

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 523**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01) **C07D 413/10** (2006.01)
C07D 215/00 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 263/52 (2006.01)
C07D 277/62 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07D 235/14 (2006.01)
C07D 215/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2010 PCT/US2010/028360**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.09.2010 WO10111303**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2010 E 10723396 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2411057**

54 Título: **Agentes de obtención de imagen para detectar trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

23.03.2009 US 162421 P

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

02.12.2020

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

GANGADHARMATH, UMESH, B.;
KOLB, HARTMUTH, C.;
SCOTT, PETER, J.H.;
WALSH, JOSEPH, C.;
ZHANG, WEI;
SZARDENINGS, ANNA, KATRIN;
SINHA, ANJANA;
CHEN, GANG;
WANG, ERIC;
MOCHARLA, VANI, P.;
YU, CHUL;
LIU, CHANGHUI;
CASHION, DANIEL, KURT y
KASI, DHANALAKSHMI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 797 523 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes de obtención de imagen para detectar trastornos neurológicos

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 En la actualidad, la enfermedad del Alzheimer (EA), una causa principal de demencia, se desarrolla en el uno por ciento de la población entre las edades de 65 y 69 años, y aumenta al 40-50 % en los mayores de 95 años. Los pacientes con EA presentan síntomas clínicos reveladores que incluyen deterioro cognitivo y déficit en la función de la memoria. En el modelo de trabajo actual, hay tres 'etapas' que están asociadas con la EA. En primer lugar, las células neuronales se enferman como resultado del mal funcionamiento sináptico/metabólico que conduce a deficiencias neuronales. En segundo lugar, en la etapa histológica, comienza una acumulación de ovillos neurofibrilares y placas de beta amiloide, conduciendo a la agregación prematura de proteínas insolubles en el cerebro. Por último, la EA finalmente causa la muerte neuronal y la contracción del volumen cerebral. Los pacientes con EA generalmente tienen una carga pesada de placa senil (PS) en la corteza cerebral que se verifica mediante un examen histopatológico postmortem. Las PS son depósitos extracelulares que contienen péptido β -amiloide escindido de una proteína precursora amiloide más larga para producir un péptido de 40-43 aminoácidos. Los agregados amiloides en el cerebro juegan un papel clave en una cascada de eventos que conducen a la EA. De forma interesante, a pesar del desarrollo y la presencia de placas seniles en personas mayores con función cognitiva normal, la gravedad de los ONF y la deposición de la placa senil se correlaciona supuestamente con una pérdida de la función cognitiva y el deterioro del circuito neuronal.

25 Las principales observaciones de neuropatología del examen postmortem de cerebros con EA confirman la presencia de EA a través de la detección de péptidos β -amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares (ONF) intracelulares. Los ONF provienen de filamentos de proteínas tau hiperfosforiladas. La presencia y la gravedad de los ONF se correlaciona con la gravedad de la demencia y el deterioro cognitivo (Dickinson, D.W., Neurobiol. Aging 1997, 18 [4 supl]:S21-S26). El proceso patológico de la EA debe comenzar antes de la presentación de los síntomas clínicos de la demencia.

30 A pesar de que la enfermedad de Alzheimer es la cuarta causa principal de muerte en los Estados Unidos, la intervención farmacéutica aún no ha comercializado una terapia curativa. Recientemente, Marwan N. Sabbagh publicó una descripción general del estado actual del desarrollo clínico de la farmacoterapia de la EA (The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 2009, 7(3), p.167). Los resultados alentadores de ensayos de Fase II completados de dimebon, hupcrzina A, inmunoglobulina intravenosa y el cloruro de metiltioninio se documentaron en la ICAD 2008. Diecinueve compuestos se encuentran actualmente en ensayos de Fase II y 3 compuestos (AN1792, lecozotan SR y SGS742) fallaron en esta etapa de desarrollo.

40 Además de los enfoques farmacéuticos para frenar los efectos de la EA, los investigadores intentan detectar la EA por otros medios, incluyendo el establecimiento de tecnologías para la detección temprana. En la actualidad, existen muchas estrategias que intentan identificar las patologías asociadas a la EA que se dirigen a la enfermedad celular o a las etapas histológicas de la enfermedad. Existe una variedad de agentes de obtención de imagen de EA que posiblemente confirman la manifestación bien establecida de la EA, sin embargo, este diagnóstico en etapa tardía ofrece poca defensa contra la progresión de la enfermedad en los últimos 36 meses. De forma interesante, la detección de placas seniles y ovillos en el cerebro no demuestra necesariamente que un paciente ha desarrollado la EA.

