ib2 y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n-halo, y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno.

Otra realización de la invención de fórmula II se realiza cuando Ib es Ib3 y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n-halo, y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno.

5 Otra realización de la invención de fórmula II se realiza cuando Ib es Ib4 y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en R^a se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n-halo, y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno.

10 Otro aspecto de la invención de fórmula I se representa por la fórmula estructural III:



en donde R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y R^a y R^{a'} y R^b son como se describen originalmente. Una subrealización de la invención se realiza cuando compuestos de fórmula III se seleccionan entre ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, e ¹³¹I marcados isotópicamente. Un aspecto de esta realización de la invención se realiza cuando el compuesto está marcado isotópicamente con ¹⁸F o ¹²³I. Una subrealización de la invención de fórmula III se realiza cuando R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} independientemente se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n-halo, y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno y R^b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OR, -(CH₂)_nN(R)₂, o halógeno. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, flúor, y yodo y R^b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, amino, metil amino, dimetilamino e hidroxilo. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, flúor, y yodo y R^b es hidrógeno. Otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando uno de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} es amino, uno de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} es flúor y los otros de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} son hidrógeno y R^b es hidrógeno. Aún otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando uno de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} es amino, uno de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} es yodo y los otros de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} son hidrógeno y R^b es hidrógeno. Todavía otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando uno de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} es yodo y los otros de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} son hidrógeno y R^b es hidrógeno. Aún otra subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando uno de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} es flúor y los otros de R^a, R^{a'}, R^{a''} y R^{a'''} son hidrógeno y R^b es hidrógeno.

35 Aún otro aspecto de la invención de fórmula I se realiza cuando X es N y R² se combina con un R¹ adyacente para formar un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente interrumpido con N, S y/u O, dicho biciclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a. Una subrealización de este aspecto de la invención se realiza cuando el biciclo formado es quinazolinilo opcionalmente sustituido.

40 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales, y presentarse como racematos, mezclas racémicas, y como diastereoisómeros individuales, con todos los isómeros posibles, incluyendo isómeros ópticos, que se incluyen en la presente invención. (Véase E.L. Eliel y S.H. Wilen Stereochemistry of Carbon Compounds (John Wiley and Sons, Nueva York 1994), en particular páginas 1119-1190)

45 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R^{1a}, R⁶ etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente en cualquier otro caso. También, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables, sean químicamente factibles y/o lo permita la valencia.

50 Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado; "alcoxi" representa un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno.

"Halógeno" o "halo" tal como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo y yodo.

55

Tal como se usa en el presente documento, alqueno es alqueno C_2-C_6 .

Tal como se usa en el presente documento alquino es alquino C_2-C_6 .

- 5 Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados cíclicos que tienen el número especificado de átomos de carbono. Preferiblemente, cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_{10} . Ejemplos de tales elementos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, "arilo" pretende indicar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 miembros en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenafilo.

15 El término heterociclilo, heterociclo o heterocíclico, tal como se usa en el presente documento, representa un anillo heterocíclico monocíclico estable de 5 a 7 miembros o bicíclico estable de 8 a 11 miembros que está saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. El término

20 heterociclilo, heterociclo o heterocíclico incluye restos heteroarilo. Los ejemplos de dichos elementos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazano, benzopirano, benzotiazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, cromano, cinnolino, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo sulfona, 1,3-dioxolano, furilo, furopiridinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, indolino, indolilo, isocromano, isoindolino, isoquinolino, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolino, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, piperidilo, piperazino, piridilo, pirazino, pirazolidinilo, pirazolilo, pirazolopiridinilo, piridazino, pirimidino, pirrolidino, pirrolilo, pirrolopiridinilo, quinazolino, quinolino, quinoxalino, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino, tiamorfolino, sulfóxido de

25 tiamorfolino, tiazolilo, tiazolino, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo.

30 Preferiblemente, heterociclilo se selecciona entre furopiridinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolinisotiazolilo, morfolino, naftiridinilo, piperidilo, piperazino, piridilo, pirazino, pirazolidinilo, pirazolilo, pirazolopiridinilo, piridazino, pirimidino, pirrolidino, pirrolilo, pirrolopiridinilo, quinazolino, quinolino, quinoxalino, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino, tiazolilo, tiazolino, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo.

35 "heteroarilo" pretende indicar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 miembros en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y en donde de uno a cuatro átomos de carbono están sustituidos con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, imidazolilo, indolino, indolilo, isocromano, isoindolino, isoquinolino, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazino, pirazolilo, piridazino, pirimidino, pirrolilo, quinazolino, quinolino, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino, tiazolilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo, triazolilo y similares.

40

Ejemplos de una "cantidad eficaz" incluyen cantidades que permiten la obtención de imágenes de depósito(s) amiloides *in vivo*, que producen una toxicidad aceptable y niveles de biodisponibilidad para su uso farmacéutico, y/o previenen la degeneración celular y toxicidad asociada a la formación de fibrillas.

45

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula I serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas en forma de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente

50 aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

55

60

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, alcanfor sulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Se prefieren particularmente los ácidos

65

cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe de manera más completa en Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19.

Tal como se indica en el presente documento, la presente invención incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un compuesto "marcado isotópicamente", "radiomarcado", "trazador", "radiotrazador", "trazador marcado" o "radioligando", es un compuesto en donde uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionúclidos adecuados (es decir los "isótopos detectables") que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I y ^{131}I . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención solo necesitan estar enriquecidos con un isótopo detectable hasta, o por encima de, el grado que permite la detección con una técnica adecuada para la aplicación particular. El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. En otra realización de la invención los radionúclidos se representan mediante ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{35}S , ^2H y ^3H , preferiblemente ^{11}C y ^{18}F .

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender, uno o más agentes tamponadores, agentes humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, lubricantes, adsorbentes, tensioactivos, conservantes y similares. La composición puede formularse en forma de sólido, líquido, gel o suspensión para la administración oral (por ejemplo, caldo, bolo, comprimido, polvo, cápsula, pulverización bucal, emulsión); administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, inyección epidural); aplicación tópica (por ejemplo, crema, ungüento, parche de liberación controlada, pulverización); administración intravaginal, intrarrectal, transdérmica, ocular o nasal.

Esta invención proporciona derivados de pirrolopiridinilo radiomarcados para su uso como agentes de obtención de imágenes de tau y compuestos precursores sintéticos a partir de los que se preparan. Los compuestos de fórmula I son activos frente a enfermedades relacionadas con la edad tales como enfermedad de Alzheimer, así como otras tauopatías y enfermedades neurodegenerativas, tales como parálisis supranuclear progresiva, encefalopatía traumática crónica, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, etc. Los compuestos de esta invención pueden usarse también junto con una amplia gama de agentes de mejora del déficit cognitivo. Por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I) pueden administrarse concurrentemente, simultáneamente, secuencialmente o por separado con otro compuesto farmacéuticamente activo o compuestos usados en terapias de enfermedad de Alzheimer incluyendo por ejemplo donepezilo, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos.

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento o la prevención de una patología relacionada con tau en un paciente. Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como demencia, déficit cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado a la edad, deterioro cognitivo relacionado con la edad, y similares.

Un objetivo final de la presente invención es proporcionar un agente radiofarmacéutico, útil en la obtención de imágenes de tau que tiene una alta radioactividad específica y alta selectividad de tejido diana en virtud de su alta afinidad para agregados de tau. La selectividad de tejido es capaz de una mejora adicional mediante acoplamiento de este agente radiofarmacéutico altamente selectivo con agentes de selección como objetivo, tales como micropartículas.

En otro aspecto de esta invención, los compuestos reivindicados tienen un potencial de unión inesperadamente bajo en sustancia gris cortical libre de tau y sustancia blanca adyacente, que proporciona perfiles mejorados con respecto al potencial de unión en la sustancia blanca.

De acuerdo con la presente invención, el protocolo más preferido para obtener imágenes de depósitos de tau en un paciente, en donde se emplea un derivado de pirrolopiridina novedoso marcado isotópicamente como agente de obtención de imágenes, comprende las siguientes etapas: el paciente se coloca en una decúbito supino en la cámara de PET, y se administra una cantidad suficiente (< 10 mCi) de un derivado de pirrolopiridina marcado isotópicamente al tejido cerebral del paciente. Se realiza un escaneo de emisiones de la región cerebral. La técnica para realizar un escaneo de emisiones de la cabeza es bien conocida por los expertos en la materia. Las técnicas de PET se describen en Freeman et al., Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging. 3ª Ed. Vol. 1 (1984); Grune & Stratton, Nueva York; Ennis et Q. Vascular Radionuclide Imaging: A Clinical Atlas, John Wiley & Sons, Nueva York (1983).

El término "trazador marcado" se refiere a cualquier molécula que puede usarse para seguir o detectar una actividad definida *in vivo*, por ejemplo, un trazador preferido es uno que se acumula en las regiones en donde pueden encontrarse agregados de tau. Preferiblemente, el trazador marcado es uno que puede verse en un animal experimental vivo, ser humano sano o paciente (denominado sujeto), por ejemplo, mediante exploración por tomografía de emisión de positrones (PET). Los marcadores adecuados incluyen, pero sin limitación, radioisótopos, fluorocromos, compuestos quimioluminiscentes, tintes y proteínas, incluyendo enzimas.

La presente invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en la determinación de la actividad *in vivo* de una enzima u otra molécula. Más específicamente, un trazador, que sigue específicamente la actividad dirigida, se selecciona y se marca. En una realización preferida, el trazador sigue la actividad de unión de la proteína tau en el cerebro y el sistema nervioso central. El trazador proporciona el medio para evaluar diversos procesos neuronales, incluyendo, la regulación de liberación de neurotransmisores, y potenciación a largo plazo. La presente invención proporciona a los investigadores el medio para estudiar los mecanismos bioquímicos del dolor, ansiedad/depresión, adicción y abstinencia de fármacos, trastornos de los ganglios basales, trastornos de la conducta alimentaria, obesidad, depresión a largo plazo, aprendizaje y memoria, plasticidad sináptica de desarrollo, daño hipóxico-isquémico y daño celular neuronal, crisis epilépticas, procesamiento visual, así como las patologías de diversos trastornos neurodegenerativos.

Biomarcadores del estado de la enfermedad de Alzheimer, pronóstico y progresión serán todos útiles para utilidades de diagnóstico generales así como para planes de desarrollo clínico para agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer. La presente invención proporcionará información de biomarcadores a medida que los pacientes se enrolan en ensayos clínicos para nuevos tratamientos de la enfermedad de Alzheimer para ayudar en la selección de pacientes y la asignación a cohortes. La presente invención servirá como uno de los biomarcadores de estado patológico con el fin de situar a los pacientes correctos en la cohorte de ensayo de PhIIb apropiada. Además, la presente invención puede servir como un marcador del pronóstico de enfermedad como criterio de inclusión de entrada con el fin de potenciar la probabilidad de que la enfermedad avanzará en la rama de tratamiento con placebo, una cuestión que ha asolado ensayos clínicos de EA recientes. Finalmente, la presente invención puede servir como un biomarcador de la progresión de enfermedad para monitorizar la evolución clínica de pacientes en terapia y podría proporcionar una medición de biomarcadores independiente de la respuesta al tratamiento mediante un fármaco terapéutico.

Los compuestos dentro de esta invención son inhibidores y/o aglutinantes de proteína tau agregada. Compuestos, y variantes marcadas isotópicamente de los mismos, pueden ser útiles para el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia, o enfermedad de Parkinson. Los medios de detección de marcadores son bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los marcadores isotópicos pueden detectarse usando técnicas de obtención de imágenes, película fotográfica o contadores de centelleo. En una realización preferida, el marcador se detecta *in vivo* en el cerebro del sujeto mediante técnicas de obtención de imágenes, por ejemplo tomografía de emisión de positrones (PET).

El compuesto marcado de la invención preferiblemente contiene al menos un radionúclido como marcador. Todos los radionúclidos de emisión de positrones son candidatos para la utilización. En el contexto de esta invención, el radionúclido se selecciona preferiblemente de ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{35}S , ^2H y ^3H , más preferiblemente de ^{11}C , y ^{18}F .

El trazador puede seleccionarse de acuerdo con el método de detección elegido. Antes de llevar a cabo el método de obtención de imágenes de la presente invención, se administra una cantidad eficaz para el diagnóstico de un compuesto marcado o no marcado de la invención a un cuerpo vivo, incluyendo un ser humano.

La cantidad eficaz para el diagnóstico del compuesto marcado o no marcado de la invención que va a administrarse antes de llevar a cabo el método *in-vivo* para la presente invención se encuentra dentro de un intervalo de desde 0,1 ng hasta 100 mg por kg de peso corporal, preferiblemente dentro de un intervalo de desde 1 ng hasta 10 mg por kg de peso corporal.

Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención se preparan mediante la incorporación de un isótopo tal como ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{35}S , ^2H , y ^3H en la molécula de sustrato. Esto se consigue utilizando reactivos que han tenido uno o más de los átomos contenidos en los mismos hechos radioactivos colocándolos en una fuente de radioactividad tal como un reactor nuclear, un ciclotrón y similares. Además muchos reactivos marcados isotópicamente, tales como $^2\text{H}_2\text{O}$, $^3\text{H}_3\text{Cl}$, $^{14}\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$, $\text{ClCH}_2^{14}\text{COCl}$ y similares, se encuentran comercialmente disponibles. Los reactivos marcados isotópicamente se usan entonces en técnicas sintéticas de química orgánica convencionales para incorporar el átomo, o átomos, de isótopo, en un compuesto de Fórmula I como se describe a continuación. Los siguientes esquemas ilustran cómo preparar los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el diagnóstico, monitorización, y medición de la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías no EA tales como frontotemporal demencia (FTD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (CBD), encefalopatía traumática crónica (CTE), enfermedad de Pick, etc. Otras afecciones que pueden diagnosticarse mediante los compuestos de la invención

incluyen enfermedad de Parkinson, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, esquizofrenia, trisomía 21 (síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastornos priónicos, esclerosis lateral amiotrófica, , traumatismo craneal, apoplejía, pancreatitis, miositis por cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis.

En realizaciones preferidas, la invención incluye compuestos de la invención para su uso en el diagnóstico, monitorización o medición de la enfermedad de Alzheimer, taupatías no EA, enfermedad neurodegenerativa, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño. Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles para la prevención de demencia de tipo Alzheimer, así como para el tratamiento de la fase temprana, fase intermedia o fase tardía de demencia de tipo Alzheimer.

El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende incluir un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Este término en relación con composiciones farmacéuticas pretende incluir un producto que comprende uno o más principios activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo a un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o con ambos y después, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo, que es un compuesto de fórmulas (I) a (VIII), se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o estado de enfermedades. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada premezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se describe también un método para la síntesis de compuestos útiles como intermedios en la preparación de compuestos de la invención.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán rápidamente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Todas las temperaturas son grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (EM) se midieron por espectroscopía de masas de iones de pulverización de electrones (IEN). Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400-500 MHz. Los compuestos descritos en el presente documento se sintetizaron como una mezcla racémica a menos que se indique otra cosa en los procedimientos experimentales.

En algunos casos, el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis, que son comúnmente conocidas por los expertos en la materia. En algunos casos, el orden de realización de los esquemas de reacción anteriores puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención se pueda entender más completamente.

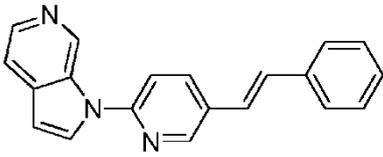
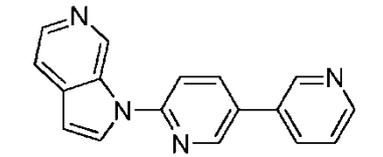
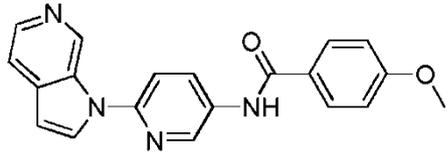
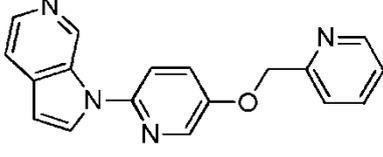
Lista de abreviaturas

Anal.	= analítico
<i>n</i> -BuLi	= <i>n</i> -butil litio
a	= ancho
calc.	= calculado
m-CPBA	= ácido 3-cloroperoxisbenzoico
d	= doblete
DEA	= dietilamina
DIPEA	= <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	= dimetilformamida
IEN	= ionización por electronebulización
EtOAc	= acetato de etilo
EtOH	= etanol
HPLC	= cromatografía líquida de alta presión
IPA	= alcohol <i>iso</i> -propílico
IPAc	= acetato de <i>iso</i> -propilo
KF	= titulación de Karl-Fischer (para determinar el contenido de agua)

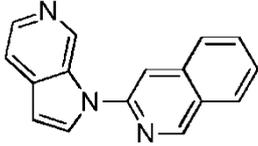
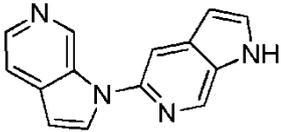
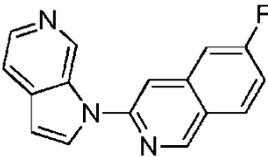
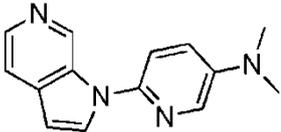
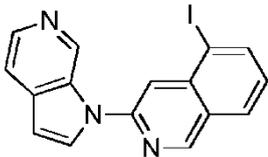
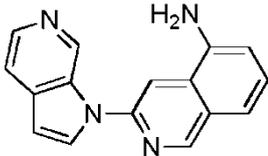
KO ^t -Bu	= <i>terc</i> -butóxido potásico
LCMS	= cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiHMDS	= hexametil silazano de litio
m	= multiplete
MeCN	= acetonitrilo
MeOH	= alcohol metílico
MPa	= milipascal
EM	= espectroscopía de masas
MTBE	= metil <i>terc</i> -butil éter
NHS	= suero humano normal
RMN	= espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Piv	= pivalato, 2,2-dimetilpropanoilo
Pd/C	= paladio sobre carbono
ta	= temperatura ambiente
s	= singlete
SFC	= cromatografía de fluidos supercríticos
t	= triplete
TLC	= cromatografía de capa fina
p-TsOH	= ácido para-tolueno sulfónico
THF	= tetrahidrofurano
% en peso	= porcentaje en peso

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención.

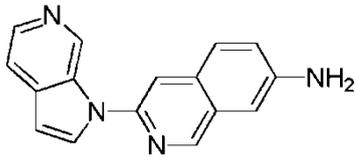
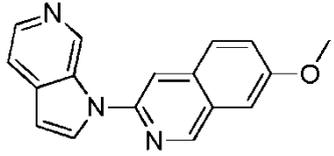
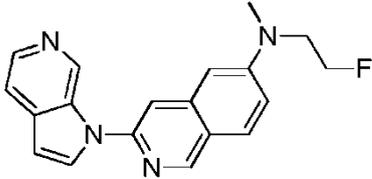
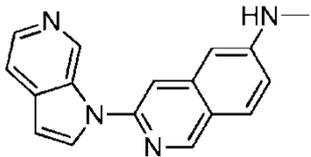
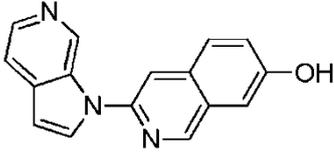
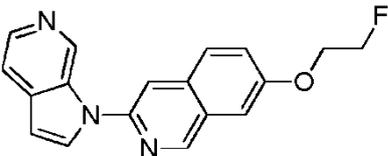
Tabla 1

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
2	 2	2	298,0	---	---
3	 3	3	273,0	---	---
4	 4	4	345,0	---	---
5	 5	5	303,0	---	---

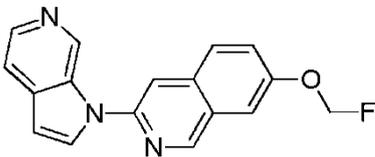
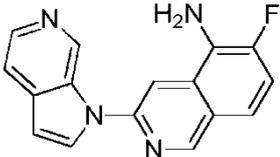
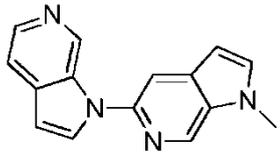
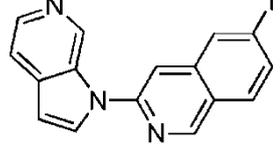
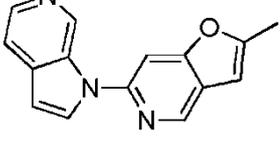
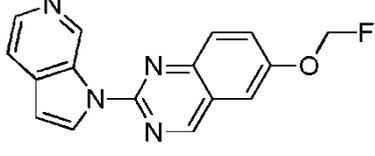
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
6	 <p style="text-align: center;">6</p>	6	246,0	0,54	10000
8	 <p style="text-align: center;">8</p>	8	235,0	0,48	22270
9	 <p style="text-align: center;">9</p>	9	264,0	0,22	10000
10	 <p style="text-align: center;">10</p>	10	239,0	---	10290
11	 <p style="text-align: center;">11</p>	11	372,0	---	---
11-5	 <p style="text-align: center;">11-5</p>	11-5	261,0	0,40	10000

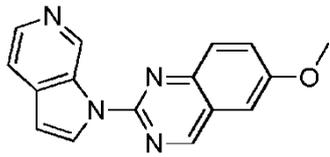
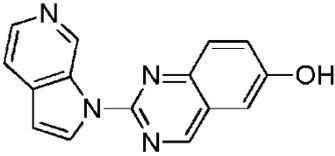
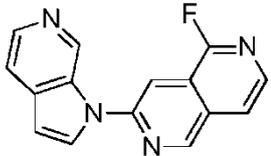
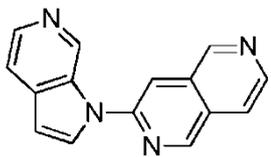
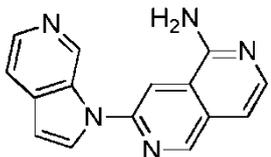
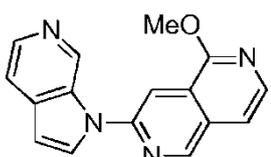
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
12	 <p style="text-align: center;">12</p>	12	261,1	0,29	10000
13	 <p style="text-align: center;">13</p>	13	276,1	0,29	10000
14	 <p style="text-align: center;">14</p>	14	321,2	2,28	10000
14-1	 <p style="text-align: center;">14-1</p>	14	275,1	0,33	10000
15	 <p style="text-align: center;">15</p>	15	262,1	0,53	10000
16	 <p style="text-align: center;">16</p>	16	308,1	0,41	10000

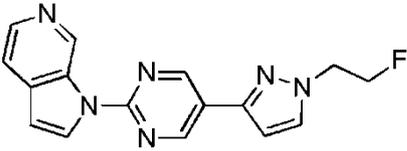
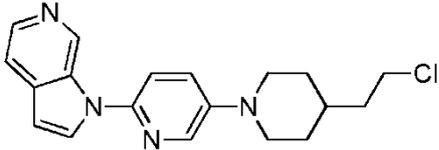
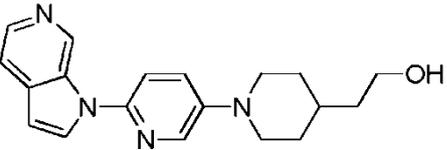
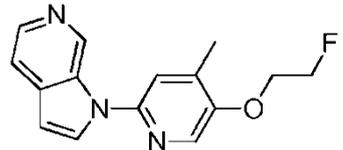
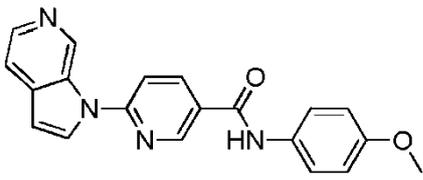
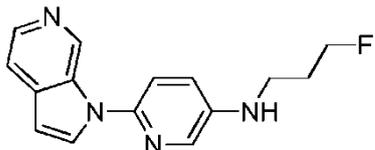
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
17	 <p style="text-align: center;">17</p>	17	294,2	0,43	10000
18	 <p style="text-align: center;">18</p>	18	279,0	0,43	10000
19	 <p style="text-align: center;">19</p>	19	249,1	0,62	10000
20	 <p style="text-align: center;">20</p>	20	372,1	0,75	10000
23	 <p style="text-align: center;">23</p>	23	250,1	2,10	---
24	 <p style="text-align: center;">24</p>	24	295,2	12,8	---

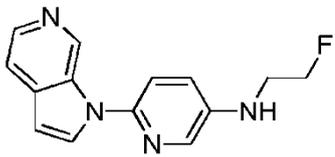
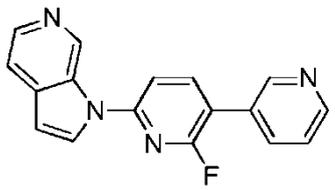
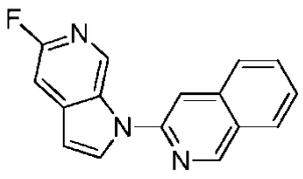
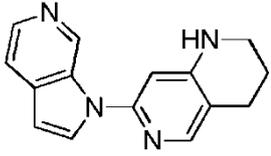
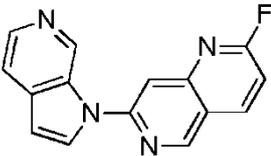
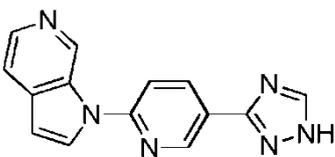
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
24-4	 <p style="text-align: center;">24-4</p>	24 etapa 4	277,1	1,55	---
24-5	 <p style="text-align: center;">24-5</p>	24 etapa 5	263,2	11,1	---
25	 <p style="text-align: center;">25</p>	25	265,0	14,1	---
26	 <p style="text-align: center;">26</p>	26	247,2	2,27	10000
27	 <p style="text-align: center;">27</p>	27	277,2	2,31	---
28	 <p style="text-align: center;">28</p>	28	262,2	184,6	---

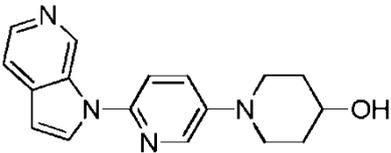
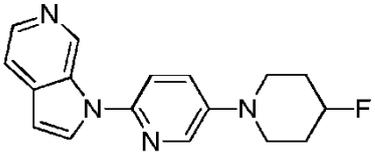
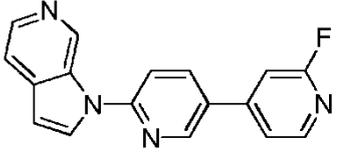
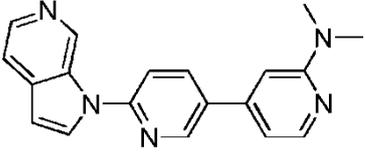
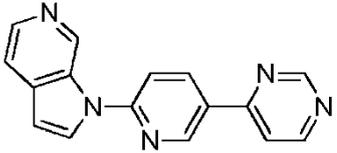
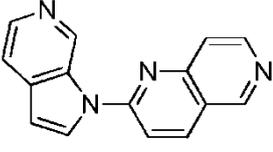
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
29	 <p style="text-align: center;">29</p>	29	308,9	2,41	10000
31	 <p style="text-align: center;">31</p>	31	341,1	2,88	10000
31-1	 <p style="text-align: center;">31-1</p>	31 etapa 1	323,1	3,54	10000
32	 <p style="text-align: center;">32</p>	32	272,0	2,98	17340
34	 <p style="text-align: center;">34</p>	34	345,1	3,83	10000
35	 <p style="text-align: center;">35</p>	35	271,1	3,19	10000

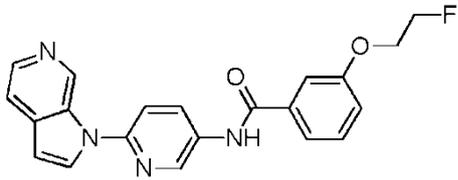
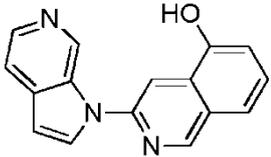
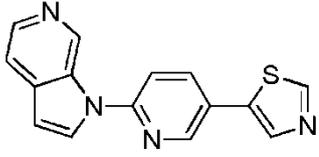
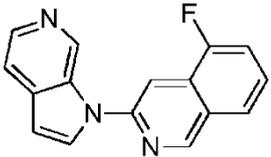
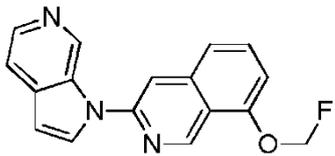
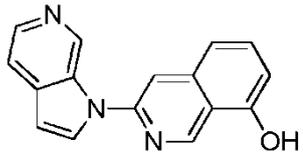
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
36	 <p style="text-align: center;">36</p>	36	257,2	4,96	18230
37	 <p style="text-align: center;">37</p>	37	291,1	19,7	---
38	 <p style="text-align: center;">38</p>	38	264,1	52,3	92,92
39	 <p style="text-align: center;">39</p>	39	251,0	10,8	---
40	 <p style="text-align: center;">40</p>	40	265,1	52,7	---
41	 <p style="text-align: center;">41</p>	41	263,1	8,8	10000

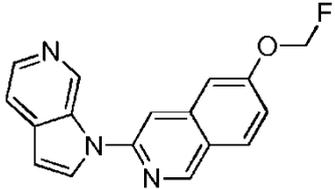
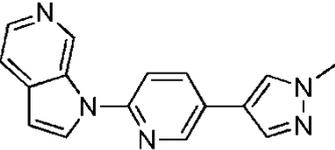
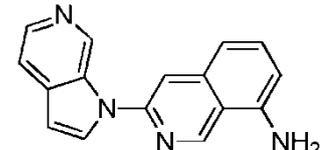
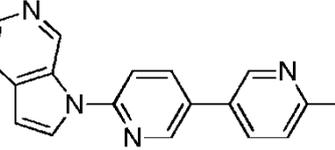
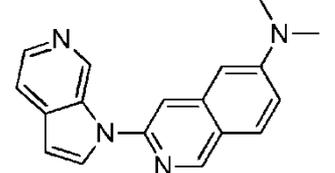
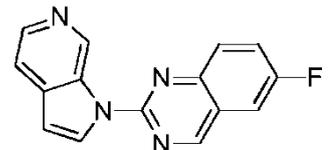
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
42	 <p style="text-align: center;">42</p>	42	295,1	71,1	---
43	 <p style="text-align: center;">43</p>	43	297,1	10	---
44	 <p style="text-align: center;">44</p>	44	291,0	1,13	10000
45	 <p style="text-align: center;">45</p>	45	316,0	---	---
46	 <p style="text-align: center;">46</p>	46	274,0	2,19	---
47	 <p style="text-align: center;">47</p>	47	247,0	---	10000

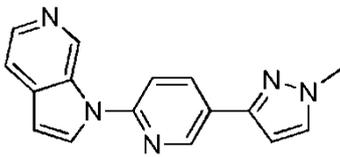
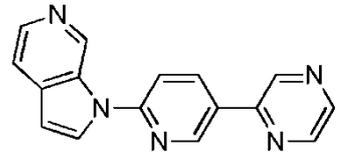
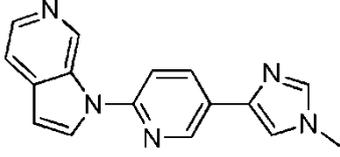
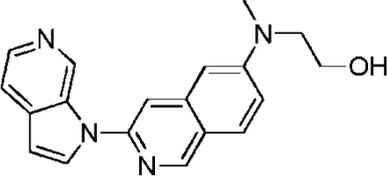
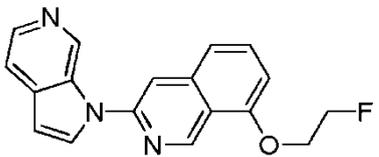
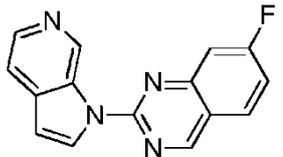
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
48	 <p style="text-align: center;">48</p>	48	377,0	---	---
49	 <p style="text-align: center;">49</p>	15	262,1	0,67	10000
53	 <p style="text-align: center;">53</p>	3	279,0	1,02	10000
54	 <p style="text-align: center;">54</p>	9	264,0	1,05	10000
55	 <p style="text-align: center;">55</p>	17 a partir del compuesto 56	294,1	1,14	10000
56	 <p style="text-align: center;">56</p>	13 y 15	262,1	1,16	10000