45 Como se resumió de un grupo de discusión reciente el 5 de diciembre de 2006 (Grupo de Discusión de Farmacología Bioquímica, copatrocinado por la sección de Nueva York de la American Chemical Society), los investigadores ahora se están centrando en procedimientos que se dirigen a los precursores de la EA al bloquear la producción de la proteína β -amiloide (BAP, por sus siglas en inglés) o al controlar la formación de la proteína mutante tau. Claramente, este esfuerzo de investigación enfocado se centra en controlar la formación de precursores de la EA que posiblemente llevan a la EA y esta nueva estrategia podría retrasar la EA de inicio completo de manera más eficaz que los agentes terapéuticos actuales. En paralelo, la obtención de imágenes neurológicas debe reflejar la tendencia terapéutica mediante la identificación de precursores de EA en un esfuerzo del desafío para complementar el desarrollo terapéutico de la EA y, además, identificar pacientes con EA presintomáticos en riesgo. El desarrollo reciente de fármacos se ha centrado en prevenir la acumulación de PS y ONF en pacientes con EA presintomática. La capacidad de medir los niveles de estas lesiones en el cerebro humano vivo es, por lo tanto, deseable para el diagnóstico presintomático de EA y también para controlar la progresión de la enfermedad.

55 Desafortunadamente, dado que la EA no se puede confirmar en los pacientes hasta que se realice un examen histológico, comprender el vínculo entre la captación de estos marcadores y los procesos bioquímicos relevantes involucrados podría permanecer sin resolver durante muchos años.

Por lo tanto, la obtención de imágenes *in vivo* de los ONF junto con la obtención de imágenes de las PS podría demostrar ser útil para el diagnóstico temprano y preciso de la EA. La evaluación cuantitativa de la patología de tau también podría ser útil para rastrear la gravedad de la demencia, porque la formación de patología neurítica se correlaciona bien con la gravedad clínica de la demencia (Dickson, 1997). El depósito de ONF en la corteza entorrinal está estrechamente asociado con la pérdida neuronal en pacientes con EA muy temprana (Gómez-Isla y col., 1996). Si los nuevos tratamientos que evitan la formación patológica de la patología neurofibrilar pudieran convertirse en aplicaciones clínicas, esta técnica de obtención de imagen sería aplicable para la evaluación de la eficacia del tratamiento.

En la actualidad, la obtención de imágenes neurológicas de EA ha visto la aparición de marcadores de obtención de imágenes que parecen confirmar la presencia de EA en función de la captación del marcador mediado por la placa y la fibrilla y, posteriormente, actualmente se someten a un extenso examen clínico. Muchos de estos marcadores contienen quimiotipos derivados de colorantes fluorescentes.

Los posibles ligandos para detectar agregados de A β en el cerebro vivo deben cruzar la barrera hematoencefálica intacta. Por lo tanto, la captación cerebral se puede mejorar mediante el uso de ligandos con un tamaño molecular relativamente más pequeño y una lipofilia aumentada.

Las investigaciones neuropatológicas previas sugieren que el depósito de ONF ocurre antes de la presentación de síntomas clínicos de la EA. Incluso en las primeras etapas de la EA, los pacientes muestran un número considerable de ONF en la corteza entorrinal y el hipocampo, suficiente para el diagnóstico neuropatológico de la EA. Por lo tanto, la obtención de imágenes *in vivo* de los ONF junto con la obtención de imágenes de las PS podría ser útil para el diagnóstico temprano y preciso de la EA, para controlar la progresión de la enfermedad y para evaluar la eficacia del tratamiento.

La optimización de los candidatos actuales y el descubrimiento de nuevos compuestos que se unen específicamente a los agregados tau o A β son de gran interés para el desarrollo de agentes de obtención de imágenes *in vivo* de tau y A β para la detección de trastornos neurológicos, y en particular para la obtención de imágenes y la detección de EA en pacientes. El documento US2007258887 desvela compuestos y sondas amiloides de los mismos que permiten un procedimiento antemortem para diagnosticar la EA y cuantificar el grado de progresión de los depósitos amiloides (placas) por la obtención de imágenes *in vivo* de depósitos amiloides y/o amiloides en las regiones del cerebro.

Sumario de la invención

La presente invención desvela una serie de compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades de unión mejoradas a PS y ONF. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de diagnóstico que comprenden un compuesto radiomarcado de fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a un procedimiento de obtención y detección de imágenes de depósitos amiloides y/o agregados tau, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita y detectando el compuesto marcado asociado con depósitos amiloides o agregados tau.

El compuesto de la presente invención es un compuesto biarilo o bis-aromático de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otra realización desvelada en el presente documento se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que al menos uno de los componentes arilo está sustituido con una cadena lateral que tiene un radiomarcador.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en el que el radiomarcador es ^{18}F .

Otra realización desvelada en el presente documento se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que al menos uno de los componentes arilo es fenilo, piridina, pirimidina o pirazina sin sustituir o sustituidos.

Otra realización desvelada en el presente documento se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que al menos uno de los componentes arilo es heteroarilo condensado sin sustituir o sustituido.