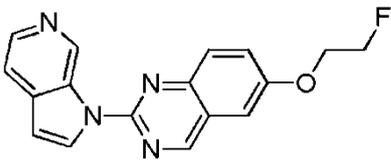
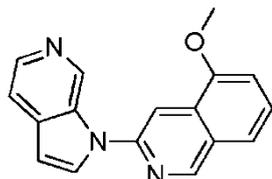
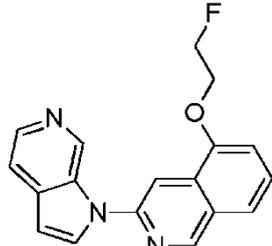
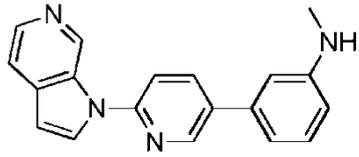
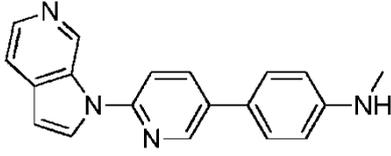
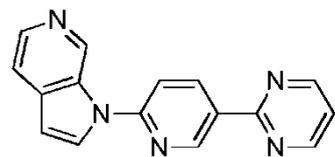
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
57	 <p style="text-align: center;">57</p>	17	294,1	1,23	10000
58	 <p style="text-align: center;">58</p>	3	276,0	1,32	10000
59	 <p style="text-align: center;">59</p>	12	261,0	0,33	10000
60	 <p style="text-align: center;">60</p>	3	291,0	2,04	10000
61	 <p style="text-align: center;">61</p>	14	289,0	2,23	10000
62	 <p style="text-align: center;">62</p>	24	265,0	2,55	---

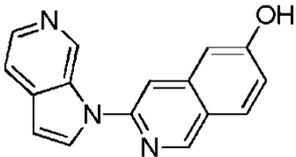
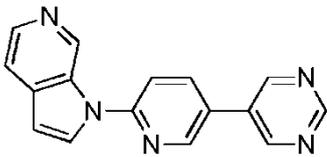
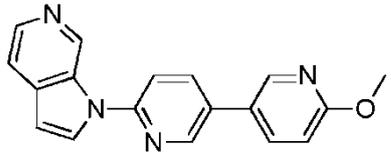
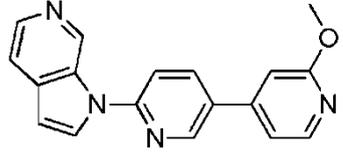
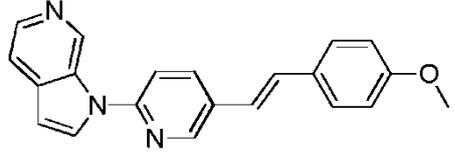
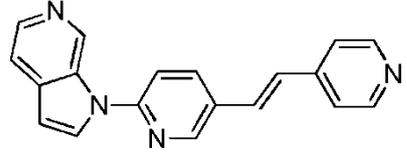
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
63	 <p style="text-align: center;">63</p>	3	276,0	2,84	1079
64	 <p style="text-align: center;">64</p>	3	274,0	3,17	10000
65	 <p style="text-align: center;">65</p>	3	276,0	3,42	25340
66	 <p style="text-align: center;">66</p>	14	319,0	4,07	10000
67	 <p style="text-align: center;">67</p>	16	308,0	6,75	10000
68	 <p style="text-align: center;">68</p>	24	265,0	8,45	---

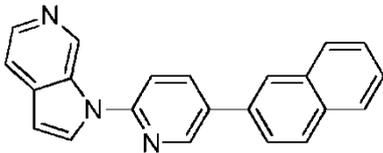
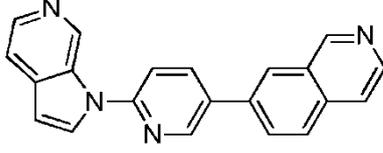
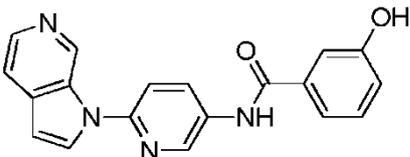
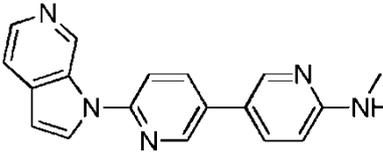
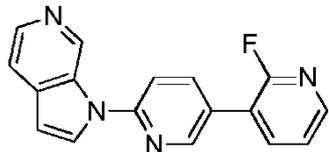
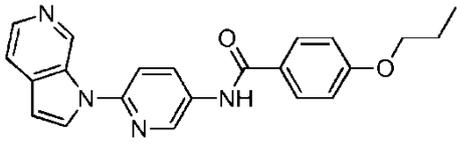
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
69	 <p style="text-align: center;">69</p>	24 y 16	309,3	9,33	---
70	 <p style="text-align: center;">70</p>	13	276,0	44,4	---
71	 <p style="text-align: center;">71</p>	16	308,0	172,4	---
72	 <p style="text-align: center;">72</p>	3	301,0	0,76	1230
73	 <p style="text-align: center;">73</p>	3	301,0	---	---
74	 <p style="text-align: center;">74</p>	46	274,0	---	1050

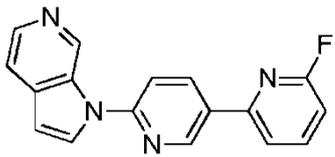
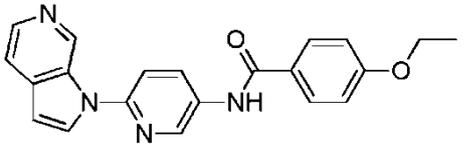
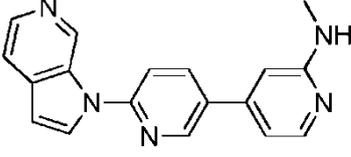
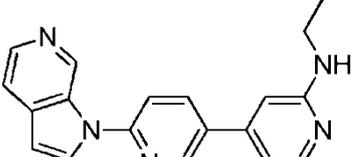
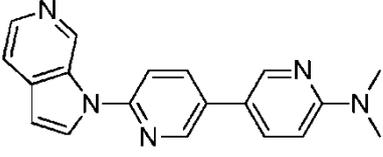
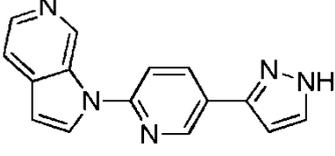
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
75	 <p style="text-align: center;">75</p>	13 y 15	262,1	0,48	10000
76	 <p style="text-align: center;">76</p>	46	274,0	---	---
81	 <p style="text-align: center;">81</p>	3	303,0	---	---
82	 <p style="text-align: center;">82</p>	3	303,0	---	---
83	 <p style="text-align: center;">83</p>	2	328,0	---	---
84	 <p style="text-align: center;">84</p>	2	299,0	---	---

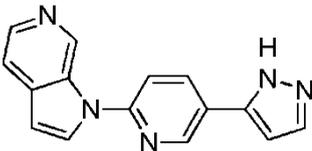
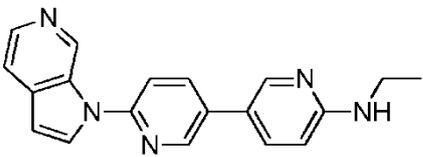
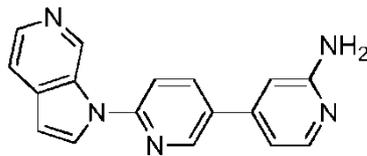
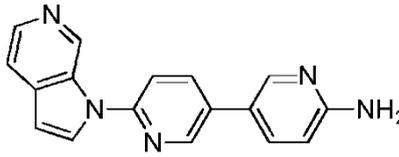
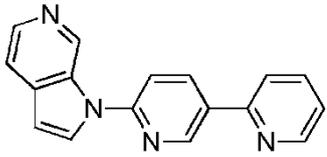
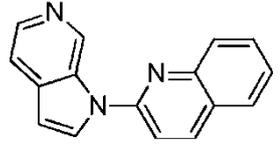
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
85	 <p style="text-align: center;">85</p>	3	322,0	---	---
86	 <p style="text-align: center;">86</p>	3	323,0	---	---
87	 <p style="text-align: center;">87</p>	48 etapa 1	331,0	---	---
88	 <p style="text-align: center;">88</p>	3 y 14 (etapa 1)	302,0	0,69	2952
89	 <p style="text-align: center;">89</p>	3	291,0	---	---
90	 <p style="text-align: center;">90</p>	48	373,0	---	---

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
91	 <p style="text-align: center;">91</p>	3	291,0	1,41	---
92	 <p style="text-align: center;">92</p>	4	359,0	---	---
93	 <p style="text-align: center;">93</p>	45	302,0	0,53	5739
94	 <p style="text-align: center;">94</p>	45	316,0	1,40	---
95	 <p style="text-align: center;">95</p>	45	316,0	0,96	---
96	 <p style="text-align: center;">96</p>	3	262,0	---	---

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
97	 <p style="text-align: center;">97</p>	3	262,0	---	---
98	 <p style="text-align: center;">98</p>	45	316,0	1,13	---
99	 <p style="text-align: center;">99</p>	45	288,0	0,55	---
100	 <p style="text-align: center;">100</p>	45	288,0	1,06	---
101	 <p style="text-align: center;">101</p>	46	273,0	1,14	---
102	 <p style="text-align: center;">102</p>	6	246,3	---	---

(continuación)

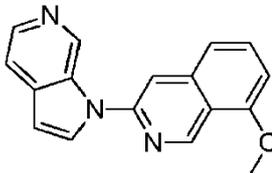
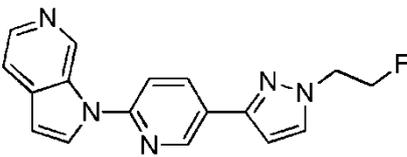
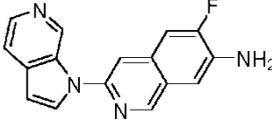
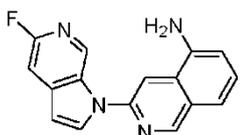
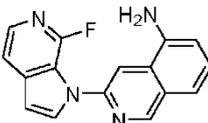
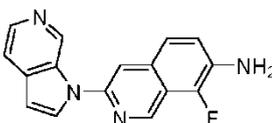
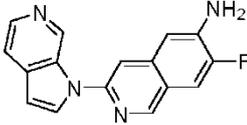
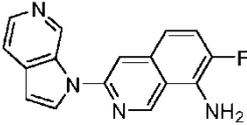
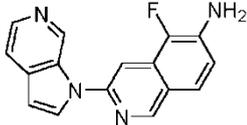
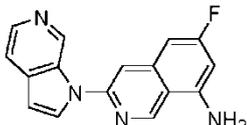
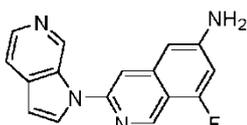
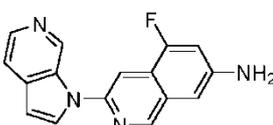
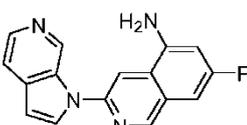
Compuesto n.º	Estructura	Ejemplo de referencia de síntesis n.º	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
103	 <p style="text-align: center;">103</p>	13	276,0	0,32	28580
104	 <p style="text-align: center;">104</p>	3 y 50	308,0	1,71	1668

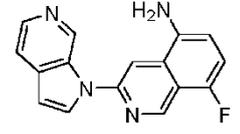
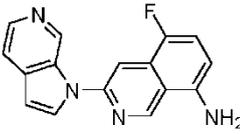
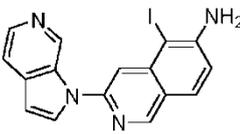
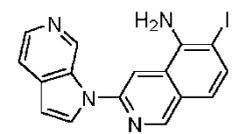
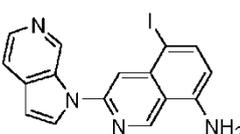
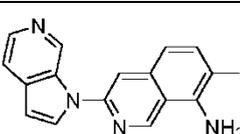
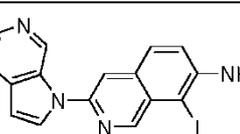
Tabla 2

Compuesto n.º	Estructura	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
105	 <p style="text-align: center;">105</p>	279,3	0,3826	2803
106	 <p style="text-align: center;">106</p>	279,3	10000	17100
107	 <p style="text-align: center;">107</p>	279,3	10000	10000
108	 <p style="text-align: center;">108</p>	279,3	0,6774	10000

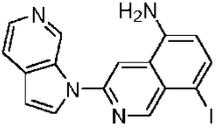
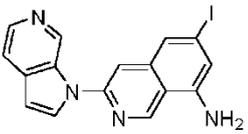
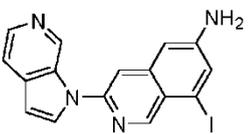
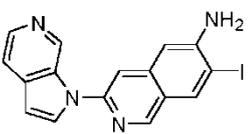
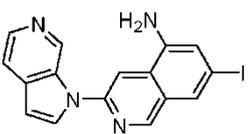
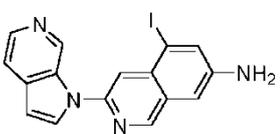
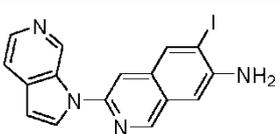
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
109	 109	279,3	0,4235	10000
110	 110	279,3	2,155	10000
111	 111	279,3	1,095	3565
112	 112	279,3	0,6724	9990
113	 113	279,3	0,7837	9990
114	 114	279,3	0,4945	2712
115	 115	279,3	0,2237	9990

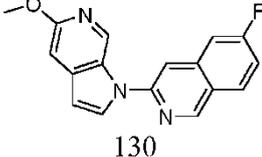
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
116	 116	279,3	1,282	6653
117	 117	279,3	1,995	6653
118	 118	387,2	24,46	-
119	 119	387,2	0,4382	9990
120	 120	387,2	93,78	-
121	 121	387,2	0,512	739,3
122	 122	387,2	1,767	4097

(continuación)

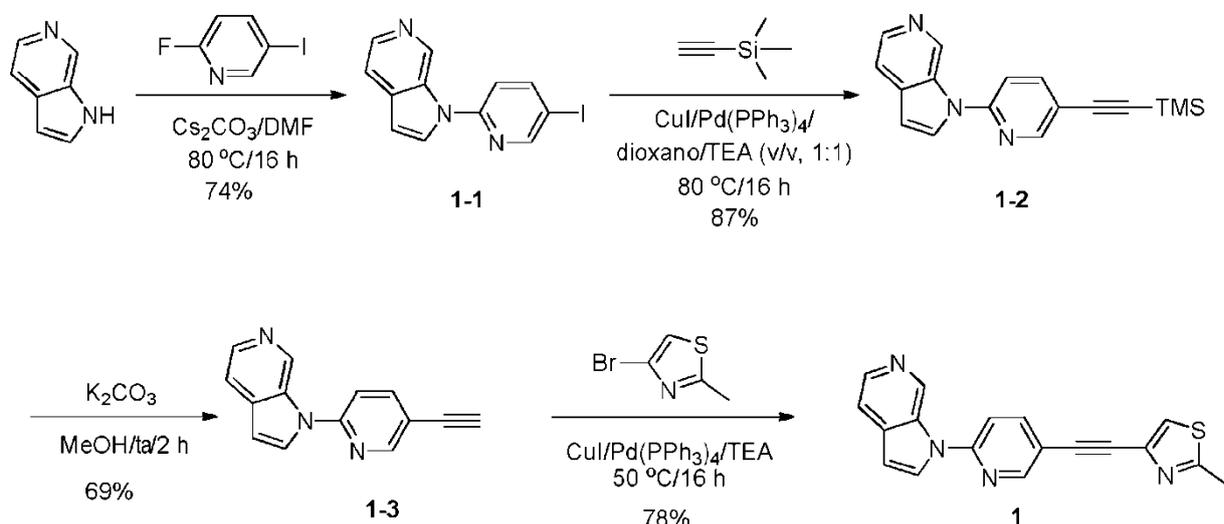
Compuesto n.º	Estructura	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
123	 123	387,2	208	
124	 124	387,2	1,066	6653
125	 125	387,2	18,63	
126	 126	387,2	0,1796	80,32
127	 127	387,2	1,166	19960
128	 128	387,2	6,207	-
129	 129	387,2	-	-

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	EM (M+1)	Ki de tau (nM)	Ki de amiloide (nM)
130		294,3	4,03	-

Ejemplo 1 (ilustrativo)**Síntesis de 1-(5-(2-(2-metilthiazol-4-il)etnil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1):**

5

Esquema 1

Etapas 1: Síntesis de 1-(5-(2-(2-yodopiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1-1). A una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (20 g, 0,17 mol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se añadieron 2-fluoro-5-yodopiridina (45 g, 0,20 mol) y carbonato de cesio (110 g, 0,34 mol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5~3 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(2-(2-yodopiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 322,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,81 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

Etapas 2: Síntesis de 1-(5-(2-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1-2). A una solución de 1-(5-(2-(2-yodopiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (4,1 g, 12,5 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y trietilamina (50 ml) se añadieron etniltrimetilsilano (3,7 g, 37,4 mmol), yoduro de cobre (I) (1,4 g, 7,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,4 g, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3~3 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(2-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 292,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 0,17 (s, 9H).

Etapas 3: Síntesis de 1-(5-(2-(2-(2-metilthiazol-4-il)etnil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1-3). Una solución de 1-(5-(2-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (4,5 g, 15,4 mmol) en metanol (50 ml) se trató con carbonato potásico (4,3 g, 30,9 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con

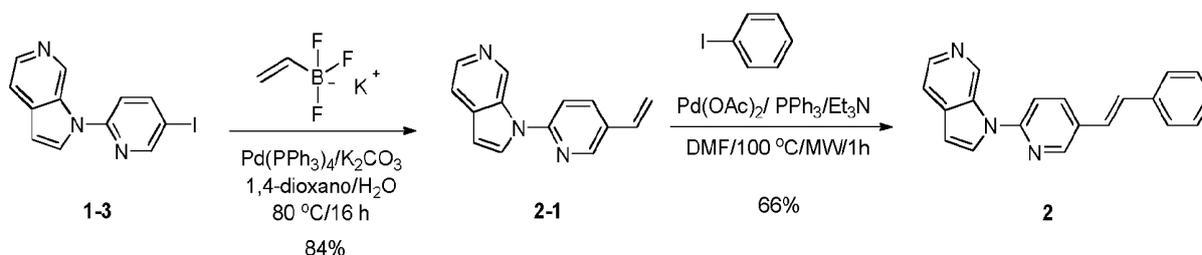
ácido acético y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3~3 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-etinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 220,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H).

Etap 4: Síntesis de 1-(5-(2-(2-metiltiazol-4-il)etinil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1). A una solución de 1-(5-etinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (141 mg, 0,64 mmol) en trietilamina (10 ml) se añadieron 4-bromo-2-metiltiazol (178 mg, 1 mmol), yoduro de cobre (I) (48 mg, 0,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (49 mg, 0,043 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~3 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(2-(2-metiltiazol-4-il)etinil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 317,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,88 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,34-8,33 (m, 2H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 2

Síntesis de (E)-1-(5-estirilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2):

Esquema 2



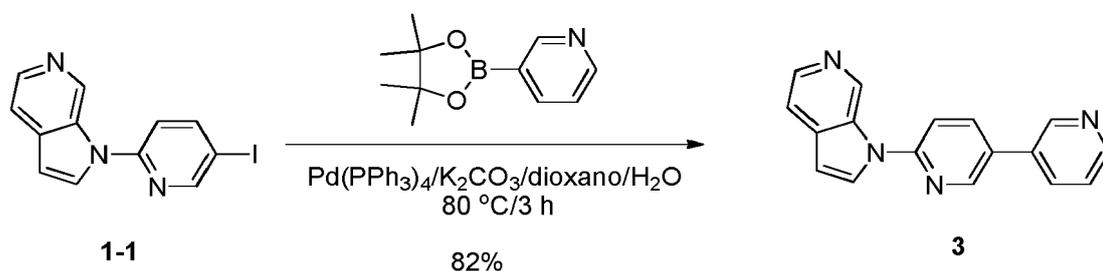
Etap 1: Síntesis de 1-(5-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2-1). A una solución de 1-(5-iodopiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2 g, 6,23 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (4 ml) se añadieron trifluoro(vinil)borato potásico (1,25 g, 9,34 mmol), carbonato potásico (1,72 g, 12,46 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,72 g, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 222,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 0,8 Hz, 4,4 Hz, 1H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,08 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H).

Etap 2: Síntesis de (E)-1-(5-estirilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2). A una solución de 1-(5-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadieron bis(acetato)paladio (II) (10 mg, 0,045 mmol), 1-yodobenceno (138 mg, 0,68 mmol), trifenilfosfina (12 mg, 0,045 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se irradió por microondas (100 W) durante 1 hora a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5~2 % en diclorometano para proporcionar (E)-1-(5-estirilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 298,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,56-8,32 (m, 3H), 7,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,48-7,29 (m, 5H), 6,83 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H).

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(5-(piridin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (3):

Esquema 3

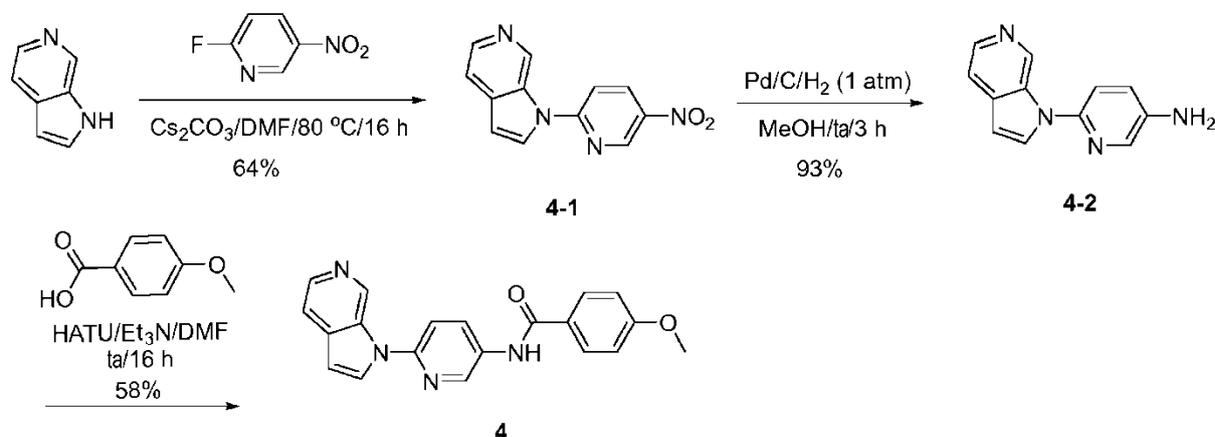


5 **Síntesis de 1-(5-(piridin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina (3).** A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (96 mg, 0,47 mmol), carbonato potásico (129 mg, 0,93 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,016 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(piridin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 273,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,05-9,01 (m, 2H), 8,66-8,64 (m, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,27-8,23 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,68-7,54 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

15 Ejemplo 4

Síntesis de N-(6-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-4-metoxibenzamida (4):

Esquema 4



20 **Etap 1: Síntesis de 1-(5-nitropiridin-2-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina (4-1).** A una solución de 1H-pirrollo[2,3-c]piridina (2 g, 16,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió 2-fluoro-5-nitropiridina (2,9 g, 20,3 mmol) y carbonato de cesio (11,0 g, 33,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3-2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-nitropiridin-2-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color naranja: EM (IEN, m/z): 241,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,79 (dd, *J* = 2,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

35 **Etap 2: Síntesis de 6-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (4-2).** A una solución agitada de 1-(5-nitropiridin-2-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina (0,8 g, 3,33 mmol) en metanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbón (1,0 g, 10 % en p/p). La mezcla resultante se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 3 horas a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se filtró a través de Celite y evaporación del filtrado a presión reducida para proporcionar 6-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 211,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J*

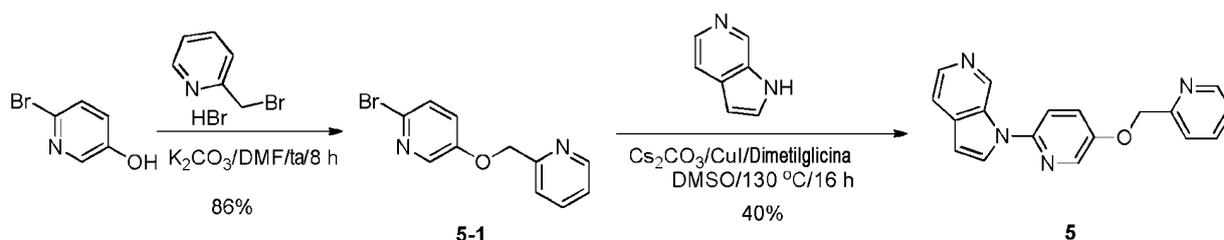
= 2,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,49 (s a, 2H).

Etapas 3: Síntesis de N-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-4-metoxibenzamida (4). A una solución de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (100 mg, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron ácido 4-metoxibenzoico (109 mg, 0,71 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (271 mg, 0,71 mmol) y trietilamina (144 mg, 1,43 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3-2 % en diclorometano para proporcionar N-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-4-metoxibenzamida en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 345,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,4 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 2,7$ Hz, 3,3 Hz, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 5

Síntesis de 1-(5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (5):

Esquema 5



Etapas 1: Síntesis de 2-((6-bromopiridin-3-iloxi)metil)piridina (5-1). A una solución de 6-bromopiridin-3-ol (0,5 g, 2,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadieron bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (0,73 g, 2,87 mmol) y carbonato potásico (1,19 g, 8,62 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-30 % en éter de petróleo para proporcionar 2-((6-bromopiridin-3-iloxi)metil)piridina en forma de un sólido de color rojo: EM (IEN, m/z): 265,0, 267,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 5,22 (s, 2H).

Etapas 2: Síntesis de 1-(5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (5). A una solución agitada de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,150 g, 1,27 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se añadieron 2-bromo-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridina (0,67 g, 2,54 mmol), dimetilglicina (0,13 g, 1,27 mmol), yoduro de cobre (I) (0,24 g, 1,27 mmol) y carbonato de cesio (1,65 g, 5,08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 130 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3-2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 303,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (s a, 1H), 8,62-8,60 (m, 1H), 8,43 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,17 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,90-7,74 (m, 3H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H).

Ejemplo 6

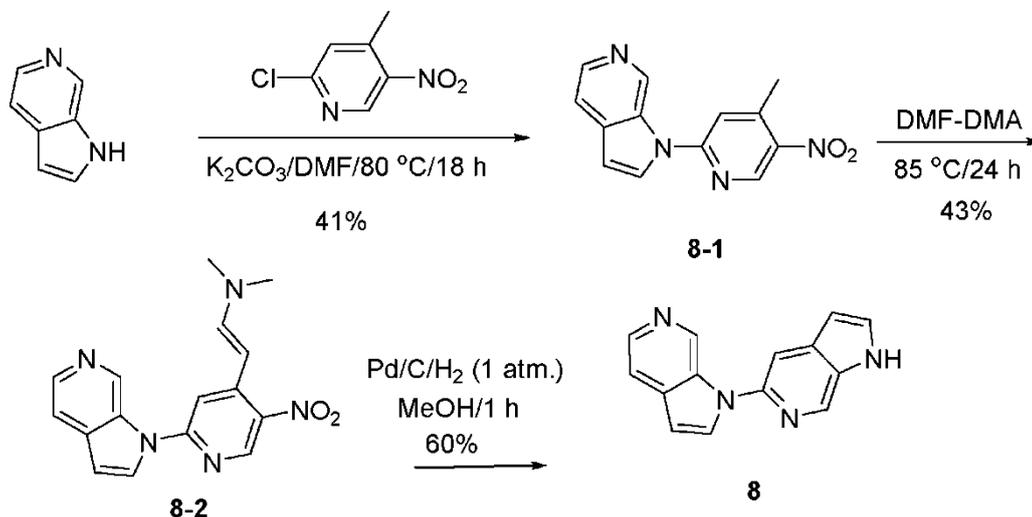
Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (6):

Ejemplo 8

Síntesis de 1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (8):

5

Esquema 8

**Etap 1: Síntesis de 1-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (8-1).**

10 A una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,0 g, 8,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadieron carbonato potásico (1,6 g, 11,6 mmol) y 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (1,0 g, 5,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con salmuera (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml).
 15 La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30-50 % en éter de petróleo para proporcionar 1-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 255,0 [M + 1]⁺.

Etap 2: Síntesis de (E)-N,N-dimetil-2-(5-nitro-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)etenamina (8-2).

20 Una solución de 1-(4-metil-5-nitropiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (140 mg, 0,55 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (20 ml) se agitó durante 24 horas a 85 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50-80 % en éter de petróleo para proporcionar (E)-N,N-dimetil-2-(5-nitro-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)etenamina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 310,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,59 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 6H).
 25

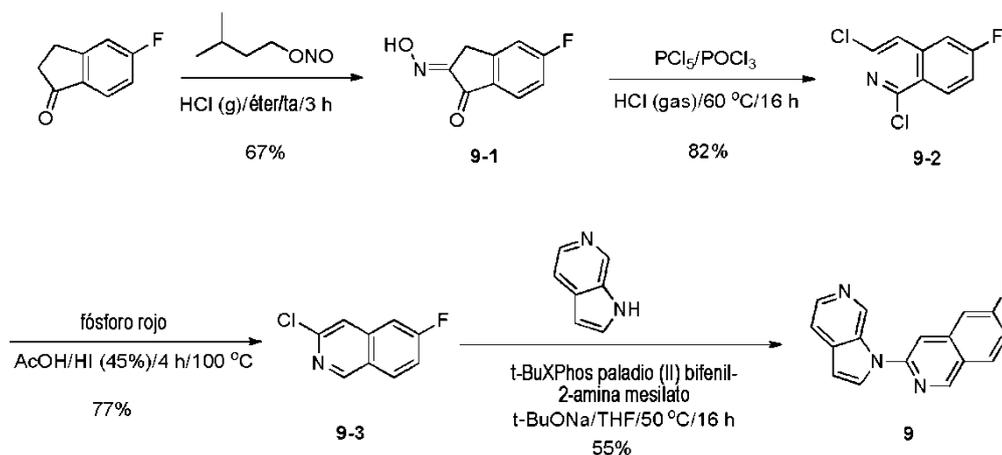
Etap 3: Síntesis de 1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (8).

30 A una solución agitada de (E)-N,N-dimetil-2-(5-nitro-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)etenamina (40 mg, 0,13 mmol) en metanol (10 ml) se añadió paladio sobre carbón (5,0 mg, 10 % en p/p). La mezcla resultante se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-3 % en diclorometano para proporcionar 1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color blanquecino:
 35 EM (IEN, m/z): 235,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,80 (s a, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22-8,16 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 6,76 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H).

Ejemplo 9

40 Síntesis de 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (9):

Esquema 9



5 **Etap 1: Síntesis de (E)-5-fluoro-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidroinden-1-ona (9-1).** A una solución agitada de 5-fluoro-2,3-dihidroinden-1-ona (3 g, 20 mmol) en éter dietílico (50 ml) se burbujeó con gas clorhidrato seco durante 3 horas a 0 °C, entonces se añadió nitrito de isopentilo (4,7 g, 40 mmol) durante 5 min. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (3 x 30 ml) para proporcionar (E)-5-fluoro-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidroinden-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 180,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,67 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 3,79 (s, 2H).

10 **Etap 2: Síntesis de 1,3-dicloro-6-fluoroisoquinolina (9-2).** A una solución agitada de (E)-5-fluoro-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidroinden-1-ona (3 g, 13,4 mmol) en oxitricloruro de fósforo (50 ml) se añadió pentaclorofosforano (3,2 g, 15,1 mmol) a 0 °C. Se burbujeó gas clorhidrato en la solución resultante durante 3 horas a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el sólido se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó en un horno de vacío para proporcionar 1,3-dicloro-6-fluoroisoquinolina en forma de un sólido de color gris oscuro: EM (IEN, m/z): 216,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41-8,36 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H).

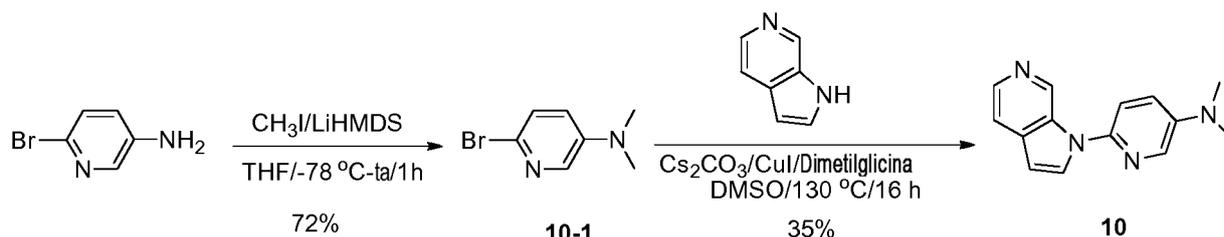
15 **Etap 3: Síntesis de 3-cloro-6-fluoroisoquinolina (9-3).** A una solución agitada de 1,3-dicloro-6-fluoroisoquinolina (2,5 g, 11,6 mmol) en ácido acético (40 ml) y ácido yodhídrico (20 ml, solución acuosa al 45 %) se añadió fósforo rojo (0,9 g, 28,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-6-fluoroisoquinolina en forma de un sólido de color gris oscuro: EM (IEN, m/z): 182,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H).