Otra realización más desvelada en el presente documento se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que al menos un heteroarilo condensado es un triciclo.

Otra realización más de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de diagnóstico que comprenden un compuesto radiomarcado de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización más de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para la representación y detección de placas seniles y/u ovillos neurofibrilares en un tejido cerebral para la detección de trastornos neurológicos.

Otra realización más de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para la detección *in vivo* de depósitos amiloides en un paciente,

comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz del compuesto al paciente y detectando el nivel de unión del compuesto al depósito amiloide del paciente.

5 Otra realización más de la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para la detección *in vivo* de ovillos neurofibrilares en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad detectable de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, al paciente y detectar el nivel de unión del compuesto a las proteínas tau.

Otra realización más de la presente invención se dirige a un procedimiento para la detección *ex vivo* o *in vitro* de proteína tau en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y detectar los ovillos neurofibrilares asociados al compuesto.

10 Otra realización más de la presente invención se dirige a un procedimiento para la detección *ex vivo* de depósito amiloide en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y detectar el compuesto asociado con depósitos amiloides.

15 Más aún, en el presente documento se desvela un procedimiento de obtención de imágenes y detección de la enfermedad de Alzheimer asociada con la agregación de la proteína tau que comprende administrar una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite y detectar el compuesto marcado asociado con agregados de tau.

Breve descripción de los dibujos

El archivo de la solicitud contiene al menos una imagen ejecutada en color. La Oficina proporcionará copias de la presente publicación de solicitud de patente con imágenes en color, previa solicitud y pago de las tasas necesarias.

20 La siguiente descripción detallada puede entenderse mejor junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La **Figura 1a** muestra un ejemplo de un ensayo de corte cerebral utilizado para determinar los valores de CI_{50} de W366 y compuestos relacionados.

La **Figura 1b** muestra un ejemplo de un ensayo de corte cerebral utilizado para determinar los valores de CI_{50} de W366 y compuestos relacionados.

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

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

30 Las **Figuras 4a y 4b** muestran la unión del compuesto fluorescente T540 a secciones de cerebro con EA, que contienen placas A β y agregados de tau como se confirma por inmunotinción con anticuerpos A β o tau (doble marcaje de T540 a 100 μ M).

35 La **Figura 5** muestra imágenes de autorradiografía *ex vivo* de un compuesto preferido, T540, en tres tipos diferentes de secciones de cerebro: los cerebros A β +/ τ - contienen placas de A β , pero no agregados de tau (diagnóstico por banco de cerebros como donante sin EA); los cerebros A β +/ τ + contienen placas de A β y agregados de tau (diagnosticados por el banco cerebral como pacientes con EA) y cerebros normales (control). La presencia o ausencia de A β y/o tau se confirmó por inmunotinción.

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

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

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

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

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

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

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

Las **Figuras 13a** y **13b** muestran la unión del compuesto fluorescente T499 a secciones de cerebro con EA confirmada por inmunotinción con anticuerpos tau o Aβ.

La **Figura 14** muestra la unión del compuesto fluorescente T525 a secciones de cerebro con EA confirmada por inmunotinción con anticuerpos tau o Aβ.

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

La **Figura 16** muestra la unión del compuesto fluorescente T543 a secciones de cerebro con EA confirmada por inmunotinción con anticuerpos tau o Aβ.

La **Figura 17** muestra imágenes del cerebro (captación del cerebro) para el marcador T114.

La **Figura 18** muestra imágenes del cerebro (captación del cerebro) para el marcador T442.

10 La **Figura 19** muestra imágenes del cerebro (captación del cerebro) para el marcador T549.

La **Figura 20** muestra imágenes del cerebro (captación del cerebro) para el marcador T525.

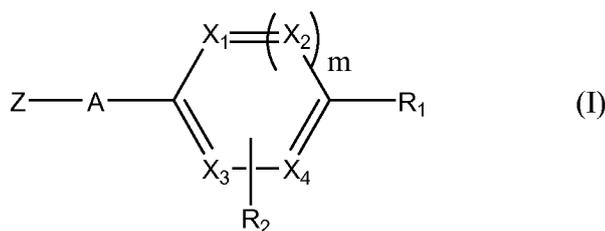
La **Figura 21** muestra imágenes del cerebro (captación del cerebro) para el marcador T482.

La **Figura 22** muestra imágenes del cerebro (captación del cerebro) para el marcador T510.

Descripción detallada

15 La siguiente descripción describirá la invención en relación con realizaciones ventajosas de la misma. La invención no está limitada en modo alguno a estas realizaciones ventajosas en cuanto que estas se incluyen únicamente a modo de ejemplo de la invención y la invención pretende incluir posibles variaciones y modificaciones que serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica sin apartarse del ámbito de la invención.

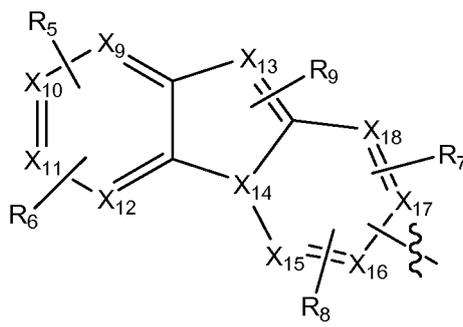
Una de las realizaciones de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I)



20

en la que

A es un enlace, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alqueno (C₂-C₄) o alquino (C₂-C₄); Z es:



en la que

25 cada uno de X₁ y X₁₃ es independientemente C, CH, N, O o S;

cada uno de X₂ a X₄, X₉ a X₁₂ y X₁₄ a X₁₈ es independientemente C, CH o N;

30 cada uno de R₁ a R₂ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo, alcoxi, -(O-CH₂-CH₂)_n-, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, diarilamino, NR₁₀COOalquilo, NR₁₀COOarilo, NR₁₀COalquilo, NR₁₀COarilo, COOalquilo, COOarilo, COalquilo, COarilo, arilo, heterociclilo saturado, en los que los últimos diecisiete grupos están sin sustituir o sustituidos por uno o más radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi, R₁₀, un radiomarcador o un alquilo sustituido con un radiomarcador; o R₁ y R₂ juntos forman un anillo saturado o

insaturado, de cinco o seis miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional en el anillo que se selecciona entre N, O y S, estando el anillo sin sustituir o sustituido por uno o más radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi, R₁₀, un radiomarcador o alquilo sustituido con radiomarcador;

5 cada uno de R₅ a R₉ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo, alcoxi, -(O-CH₂-CH₂)_n-, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, diarilamino, NR₁₀COOalquilo, NR₁₀COOarilo, NR₁₀COalquilo, NR₁₀COarilo, COOalquilo, COOarilo, COalquilo, COarilo, arilo, heterociclilo, en los que los últimos diecisiete grupos están sin sustituir o sustituidos por uno o más radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi, R₁₀, un radiomarcador o un alquilo sustituido con un radiomarcador;

R₁₀ es H, alquilo, alqueno, arilo sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, -OSO₂alquilo, -OSO₂arilo, -OSi(alquilo)₃, -OTHP o un radiomarcador;

n es 1, 2 o 3;

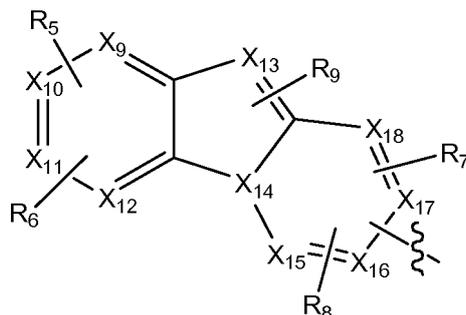
m es 0 o 1,

15 en la que al menos uno de R₁ a R₂, R₅ a R₉ comprende un radiomarcador seleccionado entre el grupo que consiste en ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁶Br y ⁷⁷Br o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se desvela en el presente documento el compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que al menos uno de R₁-R₆ es -(O-CH₂-CH₂)₂-.

20 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que A es un enlace, en la que Z es

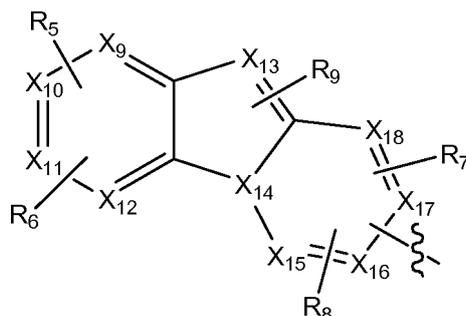


y en la que al menos uno de X₉ a X₁₂ y X₁₄ a X₁₈ es N y m es 1.

25 Además en el presente documento se desvela también el compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que al menos uno de R₁ a R₉ es un heterociclo saturado.

Además en el presente documento se desvela también el compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que m es 1 y R₁ es heterociclo saturado.

Además en el presente documento se desvela también el compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que A es un enlace y Z es



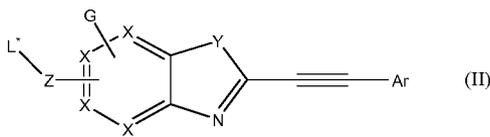
30 en la que al menos dos de X₉ a X₁₈ son N.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que al menos uno de R₁ a R₂, R₅ a R₉ es un heterociclo.

Además en el presente documento se desvela también el compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que al menos uno de R₁ a R₂ comprende un heterociclo saturado.

- 5 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en la que al menos uno de R₁ a R₂, R₅ a R₉ es un heterociclo y al menos uno de R₁ a R₂, R₅ a R₉ es -(O-CH₂-CH₂)₂-.