20 **Etap 4: Síntesis de 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (9).** A una solución agitada de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,85 mmol) y 3-cloro-6-fluoroisoquinolina (231 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron 2-metilpropan-2-olato sódico (163 mg, 1,69 mmol) y mesilato de 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenil)(2''-amino-1'',1''-bifenil-2''-il)paladio (II) (33,6 mg, 0,042 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~5 % en diclorometano para proporcionar 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 264,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,40-8,25 (m, 4H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 6,89 (s, 1H).

45 **Ejemplo 10 (ilustrativo)**

Síntesis de N,N-dimetil-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (10):

Esquema 10



5 **Etapa 1: Síntesis de 6-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (10-1).** A una solución de 6-bromopiridin-3-amina (300 mg, 1,73 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (3,46 ml, 3,46 mmol) en tetrahidrofurano durante 5 min a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante
 10 30 min a -78 °C, se añadió yodometano (566 mg, 3,99 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 1-10 % en éter de petróleo para proporcionar 6-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 201,0, 203,0 [M + 1]⁺.

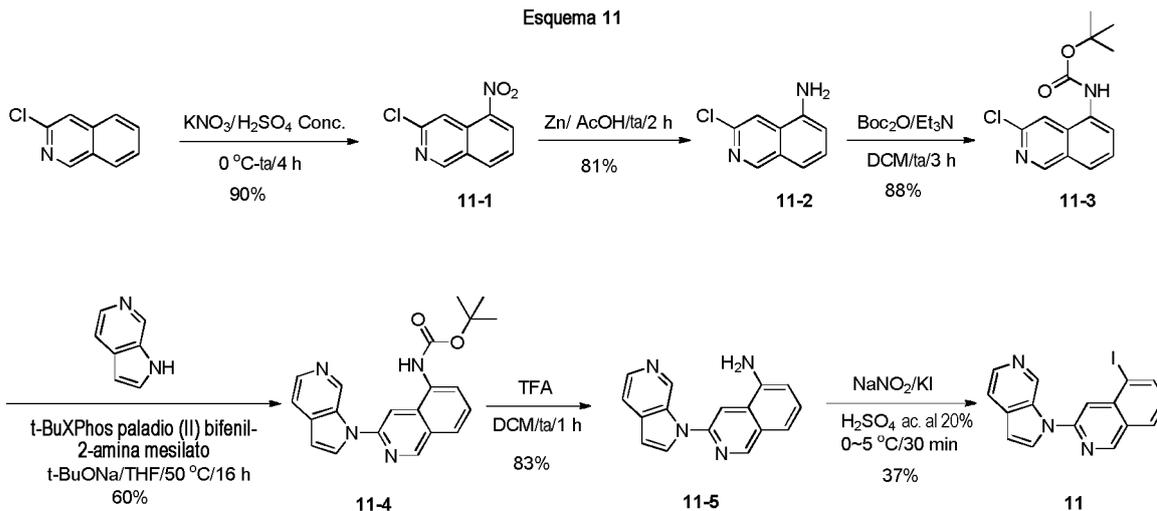
15 **Etapa 2: Síntesis de N,N-dimetil-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (10).** A una solución agitada de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,84 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) se añadieron 6-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (204 mg, 1,01 mmol), dimetilglicina (52 mg, 0,51 mmol), yoduro de cobre (I) (97 mg, 0,51 mmol) y carbonato de cesio (1,1 g, 3,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 130 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se interrumpió con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (4 x 80 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-5 % en diclorometano para proporcionar N,N-dimetil-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 239,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H).

Ejemplo 11

30

Síntesis de 5-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (11):

Esquema 11



35 **Etapa 1: Síntesis de 3-cloro-5-nitroisoquinolina (11-1).** A una solución de 3-cloroisoquinolina (2,0 g, 12,2 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (48 ml) se añadió nitrato potásico (1,48 g, 14,6 mmol) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y después se vertió sobre agua helada (300 g). El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar 3-cloro-5-nitroisoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 209,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,75-8,72 (m, 1H), 8,66-8,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H).

40

Etapas 2: Síntesis de 3-cloroisoquinolin-5-amina (11-2). A una solución de 3-cloro-5-nitroisoquinolina (2,3 g, 11,0 mmol) en ácido acético (100 ml) se añadió polvo de cinc (3,5 g, 55,1 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1 % en diclorometano para proporcionar 3-cloroisoquinolin-5-amina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 179,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,06 (s a, 2H).

Etapas 3: Síntesis de 3-cloroisoquinolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (11-3). A una solución de 3-cloroisoquinolin-5-amina (1,6 g, 8,96 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron trietilamina (1,81 g, 17,92 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,34 g, 10,75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 2-10 % en éter de petróleo para dar (3-cloroisoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 279,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 1,32 (s, 9H).

Etapas 4: Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (11-4). A una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (254 mg, 2,15 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadieron (3-cloroisoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,43 mmol), 2-metilpropan-2-olato sódico (276 mg, 2,87 mmol) y mesilato de 2-di-*tert*-butilfosfina-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)(2'''-amino-1'',1'''-bifenil-2''-il)paladio (II) (114 mg, 0,14 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar (3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 361,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37-8,31 (m, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 9 H).

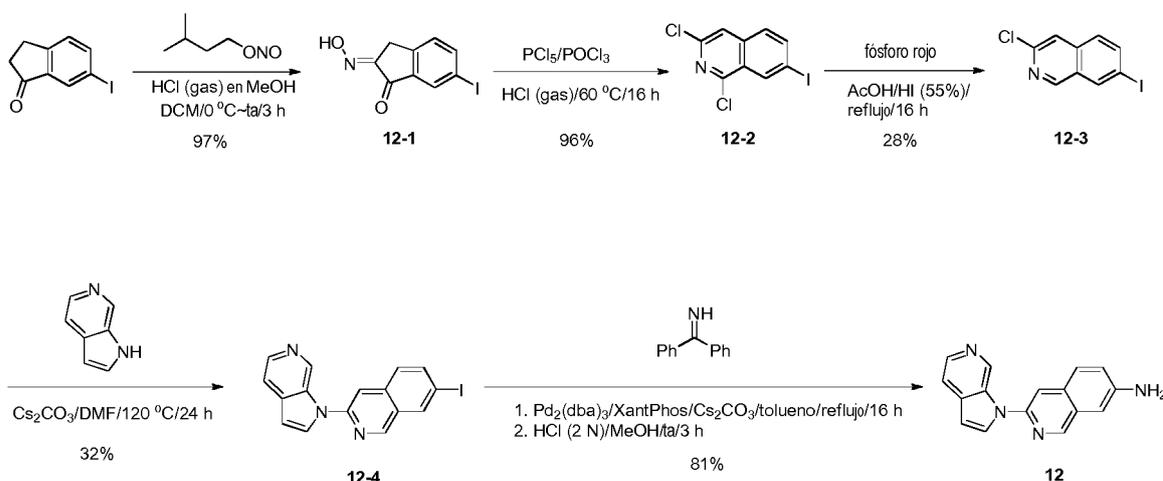
Etapas 5: Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-amina (11-5). A una solución de (3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (791 mg, 6,94 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución resultante se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-1 % en diclorometano para proporcionar 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-amina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 261,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,32-8,26 (m, 3H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,12 (s a, 2H).

Etapas 6: Síntesis de 5-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (11). A una solución de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-amina (100 mg, 0,38 mmol) en ácido sulfúrico diluido (solución acuosa al 10 %) se añadió nitrito sódico (53,0 mg, 0,76 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió yoduro potásico (128 mg, 0,76 mmol) en una porción. Después de 10 min más, la mezcla resultante se interrumpió mediante sulfito sódico saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-1,5 % en diclorometano para proporcionar 5-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 372,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,46-8,27 (m, 4H), 7,99 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 12

Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-amina (12):

Esquema 12



5 **Etap 1: Síntesis de (E)-2-(hidroxiimino)-6-yodo-2,3-dihidroinden-1-ona (12-1).** A una solución de 6-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona (5 g, 19,4 mmol) en diclorometano (300 ml) y metanol (15 ml, saturado con clorhidrato a 0 °C) se añadió una solución de nitrito de isopentilo (4,5 g, 38,8 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 30 min a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron parcialmente a aproximadamente 50 ml seguido de la dilución con éter (100 ml). El sólido se recogió por filtración para dar (E)-2-(hidroxiimino)-6-yodo-2,3-dihidroinden-1-ona en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 288,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H).

10 **Etap 2: Síntesis de 1,3-dicloro-7-yodoisoquinolina (12-2).** A una solución de (E)-2-(hidroxiimino)-6-yodo-2,3-dihidroinden-1-ona (5,4 g, 18,81 mmol) en tricloruro de fosforilo (80 ml) se añadió pentaclorofosforano (5,9 g, 28,2 mmol). Entonces se burbujeó gas clorhidrato en la solución durante 3 horas a 0 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió mediante diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1,3-dicloro-7-yodoisoquinolina en forma de un sólido de color pardo: EM (IEN, m/z): 324,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

15 **Etap 3: Síntesis de 3-cloro-7-yodoisoquinolina (12-3).** A una solución de 1,3-dicloro-7-yodoisoquinolina (6 g, 18,52 mmol) en ácido acético (40 ml) se añadieron ácido yodhídrico (20 ml, 55 % en p/p) y fósforo rojo (1,43 g, 46,3 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió mediante diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 2-10 % en éter de petróleo para proporcionar 3-cloro-7-yodoisoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 290,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

20 **Etap 4: Síntesis de 7-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (12-4).** A una solución de 3-cloro-7-yodoisoquinolina (0,8 g, 2,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadieron 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,49 g, 4,15 mmol) y carbonato de cesio (1,80 g, 5,53 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar 7-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 372,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,30-8,29 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 0,8 Hz, 5,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

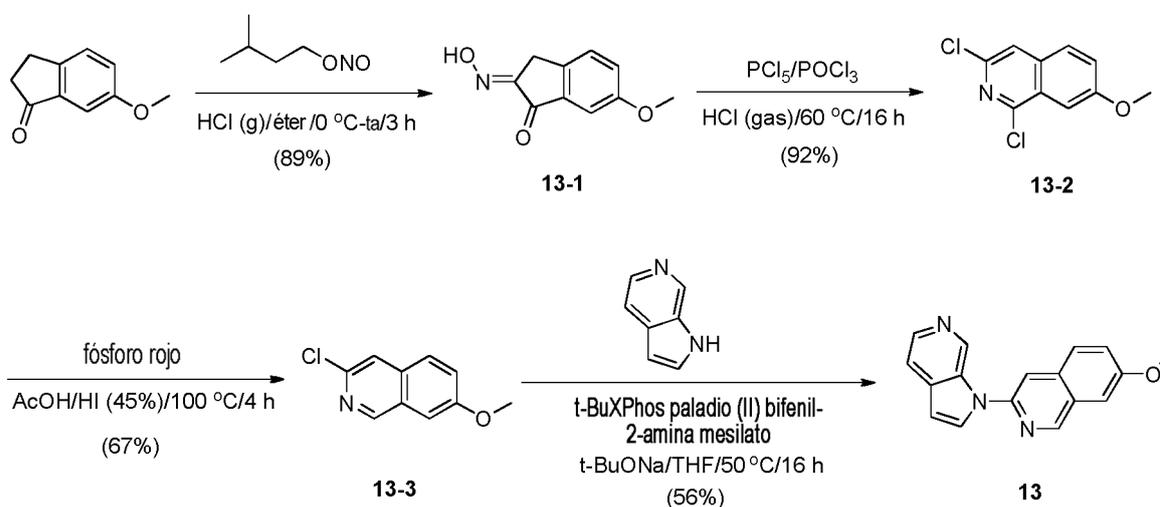
25 **Etap 5: Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-amina (12).** A una solución de 7-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (300 mg, 0,81 mmol) en tolueno (30 ml) se añadieron difenilmetanimina (220 mg, 1,21 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (41,8 mg, 0,04 mmol), 9,9-dimetil-4,5-

bis(difenilfosfino)xanteno (46,7 mg, 0,081 mmol) y carbonato de cesio (527 mg, 1,62 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con metanol (30 ml). A la solución resultante se añadió ácido clorhídrico (6 ml, 2 N) y la solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con bicarbonato sódico (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar 3-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 261,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,79 (s a, 2H).

Ejemplo 13

15 Síntesis de 7-metoxi-3-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (13):

Esquema 13



20 Etapa 1: Síntesis de (E)-2-(hidroxiimino)-6-metoxi-2,3-dihidroinden-1-ona (13-1).

A una solución agitada de 6-metoxi-2,3-dihidroinden-1-ona (20 g, 123 mmol) en éter dietílico (300 ml) se burbujeó con gas clorhidrato seco a 0 °C durante 3 horas, entonces se añadió nitrito de isopentilo (22 g, 185 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (3 x 100 ml) para proporcionar (E)-2-(hidroxiimino)-6-metoxi-2,3-dihidroinden-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 192,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,60 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 2H).

30 **Etapa 2: Síntesis de 1,3-dicloro-7-metoxiisoquinolina (13-2).** A una solución agitada de (E)-2-(hidroxiimino)-6-metoxi-2,3-dihidroinden-1-ona (5,0 g, 26,2 mmol) en oxicloruro de fósforo (80 ml) se añadió pentaclorofosforano (6,0 g, 28,8 mmol) a 0 °C. Se burbujeó gas clorhidrato en la solución resultante durante 3 horas. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el sólido se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó en un horno de vacío para proporcionar 1,3-dicloro-7-metoxiisoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 228,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,4 Hz, 6,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

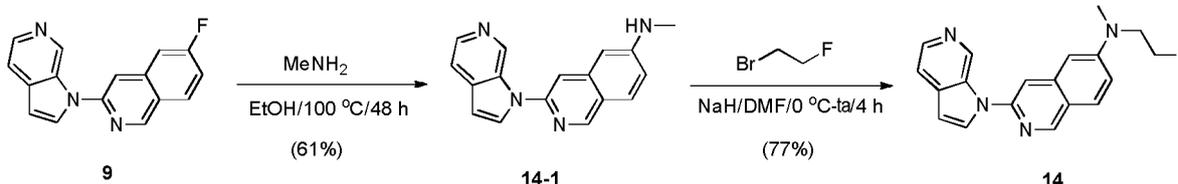
40 **Etapa 3: Síntesis de 3-cloro-7-metoxiisoquinolina (13-3).** A una solución agitada de 1,3-dicloro-7-metoxiisoquinolina (4,0 g, 17,5 mmol) en ácido acético (60 ml) y ácido yodhídrico (30 ml, solución acuosa al 45 %) se añadió fósforo rojo (1,3 g, 43,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en petróleo para proporcionar 3-cloro-7-metoxiisoquinolina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 194,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,4 Hz, 6,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Etapas 4: Síntesis de 7-metoxi-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (13): A una solución agitada de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (79 mg, 0,52 mmol) y 3-cloro-7-metoxiisoquinolina (100 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron 2-metilpropan-2-olato sódico (163 mg, 1,69 mmol) y mesilato de 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)(2''-amino-1'',1''-bifenil-2''-il)paladio (II) (33,6 mg, 0,042 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-5 % en diclorometano para proporcionar 7-metoxi-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, *m/z*): 276,1 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,31-8,27 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 14

Síntesis de *N*-(2-fluoroetil)-*N*-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina (14):

Esquema 14



Etapas 1: Síntesis de *N*-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina (14-1).

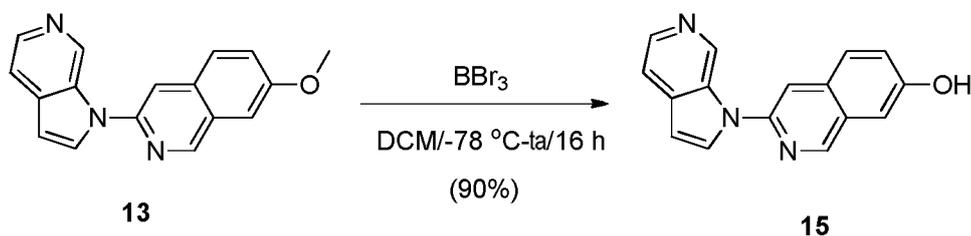
A un tubo cerrado herméticamente se añadieron una solución de metanamina en etanol (30 ml, 30 % en p/p) y 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (150 mg, 0,57 mmol, 9). La mezcla resultante se agitó durante 48 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar *N*-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, *m/z*): 275,1 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 0,9 Hz, 4,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 5,1 Hz, 6,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

Etapas 2: Síntesis de *N*-(2-fluoroetil)-*N*-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina (14). A una solución agitada de *N*-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina (50 mg, 0,18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro sódico (14 mg, 0,36 mmol, dispersado al 60 % mediante aceite mineral) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido de la adición de 1-bromo-2-fluoroetano (46 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar *N*-(2-fluoroetil)-*N*-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, *m/z*): 321,2 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H).

Ejemplo 15

Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-ol (15):

Esquema 15



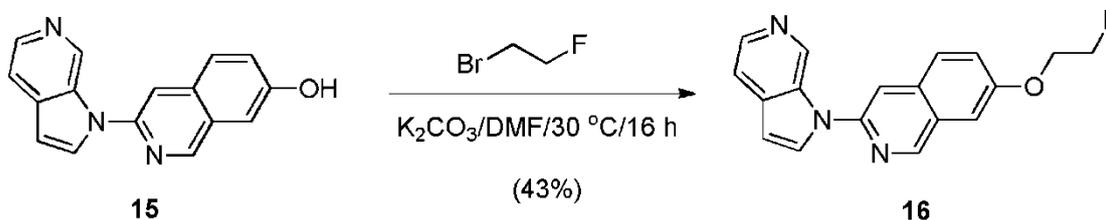
5 **Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-ol (15).** A una solución agitada de 7-metoxi-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (70 mg, 0,25 mmol, **13**) en diclorometano (15 ml) se añadió tribromoborano (64 mg, 0,25 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, entonces se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se neutralizó mediante la adición de carbonato potásico y se extrajo con diclorometano (5 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~3 % en diclorometano para proporcionar 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-ol en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 262,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

15

Ejemplo 16**Síntesis de 7-(2-fluoroetoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (16):**

20

Esquema 16

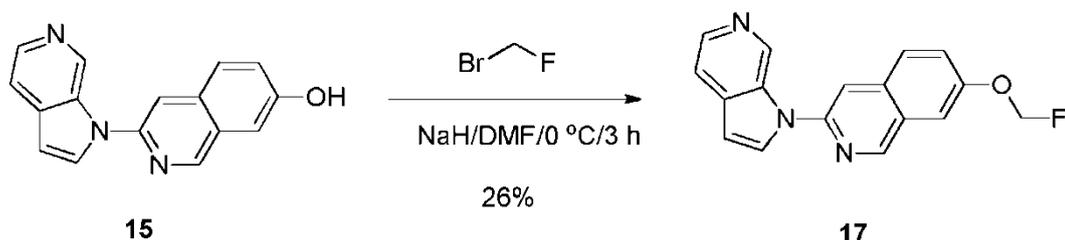


25 **Síntesis de 7-(2-fluoroetoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (16).** A una solución agitada de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-ol (40 mg, 0,15 mmol, **15**) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron carbonato potásico (42 mg, 0,31 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (29 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a $30\text{ }^\circ\text{C}$ entonces se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~3 % en diclorometano para proporcionar 7-(2-fluoroetoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 308,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,79 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H).

35

Ejemplo 17**Síntesis de 7-(fluorometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (17):**

Esquema 17



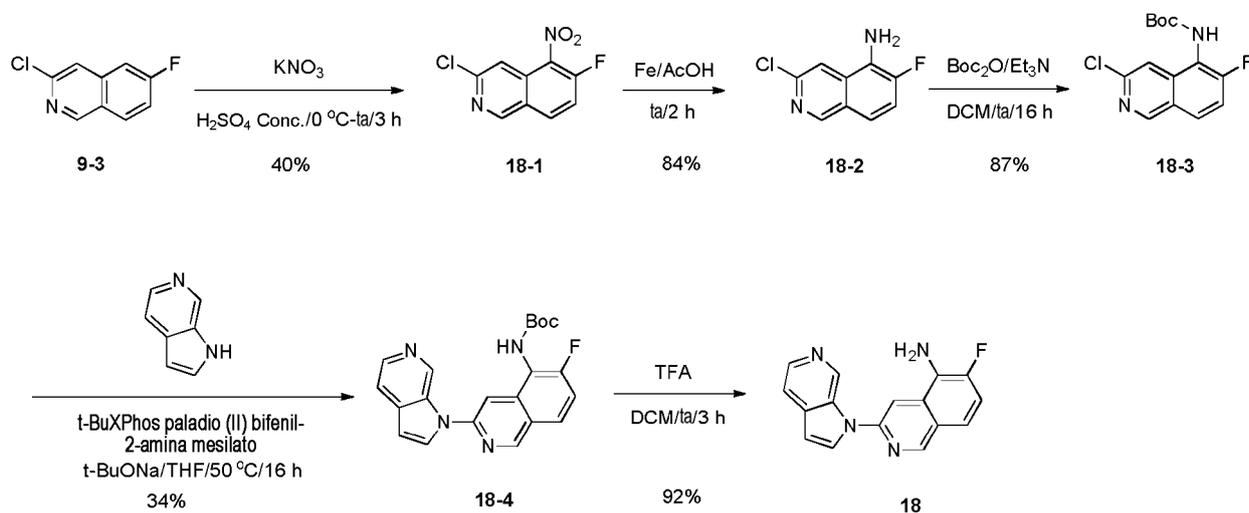
- 5 **Síntesis de 7-(fluorometoxi)-3-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (17).** Una solución de 3-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-ol (50 mg, 0,19 mmol, **15**) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se trató con hidruro sódico (33 mg, 0,83 mmol, 60 % en p/p dispersado en aceite mineral) a 0 °C durante 10 min seguido de la adición de bromofluorometano (108 mg, 0,96 mmol). Después de 3 horas más, la reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 7-(fluorometoxi)-3-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 294,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H).

Ejemplo 18

Síntesis de 6-fluoro-3-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-amina (**18**):

20

Esquema 18



- 25 **Etap 1: Síntesis de 3-cloro-6-fluoro-5-nitroisoquinolina (18-1).** A una solución de 3-cloro-6-fluoroisoquinolina (2 g, 11,01 mmol, 9-3) en ácido sulfúrico concentrado (30 ml) se añadió nitrato potásico (1,17 g, 11,56 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, entonces se vertió sobre agua helada (200 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo para proporcionar 3-cloro-6-fluoro-5-nitroisoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 226,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,70-8,65 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H).

- 35 **Etap 2: Síntesis de 3-cloro-6-fluoroisoquinolin-5-amina (18-2).** A una solución de 3-cloro-6-fluoro-5-nitroisoquinolina (1 g, 4,41 mmol) en ácido acético (100 ml) se añadió polvo de hierro (1,27 g, 22,07 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, entonces se filtró a través de Celite y el

filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 2-10 % en éter de petróleo para proporcionar 3-cloro-6-fluoroisoquinolin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 197,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,01 (s a, 2H).

5 **Etap 3: Síntesis de 3-cloro-6-fluoroisoquinolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (18-3).** A una solución de 3-cloro-6-fluoroisoquinolin-5-amina (150 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadieron dicarbonato de *tert*-butilo (216 mg, 0,99 mmol) y trietilamina (116 mg, 1,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de eso, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 2-10 % en éter de petróleo para proporcionar 3-cloro-6-fluoroisoquinolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 297,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,23 (s a, 1H), 1,52 (s, 9H).

15 **Etap 4: Síntesis de 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)isoquinolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (18-4).** A una solución de 1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina (90 mg, 0,76 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron (3-cloro-6-fluoroisoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,51 mmol), 2-metilpropan-2-olato sódico (97 mg, 1,01 mmol) y mesilato de 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)(2'''-amino-1'',1'''-bifenil-2''-il)paladio (II) (40,2 mg, 0,051 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-1 % en diclorometano para proporcionar 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)isoquinolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 379,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,62 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,21-8,16 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

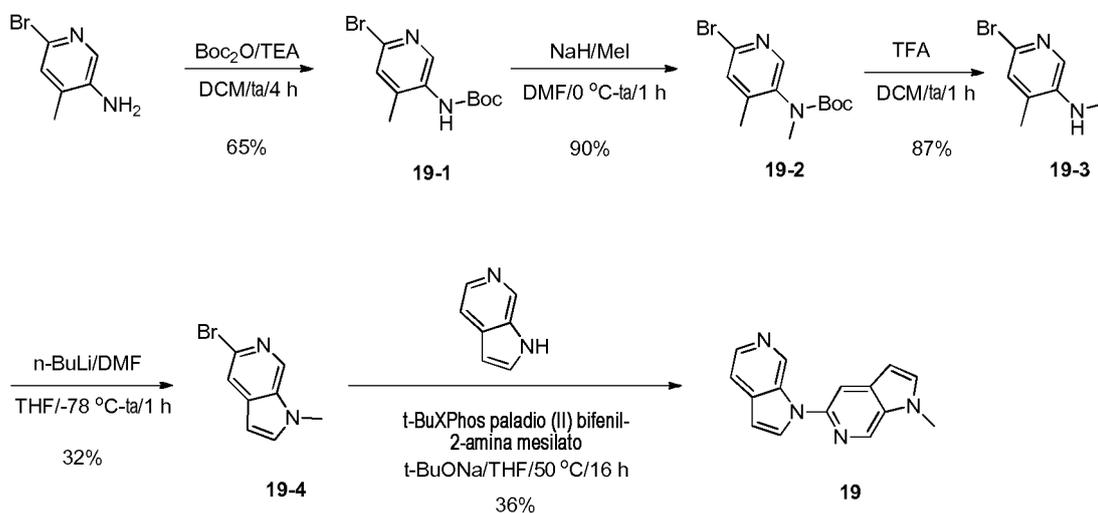
30 **Etap 5: Síntesis de 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)isoquinolin-5-amina (18).** Una solución de 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)isoquinolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (65 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)isoquinolin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 279,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35-8,27 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,03 (s a, 2H).

40 Ejemplo 19

Síntesis de 1'-metil-1,5'-bi(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina) (19):

Esquema 19

45



Etap 1: Síntesis de 6-bromo-4-metilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (19-1). A una solución de 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina (2 g, 10,69 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadieron trietilamina (2,16 g, 21,39 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,03 g, 13,90 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, entonces se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo para proporcionar 6-bromo-4-metilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 287,1, 289,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,18 (s a, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etap 2: Síntesis de 6-bromo-4-metilpiridin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (19-2).

Una solución de 6-bromo-4-metilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,1 g, 10,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se trató con hidruro sódico (0,86 g, 21,6 mmol, 60 % en p/p dispersado en aceite mineral) durante 10 min a 0 °C seguido de la adición de yodometano (3,1 g, 21,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (4 x 30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo para proporcionar 6-bromo-4-metilpiridin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 301,2, 303,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Etap 3: Síntesis de 6-bromo-N,4-dimetilpiridin-3-amina (19-3). Una solución de 6-bromo-4-metilpiridin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (3,1 g, 10,3 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La filtración se concentró a presión reducida para proporcionar 6-bromo-N,4-dimetilpiridin-3-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 201,1, 203,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,48 (s a, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

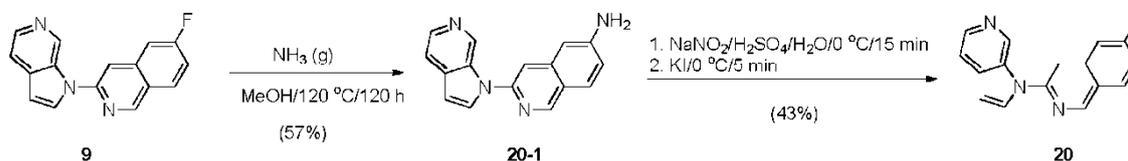
Etap 4: Síntesis de 5-bromo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (19-4). Una solución de 6-bromo-N,4-dimetilpiridin-3-amina (1 g, 4,97 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se trató con n-butil litio 2,5 M (4,97 ml, 12,43 mmol) en hexano a -78 °C durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de N,N-dimetilformamida (0,51 g, 6,96 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo para proporcionar 5-bromo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un aceite de color amarillo: EM (IEN, m/z): 211,1, 213,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,90 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H).

Etap 5: Síntesis de 1'-metil-1,5'-bi(1H-pirrolo[2,3-c]piridina) (19). A una solución de 5-bromo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (70 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (59 mg, 0,49 mmol), 2-metilpropan-2-olato sódico (64 mg, 0,66 mmol) y mesilato de 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)(2"-amino-1",1"-bifenil-2"-il)paladio (II) (26 mg, 0,033 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1'-metil-1,5'-bi(1H-pirrolo[2,3-c]piridina) en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 249,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 20

Síntesis de 6-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (20):

Esquema 20

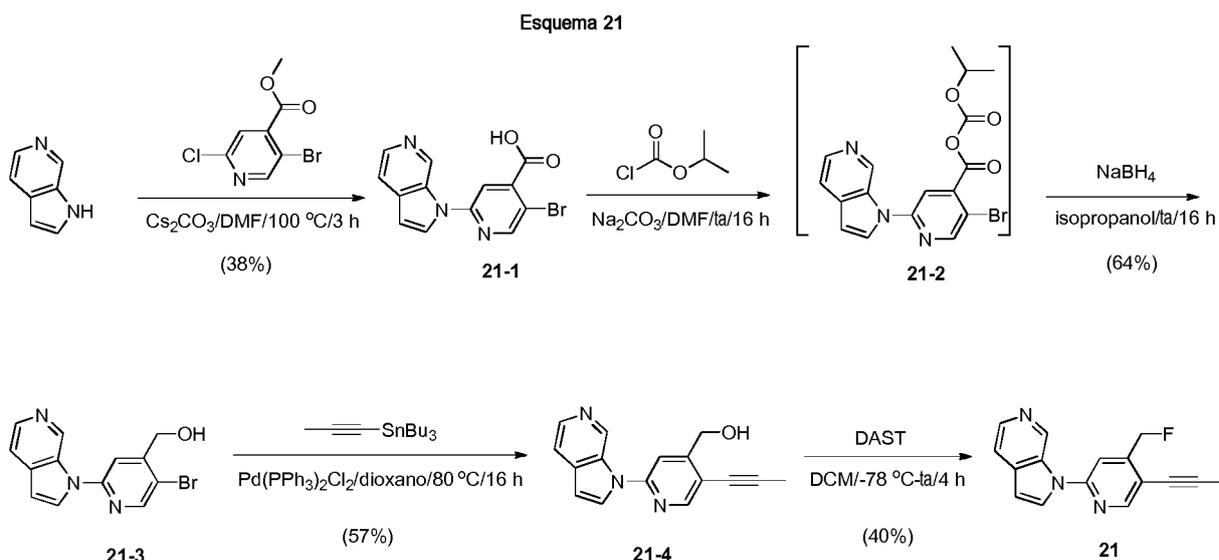


Etap 1: Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina (20-1). A un tubo cerrado herméticamente se añadieron una solución saturada de amoniaco en metanol (300 ml) y 6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (2,5 g, 9,5 mmol, 9). La mezcla resultante se agitó durante 5 días a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-10 % en diclorometano para proporcionar 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 261,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,29-8,23 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 0,9 Hz, 4,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 5,1 Hz, 6,6 Hz, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,19 (s, 2H).

Etap 2: Síntesis de 6-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (20). A una suspensión de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina (0,15 g, 0,58 mmol) en agua (20 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 70-80 °C hasta que la misma dio una solución transparente. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió nitrito sódico (80 mg, 1,15 mmol) en una porción. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió yoduro potásico (0,19 g, 1,15 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 min más y se interrumpió con solución acuosa saturada de sulfito sódico (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-1 % en diclorometano para proporcionar 6-yodo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 372,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H).

25 Ejemplo 21 (ilustrativo)

Síntesis de 1-(4-(fluorometil)-5-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (21):



30 Etapa 1: Síntesis de ácido 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotínico (21-1).

A una solución agitada de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,8 g, 15,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se añadieron carbonato de cesio (14,9 g, 45,7 mmol) y 5-bromo-2-cloroisonicotinato de metilo (5,0 g, 16,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con agua (200 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso concentrado (pH = 5~6). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-10 % en acetato de etilo para proporcionar ácido 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotínico en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 318,0, 320,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,3 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H).

Etap 2: Síntesis de (5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)metanol (21-3). A una solución agitada de ácido 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotínico (2,0 g, 6,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadieron carbonato sódico (2,0 g, 18,86 mmol) y carbonocloridato de isopropilo (1,54 g, 12,57 mmol)

a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, entonces se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar anhídrido 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotínico isobutírico en bruto (**21-2**, 2 g) en forma de un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo en bruto resultante se disolvió en isopropanol (50 ml) a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (0,34 g, 9,02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-10 % en diclorometano para proporcionar (5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)metanol en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 304,1, 306,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 0,9 Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H).