Además en el presente documento se desvela también el compuesto de fórmula (II). La fórmula (II) representa W366 y se refiere a compuestos que contienen elementos de marcaje en la porción izquierda de la molécula:



- 10 en la que

X es N o C;

Y es S u O;

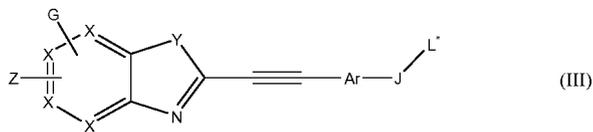
Z es un enlace, S, O, alquilo, -(OCH₂CH₂)_n-, arilo o heteroarilo;

L* es una etiqueta radioactiva;

- 15 Ar es arilo, heteroarilo, opcionalmente sustituido con O, S, halógeno, alquilo o -(OCH₂CH₂)_n-;

G es H, S, O, halógeno, alquilo, -(OCH₂CH₂)_n- o arilo y n es 1, 2 o 3.

Además en el presente documento se desvela también el compuesto de fórmula (III), que representa W366 y se refiere a compuestos que contienen elementos de marcaje en la porción derecha de la molécula:



- 20 en la que

X es N o C;

Y es S u O;

Z es S, O, alquilo, -(OCH₂CH₂)-, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con O, S, halógeno, alquilo, arilo o -(OCH₂CH₂)_n-;

- 25 L* es una etiqueta radioactiva;

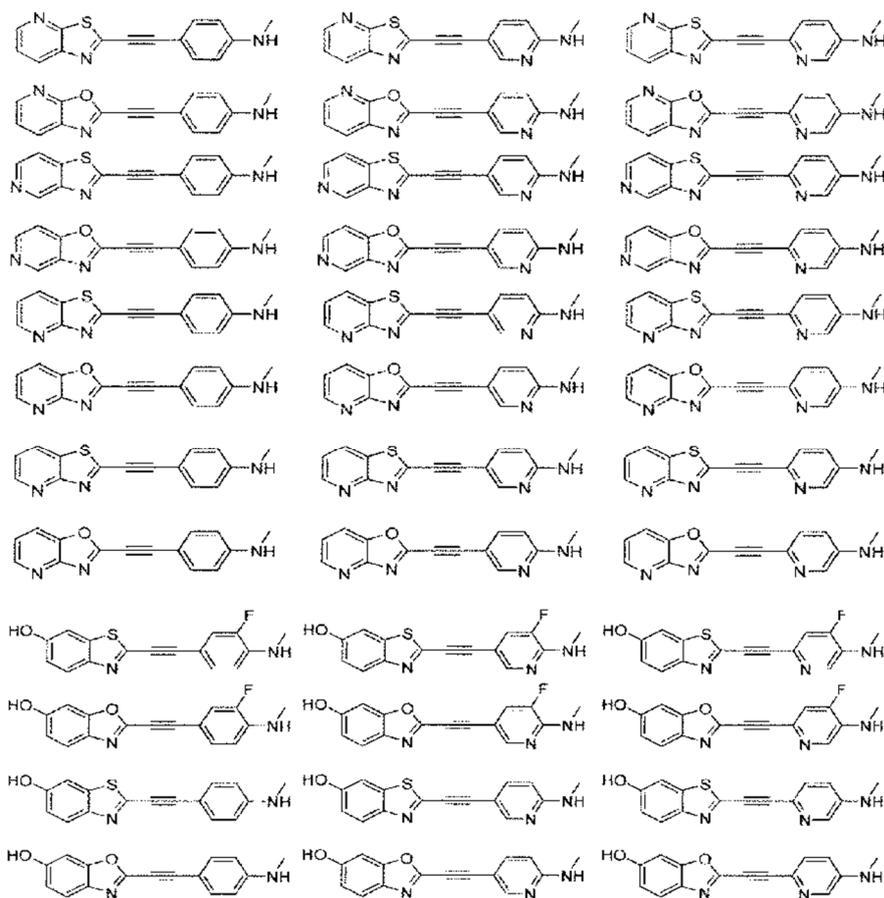
J es un enlace, S, O, alquilo, -(OCH₂CH₂)_n-, arilo o heteroarilo;

Ar es arilo, heteroarilo, opcionalmente sustituido con O, S, halógeno, alquilo o -(OCH₂CH₂)_n-;

G es H, S, O, halógeno, alquilo, -(OCH₂CH₂)_n- o arilo y

n es 1, 2 o 3.

- 30 Además en el presente documento se desvela también W366 y se refiere a compuestos que contienen elementos de marcaje y restos piridilo sustituidos:



Esquema 1. Ejemplos representativos de agentes de representación de imágenes A β de fórmula (II) y fórmula (III).

La presente invención incluye también estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I). Dichos estereoisómeros incluyen, pero sin limitación, mezclas de enantiómeros y diastereómeros así como enantiómeros individuales y diastereómeros.