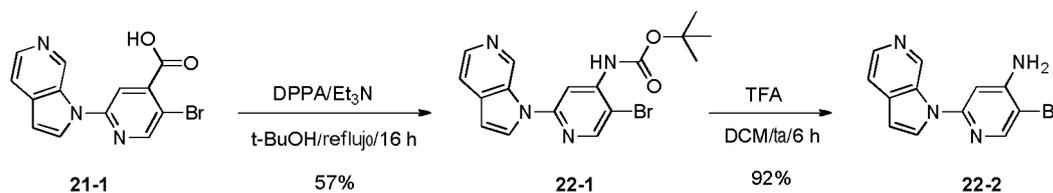
Etapas 3: Síntesis de (5-(prop-1-inil)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)metanol (21-4). A una solución agitada de (5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)metanol (0,72 g, 2,37 mmol) y tributil(prop-1-in-1-il)estannano (1,17 g, 3,55 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (0,17 g, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-10 % en diclorometano para proporcionar (5-(prop-1-in-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)metanol en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 264,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 9,94 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

Etapas 4: Síntesis de 1-(4-(fluorometil)-5-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (21). A una solución agitada de (5-(prop-1-in-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)metanol (50 mg, 0,19 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 92 mg, 0,57 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-10 % en diclorometano para proporcionar 1-(4-(fluorometil)-5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 266,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).

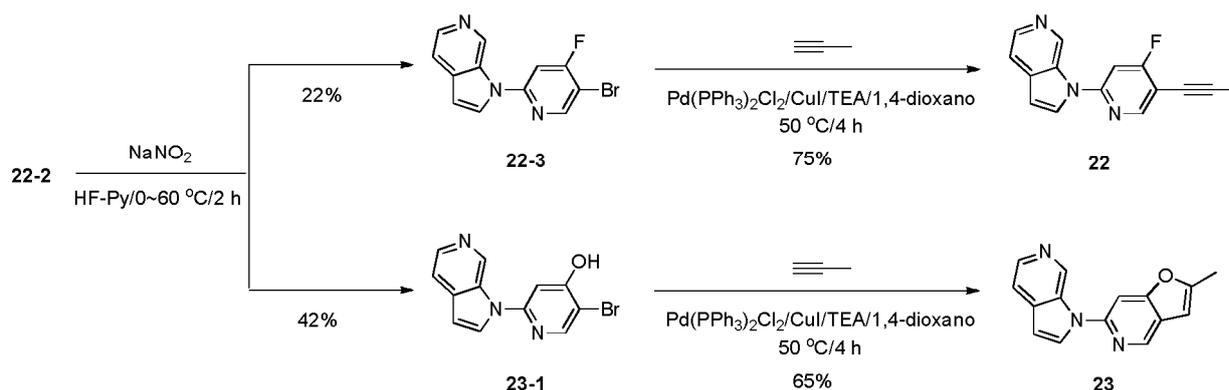
Ejemplos 22 (ilustrativo) y 23

Síntesis de 1-(4-fluoro-5-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (22) y 2-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)furo[3,2-c]piridina (23):

Esquema 22



Esquema 23



Etapa 1: Síntesis de (5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (22-1). A una solución agitada de ácido 5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)isonicotínico (7,80 g, 8,09 mmol, 21-1) y trietilamina (2,46 g, 24,27 mmol) en alcohol *terc*-butilico (200 ml) se añadió fosforazidato de difenilo (3,34 g, 12,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml), se lavó con agua (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar (5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 289,2, 291,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-amina (22-2).

Una solución de (5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,71 g, 4,39 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 289,2, 291,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,61 (s a, 2H).

Etapa 3: Síntesis de 1-(5-bromo-4-fluoropiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (22-4) y 5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-ol (23-1). A una solución agitada de 5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-amina (0,5 g, 1,73 mmol) en fluoruro de hidrógeno-piridina (25 ml, 65-70 % en p/p) se añadió nitrito sódico (0,72 g, 10,38 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-bromo-4-fluoropiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 292,2, 294,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 10,08 (s a, 1H), 8,85-8,79 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); y 5-bromo-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-ol en forma de un sólido de color amarillo claro (210 mg, 42 %): EM (IEN, m/z): 290,1, 292,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,95 (s a, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (s, 1H).

Etapas 4: Síntesis de 1-(4-fluoro-5-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (22). A una solución agitada de 1-(5-bromo-4-fluoropiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (30 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se burbujeó con propino durante 10 min a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (5 ml), yoduro de cobre (I) (2 mg, 10 μ mol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,6 mg, 5,14 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(4-fluoro-5-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 252,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,68 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

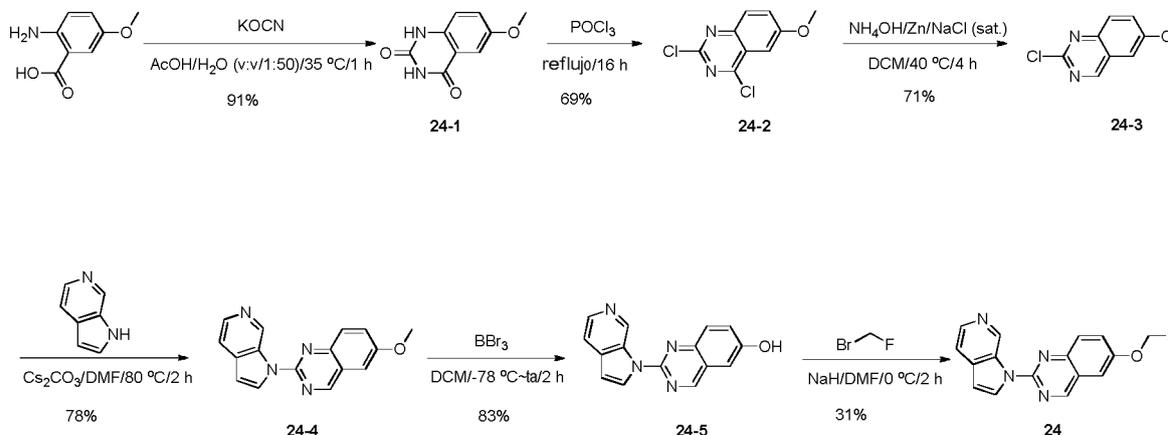
Etapas 5: Síntesis de 2-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)furo[3,2-c]piridina (23).

A una solución agitada de 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-ol (30 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se burbujeó con propino durante 10 min a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (5 ml), yoduro de cobre (I) (2 mg, 10 μ mol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,6 mg, 5,14 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)furo[3,2-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 250,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,62 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 24

Síntesis de 6-(fluorometoxi)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolina (24):

Esquema 24



Etapas 1: Síntesis de 6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (24-1). Una suspensión de ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (5 g, 29,9 mmol) en agua (35 ml) y ácido acético (0,7 ml, 29,7 mmol) se calentó a 35 °C seguido de la adición de una solución de cianato potásico (6,1 g, 74,8 mmol) en agua (10 ml) durante 5 min. Después de 1 hora más, se añadió hidróxido sodico (12 g, 0,3 mol) cuidadosamente y el sistema de reacción se volvió una solución transparente. La solución resultante se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (27 ml) y se precipitó el sólido. Se realizó una filtración y la torta de filtro se lavó con agua fría (2 x 30 ml), se secó en un horno de vacío para proporcionar 6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona en forma de un sólido de color pardo: EM (IEN, m/z): 193,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

Etapas 2: Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina (24-2). Una solución de 6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (5 g, 26,0 mmol) en óxido tricloro fosforoso (30 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 229,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,7 Hz, 6,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Etap 3: Síntesis de 2-cloro-6-metoxiquinazolina (24-3). A una solución de 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina (3 g, 13,1 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron polvo de cinc (2,57 g, 39,3 mmol), solución acuosa de amoníaco (50 ml, 34 % en p/p) y salmuera (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 40 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de Celite. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-cloro-6-metoxiquinazolina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 195,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,7 Hz, 6,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Etap 4: Síntesis de 6-metoxi-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolina (24-4). A una solución de 2-cloro-6-metoxiquinazolina (198 mg, 1,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (176 mg, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (552 mg, 1,69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 6-metoxi-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 277,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Etap 5: Síntesis de 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolin-6-ol (24-5). A una solución de 6-metoxi-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolina (1 g, 3,62 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió tribromoborano (4,53 g, 18,10 mmol) a -78 °C. Después de 2 horas más a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se neutralizó con hidróxido sódico (1,45 g, 36,25 mmol). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolin-6-ol en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 263,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,73-7,57 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,86 (s, 1H).

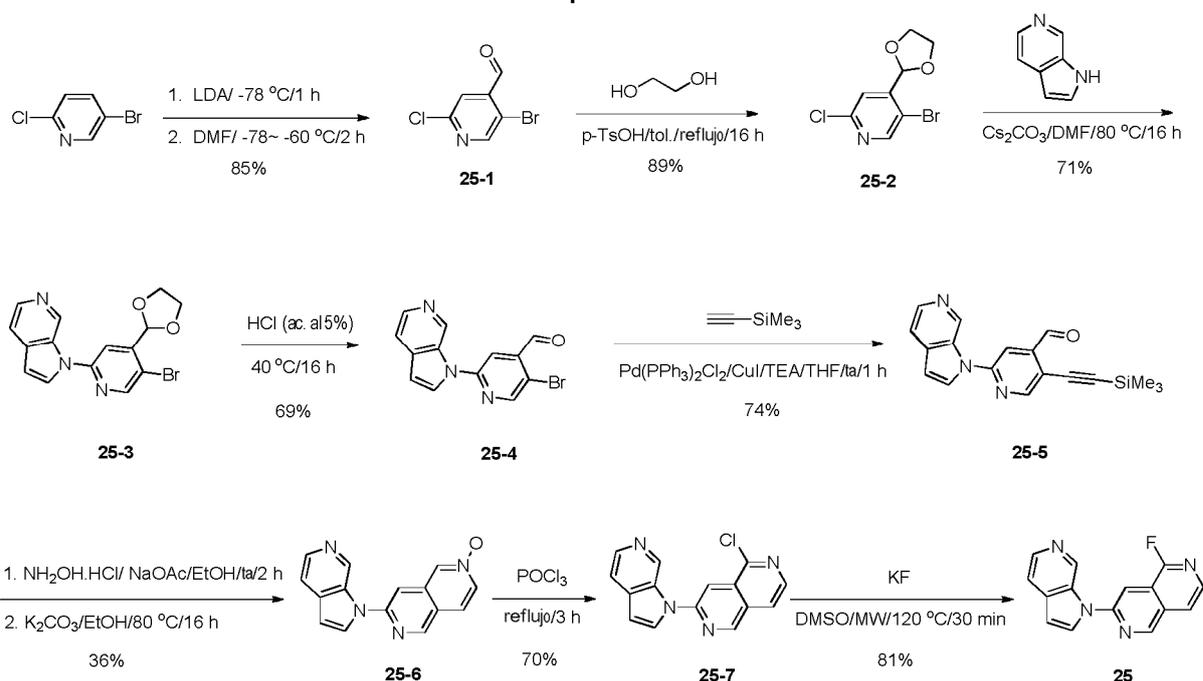
Etap 6: Síntesis de 6-(fluorometoxi)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolina (24).

Una solución de 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolin-6-ol (100 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se trató con hidruro sódico (76 mg, 1,91 mmol, dispersado al 60 % en p/p mediante aceite mineral) a 0 °C durante 10 min seguido de la adición de bromofluorometano (65 mg, 0,57 mmol). Después de 2 horas más, la mezcla resultante se interrumpió mediante agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 6-(fluorometoxi)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)quinazolina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 295,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H).

Ejemplo 25

Síntesis de 1-fluoro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (25):

Esquema 25



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-2-cloroisonicotinaldehído (25-1). Una solución de diisopropilamina (31,3 g, 0,31 mol) en tetrahidrofurano (600 ml) se trató con n-butil litio 2,5 M (109 ml, 0,27 mol) en hexano durante 30 min a -78 °C, seguido de la adición de una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (35 g, 0,18 mol) en tetrahidrofurano (200 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C, entonces se añadió N,N-dimetilformamida (40,4 g, 0,55 mol). Después de 30 min más a -60 °C, La mezcla de reacción se interrumpió mediante solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 500 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 1-10 % en éter de petróleo para proporcionar 5-bromo-2-cloroisonicotinaldehído en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, *m/z*): 220,2, 222,1 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,74 (s, 1H).

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (25-2). A una solución de 5-bromo-2-cloroisonicotinaldehído (15 g, 61,2 mmol) en tolueno (500 ml) se añadieron ácido 4-metilbencenosulfónico (11,6 g, 67,4 mmol) y etano-1,2-diol (7,6 g, 122 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. El agua se retiró mediante trampa Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se interrumpió con agua (300 ml) y se neutralizó mediante la adición de hidróxido sódico (2,9 g, 74,1 mmol). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 300 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, *m/z*): 264,2, 266,2 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,13-3,98 (m, 4H).

Etapa 3: Síntesis de 1-(5-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (25-3). A una solución de 5-bromo-2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (16 g, 54,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se añadieron 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (6,43 g, 54,4 mmol) y carbonato de cesio (53,2 g, 163 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, *m/z*): 346,2, 348,2 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,21-4,00 (m, 4H).

Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído (25-4).

A una suspensión de 1-(5-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (5 g, 13,72 mmol) en agua (200 ml) se añadió ácido clorhídrico (20 ml, 37 % en p/p). La solución resultante se agitó durante 16 horas a 40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se neutralizó mediante la adición de carbonato potásico (14 g, 101 mmol). El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó en un horno de vacío para proporcionar 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído en forma de un

sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 302,1, 304,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

5 **Etapas 5: Síntesis de 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-5-((trimetilsilil)etnil)isonicotinaldehído (25-5).** A una solución agitada de 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído (4 g, 11,92 mmol) y trietilamina (2,41 g, 23,83 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se añadieron yoduro de cobre (I) (0,23 g, 1,19 mmol), etniltrimetilsilano (1,76 g, 17,87 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,84 g, 1,19 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora más, la solución resultante se
10 concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-5-((trimetilsilil)etnil)isonicotinaldehído en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 320,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 0,32 (s, 9H).

15 **Etapas 6: Síntesis de 2-óxido de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (25-6).** A una solución agitada de 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-5-((trimetilsilil)etnil)isonicotinaldehído (3 g, 7,98 mmol) en etanol (120 ml) se añadieron acetato sódico (1,31 g, 15,97 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,83 g, 11,97 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas más, a la solución resultante se añadió carbonato potásico (2,64 g, 19,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en
20 diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-óxido de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 263,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 2H), 8,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,19-8,18 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

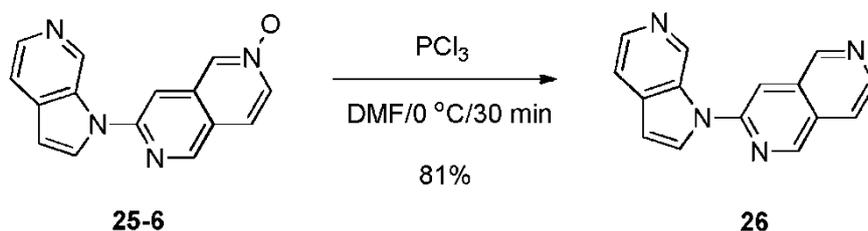
25 **Etapas 7: Síntesis de 1-cloro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (25-7).** Una solución de 2-óxido de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (0,85 g, 3,21 mmol) en oxocloruro de fósforo (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después
30 de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-cloro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 281,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,34-8,31 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

35 **Etapas 8: Síntesis de 1-fluoro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (25).** Una mezcla de 1-cloro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (30 mg, 0,11 mmol) y fluoruro potásico (60,8 mg, 1,05 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se irradió durante 30 min a 120 °C mediante un microondas (100 W). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 ml) y se secó
40 sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-fluoro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 265,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).
50

Ejemplo 26

55 **Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (26):**

Esquema 26

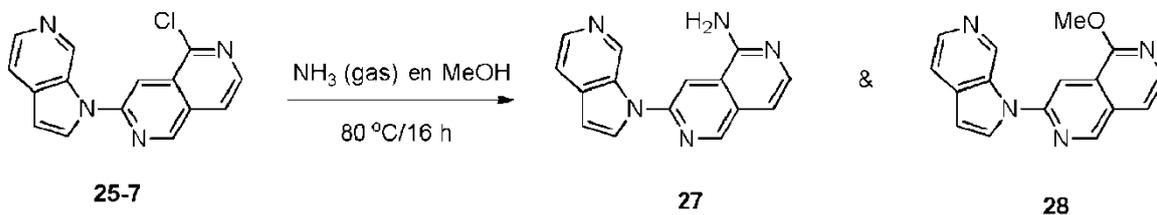


- 5 **Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (26).** Una solución de 2-óxido de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (100 mg, 0,38 mmol, 25-6) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se trató con triclorofosfina (157 mg, 1,14 mmol) a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 247,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

Ejemplos 27 y 28

- 15 **Síntesis de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridin-1-amina (27) y 1-metoxi-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (28):**

Esquema 27



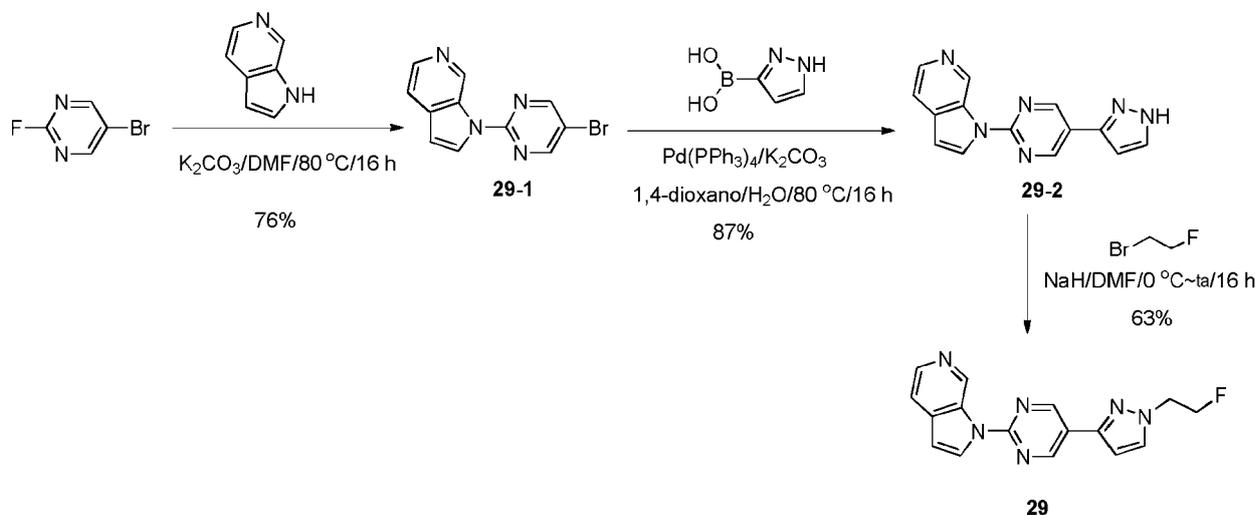
- 25 **Síntesis de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridin-1-amina (27) y 1-metoxi-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (28).** Se burbujeó gas amoníaco en una solución de 1-cloro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina (20 mg, 0,07 mmol, 25-7) en metanol (5 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se mantuvo durante 16 horas a 80 °C en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-metoxi-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 277,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,65 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 3H), 8,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H); y 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-2,6-naftiridin-1-amina en forma de un sólido de color amarillo claro (6 mg, 32 %): EM (IEN, m/z): 262,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 7,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (s a, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

35

Ejemplo 29

Síntesis de 1-(5-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (29):

Esquema 28



5 **Etap 1: Síntesis de 1-(5-bromopirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (29-1).** A una solución agitada de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,73 g, 6,22 mmol) y 5-bromo-2-fluoropirimidina (1 g, 5,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato potásico (1,56 g, 11,30 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (4 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-bromopirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, *m/z*): 275,1, 277,1 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,52 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

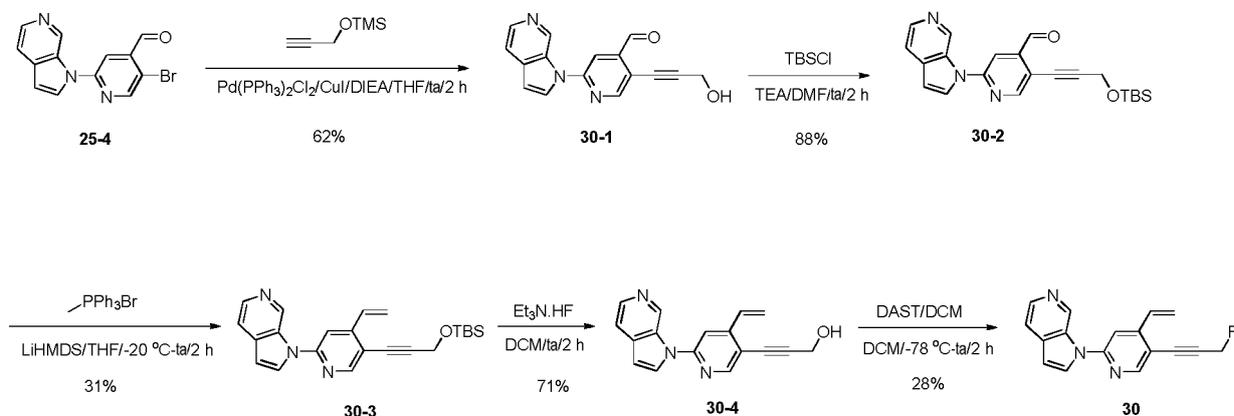
10 **Etap 2: Síntesis de 1-(5-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (29-2).** Una mezcla de 1-(5-bromopirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (300 mg, 1,09 mmol), carbonato potásico (301 mg, 2,18 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (126 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de ácido (1H-pirazol-3-il)borónico (244 mg, 2,18 mmol) en varias porciones. Después de 16 horas más, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, *m/z*): 263,2 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

15 **Etap 3: Síntesis de 1-(5-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (29).** Una solución de 1-(5-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se trató con hidruro sódico (76 mg, 1,91 mmol, 60 % en p/p dispersado en aceite mineral) durante 10 min a 0 °C seguido de la adición de 1-bromo-2-fluoroetano (242 mg, 1,91 mmol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, *m/z*): 308,9 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,29 (s, 2H), 8,48 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H).

20 **Ejemplo 30 (ilustrativo)**

25 **Síntesis de 1-(5-(3-fluoroprop-1-inil)-4-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (30):**

Esquema 29



Etap 1: Síntesis de 5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído (30-1). A una solución agitada de 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído (3 g, 9,43 mmol, **25-4**) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadieron trimetil(prop-2-in-1-ilo)xilano (1,45 g, 11,32 mmol), yoduro de cobre (I) (0,18 g, 0,94 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (24,3 g, 189 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,33 g, 0,47 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 5-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 278,2 [$M + 1$]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31-8,30 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,86-7,65 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,45 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Etap 2: Síntesis de 5-(3-(*terc*-butildimetilsililo)prop-1-inil)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído (30-2). A una solución agitada de 5-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído (1,8 g, 6,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadieron trietilamina (1,25 g, 12,33 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (1,39 g, 9,25 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 5-(3-(*terc*-butildimetilsililo)prop-1-inil)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 392,2 [$M + 1$]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,17 (s, 6H).

Etap 3: Síntesis de 1-(5-(3-(*terc*-butildimetilsililo)prop-1-inil)-4-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (30-3). A una mezcla de 5-(3-(*terc*-butildimetilsililo)prop-1-inil)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isonicotinaldehído (0,4 g, 0,92 mmol) y bromuro de metiltripenilfosfonio (0,49 g, 1,38 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió solución 1 M de hexametildisilazida de litio (1 ml, 1 mmol) en tetrahidrofurano a -20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se interrumpió mediante solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(3-(*terc*-butildimetilsililo)prop-1-inil)-4-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 390,2 [$M + 1$]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,17 (s, 6H).

Etap 4: Síntesis de 3-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-4-vinilpiridin-3-il)prop-2-in-1-ol (30-4). Una solución de 1-(5-(3-(*terc*-butildimetilsililo)prop-1-inil)-4-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,2 g, 0,51 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (66 mg, 0,41 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 3-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-4-vinilpiridin-3-il)prop-2-in-1-ol en forma de un sólido de color

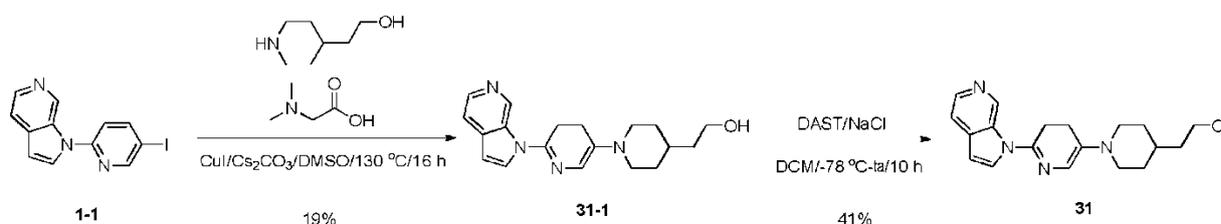
amarillo claro: EM (IEN, m/z): 276,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

5 **Eta** 5: **Síntesis de 1-(5-(3-fluoroprop-1-inil)-4-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (30)**. A una solución agitada de 3-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-4-vinilpiridin-3-il)prop-2-in-1-ol (140 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (492 mg, 3,05 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(3-fluoroprop-1-inil)-4-vinilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 278,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,36 (s, 1H).

Ejemplo 31

20 **Síntesis de 1-(5-(4-(2-cloroetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (31):**

Esquema 30



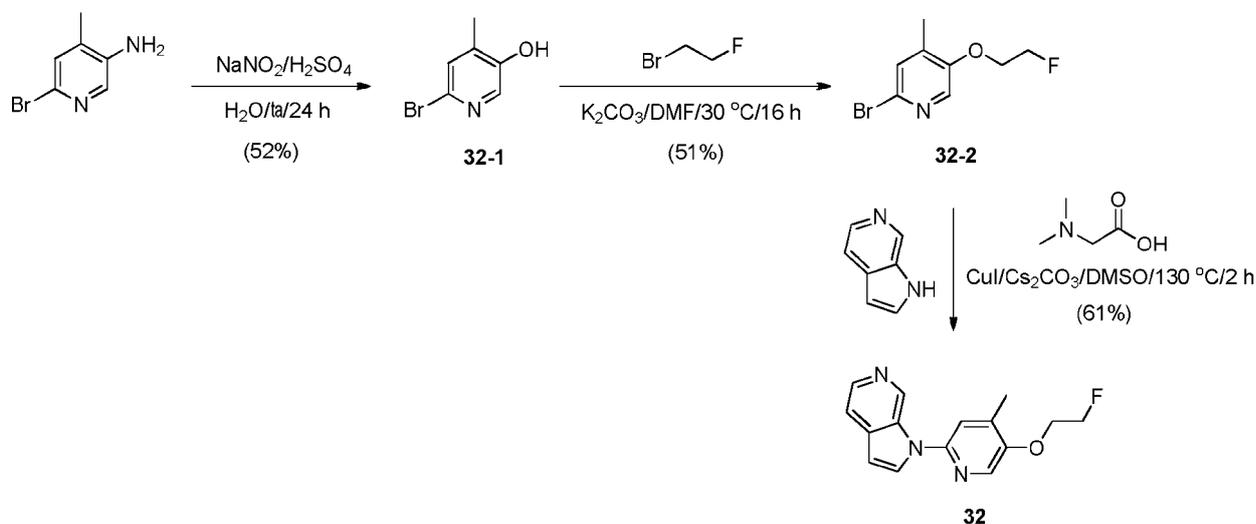
25 **Eta** 1: **Síntesis de 2-(1-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)etanol (31-1)**. A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,8 g, 2,49 mmol, 1-1) en dimetilsulfóxido (30 ml) se añadieron 2-(piperidin-4-il)etanol (0,64 g, 4,98 mmol), yoduro de cobre (I) (0,28 g, 1,49 mmol), carbonato de cesio (3,24 g, 9,97 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (0,1 g, 0,99 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 130 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-(1-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)etanol en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 323,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H).

40 **Eta** 2: **Síntesis de 1-(5-(4-(2-cloroetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (31)**. A una solución de 2-(1-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)etanol (100 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 548 mg, 3,40 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con salmuera (30 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(4-(2-cloroetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 341,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,53 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 1,91-1,89 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 3H), 1,49-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 32

Síntesis de 1-(5-(2-fluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (32):

Esquema 31



5 **Etap 1: Síntesis de 6-bromo-4-metilpiridin-3-ol (32-1).** A una solución agitada de 6-bromo-4-metilpiridin-3-
 amina (2,0 g, 10,7 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 40 % (20 ml) se añadió nitrito sódico (1,1 g, 16,1 mmol) a
 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla
 10 resultante se diluyó con agua (200 ml) y se neutralizó mediante carbonato potásico. La mezcla resultante se
 extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se
 secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo
 se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5~1,5 % en
 15 diclorometano para proporcionar 6-bromo-4-metilpiridin-3-ol en forma de un sólido de color amarillo claro: EM
 (IEN, m/z): 188,0, 190,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 2,13 (s,
 3H).

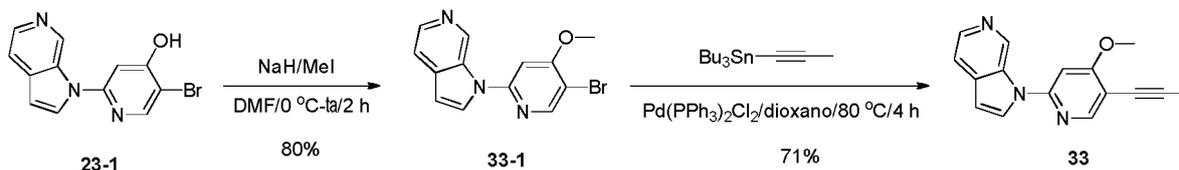
15 **Etap 2: Síntesis de 2-bromo-5-(2-fluoroetoxi)-4-metilpiridina (32-2).** A una solución agitada de 6-bromo-4-
 metilpiridin-3-ol (0,50 g, 1,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron carbonato potásico (0,55 g,
 3,95 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (0,25 mg, 1,99 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a
 20 30 °C y se interrumpió con agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La
 capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de
 25 la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna
 sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5~1 % en diclorometano para proporcionar 2-bromo-5-(2-
 fluoroetoxi)-4-metilpiridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 234,1, 236,1 [M + 1]⁺;
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,41-4,38 (m,
 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H).

30 **Etap 3: Síntesis de 1-(5-(2-fluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (32).** A una mezcla
 agitada de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (70 mg, 0,59 mmol) y carbonato de cesio (770 mg, 2,37 mmol) en
 35 dimetilsulfóxido (20 ml) se añadieron 2-bromo-5-(2-fluoroetoxi)-4-metilpiridina (173 mg, 0,59 mmol), dimetilglicina
 (36,7 mg, 0,36 mmol) y yoduro de cobre (I) (67,7 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas
 a 130 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se
 40 interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó
 con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró
 a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con
 35 metanol al 0,5~1 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(2-fluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-
 c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 272,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-
 40 *d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H),
 6,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,89 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* =
 3,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 33 (ilustrativo)**Síntesis de 1-(4-metoxi-5-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (33):**

45

Esquema 32

5 **Etapa 1: Síntesis de 1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (33-1).**

Una solución de 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-ol (100 mg, 0,35 mmol, 23-1) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se trató con hidruro sódico (15 mg, 0,38 mmol, dispersado al 60 % en p/p mediante aceite mineral) durante 10 min a 0 °C seguido de la adición de yodometano (54 mg, 0,38 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, entonces se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 304,1, 306,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H).

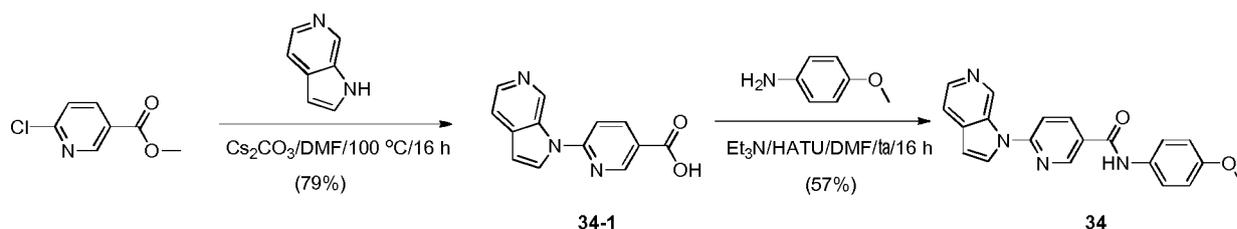
15 **Etapa 2: Síntesis de 1-(4-metoxi-5-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (33).** A una solución agitada de 1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (60 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron dibutil(prop-1-in-1-il)(propil)estannano (84 mg, 0,27 mmol) y bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (6 mg, 0,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(4-metoxi-5-(prop-1-inil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 264,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 34

Síntesis de N-(4-metoxifenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotinamida (34):

30

Esquema 33



35 **Etapa 1: Síntesis de ácido 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotínico (34-1).** A una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,0 g, 8,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadieron 6-cloronicotinato de metilo (1,7 g, 10,2 mmol) y carbonato de cesio (8,3 g, 25,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~3 % (ácido acético al 1 %, v/v) en diclorometano para proporcionar ácido 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotínico en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 240,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,80 (s a, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,00 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

45 **Etapa 2: Síntesis de N-(4-metoxifenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotinamida (34).** A una solución de ácido 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotínico (239 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadieron 4-metoxibenzamina (246 mg, 2 mmol), trietilamina (202 mg, 2 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 760 mg, 2 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, entonces se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-2 % en diclorometano para proporcionar N-(4-

50

metoxifenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 345,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,61-8,52 (m, 1H), 8,43 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 3H), 3,76 (s, 3H).

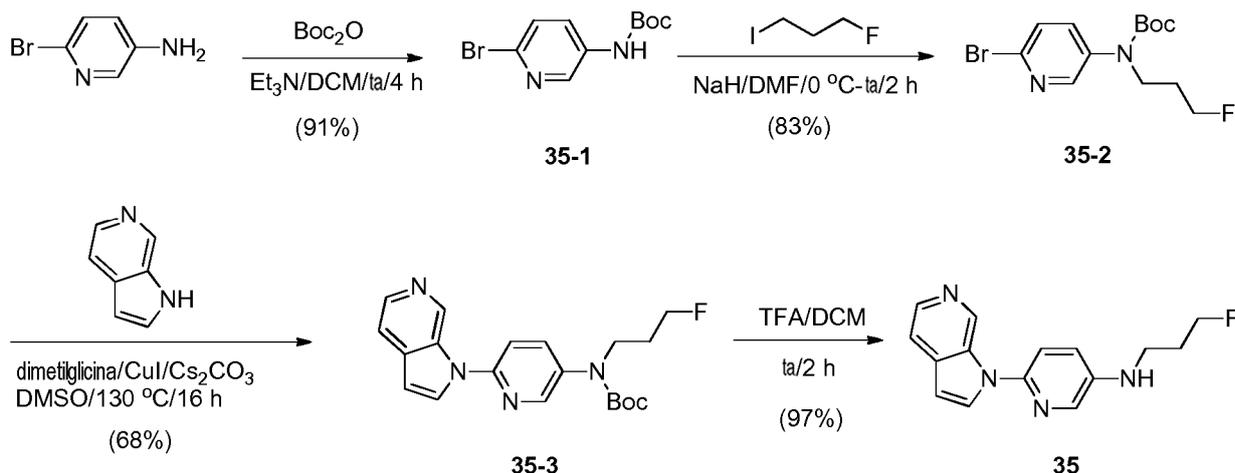
5

Ejemplo 35

Síntesis de N-(3-fluoropropil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (35):

10

Esquema 34



15

Etap 1: Síntesis de 6-bromopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (35-1). A una solución de 6-bromopiridin-3-amina (5,4 g, 28,9 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadieron trietilamina (4,4 g, 43,3 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,6 g, 34,7 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con agua (300 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 2-10 % en éter de petróleo para proporcionar (6-bromopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 273,1, 275,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

20

Etap 2: Síntesis de 6-bromopiridin-3-il(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (35-2).

25

A una solución de (6-bromopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 7,3 mmol) en dimetilformamida (50 ml) se añadió hidruro sódico (0,6 g, 14,7 mmol, dispersado al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió 1-fluoro-3-yodopropano (2,7 g, 14,7 mmol) a la solución resultante. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, entonces se interrumpió con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo para proporcionar 6-bromopiridin-3-il(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 333,2, 335,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 4,57 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

30

35

Etap 3: Síntesis de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (35-3).

40

A una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (125 mg, 1,1 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) se añadieron carbonato de cesio (919 mg, 2,8 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (235 mg, 0,7 mmol), dimetilglicina (29,1 mg, 0,3 mmol) y yoduro de cobre (I) (81 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 horas a 130 °C, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-1,5 % en diclorometano para proporcionar 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 371,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (s a, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d,

45

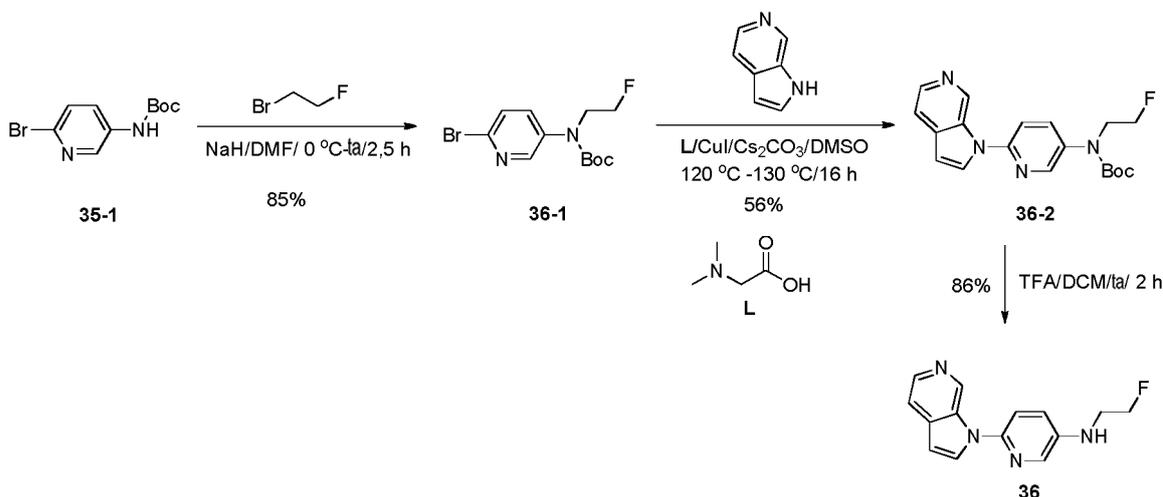
$J = 3,2$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,01 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,33-1,24 (m, 2H).

Etapa 4: Síntesis de N-(3-fluoropropil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (35). Una solución de (6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)(3-fluoropropil)carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se neutralizó con carbonato potásico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-1,5 % en diclorometano para proporcionar N-(3-fluoropropil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 271,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,45 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H).

Ejemplo 36

Síntesis de N-(2-fluoroetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (36):

Esquema 35



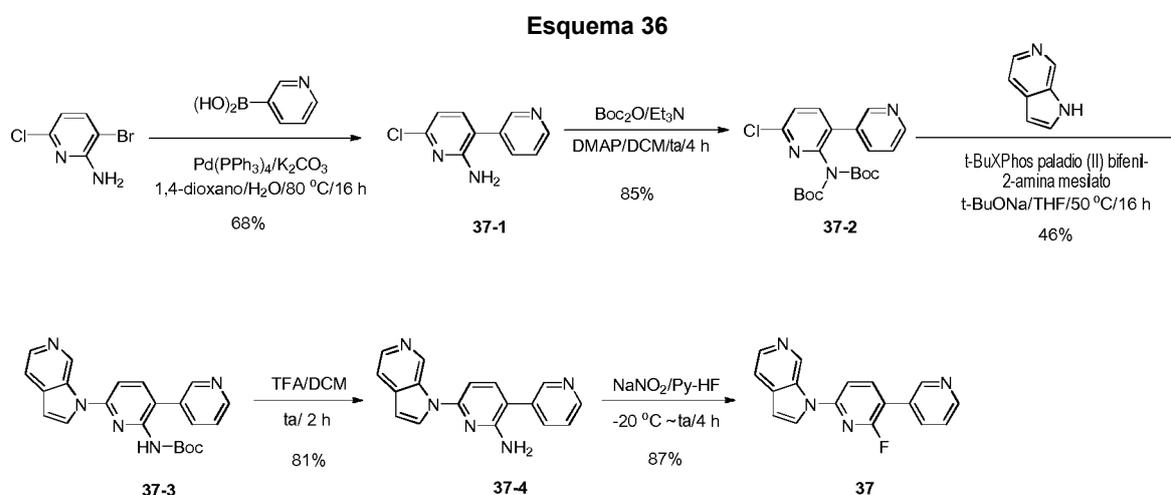
Etapa 1: Síntesis de 6-bromopiridin-3-il(2-fluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (36-1). Una solución de (6-bromopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,73 mmol, 35-1) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se trató con hidruro sódico (117 mg, 2,93 mmol, dispersado al 60 % en p/p mediante aceite mineral) a 0 °C durante 40 min, seguido de la adición de 1-bromo-2-fluoroetano (186 mg, 1,46 mmol). Después de 2 horas más a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-bromopiridin-3-il(2-fluoroetil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 319,0, 321,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 4,70 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il(2-fluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (36-2). A una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (129 mg, 1,09 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) se añadieron carbonato de cesio (951 mg, 2,92 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(2-fluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (233 mg, 0,73 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (30 mg, 0,29 mmol) y yoduro de cobre (I) (83 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 horas a 120 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (80 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para dar 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il(2-fluoroetil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 357,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (s a, 1H), 8,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,76 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,01 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

Etapla 3: Síntesis de N-(2-fluoroetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (36). Una solución de (6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)(2-fluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (50 ml). La solución resultante se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para dar N-(2-fluoroetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 257,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,56 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 4,8 Hz, 1H).

Ejemplo 37

Síntesis de 1-(2-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (37):



Etapla 1: Síntesis de 6-cloro-3,3'-bipiridin-2-amina (37-1). A una solución de 3-bromo-6-cloropiridin-2-amina (1 g, 4,82 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (4 ml) se añadieron ácido piridin-3-ilborónico (0,65 g, 5,30 mmol), carbonato potásico (1,33 g, 9,64 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,56 g, 0,48 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 6-cloro-3,3'-bipiridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 206,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 2,0 Hz, 4,4 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,28 (s a, 2H).

Etapla 2: Síntesis de 6-cloro-3,3'-bipiridin-2-amina protegida con N,N-di-Boc (37-2). A una solución de 6-cloro-3,3'-bipiridin-2-amina (0,68 g, 3,31 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,51 g, 6,95 mmol), trietilamina (0,67 g, 6,61 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (40 mg, 0,33 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-1 % en diclorometano para proporcionar 6-cloro-3,3'-bipiridin-2-amina protegida con N,N-di-Boc en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 406,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (dd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,20 (s, 9H).

Etapla 3: Síntesis de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3,3'-bipiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3). A una solución de N-*tert*-butiloxicarbonil-6-cloro-3,3'-bipiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,9 g, 2,22 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadieron 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,39 g, 3,33 mmol), 2-metilpropan-2-olato sódico (0,43 g, 4,43 mmol) y mesilato de 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil(2"-amino-1",1"-bifenil-2"-il)paladio (II) (0,18 g, 0,22 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3,3'-bipiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma

de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 388,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 4,8 Hz, 11,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,24 (s, 9H).

5

Etap 4: Síntesis de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3,3'-bipiridin-2-amina (37-4).

Una solución de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3,3'-bipiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,5 g, 1,29 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La filtración se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3,3'-bipiridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 288,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,27-8,26 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,33 (s a, 2H).

10

15

Etap 5: Síntesis de 1-(2-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (37). A una solución de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3,3'-bipiridin-2-amina (100 mg, 0,35 mmol) en hidrógenofluoruro-piridina (3 ml, 64-70 % en p/p) se añadió nitrito sódico (144 mg, 2,09 mmol) a -20 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar 1-(2-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 291,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,66 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,48-8,43 (m, 2H), 8,34 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H).

20

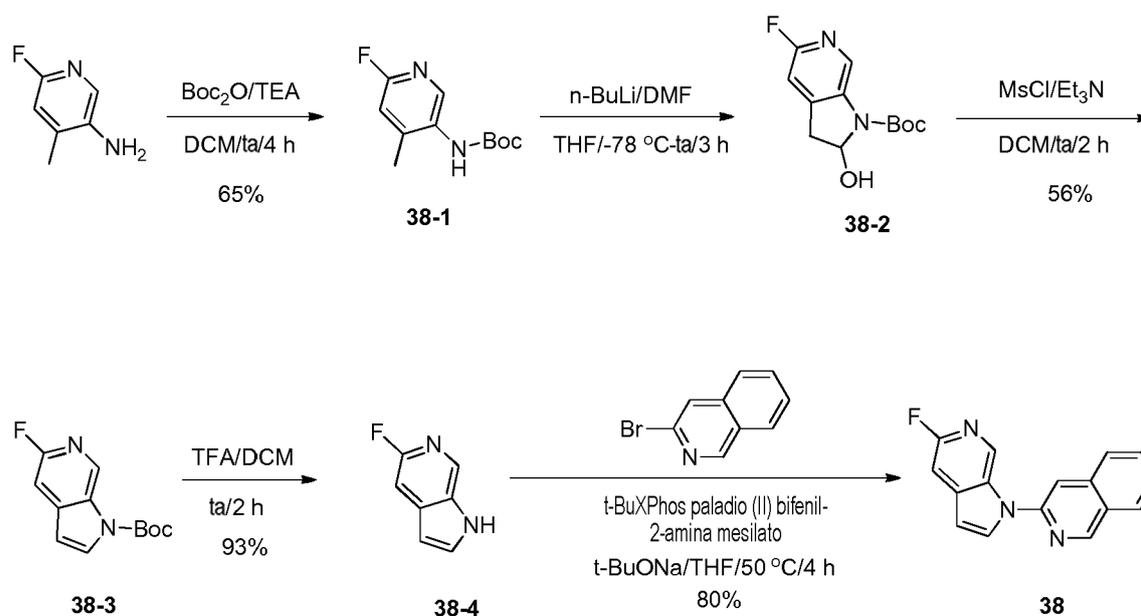
25

Ejemplo 38

Síntesis de 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (38):

Esquema 37

35



Etap 1: Síntesis de 6-fluoro-4-metilpiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (38-1). A una solución de 6-fluoro-4-metilpiridin-3-amina (5,0 g, 39,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadieron trietilamina (6,1 g, 59,5 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (10,4 g, 47,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, entonces se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo para proporcionar 6-fluoro-4-metilpiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 227,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz,

40

CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,16 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Etap 2: Síntesis de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (38-3).

Una solución de (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (3,7 g, 16,3 mmol) en tetrahydrofurano seco (50 ml) se trató con solución 2,5 M de *n*-butil litio (16,3 ml, 40,9 mmol) en hexano a -78°C durante 30 min, seguido de la adición de *N,N*-dimetilformamida (1,4 g, 19,6 mmol). Después de 3 horas más a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (25 ml) seguido de la adición de trietilamina (1,6 g, 16,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,8 g, 16,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 10-20 % en éter de petróleo para proporcionar 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 237,1 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 1,69 (s, 9H).

Etap 3: Síntesis de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (38-4).

Una solución de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 5,5 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La filtración se concentró a presión reducida para proporcionar 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 137,1 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,66 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H).

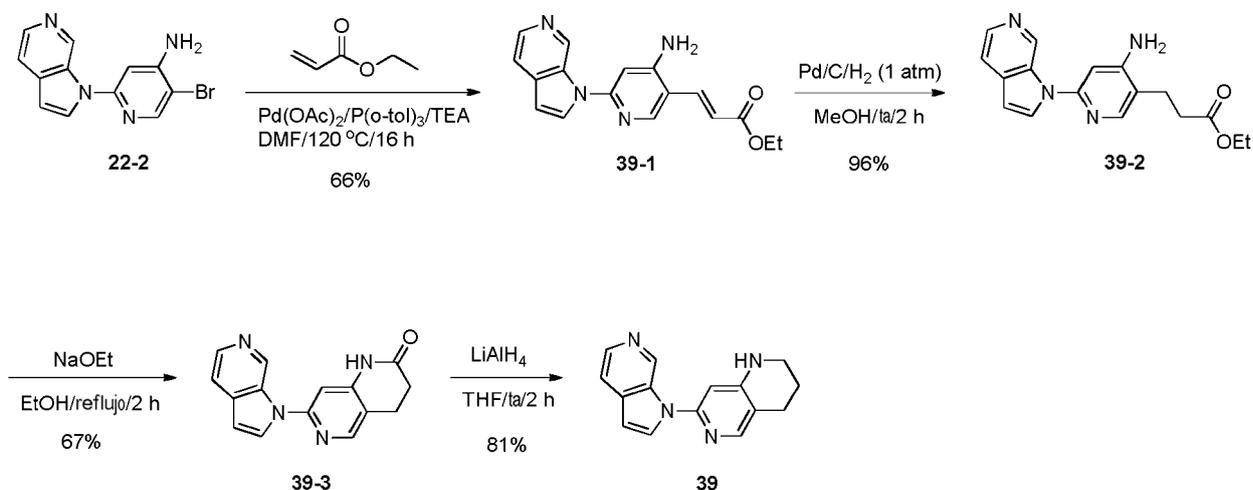
Etap 4: Síntesis de 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (38).

A una solución de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (50 mg, 0,37 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se añadieron 3-bromoisquinolina (115 mg, 0,55 mmol), 2-metilpropan-2-olato sódico (70,6 mg, 0,74 mmol) y mesilato de 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)(2''-amino-1'',1''-bifenil-2''-il)paladio (II) (29,2 mg, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se mantuvo durante 4 horas a 50°C . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 264,1 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 39

Síntesis de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naftiridina (39):

Esquema 38



Etap 1: Síntesis de 3-(4-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (39-1). A una solución de 5-bromo-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-4-amina (1 g, 3,46 mmol, 22-2) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se añadieron acrilato de etilo (1,38 g, 13,83 mmol), trietilamina (1,40 g, 13,83 mmol),

acetato de paladio (II) (0,078 g, 0,35 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,21 g, 0,69 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 horas a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~3 % en diclorometano para proporcionar 3-(4-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)piridin-3-il)acrilato de (E)-etilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, *m/z*): 309,2 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 7,94-7,83 (m, 2H), 6,97 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 6,90 (s a, 2H), 6,60 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,21 (c, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H).

Etap 2: Síntesis de 3-(4-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)piridin-3-il)propanoato de etilo (39-2). A una solución agitada de 3-(4-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)piridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (0,5 g, 1,62 mmol) en metanol (120 ml) se añadió paladio sobre carbón (50 mg, 10 % en p/p). La mezcla resultante se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida a sequedad para proporcionar 3-(4-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)piridin-3-il)propanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, *m/z*): 311,1 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,26 (s a, 2H), 4,08 (c, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H).

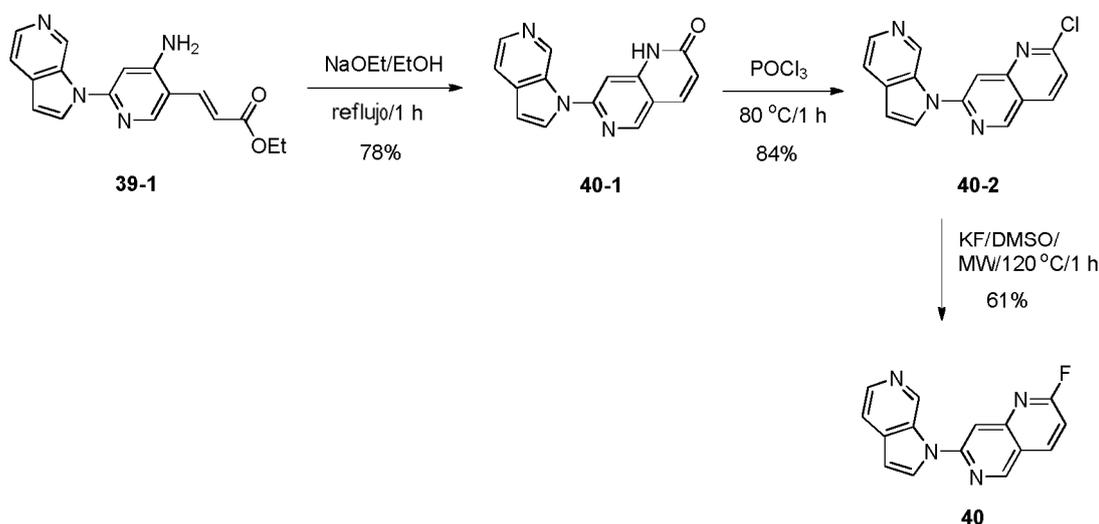
Etap 3: Síntesis de 7-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)-3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (39-3). Una solución de 3-(4-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)piridin-3-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,16 mmol) y etanolato sódico (54,8 mg, 0,81 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se neutralizó mediante la adición de ácido acético (0,2 ml) y se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~3 % en diclorometano para proporcionar 7-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)-3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, *m/z*): 265,0 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s a, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 2,96 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Etap 4: Síntesis de 7-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridina (39). Una solución de 7-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)-3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (28 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con hidruro de litio y aluminio (6 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de sulfato sódico decahidrato (322 mg, 0,1 mmol) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~3 % en diclorometano para proporcionar 7-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, *m/z*): 251,0 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,27 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 40

Síntesis de 2-fluoro-7-(1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)-1,6-naftiridina (40):

Esquema 39



Etapas 1: Síntesis de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (40-1).

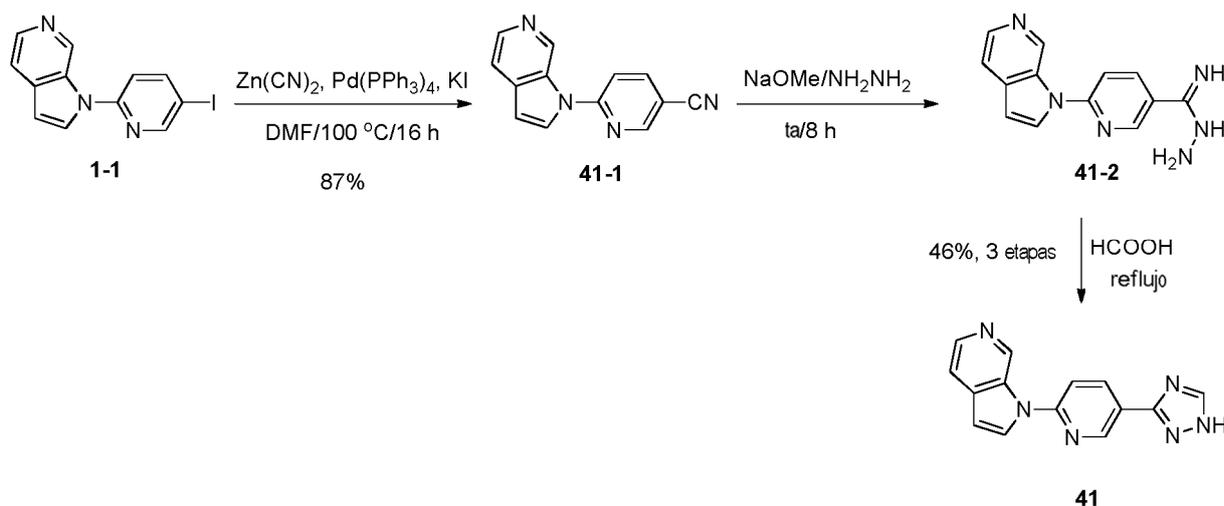
Una solución de 3-(4-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (150 mg, 0,49 mmol, **39-1**) en etanol (5 ml) se trató con etanolato sódico (166 mg, 2,43 mmol) durante 1 hora a 78 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante agua (2 ml) y se neutralizó con ácido acético (0,2 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~5 % en diclorometano para proporcionar 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 263,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,11 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).

Etapas 2: Síntesis de 2-cloro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridina (40-2).

Una solución de 7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,38 mmol) en óxido tricloro fosforoso (5 ml) se agitó durante 1 hora a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se recogió mediante diclorometano (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-cloro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 381,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,32-8,28 (m, 2H), 7,72-7,61 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

Etapas 3: Síntesis de 2-fluoro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridina (40).

Una mezcla de 2-cloro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridina (100 mg, 0,37 mmol) y fluoruro potásico (62 mg, 1,07 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) se irradió con microondas (100 W) durante 1 hora a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-fluoro-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridina en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 265,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,96 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,13 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,35-7,58 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H).

Ejemplo 41**Síntesis de 1-(5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (41):****Esquema 40**

Etapas 1: Síntesis de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotinonitrilo (41-1). A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1 g, 3,11 mmol, **1-1**) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadieron dicianocinc (0,73 g, 6,23 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,36 g, 0,31 mmol) y yoduro potásico (0,052 g, 0,311 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 x 80 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-30 % en éter de petróleo para proporcionar 6-

(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotinonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 221,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H).

5 **Etapas 2: Síntesis de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotinimidohidrazida (41-2).** Una solución de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotinonitrilo (600 mg, 2,72 mmol) en metanol (20 ml) se trató con metanolato sódico (736 mg, 13,63 mmol) durante 4 horas a temperatura ambiente, seguido de la adición de hidrazina (190, 5,95 mmol). Después de 4 horas más a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: (IEN, m/z): 253,2 [M + 1]⁺.

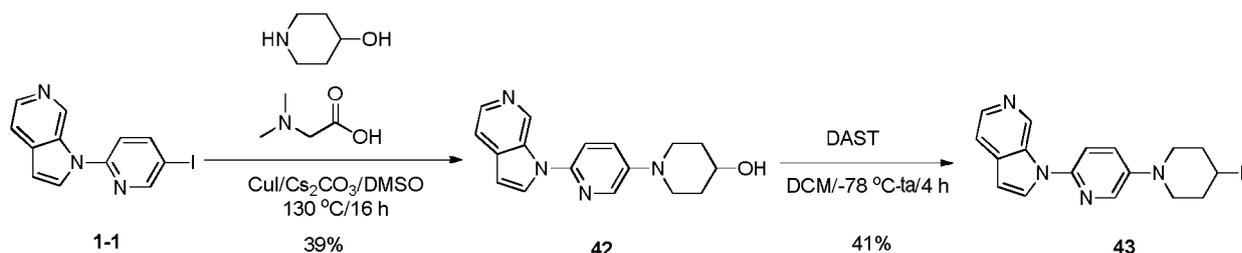
10 **Etapas 3: Síntesis de 1-(5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (41).** Una solución de la 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)nicotinimidohidrazida en bruto anterior en ácido fórmico (15 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 263,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H).

20 Ejemplos 42 y 43

Síntesis de 1-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-ol (42) y 1-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (43):

25

Esquema 41



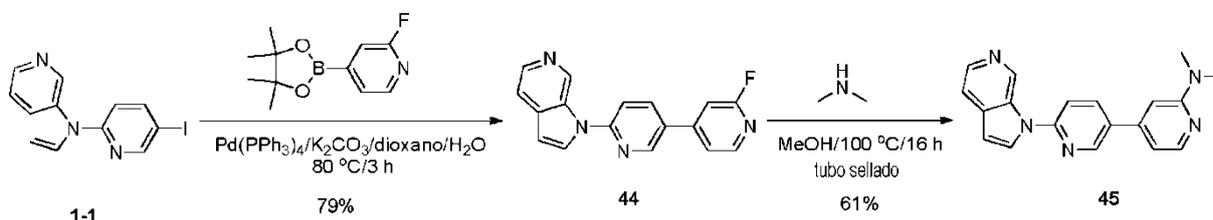
30 **Etapas 1: Síntesis de 1-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-ol (42).** A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,5 g, 1,56 mmol, 1-1) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadieron piperidin-4-ol (0,3 g, 3,11 mmol), carbonato de cesio (2,1 g, 6,23 mmol), yoduro de cobre (I) (0,18 g, 0,93 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (64,2 mg, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 130 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 60 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-ol en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 295,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,30-8,21 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,71-3,57 (m, 3H), 2,98-2,91 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H).

45 **Etapas 2: Síntesis de 1-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (43).** A una solución de 1-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-ol (100 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 548 mg, 3,40 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 297,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,31(d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,93-4,91 (m, 0,5H), 4,84-4,79 (m, 0,5H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,17-1,94 (m, 4H).

55 Ejemplos 44 y 45

Síntesis de 1-(6'-fluoro-3,4'-bipiridin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (44) y Síntesis de N,N-dimetil-6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-3,4'-bipiridin-2'-amina (45):

Esquema 42



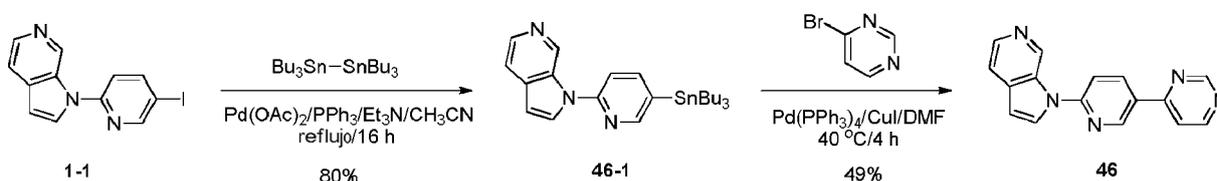
Etap 1: Síntesis de 1-(6'-fluoro-3,4'-bipiridin-6-yl)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (44). A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (100 mg, 0,31 mmol, 1-1) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se añadió 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (105 mg, 0,47 mmol), carbonato potásico (129 mg, 0,93 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,016 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~5 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(piridin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 291,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,4 Hz, 8,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 0,9 Hz, 5,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

Etap 2: Síntesis de N,N-dimetil-6-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-3,4'-bipiridin-2'-amina (45). A una solución de dimetilamina en metanol (5 ml, 33 % en p/p) se añadió 1-(6'-fluoro-3,4'-bipiridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (50 mg, 0,17 mmol). La solución resultante se mantuvo durante 16 horas a 100 °C en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3~3 % en diclorometano para proporcionar N,N-dimetil-6-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-3,4'-bipiridin-2'-amina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 316,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43-8,39 (m, 2H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 0,6 Hz, 5,1 Hz, 1H), 7,03-6,89 (m, 2H), 6,89 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 46

Síntesis de 1-(5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (46):

Esquema 43

**Etap 1: Síntesis de 1-(5-(tributilestannil)piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (46-1).**

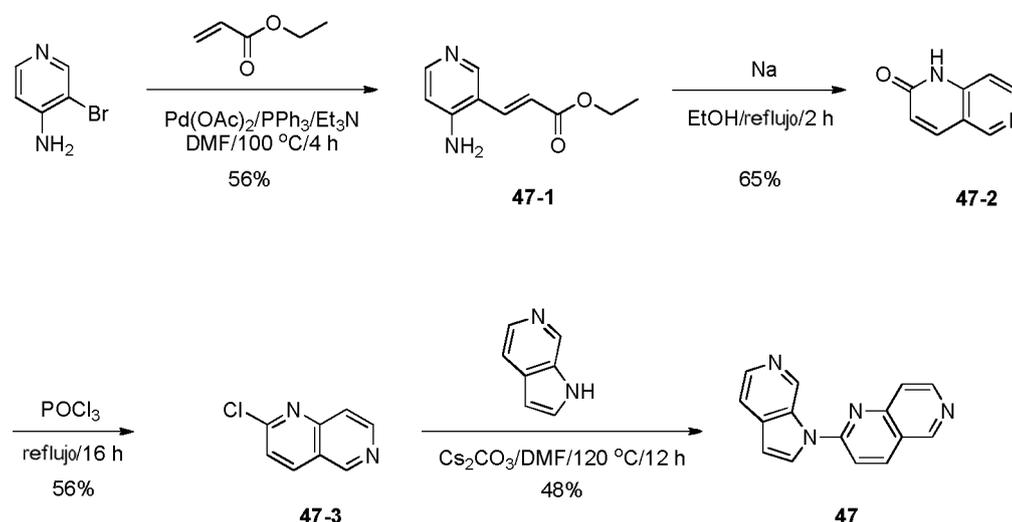
A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (1,51 g, 4,67 mmol, 1-1) en acetonitrilo (50 ml) se añadieron 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestannano (8,13 g, 14,01 mmol), trietilamina (0,37 g, 1,40 mmol), trietilfosfina (4,73 g, 46,71 mmol) y acetato de paladio (II) (0,11 g, 0,47 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(tributilestannil)piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 486,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,65-1,61 (m, 6H), 1,42-1,35 (m, 6H), 1,15-1,13 (m, 6H), 0,95-0,91 (m, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 1-(5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (46). A una solución de 1-(5-(tributylestannil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (120 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron 4-bromopirimidina (59 mg, 0,37 mmol), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,026 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 40 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 274,0 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,2$ Hz, 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H).