5

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

10

Los compuestos de fórmula (I) también pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede ocurrir durante la preparación de los compuestos o composiciones que comprenden los compuestos de fórmula (I) o la hidratación puede ocurrir a lo largo del tiempo debido a la naturaleza hidrofóbica de los compuestos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar aplicando o adaptando procedimientos conocidos (es decir los procedimientos usados hasta ahora (procedimientos A-S, tal como se presenta con detalle en la sección de **EJEMPLOS EXPERIMENTALES**) o descritos en las referencias químicas.

15

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de obtención de imágenes y detección de placas seniles y/u ovillos neurofibrilares en el tejido cerebral para la detección de trastornos neurológicos. Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan como agentes de obtención de imagen, están marcados con isótopos radiactivos adecuados, por ejemplo halógenos radiactivos, tales como ^{18}F , metales radiactivos y otros átomos radiactivos detectables tales como ^{11}C .

20

En el presente documento se desvelan compuestos radiomarcados de fórmulas (II) y (III) para su uso como agentes de obtención de imagen. Estos agentes de obtención de imagen son únicos ya que contienen nuevos restos de unión fuertemente unidos a través del enlazador alquino. Estos motivos de unión pueden interactuar de manera simultánea con los sitios de unión ortogonales proporcionando una visión más completa de los fenómenos bioquímicos asociados con los pacientes con EA.

25

Además en el presente documento se desvelan compuestos que contienen motivos de unión a benzotiazol y acetileno, tales como W366 y compuestos relacionados, que están diseñados para interactuar con los sitios de unión ortogonales de las placas seniles y, posiblemente, los ONF. En este sentido, estos agentes de obtención de imagen ofrecen el potencial de proporcionar un conjunto de datos más completo de información bioquímica. Las **Figuras 1a** y **1b**

muestran ejemplos de ensayos de cortes de cerebro utilizados para determinar los valores de Cl_{50} de W366 y compuestos relacionados.

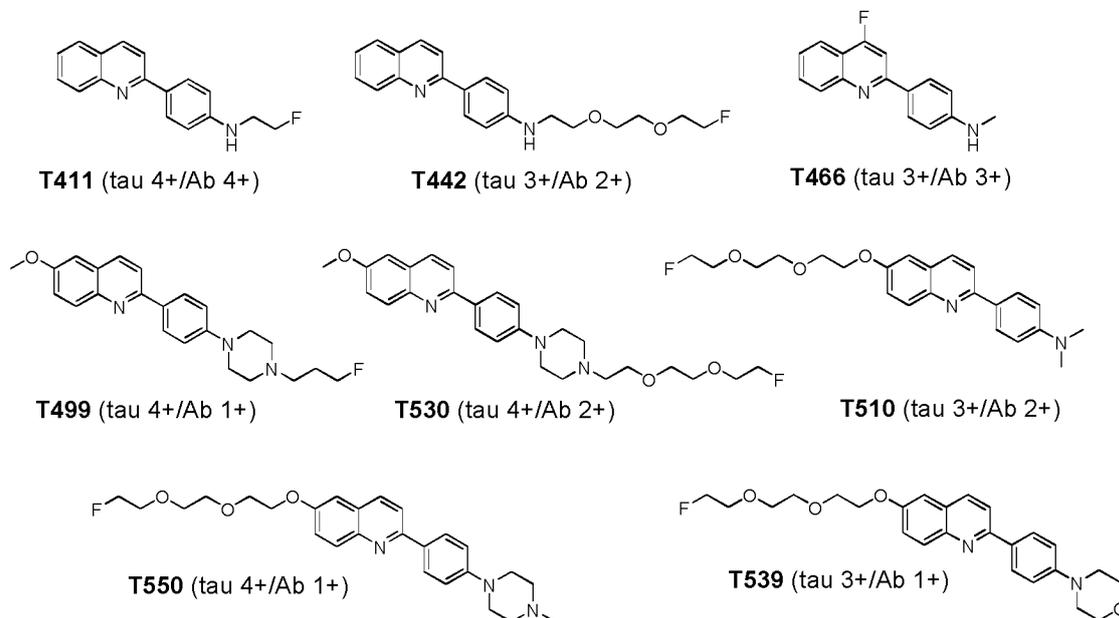
Otra realización de la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de obtención de imágenes y detección de placas seniles y/u ovillos neurofibrilares en el tejido cerebral para la detección de trastornos neurológicos en los que el trastorno neurológico se detecta midiendo la afinidad del compuesto para agregados de tau.

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

Los resultados presentados en el presente documento se basan en los estudios de tinción de la sección del cerebro y la autorradiografía de marcadores en secciones del cerebro de tres tipos diferentes (Tau+/A β +, Tau-/A β + y Tau-/A β -). Estos resultados se muestran en las **Figuras 2-16** y las **Tablas 1-3**.

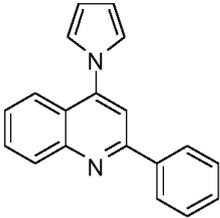
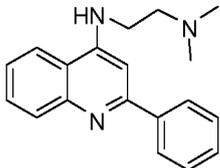
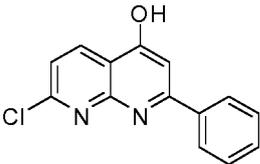
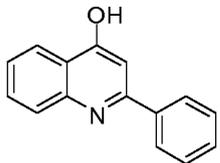
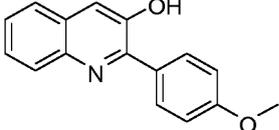
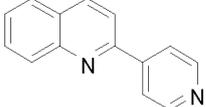
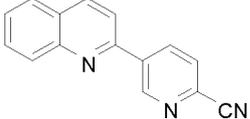
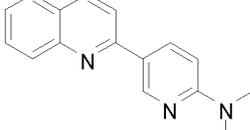
En el presente documento se desvelan compuestos de quinolina, que tienen cadenas laterales extendidas que contienen radiomarcador tal como se ilustra en el **Esquema 2**. Tal como se muestra en el **Esquema 2** y en la **Tabla 1**, los compuestos de esta clase se unen a las proteínas tau. Estos compuestos incorporan cadenas laterales extendidas, especialmente que contienen piperidina o morfolina y/o poliéteres tales como polietilenglicoles (PEG o $(OCH_2CH_2)_n$, en los que n puede ser 1-10, preferentemente 1-3). Estas características estructurales pueden desempeñar un papel en la afinidad de unión de estos compuestos a los agregados de tau. Los datos del ensayo de fluorescencia muestran la capacidad de unión de estos agentes a los agregados de tau.

Las **Figuras 12, 13a-13b, y 14** muestran la unión de los compuestos fluorescentes preferidos T539, T499 y T525 a secciones de cerebro con EA confirmadas por inmunotinción con anticuerpos tau o A β . La **Figura 15** muestra imágenes de autorradiografía *ex vivo* de T525, en tres tipos diferentes de secciones de cerebro: los cerebros A β +tau- contienen placas de A β , pero no agregados de tau (diagnóstico por banco de cerebros como donante sin EA); Los cerebros A β +tau+ contienen tanto placas A β como agregados de tau (diagnosticados por el banco de cerebros como pacientes con EA), y cerebros normales (control). La presencia o ausencia de A β y/o tau se confirma mediante inmunotinción.

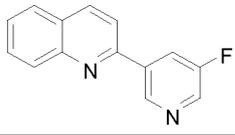
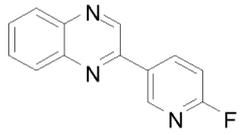
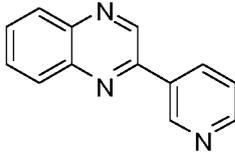
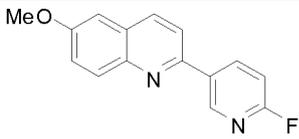
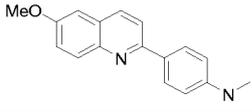
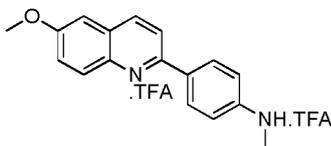
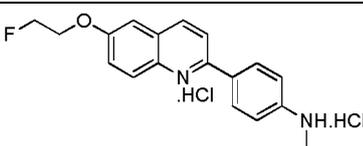
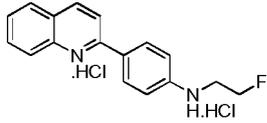
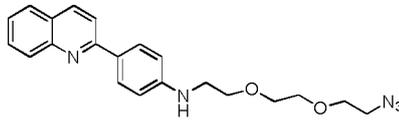
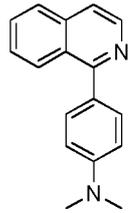


Esquema 2. Resultados cualitativos de la unión de Tau/A β (también usado aquí como Ab) de compuestos fluorescentes en la sección del cerebro (4+ es el más fuerte, 1+ es el más débil). Estos compuestos no forman parte de la invención.