15 Ejemplo 47

Síntesis de 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridina (47):

Esquema 44



Etapa 1: Síntesis de 3-(4-aminopiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (47-1). A una solución de 3-bromopiridin-4-amina (5 g, 28,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadieron acrilato de etilo (4,4 g, 43,3 mmol), trifenilfosfina (1,7 g, 6,4 mmol), acetato de paladio (II) (0,65 g, 2,9 mmol) y trietilamina (2,9 g, 28,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 3-(4-aminopiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 193,0 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,10 (s a, 2H), 4,25 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 1,6-naftiridin-2(1H)-ona (47-2). Se disolvió sodio (0,96 g, 41,6 mmol) en etanol anhidro (60 ml) a 0 °C seguido de la adición de 3-(4-aminopiridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (2,1 g, 10,4 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido acético (2,5 g, 41,6 mmol). La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 1,6-naftiridin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 147,0 $[M + 1]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,18 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

Etapa 3: Síntesis de 2-cloro-1,6-naftiridina (47-3). Una solución de 1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2 g, 13,68 mmol) en tricloruro de fosforilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se recogió mediante diclorometano (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se secó con

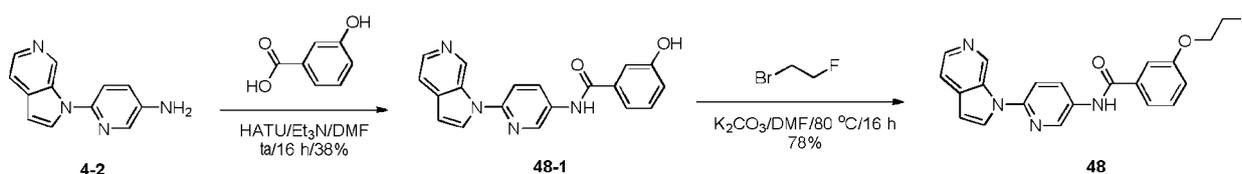
sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-cloro-1,6-naftiridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 165,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H).

Etap 4: Síntesis de 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridina (47). A una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (48 mg, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron 2-cloro-1,6-naftiridina (60 mg, 0,37 mmol) y carbonato de cesio (119 mg, 0,37 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-1,6-naftiridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 247,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s a, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,78-8,74 (m, 2H), 8,58 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

Ejemplo 48

Síntesis de N-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-3-(2-fluoroetoxi)benzamida (48):

Esquema 45



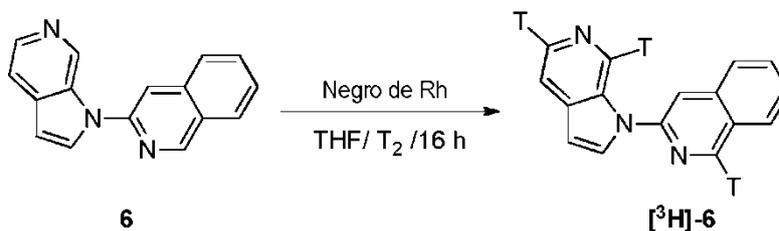
Etap 1: Síntesis de N-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-3-hidroxibenzamida (48-1). A una solución de 6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-amina (100 mg, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió ácido 4-metoxibenzoico (98 mg, 0,71 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (271 mg, 0,71 mmol) y trietilamina (144 mg, 1,43 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3~2 % en diclorometano para proporcionar N-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-3-hidroxibenzamida en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 331,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,83 (s a, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 2,7 Hz, 9,0 Hz, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 2,7 Hz, 9,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

Etap 2: Síntesis de N-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-3-(2-fluoroetoxi)benzamida (48). A una solución de N-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-3-hidroxibenzamida (40 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron 1-bromo-2-fluoroetano (23 mg, 0,18 mmol) y carbonato potásico (50 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar N-(6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-3-(2-fluoroetoxi)benzamida en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 377,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,68 (s a, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 2,7 Hz, 8,7 Hz, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72-7,48 (m, 4H), 7,24 (dd, *J* = 2,4 Hz, 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H).

Ejemplo 49

Síntesis radioquímica de [³H]-6

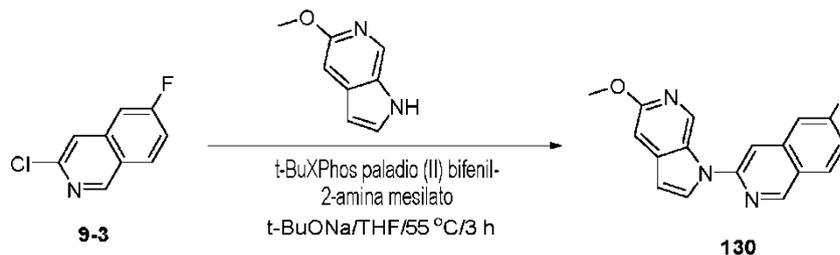
Esquema 46



- 5 **Síntesis radioquímica de $[^3\text{H}]\text{-6}$:** A un recipiente de titulación se añadieron 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (2,8 mg, 11,4 μmol) y negro de rodio (2,4 mg, 23,3 μmol), seguido de THF (0,3 ml). El recipiente se enganchó al colector de titulación y se sometió a dos ciclos de congelación-descongelación (nitrógeno líquido). Mientras la reacción estaba congelada, se añadió gas tritio (1,02 Ci). La suspensión negra se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La reacción se congeló con nitrógeno líquido y se retiró el gas tritio en exceso, entonces el recipiente se retiró del puerto de reacción. Cuando la suspensión se hubo calentado hasta TA, se filtró a través de un tapón pequeño de Celite usando EtOH. El filtrado se concentró para dar una película delgada que se recogió en EtOH, se concentró, se recogió en 10 ml de EtOH y se contó, dando como resultado un total de 494,7 mCi. Análisis mediante RP-HPLC (Gemini C18, 4,6 x 150 mm, 254 nm, (55:45) 0,05 M pH 9,5 TEAA:CH₃CN, 1 ml/min). Una porción del lote se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini C18, 10 x 250 mm, 254 nm, (60:40) 0,05 M pH 9,5 TEAA:CH₃CN, 5 ml/min, para dar un lote de 135,18 mCi de $[^3\text{H}]\text{-6}$ en 99,4 ml de EtOH. La actividad específica se determinó que era 37,8 Ci/mmol.

Ejemplo 50

- 20 **Síntesis de 6-fluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (L-005587122-000U):**



- 25 **Síntesis de 6-fluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina.** A una solución agitada de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (163 mg, 1,10 mmol) y 3-cloro-6-fluoroisoquinolina **9-3** (200 mg, 1,10 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) se añadió 2-metilpropan-2-olato sódico (212 mg, 2,20 mmol) y t-BuXPhos paladio (II) bifeníl-2-amina mesilato (351 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 55 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~5 % en diclorometano para proporcionar 6-fluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro (270 mg, 83 %): EM (IEN, m/z): 293,9 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,34-8,30 (dd, *J* = 9,2 Hz, 6,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 2,0 Hz, 10,0 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

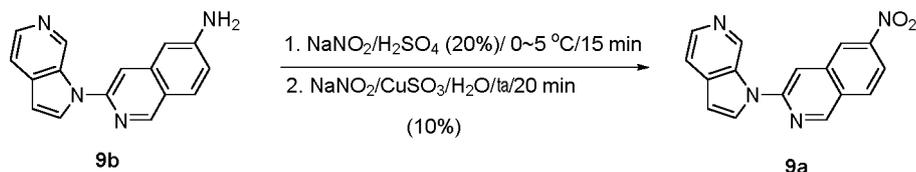
Síntesis radioquímica de $[^{18}\text{F}]\text{-Ligandos}$

Métodos generales

- 40 $[^{18}\text{F}]\text{Fluoruro}$ se transportó al laboratorio de radioquímica sobre una resina de intercambio aniónico y se eluyó antes del uso. A menos que se indique específicamente, la resina de intercambio aniónico que contenía $[^{18}\text{F}]\text{fluoruro}$ se eluyó con Kryptofix222 (7 mg, 19 μmol) y K₂CO₃ (2,1 mg, 15 μmol) en acetonitrilo/agua (80/20, 0,7 ml) y se transfirió a un vial en forma de V de 1 ml ventilado en una cavidad de microondas. El fluoruro se secó bajo flujo de argón y calentamiento con microondas (35 W/90 °C). Se añadieron alcuotas adicionales de acetonitrilo (3 x 0,5 ml) para el secado azeotrópico a 35 W/90 °C.

Procedimiento sintético para precursores de $[^{18}\text{F}]\text{-Ligandos}$:

1. Síntesis de 6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (9a)



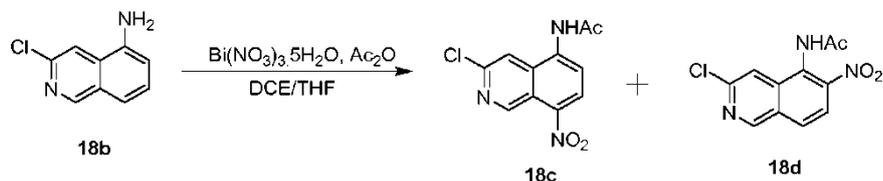
5 Síntesis de 6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (9a).

Etapa 1: Una solución de sulfato cúprico (1 g, 6,29 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una solución agitada de sulfito sódico (1 g, 7,94 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se realizó una filtración y la torta de filtro se lavó con agua (3 x 10 ml) para proporcionar sulfito cúprico húmedo en forma de un sólido de color pardo, que se disolvió en solución acuosa saturada de nitrito sódico (50 ml) a temperatura ambiente.

Etapa 2: 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina (300 mg, 1,15 mmol) se disolvió en solución acuosa al 20 % (en p/p) de ácido sulfúrico (5 ml) seguido de la adición de nitrito sódico (95 mg, 1,38 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min, la solución resultante se añadió a la solución anterior durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se interrumpió con solución acuosa al 25 % (en p/p) de amoníaco (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5-1 % en diclorometano para proporcionar 6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo (31,6 mg, 10 %): EM (IEN, m/z): 291,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,81-9,77 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 6,88 (t, J = 9,0 Hz, 1H).

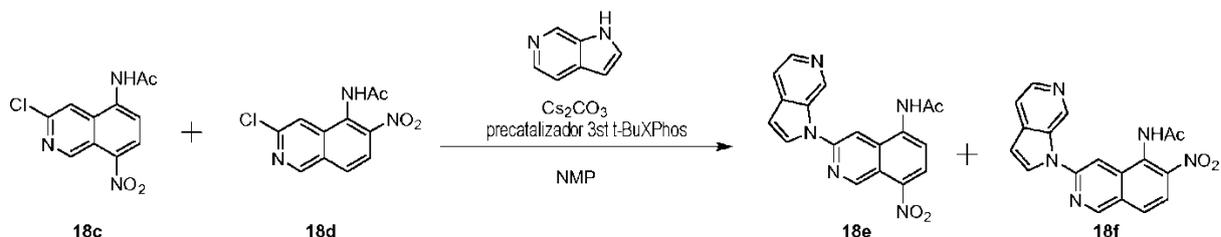
2. Síntesis de (6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-il)carbamato de diterc-butilo (18a):

Etapa 1: Síntesis de N-(3-cloro-6-nitroisoquinolin-5-il)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2000 ml, se puso una solución de 3-cloroisoquinolin-5-amina (33 g, 184,75 mmol, 1,00 equiv.) en DCE/THF (550/183 ml), anhídrido acético (150,77 g, 1,48 mol, 8,00 equiv.), Bi(NO₃)₃·5H₂O (79,6 g, 184,69 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1). Esto dio como resultado una mezcla de 19 g (38 %) de N-(3-cloro-8-nitroisoquinolin-5-il)acetamida y N-(3-cloro-6-nitroisoquinolin-5-il)acetamida en forma de un sólido de color amarillo.

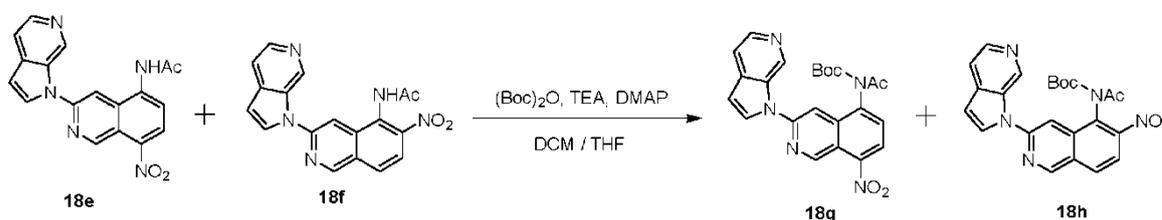
Etapa 2: Síntesis de N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)acetamida; N-(8-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 1000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N-(3-cloro-8-nitroisoquinolin-5-il)acetamida y N-(3-cloro-6-nitroisoquinolin-5-il)acetamida (mezcla de 19 g, 35,76 mmol, 1,00 equiv.) en NMP (480 ml), precatalizador 3st t-BuXPhos (5,7 g, 7,18 mmol, 0,10 equiv.), Cs₂CO₃ (70 g, 215,52 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 °C en un baño de aceite. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 3000 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2 x 500 ml de agua. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado una

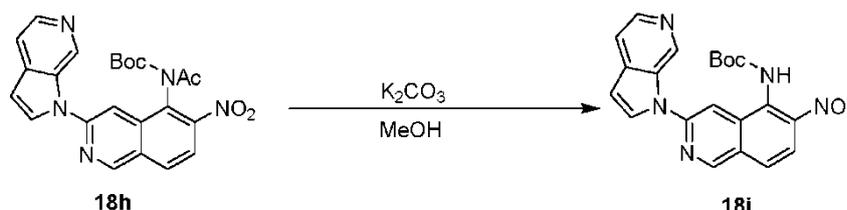
mezcla de 20 g (81 %) de N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)acetamida; N-(8-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)acetamida en forma de un aceite de color rojo.

Etapa 3: Síntesis de N-acetil-N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il] isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo



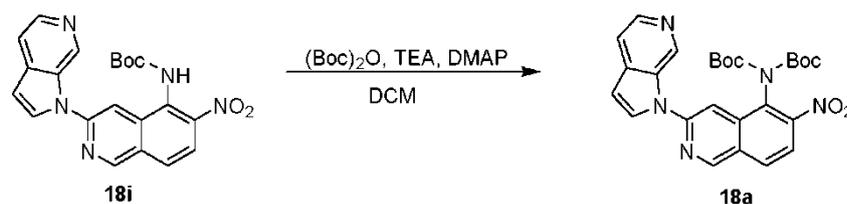
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1000 ml, se puso una solución de N-(8-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)acetamida/N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)acetamida (20 g, 57,58 mmol, 1,00 equiv.) en DCM/THF (500/50 ml), (Boc)₂O (18,8 g, 86,14 mmol, 1,50 equiv.), TEA (17,46 g, 172,55 mmol, 3,00 equiv.), DMPA (1,4 g, 11,48 mmol, 0,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1). Esto dio como resultado 6,8 g (26 %) de N-acetil-N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: Síntesis de N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo



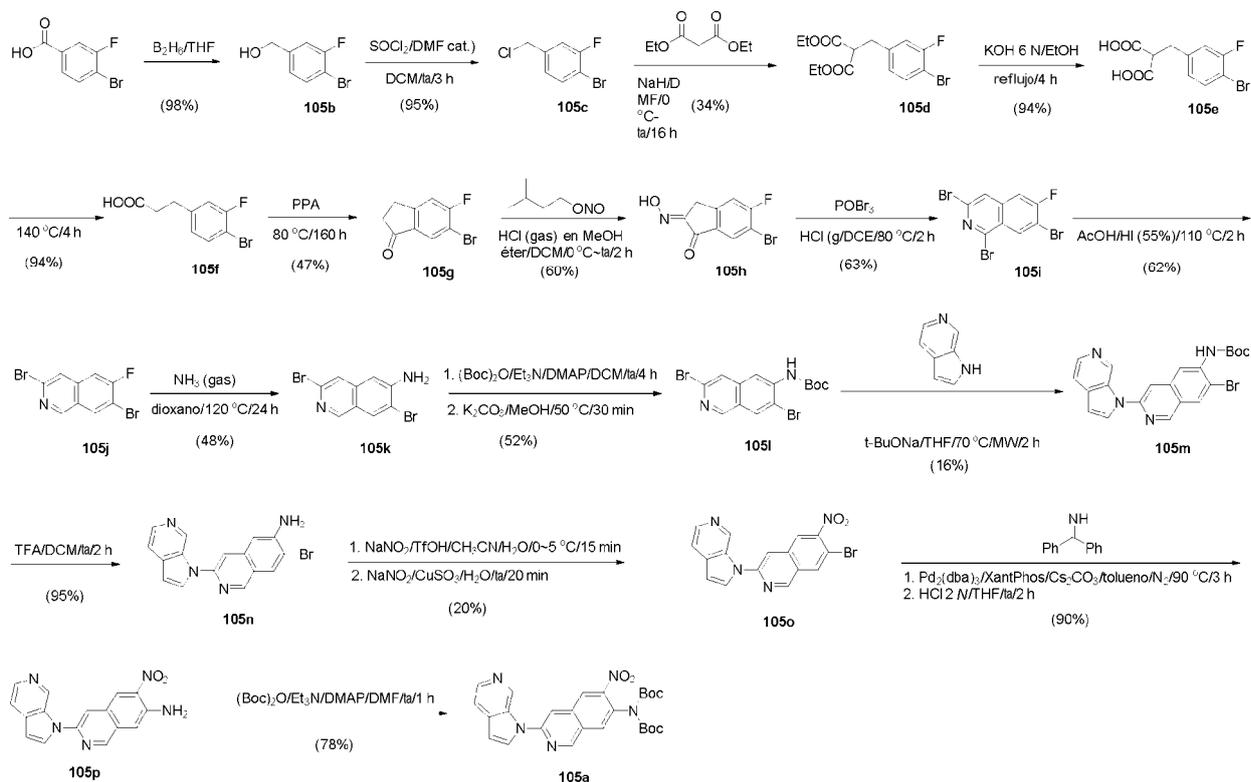
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 250 ml, se puso una solución de N-acetil-N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo (6,8 g, 15,20 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (100 ml), carbonato potásico (20,9 g, 151,45 mmol, 10,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1). Esto dio como resultado 4,8 g (78 %) de N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 5: Síntesis de N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo (18a)



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 100 ml, se puso N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo (4,8 g, 11,84 mmol, 1,00 equiv.), (Boc)₂O (3,86 g, 17,69 mmol, 1,50 equiv.), TEA (3,59 g, 35,48 mmol, 3,00 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (290 mg, 2,37 mmol, 0,20 equiv.), diclorometano (100 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1). Esto dio como resultado 3,52 g (59 %) de N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, m/z): 505 [M+1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,39 (18H, s), 6,85 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,43 (1H, d), 9,43 (1H, s), 9,750 (1H, d).

3. Síntesis de N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (105a):



Etap 1: síntesis de (4-bromo-3-fluorofenil)metanol. A una solución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (25 g, 114 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió solución 1 M de borano en tetrahidrofurano (228 ml, 228 mmol) durante 1 hora a $0^\circ C$. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante metanol (200 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (4-bromo-3-fluorofenil)metanol en forma de un sólido incoloro (23 g, 98 %): RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,38 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H).

Etap 2: síntesis de 1-bromo-4-(clorometil)-2-fluorobenceno. A una solución de (4-bromo-3-fluorofenil)metanol (46 g, 0,23 mol) en diclorometano (500 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (107 g, 0,89 mol) a $0^\circ C$ seguido de la adición de *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-bromo-4-(clorometil)-2-fluorobenceno en forma de un aceite de color amarillo (47,5 g, 95 %): RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 4,75 (s, 2H).

Etap 3: síntesis de 2-(4-bromo-3-fluorobencil)malonato de dietilo. Una solución de malonato de dietilo (59,8 g, 0,37 mol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se trató con hidruro sódico (14,9 g, 0,37 mol) (60 % en p/p, dispersado en aceite mineral) a temperatura ambiente durante 30 min seguido de la adición de 1-bromo-4-(clorometil)-2-fluorobenceno (41,5 g, 0,19 mol) durante 30 min a $0^\circ C$. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y entonces se interrumpió mediante cloruro de amonio acuoso saturado (1500 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 x 500 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 1~2 % en éter de petróleo para proporcionar 2-(4-bromo-3-fluorobencil)malonato de dietilo en forma de un aceite incoloro (36 g, 34 %): EM (IEN, m/z): 346,9, 348,9 [$M + 1$] $^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 4H), 3,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,15-1,08 (m, 6H).

Etap 4: síntesis de ácido 2-(4-bromo-3-fluorobencil)malónico. Una solución de 2-(4-bromo-3-fluorobencil)malonato de dietilo (34 g, 58,8 mmol) en etanol (100 ml) se trató con solución acuosa 6 N de hidróxido potásico (50 ml, 300 mmol) a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (200 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (12 N) a pH=1. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar ácido 2-(4-bromo-3-fluorobencil)malónico en forma de un sólido de color blanco (16 g, 94 %):

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 12,89 (s a, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 3,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

5 **Etapla 5: síntesis de ácido 3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoico.** Una suspensión de ácido 2-(4-bromo-3-fluorobencil)malónico (16 g, 55 mmol) en xileno (150 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el xileno se retiró por evaporación a presión reducida para proporcionar ácido 3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoico en forma de un sólido incoloro (13 g, 94 %): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 12,21 (s a, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H).

10 **Etapla 6: síntesis de 6-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.** Una mezcla de ácido 3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoico (60 g, 0,24 mol) y ácido polifosfórico (300 ml) se mantuvo a 80 °C durante 160 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (1200 g) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo para proporcionar 6-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en forma de un sólido de color amarillo claro (26 g, 47 %): EM (IEN, *m/z*): 229,0, 231,0 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 7,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,08 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,68 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H).

20 **Etapla 7: síntesis de (E)-6-bromo-5-fluoro-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.** A una solución de 6-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (22 g, 96 mmol) en éter dietílico (150 ml) y diclorometano (50 ml) se añadieron metanol (25 ml, saturado con HCl a temperatura ambiente) y nitrito de isopentilo (16,9 g, 144 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se realizó una filtración y la torta de filtro se lavó con éter dietílico frío (2 x 50 ml) para proporcionar (E)-6-bromo-5-fluoro-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en forma de un sólido de color amarillo claro (15 g, 60 %): EM (IEN, *m/z*): 258,0, 260,0 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 12,78 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H).

30 **Etapla 8: síntesis de 1,3,7-tribromo-6-fluoroisoquinolina (8).** A una solución de (E)-6-bromo-5-fluoro-2-(hidroxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (13,5 g, 52,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml, saturado con HCl seco) se añadió tribromuro de fosforilo (30,0 g, 105 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se vertió en agua helada (500 g) cuidadosamente. Se realizó una filtración y la torta del filtro se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó en un horno de vacío para proporcionar 1,3,7-tribromo-6-fluoroisoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro (14 g, 63 %): EM (IEN, *m/z*): 384,0, 386,0 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 8,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

35 **Etapla 9: síntesis de 3,7-dibromo-6-fluoroisoquinolina.** A una solución agitada de 1,3,7-tribromo-6-fluoroisoquinolina (13,5 g, 35,2 mmol) en ácido acético (100 ml) se añadieron solución acuosa al 55 % de HI (50 ml) y fósforo rojo (2,7 g, 88,1 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con acetato de etilo (300 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 1-6 % en éter de petróleo para proporcionar 3,7-dibromo-6-fluoroisoquinolina en forma de un sólido de color blanquecino (7 g, 62 %): EM (IEN, *m/z*): 306,0 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,15 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

40 **Etapla 10: síntesis de 3,7-dibromoisoquinolin-6-amina (10).** A una solución de 3,7-dibromo-6-fluoroisoquinolina (5,0 g, 16,4 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se burbujeó con gas amoníaco seco hasta que la solución resultante se hubo saturado a 0 °C. La solución resultante se colocó en un autoclave de alta presión y se agitó a 120 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 1-8 % en éter de petróleo para proporcionar 3,7-dibromoisoquinolin-6-amina en forma de un sólido de color amarillo claro (2,5 g, 48 %): EM (IEN, *m/z*): 302,7 [*M* + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,34 (s a, 2H).

45 **Etapla 11: síntesis de (3,7-dibromoisoquinolin-6-il)carbamato de *terc*-butilo (11).** A una solución de 3,7-dibromoisoquinolin-6-amina (2,50 g, 8,28 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron trietilamina (2,51 g, 24,84 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,42 g, 24,84 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (51 mg, 0,41 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 horas más, la solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (50 ml) seguido de la adición de carbonato potásico (2,5 g, 18,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se realizó una filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 1~5 % en éter de petróleo para proporcionar (3,7-dibromoisoquinolin-6-il)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (1,8 g, 52 %): EM

(IEN, m/z): 402,8 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 12: síntesis de (7-bromo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (12).

A una solución agitada de (3,7-dibromoisoquinolin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,98 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,71 g, 5,97 mmol), t-BuXPhos paladio (II) bifenil-2-amina mesilato (0,71 g, 0,89 mmol) y 2-metilpropan-2-olato sódico (1,15 g, 11,94 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se irradió con microondas a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar (7-bromo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,2 g, 16 %): EM (IEN, m/z): 439,0, 441,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,72 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 2H), 8,29-8,28 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 13: síntesis de 7-bromo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina. Una solución de (7-bromo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (0,47 g, 1,07 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,14 g, 10 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico (0,84 g, 10 mmol).

La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 7-bromo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina en forma de un sólido de color amarillo claro (0,35 g, 95 %): EM (IEN, m/z): 339,0, 341,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,65 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31-8,17 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H).

Etapa 14: síntesis de 7-bromo-6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina.

Etapa 1: Una solución de sulfato cúprico (1 g, 6,29 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una solución agitada de sulfito sódico (1 g, 7,94 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se realizó una filtración y la torta de filtro se lavó con agua (3 x 10 ml) para proporcionar sulfito cúprico húmedo en forma de un sólido de color pardo, que se disolvió en solución acuosa saturada de nitrito sódico (50 ml) a temperatura ambiente.

Etapa 2: A una suspensión de 7-bromo-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-6-amina (0,3 g, 0,88 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (20 ml) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,65, 4,4 mmol) seguido de la adición de nitrito sódico (61 mg, 0,88 mmol) a 0 °C. Después de 15 minutos, la solución resultante se añadió a la solución anterior durante 10 minutos. Después de 10 minutos más, se añadió solución acuosa al 25 % de amoníaco (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1 % en diclorometano para proporcionar 7-bromo-6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro (70 mg, 20 %): EM (IEN, m/z): 368,8, 370,8 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,75 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

Etapa 15: síntesis de 6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-amina.

A una suspensión de 7-bromo-6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (50 mg, 0,14 mmol) en tolueno (15 ml) se añadieron difenilmetanimina (73,6 mg, 0,41 mmol), carbonato de cesio (88 mg, 0,27 mmol), XantPhos (15,7 mg, 0,027 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (14 mg, 0,014 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se recogió con tetrahidrofurano (20 ml) seguido de la adición de solución acuosa 2 *N* de clorhidrato (3,0 ml). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se interrumpió con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-amina en forma de sólido de color púrpura (35 mg, 90 %): EM (IEN, m/z): 305,9 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,52 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,27-8,199 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

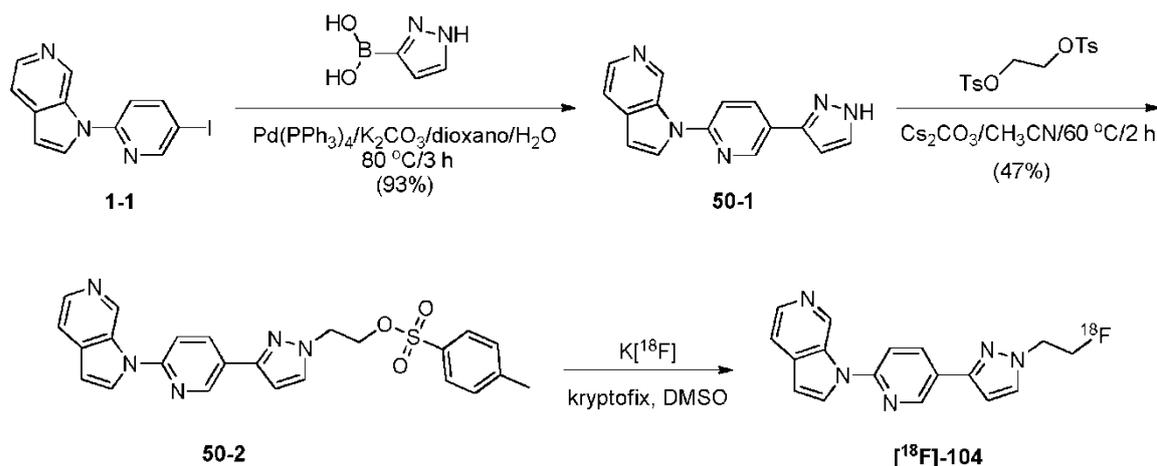
Etapa 16: síntesis de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]-*N*-(6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (105a). A una solución de 6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-amina (35 mg, 0,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadieron trietilamina (35 mg, 0,34 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (75 mg, 0,34 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (5 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC prep, eluyendo con

metanol al 4 % en diclorometano para proporcionar N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(6-nitro-3-{1H-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il}isoquinolin-7-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, 78 %): EM (IEN, m/z): 506,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,74 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 1,36 (s, 18H).

5

Ejemplo 51**Síntesis de [¹⁸F]1-(5-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina ([¹⁸F]-104):**

10

Esquema 47

15

Etapas 1: Síntesis de 1-(5-(1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina (50-1).

20

25

A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,31 mmol, 1-1) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se añadieron ácido 1H-pirazol-3-ilborónico (53 mg, 0,47 mmol), carbonato potásico (129 mg, 0,93 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,016 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~5 % en diclorometano para proporcionar 1-(5-(1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 262,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 13,09 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 1,6 Hz, 6,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H).

30

35

Etapas 2: Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(6-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etilo (50-2). A una solución de 1-(5-(1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina (0,20 g, 0,77 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadieron carbonato de cesio (0,50 g, 1,53 mmol) y bis(4-metilbencenosulfonato) de etano-1,2-diilo (0,42 g, 1,15 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a 60 °C, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,5~1,5 % en diclorometano para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(6-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etilo en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN, m/z): 460,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 2,4 Hz, 6,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,45 (s a, 4H), 2,23 (s, 3H).

40

45

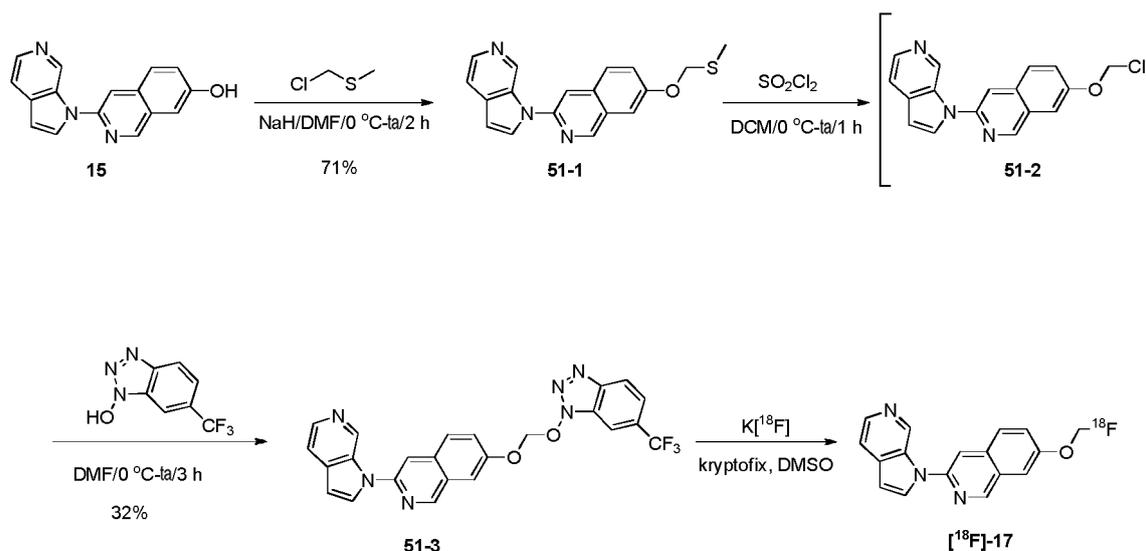
Etapas 3: Síntesis radioquímica de [¹⁸F] 1-(5-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina([¹⁸F]-104): Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(6-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etilo (1 mg) en DMSO o DMF (0,25 ml) se añadió al vial de microondas que contenía el [¹⁸F]fluoruro seco, la línea de ventilación se retiró, y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C (75 W) durante 10 min. Después de enfriar a < 50 °C, la reacción se diluyó con H₂O (0,6 ml), se mezcló y se inyectó en la columna semi-preparativa de HPLC. El producto se purificó usando Zorbax Eclipse XDB-C-18, 5 µm, 9,4 x 250 mm (Agilent), a un caudal de 5 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / NaH₂PO₄ ac. (10 mM) del 30 al 70 % en 15 min. La fracción radioactiva de interés se recogió, se evaporó bajo presión negativa, se diluyó con solución salina al 0,9 % (3 ml) y se transfirió a un recipiente estéril. El producto final se sometió a prueba para determinar la pureza química y radioquímica por medio de un sistema de HPLC analítica (Waters) usando una columna de 4,6 x 150 mm de 5 µm Gemini (Phenomenex) a un caudal de 1 ml/min. La fase móvil fue una mezcla que

consistía en 50 % de acetonitrilo y 50 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua. La concentración de $[^{18}\text{F}]\text{-104}$ se determinó por medio de un detector de ultravioleta (254 nm). La confirmación de la identidad del producto se determinó mediante inyección conjunta de una muestra de compuesto 104, y la pureza radioquímica se determinó usando un detector de yoduro sódico (Bioscan). El tiempo de retención para el compuesto $[^{18}\text{F}]\text{-104}$ fue de 4,2 min, las purezas químicas y radioquímicas fueron del 100 %.

Ejemplo 52

Síntesis radioquímica de $[^{18}\text{F}]\text{ 7-(fluorometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina ([^{18}\text{F}]\text{-17):}$

Esquema 48



Etap 1: Síntesis de 7-(metiltiometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (51-1). Una solución de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-ol (0,4 g, 1,53 mmol, 15) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se trató con hidruro sódico (80 mg, 2 mmol, 60 % en p/p dispersado en aceite mineral) a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de (clorometil)(metil)sulfano (289 mg, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~2 % en diclorometano para proporcionar 7-(metiltiometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (IEN, m/z): 322,1 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,9$ Hz, 5,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,4$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,25 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).

Etap 2: Síntesis de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)metoxi)isoquinolina (51-3). A una solución de 7-(metiltiometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (0,15 g, 0,46 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió dicloruro de sulfurilo (0,18 g, 1,31 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(clorometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en bruto. Una solución de la 7-(clorometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina en bruto anterior en diclorometano (10 ml) se añadió a una solución de 6-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,3 g, 1,48 mmol) e hidruro sódico (59 mg, 1,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0 °C. Después de 3 horas más a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1~3 % en diclorometano para proporcionar 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)metoxi)isoquinolina en forma de un sólido incoloro: EM (IEN, m/z): 477,1 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 3H), 8,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,4$ Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H).

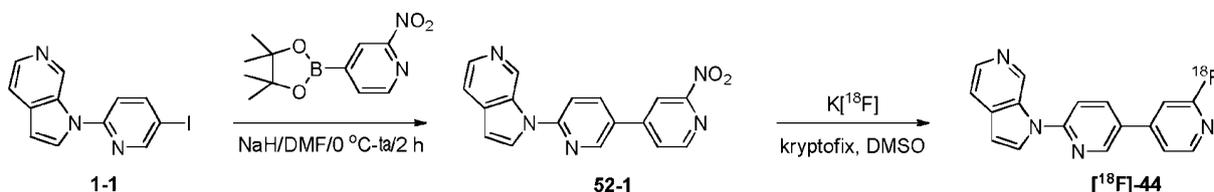
Etap 3: Síntesis radioquímica $[^{18}\text{F}]\text{ 7-(fluorometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina ([^{18}\text{F}]\text{-17).$ Una solución de 3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7-((6-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-

iloxi)metoxi)isoquinolina (0,6 mg, **51-3**) en DMSO (0,25 ml) y acetonitrilo (0,15 ml) se añadió al vial de microondas que contenía el [^{18}F]fluoruro seco, la línea de ventilación se retiró, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 min, entonces a 110 °C durante 5 min y 120 °C durante 5 min (50 W). Después de enfriar a < 50 °C, la reacción se diluyó con H₂O (0,6 ml), se mezcló y se inyectó en la columna semi-preparativa de HPLC. El producto se purificó usando Zorbax Eclipse XDB-C-18, 5 μm , 9,4 x 250 mm (Agilent), a un caudal de 5 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / NaH₂PO₄ ac. (10 mM) del 30 al 70 % en 15 min. La fracción radioactiva de interés se recogió, se evaporó bajo presión negativa, se diluyó con solución salina al 0,9 % (3 ml) y se transfirió a un recipiente estéril. El producto final se sometió a prueba para determinar la pureza química y radioquímica por medio de un sistema de HPLC analítica (Waters) usando una columna de 4,6 x 150 mm de 3,5 μm Xbridge Phenyl (Waters) a un caudal de 2 ml/min. La fase móvil fue una mezcla que consistía en 50 % de acetonitrilo y 50 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua. La concentración de [^{18}F]-17 se determinó por medio de un detector de ultravioleta (254 nm). La confirmación de la identidad del producto se determinó mediante inyección conjunta de una muestra de compuesto 17, y la pureza radioquímica se determinó usando un detector de yoduro sódico (Bioscan). El tiempo de retención para el compuesto [^{18}F]-17 fue de 5,3 min.

Ejemplo 53

Síntesis radioquímica de [^{18}F] 1-(2'-fluoro-[3,4'-bipiridin]-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina ([^{18}F]-44):

Esquema 49



Etap 1: Síntesis de 1-(6'-nitro-3,4'-bipiridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (52-1).

A una solución de 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (100 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (158 mg, 0,62 mmol), acetato potásico (60 mg, 0,62 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (23 mg, 0,031 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 4-bromo-2-nitropiridina (125 mg, 0,62 mmol) a la mezcla seguido de la adición de carbonato potásico (85 mg, 0,62 mmol), agua (3 ml) y tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0) (35 mg, 0,031 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0,3-3 % en diclorometano para proporcionar 1-(6'-nitro-3,4'-bipiridin-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN, *m/z*): 318,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9,93 (s, 1H), 9,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,81-7,92 (m, 2H), 8,65 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,7 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 1,5 Hz, 5,1 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

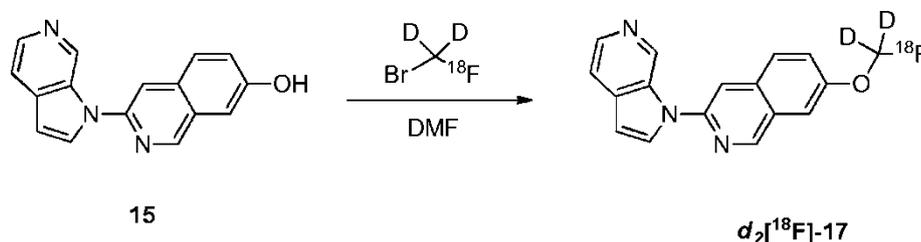
Etap 2. Síntesis radioquímica [^{18}F] 1-(2'-fluoro-[3,4'-bipiridin]-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina ([^{18}F]-44).

Una solución de 1-(2'-nitro-[3,4'-bipiridin]-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (0,4 mg, **52-1**) en DMSO (0,25 ml) se añadió al vial de microondas que contenía el [^{18}F]fluoruro seco, la línea de ventilación se retiró, y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C (75 W) durante 3 min. Después de enfriar a < 50 °C, la reacción se diluyó con H₂O (0,6 ml), se mezcló y se inyectó en la columna semi-preparativa de HPLC. El producto se purificó usando Zorbax Eclipse XDB-C-18, 5 μm , 9,4 x 250 mm (Agilent), a un caudal de 5 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / NaH₂PO₄ ac. (10 mM) 45 / 55. La fracción radioactiva de interés se recogió, se evaporó bajo presión negativa, se diluyó con solución salina al 0,9 % (3 ml) y se transfirió a un recipiente estéril. El producto final se sometió a prueba para determinar la pureza química y radioquímica por medio de un sistema de HPLC analítica (Waters) usando una columna de 4,6 x 150 mm de 5 μm Gemini (Phenomenex) a un caudal de 1 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (10 mM) del 50 al 85 % en 10 min. La concentración de [^{18}F]-52 se determinó por medio de un detector de ultravioleta (254 nm). La confirmación de la identidad del producto se determinó mediante inyección conjunta de una muestra de compuesto **52**, y la pureza radioquímica se determinó usando un detector de yoduro sódico (Bioscan). El tiempo de retención para el compuesto [^{18}F]-52 fue de 6,6 min.

Ejemplo 54

Síntesis radioquímica de [^{18}F] d₂-7-(fluorometoxi)-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (d₂, [^{18}F]-17):

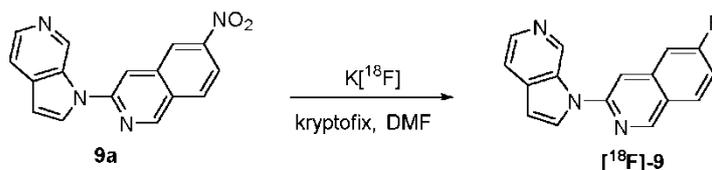
Esquema 50



- 5 **Etapa 1 Síntesis radioquímica de $[d_2, ^{18}\text{F}]\text{-7-(fluorometoxi)-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina$ $[d_2, ^{18}\text{F}]\text{-17}$:** La resina de intercambio aniónico que contenía $[^{18}\text{F}]\text{fluoruro}$ se eluyó con Kryptofix222 (7 mg, 19 μmol) y K_2CO_3 (2,1 mg, 15 μmol) en acetonitrilo/agua (80/20, 0,7 ml) y se transfirió a vial en forma de V de 5 ml ventilado. El $[^{18}\text{F}]\text{fluoruro}$ se secó bajo calentamiento con flujo de argón (95 °C). Se añadieron alícuotas adicionales de acetonitrilo (3 x 0,5 ml) para el secado azeotrópico a 90 °C. Dibromometano- d_2 (50 μl) en acetonitrilo seco se añadió al
- 10 $[^{18}\text{F}]\text{fluoruro}$ seco y el recipiente de reacción se selló. La mezcla se calentó a 95 °C durante 5 minutos. Después del enfriamiento, el recipiente de reacción se abrió y el $[d_2, ^{18}\text{F}]\text{bromofluorometano}$ se transfirió a través de tubos de teflón a un vial de 0,9 ml que contenía **15** (0,36 mg, 1,38 μmol) y carbonato de cesio (4 mg, 120 μmol) en dimetilformamida (300 μl) a ta. La mezcla de reacción resultante se calentó durante 15 minutos a 70 °C. La solución se transfirió en un vial de 0,9 ml que contenía agua (700 μl) a ta, se mezcló y se inyectó en la columna semi-preparativa de HPLC. El producto se purificó usando Zorbax Eclipse XDB-C-18, 5 μm , 9,4 x 250 mm (Agilent), a un caudal de 5 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / NaH_2PO_4 ac. (10 mM) del 30 al 70 % en 15 min. La fracción radioactiva de interés se recogió, se evaporó bajo presión negativa, se diluyó con solución salina al 0,9 % (3 ml) y se transfirió a un recipiente estéril. El producto final se sometió a prueba para determinar la pureza química y radioquímica por medio de un sistema de HPLC analítica (Waters) usando una columna de 4,6 x 150 mm de 3,5 μm Xbridge Phenyl (Waters) a un caudal de 2 ml/min. La fase móvil fue una mezcla que consistía en 50 % de acetonitrilo y 50 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua. La concentración de $[d_2, ^{18}\text{F}]\text{-17}$ se determinó por medio de un detector de ultravioleta (254 nm). La confirmación de la identidad del producto se determinó mediante inyección conjunta de una muestra de **17**, y la pureza radioquímica se determinó usando un detector de yoduro sódico (Bioscan). El tiempo de retención para $[d_2, ^{18}\text{F}]\text{-17}$ fue de 5,3 min.

25

Ejemplo 55

Síntesis radioquímica de $[^{18}\text{F}]\text{6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina}$ $[^{18}\text{F}]\text{-9}$ 

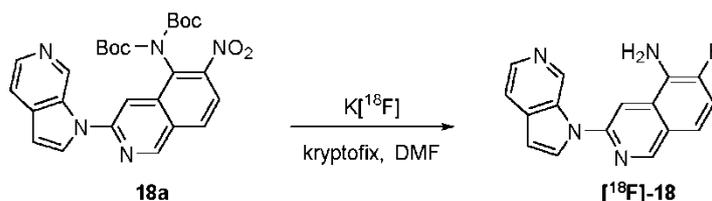
30

- Una solución de nombre 6-nitro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolina (0,3 mg, **9a**) en DMF (0,25 ml) se añadió al vial de microondas que contenía el $[^{18}\text{F}]\text{fluoruro}$ seco, la línea de ventilación se retiró, y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C (65 W) durante 4 min. Después de enfriar a < 50 °C, la reacción se diluyó con H_2O (0,6 ml), se mezcló y se inyectó en la columna semi-preparativa de HPLC. El producto se purificó usando Zorbax Eclipse XDB-C-18, 5 μm , 9,4 x 250 mm (Agilent), a un caudal de 5 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / NaH_2PO_4 ac. (10 mM) del 50 al 80 % en 15 min. La fracción radioactiva de interés se recogió, se evaporó bajo presión negativa, se diluyó con solución salina al 0,9 % (3 ml) y se transfirió a un recipiente estéril. El producto final se sometió a prueba para determinar la pureza química y radioquímica por medio de un sistema de HPLC analítica (Waters) usando una columna de 100 x 3,0 mm Onix Monolithic C-18 (Phenomenex) a un caudal de 1 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua: 30/70. La concentración de $[^{18}\text{F}]\text{-9}$ se determinó por medio de un detector de ultravioleta (254 nm). La confirmación de la identidad del producto se determinó mediante inyección conjunta de una muestra de compuesto **9**, y la pureza radioquímica se determinó usando un detector de yoduro sódico (Bioscan). El tiempo de retención para el compuesto $[^{18}\text{F}]\text{-9}$ fue de 3,2 min.

45

Ejemplo 56

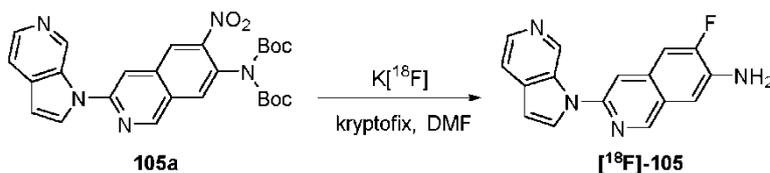
Síntesis radioquímica $[^{18}\text{F}]\text{6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-5-amina}$. ($[^{18}\text{F}]\text{-18}$).



Una solución de N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-5-il)carbamato de *tert*-butilo (1 mg, 18a) en DMF (0,25 ml) se añadió al vial de microondas que contenía el [18F]fluoruro seco, la línea de ventilación se retiró, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C (55 W) durante 3 min, entonces 110 °C (55 W) durante 3 min, entonces 120 °C (55 W) durante 3 min y 140 °C (55 W) durante 3 min. Se añadió TFA (5 % en agua) y la mezcla se calentó a 110 °C (55 W) durante 3 min. Después de enfriar a < 50 °C, la reacción se inyectó en la columna semi-preparativa de HPLC. El producto se purificó usando Gemini C6 - Phenyl 110A, 5 µm, 10 x 250 mm (Phenomenex), a un caudal de 4 ml/min. La fase móvil fue Etanol / acetato sódico pH 4 (10 mM) 25 / 75. La fracción radioactiva de interés se recogió, se evaporó bajo presión negativa, se diluyó con solución salina al 0,9 % (3 ml) y se transfirió a un recipiente estéril. El producto final se sometió a prueba para determinar la pureza química y radioquímica por medio de un sistema de HPLC analítica (Agilent) usando una columna de 4,6 x 150 mm de 3,5 µ Xbridge Phenyl (Waters) a un caudal de 2 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / acetato sódico pH4 (10 mM): 20/80. La concentración de [18F]-18 se determinó por medio de un detector de ultravioleta (254 nm). La confirmación de la identidad del producto se determinó mediante inyección conjunta de una muestra de compuesto 18, y la pureza radioquímica se determinó usando un detector de yoduro sódico (Bioscan). El tiempo de retención para el compuesto [18F]-18 fue de 7,1 min.

Ejemplo 57

Síntesis radioquímica [18F]6-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)isoquinolin-7-amina ([18F]-105).



Una solución de N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-(6-nitro-3-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]isoquinolin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (1,5 mg, 105a) en DMF (0,25 ml) se añadió al vial de microondas que contenía el [18F]fluoruro seco, la línea de ventilación se retiró, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C (55 W) durante 3 min, entonces 110 °C (55 W) durante 3 min, entonces 120 °C (55 W) durante 3 min y 140 °C (55 W) durante 3 min. Se añadió TFA (5 % en agua) y la mezcla se calentó a 110 °C (55 W) durante 3 min. Después de enfriar a < 50 °C, la reacción se inyectó en la columna semi-preparativa de HPLC. El producto se purificó usando Zorbax Eclipse XDB-C-18, 5 µm, 9,4 x 250 mm (Agilent), a un caudal de 5 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / NaH₂PO₄ ac. (10 mM) con un gradiente del 30 al 70 % en 15 min. La fracción radioactiva de interés se recogió, se evaporó bajo presión negativa, se diluyó con solución salina al 0,9 % (3 ml) y se transfirió a un recipiente estéril. El producto final se sometió a prueba para determinar la pureza química y radioquímica por medio de un sistema de HPLC analítica (Agilent) usando una columna de 4,6 x 150 mm de 3,5 µ Xbridge Phenyl (Waters) a un caudal de 2 ml/min. La fase móvil fue acetonitrilo / acetato sódico pH4 (10 mM): 20/80. La concentración de [18F]-105 se determinó por medio de un detector de ultravioleta (254 nm). La confirmación de la identidad del producto se determinó mediante inyección conjunta de una muestra de compuesto 105, y la pureza radioquímica se determinó usando un detector de yoduro sódico (Bioscan). El tiempo de retención para el compuesto [18F]-105 fue de 5,4 min.

Procedimientos para ensayos de unión de homogeneizado de tejido

Las muestras de cerebro humano congeladas de enfermedad de Alzheimer (EA) se adquirieron de Analytic Biological Services Inc. Eran tejido póstumo de donantes con diagnóstico clínico de EA. Se diseccionó tanta sustancia blanca de la corteza frontal con el fin de enriquecer las preparaciones de tejido para sustancia gris. Se prepararon homogeneizados de cerebro de corteza frontal enriquecida con sustancia gris homogeneizando el tejido en solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo, pH 7,4 a 80 mg de peso húmedo de tejido por 1 ml durante 45 segundos a 4 °C en la configuración 16 de Polytron. El homogeneizado se diluyó adicionalmente con PBS enfriado con hielo a 30 mg de peso húmedo de tejido por 1 ml y se homogeneizó durante un minuto adicional como se ha descrito anteriormente. Se tomaron alícuotas de los homogeneizados 5 ml/tubo y se almacenó a -70 °C hasta su uso.

Para el ensayo de unión de saturación en caliente, se prepararon diversas concentraciones de radioligando en tampón de ensayo (PBS más BSA al 0,1 %) más DMSO al 20 % que oscilaba de 0,02 a 57 nM para [3H]compuesto

del Ejemplo 49. Se añadieron 25 μ l de radioligando a 225 μ l de membranas diluidas hasta 0,5 mg/ml en tampón de ensayo) para una concentración final de radioligando que oscilaba de 0,002 a 5,7 nM y membrana final de 100 μ g de peso húmedo/tubo de ensayo (incubación, filtración, y determinación de la cantidad de radioligando usado en el ensayo se describen a continuación). Se usó autobloqueo con compuesto no marcado para determinar la unión no específica. Los datos de saturación se analizaron usando el software Graphpad/Prism. La Figura 1 muestra un ejemplo de unión de saturación en caliente de [3 H]-6. El radioligando muestra alta afinidad por tau en homogeneizados de cerebro de EA con una constante de disociación medida de 0,2 nM.

Para el ensayo de unión de tau de desplazamiento, compuestos de prueba no marcados se disolvieron en DMSO a 1 mM. Se prepararon diluciones de compuestos de prueba a diversas concentraciones en 100 % de DMSO a 1000x la concentración de ensayo final y se dosificaron alícuotas de 0,225 μ l en placas de ensayo. Se diluyeron homogeneizados de cerebro hasta 0,5 mg/ml a partir del volumen de 30 mg/ml original en tampón de ensayo, y se añadieron 200 μ l a la placa de ensayo para una concentración final de 100 μ g de peso húmedo/tubo de ensayo. Se preparó [3 H]-6 a 10x la concentración final en tampón de ensayo más 20 % de DMSO y se añadieron 25 μ l a la placa de ensayo para una concentración de ensayo final de 0,25 nM. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente (25 $^{\circ}$ C) durante 90 minutos. Se separaron ligando no unido y unido por filtración de unido sobre placas de filtro de GF/C (pretratadas durante 30 min con 0,2 % de polietilenamina) usando un recolector Packard UniFilter Harvester y separando por lavado el no unido con Tris 5 mM enfriado con hielo, 2,5 ml por pocillo, a pH 7,4. Las placas de filtro se secaron durante 1 hora en un horno de vacío y se añadieron 50 μ l/pocillo de MicroScint-20. Las placas se contaron durante 1 min por pocillo mediante el aparato Packard Topcount. La cantidad total de radioligando usado en el ensayo se determinó contando 25 μ l de 10x solución madre de ligando. Los datos se analizaron usando el software Activity Base para generar un ajuste 4p de respuestas a la dosis; y, se calcularon los valores de K_i . Los datos de K_i de tau para compuestos representativos de la invención se encuentran en la Tabla 1. Como se muestra en la Figura 2, el compuesto 6 (no marcado) autodesplazado [3 H]-6 con valor de K_i de 0,43 nM

Figura 1: Unión de saturación de [3 H]-6 (Ejemplo 49) en homogeneizados cerebrales de EA

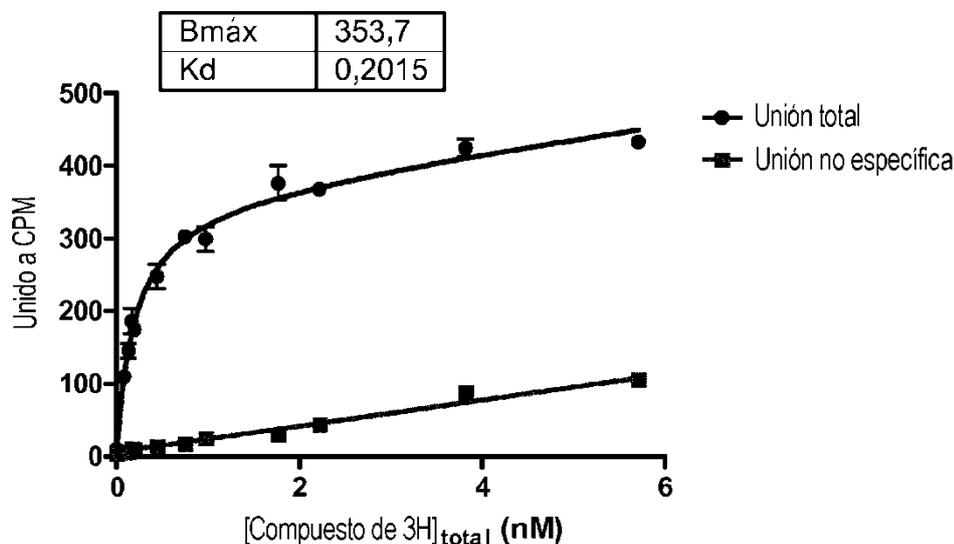
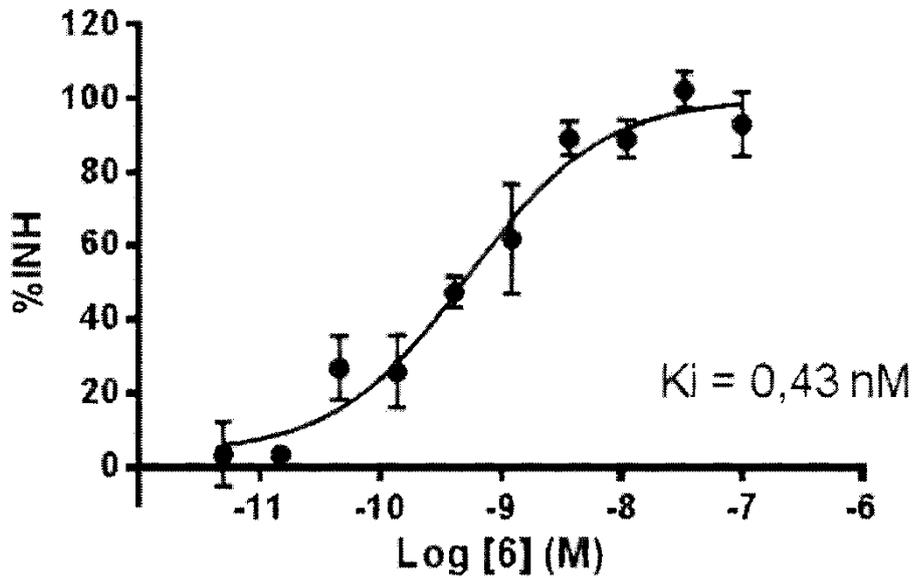
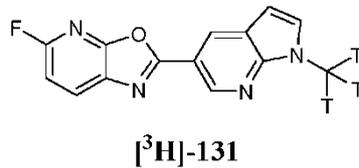


Figura 2: Unión de desplazamiento de [6] en homogeneizados cerebrales de EA



5 Se evaluaron homogeneizados de cerebro humano con EA y sin EA para determinar su inmunorreactividad frente al anticuerpo anti-A β 6E10 y un anticuerpo anti-fosfo-tau PHF6 o AT8. Las secciones de cerebro con los niveles más altos de inmunorreactividad a PHF6 o AT8 se seleccionaron para el ensayo de unión de tau de desplazamiento y las secciones de cerebro con los niveles más altos de 6E10 combinados con niveles bajos de inmunorreactividad a PHF6 o AT8 se seleccionaron para el ensayo de unión de homogeneizado de tejido amiloide.

10 El procedimiento para el ensayo de unión de amiloide (contraselección) fue idéntico al ensayo de unión de Tau usando [^3H]-131

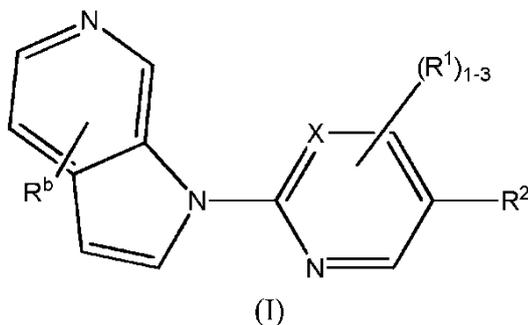


15 como radioligando de referencia.

Los datos de K_i de Tau y/o K_i de amiloide para compuestos representativos de la presente invención se encuentran en la Tabla 1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde;

X representa CH o N;

10 R representa hidrógeno, o -alquilo C₁₋₆, dicho alquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a
 R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CN, -(CH₂)_nNH(CH₂)_nN(R)₂, -alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_nOR o -(CH₂)_n-
 halógeno; R² representa -O-alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆-R³, -(CH₂)_nOR, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, -arilo
 C₆₋₁₀, -heterociclilo C₅₋₁₀, -O(CH₂)_nR^a, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NRC(O)R, -NH(CH₂)_n-halo, -NC(O)-arilo C₆₋₁₀, -NC(O)-
 heterociclilo C₅₋₁₀, -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno, -C(O)N-arilo C₆₋₁₀, dichos alquilo, arilo y heterociclilo, opcionalmente
 15 sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a;

o un R¹ adyacente se puede combinar con R², para formar un anillo bicíclico de nueve a diez miembros junto con
 el anillo al que R¹ y R² están unidos, opcionalmente interrumpidos con N, S y/u O, dicho anillo bicíclico,
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a;

20 R³ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -(CH₂)_nN(R)₂, -(CH₂)_nNR(CH₂)_nN(R)₂, -arilo C₆₋₁₀, -
 heteroarilo C₅₋₁₀, dichos alquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a.

R^a representa -CN, CF₃, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, -heterociclilo C₅₋₁₀, -CN, NO₂,
 (CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, (CH₂)_nOR, -O(CH₂)_n-arilo C₆₋₁₀, -(CH₂)_nN(R)₂, -C(O)N(R)₂, -
 N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NRCOR, -COR, -NH(CH₂)_n-halo, -NC(O)C arilo C₆₋₁₀, -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno, C(O)-arilo C₆₋₁₀
 o -CO₂R, dichos alquilo, alqueno, alquino, arilo y heterociclilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de
 25 R^b; R^b representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -OR, -(CH₂)_nN(R)₂ o halógeno;

y

n representa 0-4.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CH.

30

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es N.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R² se selecciona entre el
 grupo que consiste en -alqueno C₂₋₆-R³, -NC(O)-arilo C₆₋₁₀, -NC(O)-heterociclilo C₅₋₁₀, -arilo C₆₋₁₀ y -heterociclilo C₅₋₁₀,
 dichos arilo y heterociclilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a.

35

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde un R¹ adyacente se combina
 con un R² para formar un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, dicho anillo, opcionalmente interrumpido con N, S y/u
 O, y dicho anillo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a.

40

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el ciclo formado se selecciona entre el grupo que
 consiste en pirolopiridinilo, furopiridinilo, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,
 opcionalmente sustituidos.

45 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 4-6, en donde X es CH y R² se
 selecciona entre el grupo que consiste en -alqueno C₂₋₆-R³, -NC(O)-arilo C₆₋₁₀, -NC(O)-heterociclilo C₅₋₁₀, -arilo C₆₋₁₀ y
 -heterociclilo C₅₋₁₀, dichos arilo y heterociclilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a y R³, se seleccionan
 entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, (CH₂)_nF, -(CH₂)_nN(R)₂, -(CH₂)_nNR(CH₂)_nN(R)₂, fenilo, piridilo y
 tiazolilo opcionalmente sustituidos.

50

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 4-7, en donde X es CH y R² se
 combina con un R¹ adyacente, para formar un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros junto con el anillo al que R¹ y R²
 están unidos, dicho anillo bicíclico, opcionalmente interrumpido con N, S y/u O, dicho ciclo opcionalmente
 sustituido con 1 a 3 grupos de R^a.

55

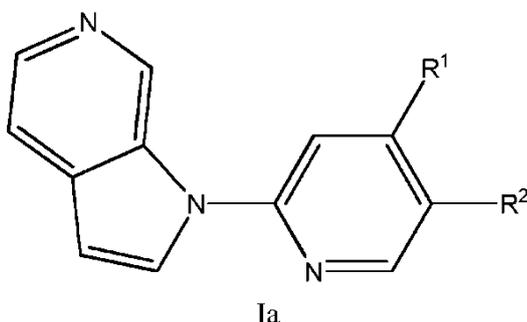
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el anillo bicíclico formado se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolopiridinilo, furopiridinilo, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituidos.

5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde X es N, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquenil $C_{2-6}-R^3$, -NC(O)-arilo C_{6-10} , -NC(O)-heterociclilo C_{5-10} , -arilo C_{6-10} y -heterociclilo C_{5-10} , dichos arilo y heterociclilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a y R^3 , se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, $(CH_2)_nF$, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_nNR(CH_2)_nN(R)_2$, fenilo, piridilo y tiazolilo, opcionalmente sustituidos.

10 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde X es N y R^2 se combina con un R^1 adyacente para formar un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, dicho anillo bicíclico opcionalmente interrumpido con N, S y/u O, dicho biciclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a .

15 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que está marcado isotópicamente con 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I .

20 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, presentado por la fórmula estructural Ia:



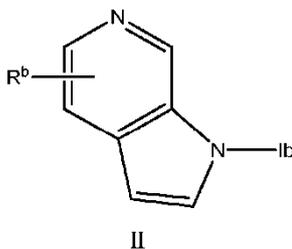
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^2 se selecciona entre el grupo, que consiste en -alquenil $C_{2-6}-R^3$, arilo C_{6-10} , -heterociclilo C_{5-10} , -NC(O) arilo C_{6-10} , -NC(O) heterociclilo C_{5-10} , -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno, C(O)N-arilo C_{6-10} , dichos arilo y heterociclilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a , y R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_n$ -halógeno, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $(CH_2)_nNR(CH_2)_nN(R)_2$, arilo C_{6-10} , -heteroarilo C_{5-10} , dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a .

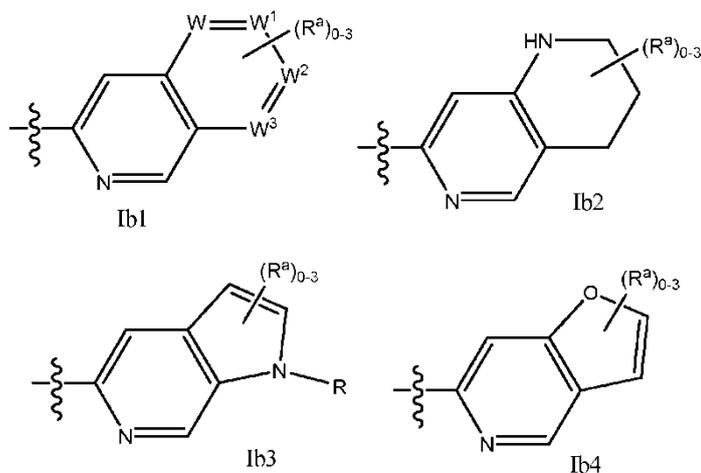
30 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^2 se combina con un R^1 adyacente para formar un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros junto con el anillo al que R^1 y R^2 están unidos, dicho anillo bicíclico opcionalmente interrumpido con N, S, O, dicho biciclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a .

35 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, que está marcado isotópicamente con 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I .

17. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula estructural II:

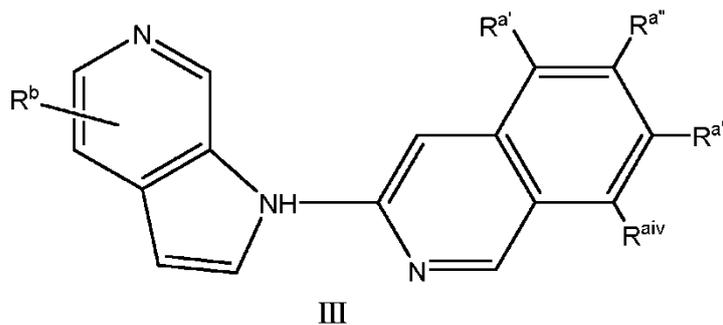


40



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ib = Ib1, Ib2, Ib3 o Ib4 y W, W¹, W², W³ independientemente se seleccionan entre -CH- y -N- y R, R^a y R^b son como se describen originalmente.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula estructural III:



10 III
en donde R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''} y R^{a^{iv}} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y R^a y R^b son como se describen originalmente.

15 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''} y R^{a^{iv}} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -O(CH₂)_n-halógeno, CN, NO₂, (CH₂)_nOR, -(CH₂)_nN(R)₂, -N(CH₃)(CH₂)_nOR, -NH(CH₂)_n-halo y -N(CH₃)(CH₂)_n-halógeno y R^b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OR, -(CH₂)_nN(R)₂ o halógeno.

20 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18-19, en donde R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''} y R^{a^{iv}} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, flúor y yodo y R^b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, amino, metil amino, dimetilamino e hidroxilo.

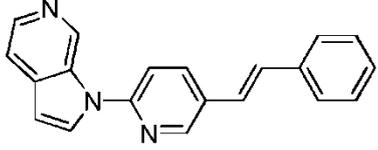
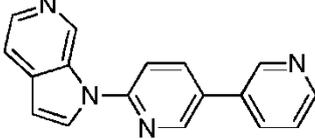
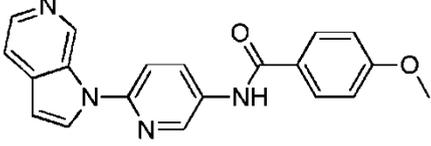
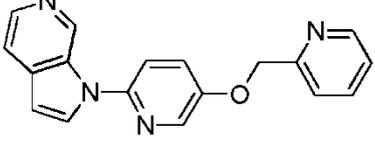
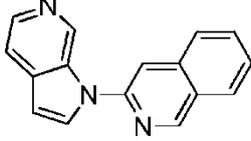
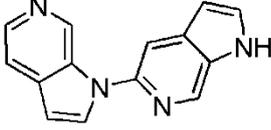
25 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en donde uno de R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''} y R^{a^{iv}} es amino, uno de R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''} y R^{a^{iv}} es flúor o yodo, los otros de R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''} y R^{a^{iv}} son hidrógeno y R^b es hidrógeno.

30 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18-21, en donde los compuestos se seleccionan entre ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I marcados isotópicamente.

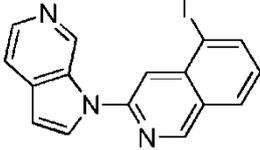
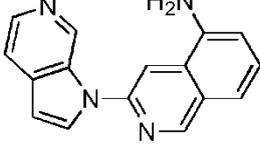
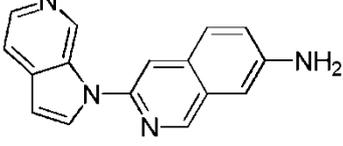
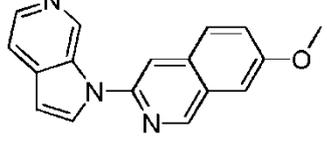
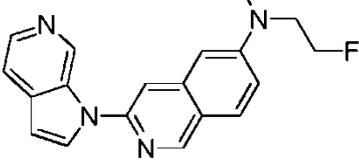
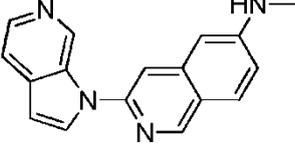
23. Un compuesto de la reivindicación 1 en las Tabla 1 y 2, seleccionado entre el grupo, que consiste en:

35

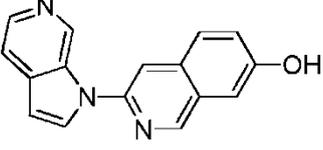
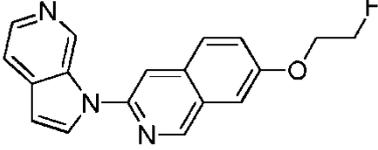
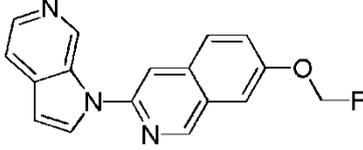
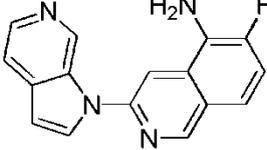
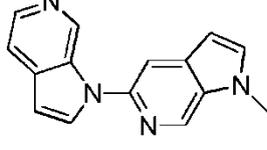
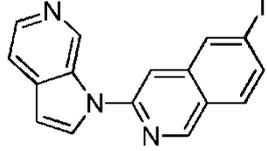
40

Compuesto n.º	Estructura
2	 <p style="text-align: center;">2</p>
3	 <p style="text-align: center;">3</p>
4	 <p style="text-align: center;">4</p>
5	 <p style="text-align: center;">5</p>
6	 <p style="text-align: center;">6</p>
8	 <p style="text-align: center;">8</p>
9	 <p style="text-align: center;">9</p>

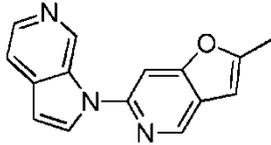
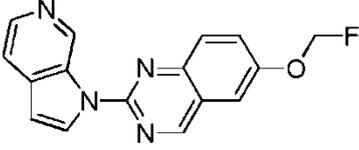
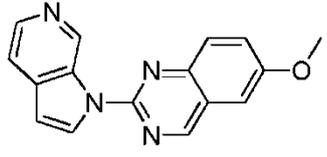
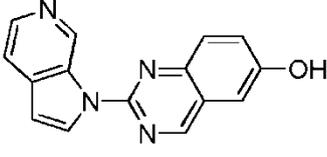
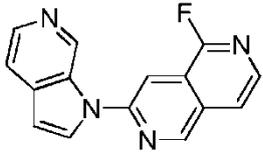
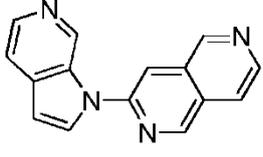
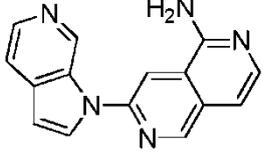
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
11	 <p style="text-align: center;">11</p>
11-5	 <p style="text-align: center;">11-5</p>
12	 <p style="text-align: center;">12</p>
13	 <p style="text-align: center;">13</p>
14	 <p style="text-align: center;">14</p>
14-1	 <p style="text-align: center;">14-1</p>

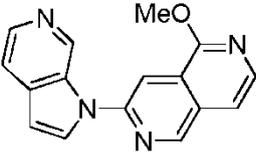
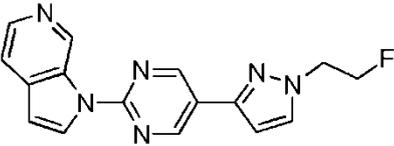
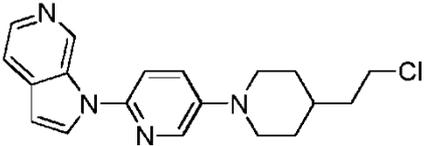
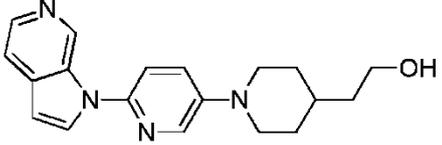
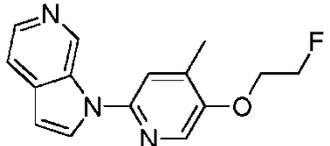
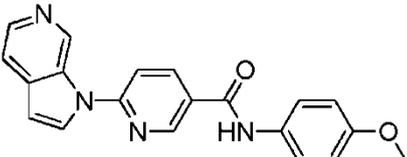
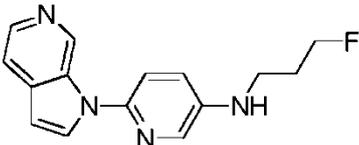
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
15	 <p style="text-align: center;">15</p>
16	 <p style="text-align: center;">16</p>
17	 <p style="text-align: center;">17</p>
18	 <p style="text-align: center;">18</p>
19	 <p style="text-align: center;">19</p>
20	 <p style="text-align: center;">20</p>

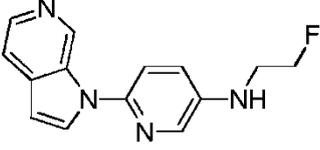
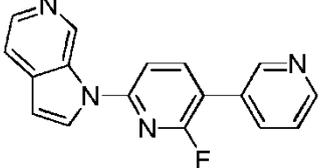
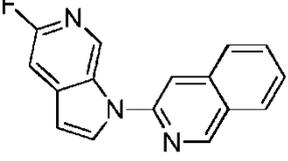
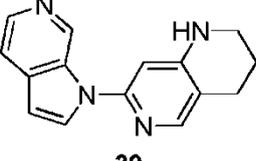
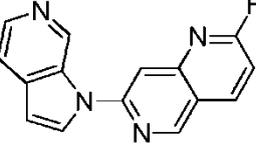
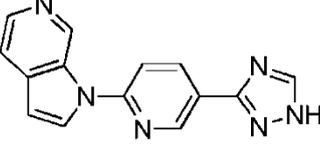
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
23	 <p style="text-align: center;">23</p>
24	 <p style="text-align: center;">24</p>
24-4	 <p style="text-align: center;">24-4</p>
24-5	 <p style="text-align: center;">24-5</p>
25	 <p style="text-align: center;">25</p>
26	 <p style="text-align: center;">26</p>
27	 <p style="text-align: center;">27</p>

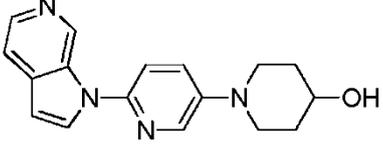
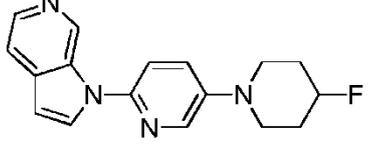
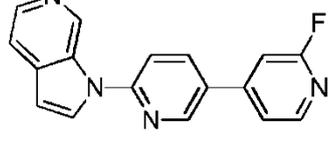
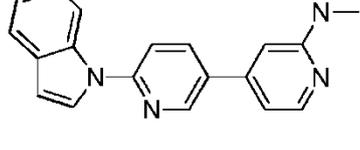
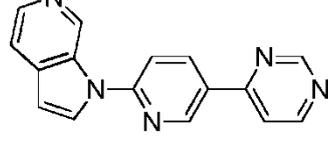
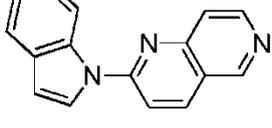
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
28	 <p style="text-align: center;">28</p>
29	 <p style="text-align: center;">29</p>
31	 <p style="text-align: center;">31</p>
31-1	 <p style="text-align: center;">31-1</p>
32	 <p style="text-align: center;">32</p>
34	 <p style="text-align: center;">34</p>
35	 <p style="text-align: center;">35</p>

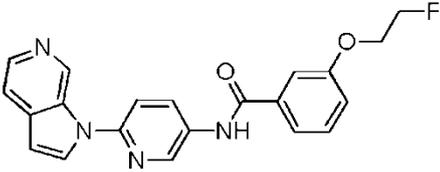
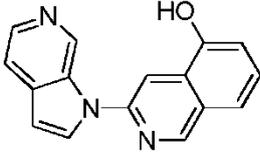
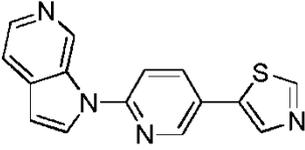
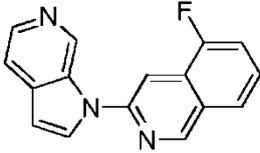
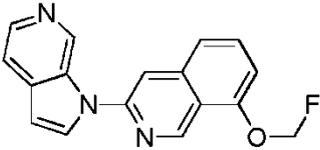
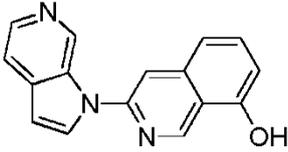
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
36	 <p style="text-align: center;">36</p>
37	 <p style="text-align: center;">37</p>
38	 <p style="text-align: center;">38</p>
39	 <p style="text-align: center;">39</p>
40	 <p style="text-align: center;">40</p>
41	 <p style="text-align: center;">41</p>

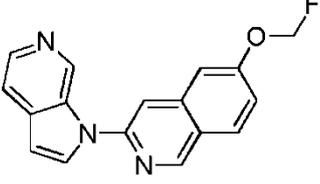
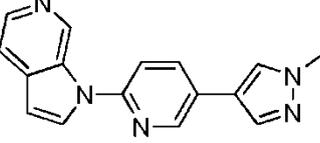
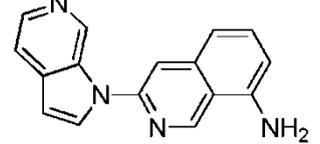
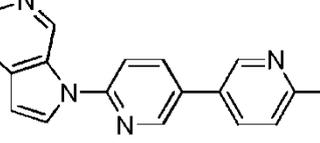
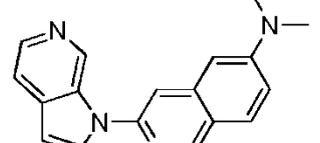
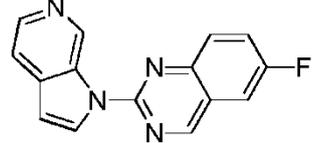
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
42	 <p style="text-align: center;">42</p>
43	 <p style="text-align: center;">43</p>
44	 <p style="text-align: center;">44</p>
45	 <p style="text-align: center;">45</p>
46	 <p style="text-align: center;">46</p>
47	 <p style="text-align: center;">47</p>

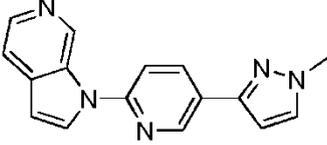
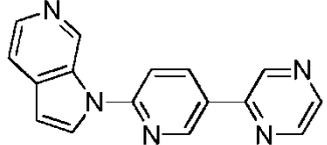
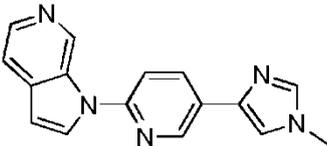
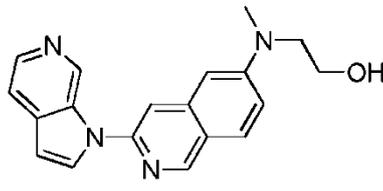
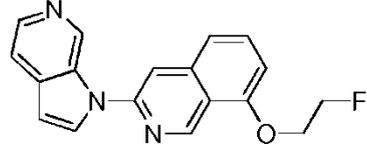
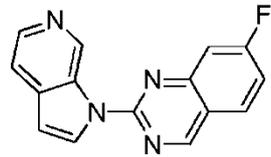
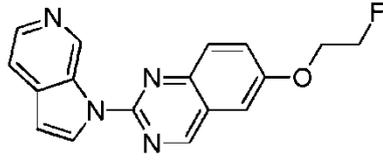
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
48	 <p style="text-align: center;">48</p>
49	 <p style="text-align: center;">49</p>
53	 <p style="text-align: center;">53</p>
54	 <p style="text-align: center;">54</p>
55	 <p style="text-align: center;">55</p>
56	 <p style="text-align: center;">56</p>

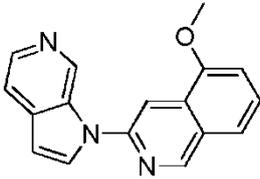
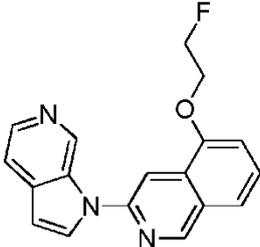
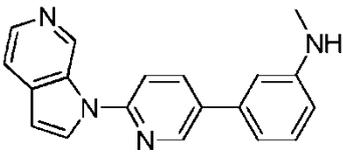
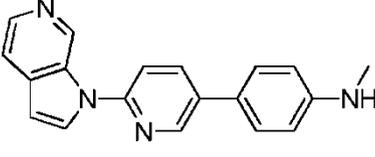
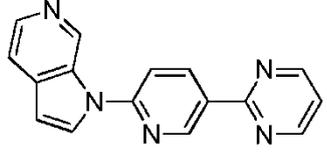
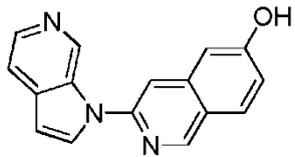
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
57	 <p style="text-align: center;">57</p>
58	 <p style="text-align: center;">58</p>
59	 <p style="text-align: center;">59</p>
60	 <p style="text-align: center;">60</p>
61	 <p style="text-align: center;">61</p>
62	 <p style="text-align: center;">62</p>

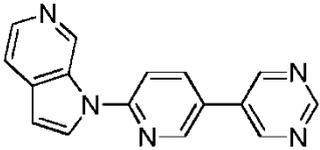
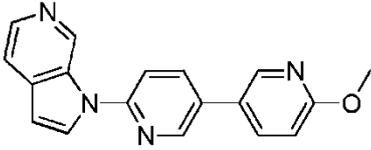
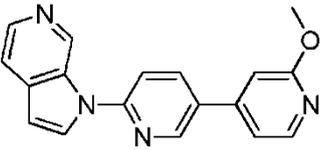
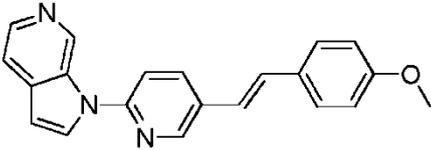
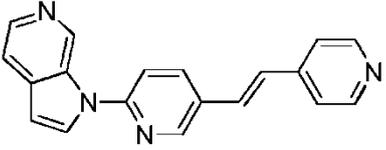
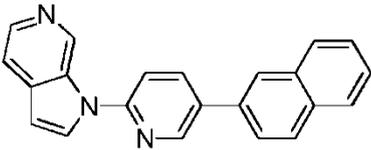
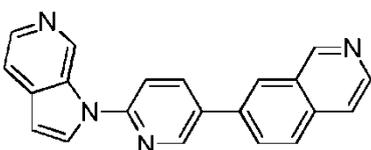
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
63	 <p style="text-align: center;">63</p>
64	 <p style="text-align: center;">64</p>
65	 <p style="text-align: center;">65</p>
66	 <p style="text-align: center;">66</p>
67	 <p style="text-align: center;">67</p>
68	 <p style="text-align: center;">68</p>
69	 <p style="text-align: center;">69</p>

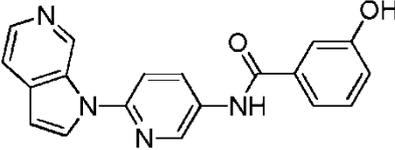
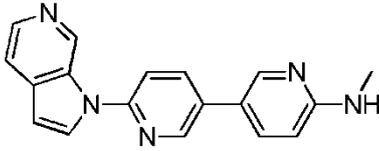
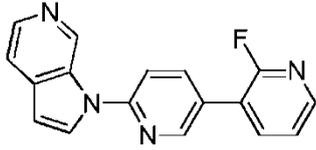
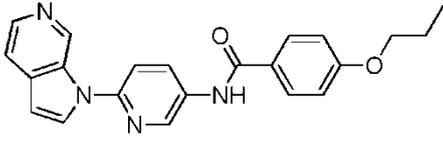
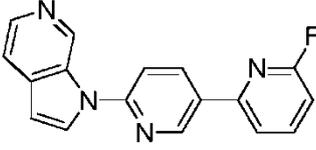
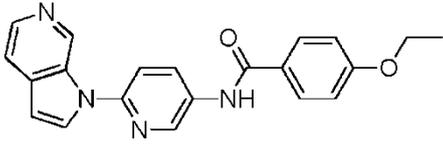
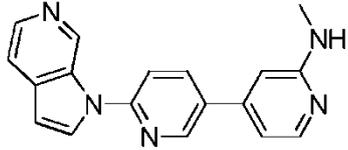
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
70	 <p style="text-align: center;">70</p>
71	 <p style="text-align: center;">71</p>
72	 <p style="text-align: center;">72</p>
73	 <p style="text-align: center;">73</p>
74	 <p style="text-align: center;">74</p>
75	 <p style="text-align: center;">75</p>

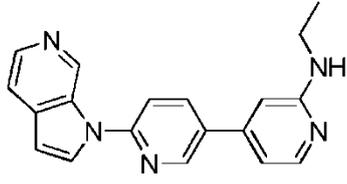
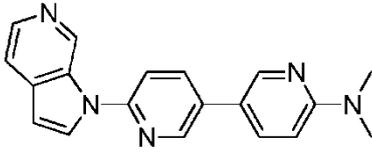
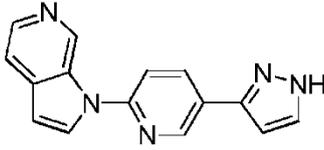
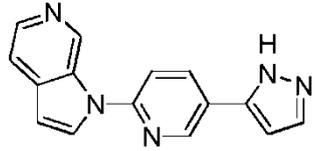
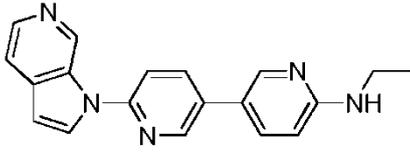
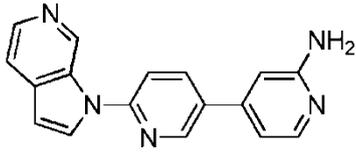
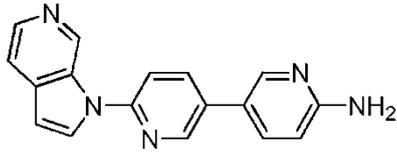
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
76	 76
81	 81
82	 82
83	 83
84	 84
85	 85
86	 86

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
87	 <p style="text-align: center;">87</p>
88	 <p style="text-align: center;">88</p>
89	 <p style="text-align: center;">89</p>
90	 <p style="text-align: center;">90</p>
91	 <p style="text-align: center;">91</p>
92	 <p style="text-align: center;">92</p>
93	 <p style="text-align: center;">93</p>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
94	 <p style="text-align: center;">94</p>
95	 <p style="text-align: center;">95</p>
96	 <p style="text-align: center;">96</p>
97	 <p style="text-align: center;">97</p>
98	 <p style="text-align: center;">98</p>
99	 <p style="text-align: center;">99</p>
100	 <p style="text-align: center;">100</p>

(continuación)

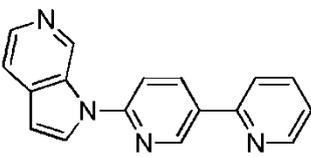
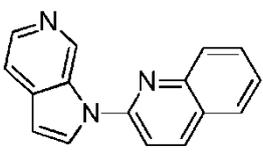
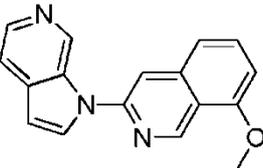
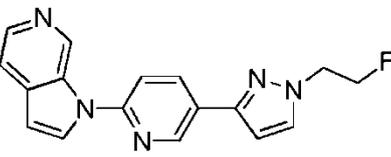
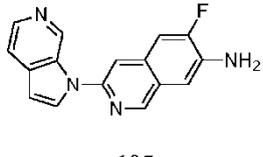
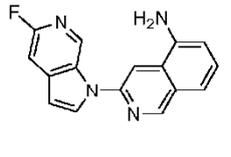
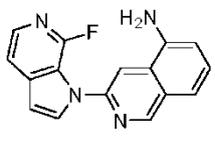
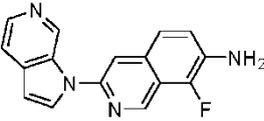
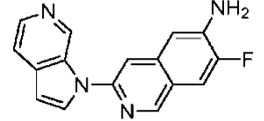
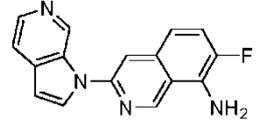
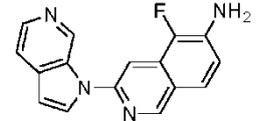
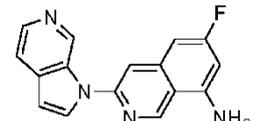
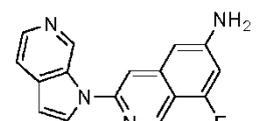
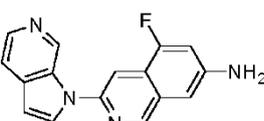
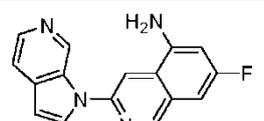
Compuesto n.º	Estructura
101	 <p style="text-align: center;">101</p>
102	 <p style="text-align: center;">102</p>
103	 <p style="text-align: center;">103</p>
104	 <p style="text-align: center;">104</p>

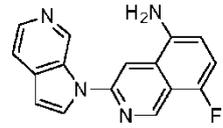
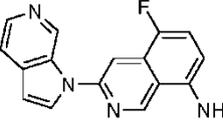
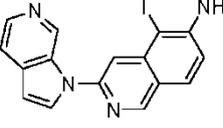
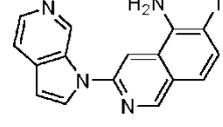
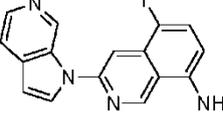
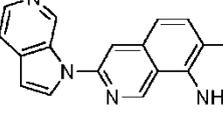
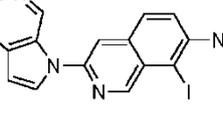
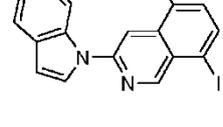
Tabla 2

Compuesto n.º	Estructura
105	 <p style="text-align: center;">105</p>
106	 <p style="text-align: center;">106</p>
107	 <p style="text-align: center;">107</p>

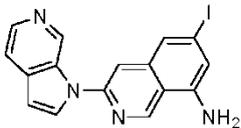
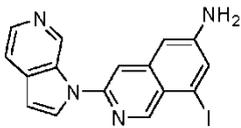
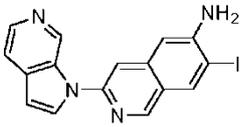
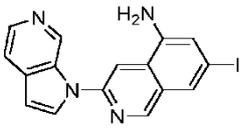
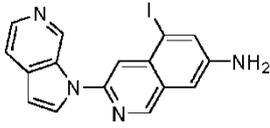
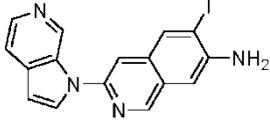
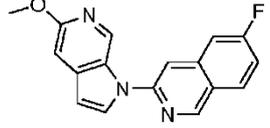
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
108	 <p style="text-align: center;">108</p>
109	 <p style="text-align: center;">109</p>
110	 <p style="text-align: center;">110</p>
111	 <p style="text-align: center;">111</p>
112	 <p style="text-align: center;">112</p>
113	 <p style="text-align: center;">113</p>
114	 <p style="text-align: center;">114</p>
115	 <p style="text-align: center;">115</p>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
116	 <p style="text-align: center;">116</p>
117	 <p style="text-align: center;">117</p>
118	 <p style="text-align: center;">118</p>
119	 <p style="text-align: center;">119</p>
120	 <p style="text-align: center;">120</p>
121	 <p style="text-align: center;">121</p>
122	 <p style="text-align: center;">122</p>
123	 <p style="text-align: center;">123</p>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
124	 <p style="text-align: center;">124</p>
125	 <p style="text-align: center;">125</p>
126	 <p style="text-align: center;">126</p>
127	 <p style="text-align: center;">127</p>
128	 <p style="text-align: center;">128</p>
129	 <p style="text-align: center;">129</p>
130	 <p style="text-align: center;">130</p>

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que está marcado isotópicamente como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I .

5

25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, en donde el compuesto marcado isotópicamente es ^{18}F o ^{123}I .

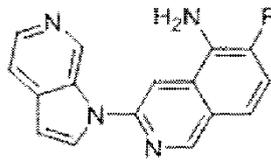
26. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 27. Una composición para obtener imágenes de agregados de tau, que comprende un compuesto radiomarcado de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento y/o en la prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer familiar, síndrome de Down, déficit cognitivo en esquizofrenia y otras tauopatías neurodegenerativas tales como (demencia frontotemporal (FTD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (CBD), encefalopatía traumática crónica (CTE), enfermedad de Pick.

29. Un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en terapia.

15 30. Un compuesto de la reivindicación 23, que es



18

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 31. El compuesto de la reivindicación 30, que está marcado isotópicamente como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I o ^{131}I .

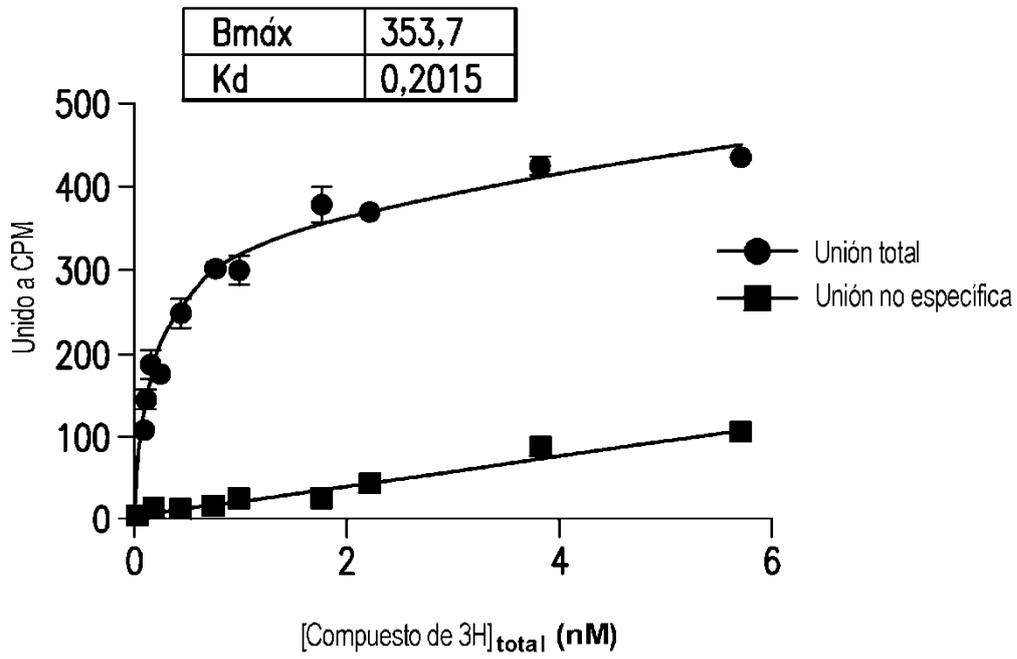


FIG.1

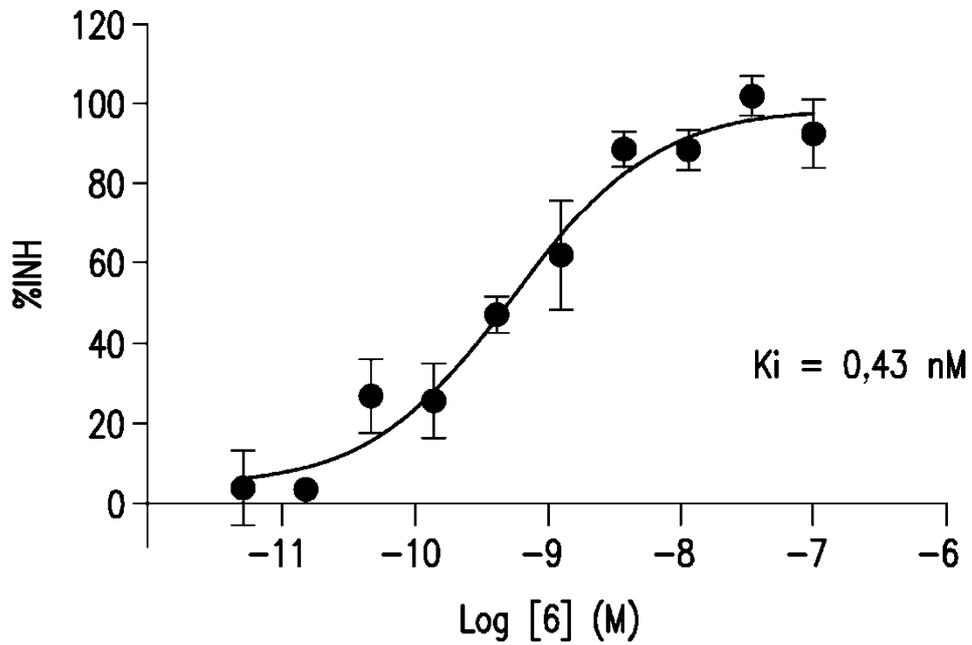


FIG.2