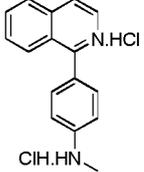
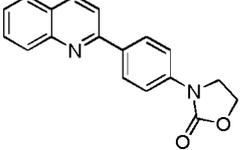
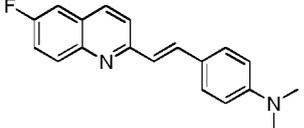
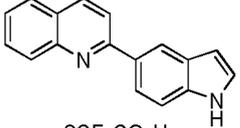
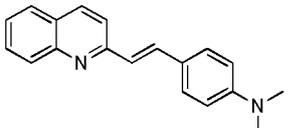
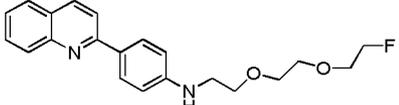
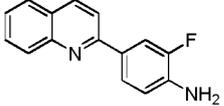
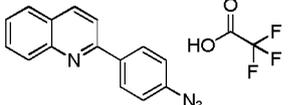
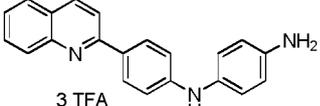
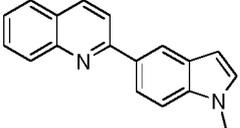
Tabla 1. Ejemplos representativos de compuestos de quinolina (que no forman parte de la invención).

ID del comp.	Estructura	PF	PM	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T046		270,3			
T047		220,3	220,1		
T048		291,4	291,2	se une a Ab (amiloide) (100 uM)	
T049		256,7	256		
T050		221,3	221,1		
T051		251,3	251,1		
T123		206,2	206,1	No se detecta fluorescencia a 100 uM	
T124		231,3	231,1		
T125		249,3	249,1	la tinción muestra una fuerte unión a tau	

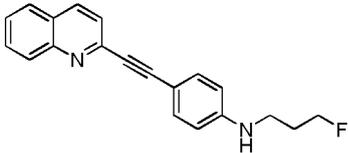
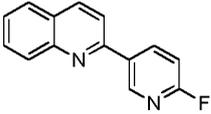
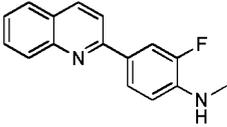
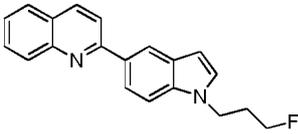
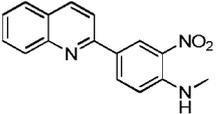
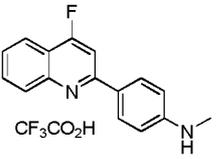
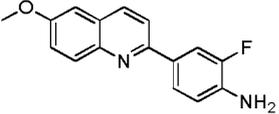
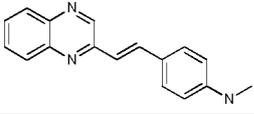
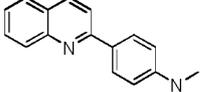
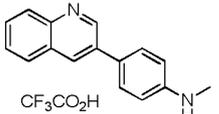
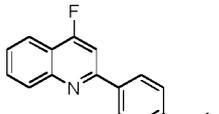
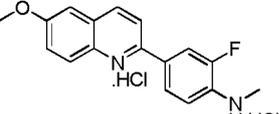
(continuación)

ID del comp.	Estructura	PF	PM	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T126		224,2	224,1		
T127		225,2	225,1		
T128		207,2	207,1		
T138		254,3	254,1		
T139		278,4	278,1	se une a amiloide y tau	
T407		458,4			
T409		369,3		se une a amiloide	
T411		339,2		se une a tau, se une débilmente a Ab. (100 uM)	
T412		377,4		se une a tau pero no a amiloide	
T420		248,3			

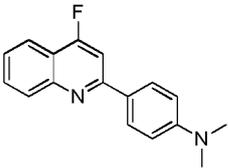
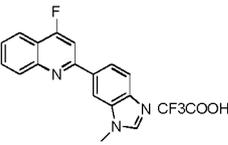
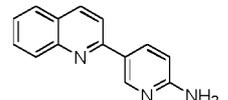
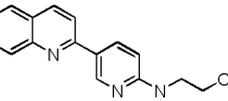
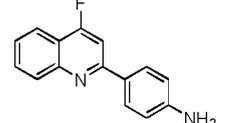
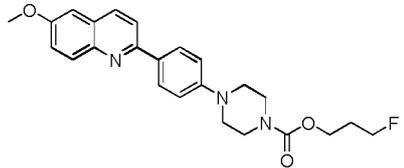
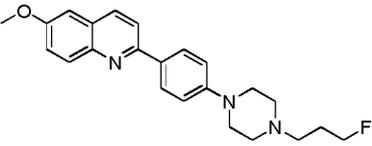
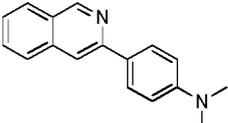
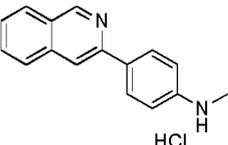
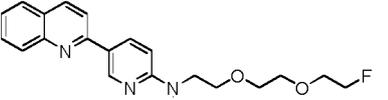
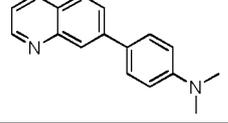
(continuación)

ID del comp.	Estructura	PF	PM	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T427		307,2			
T428		290,3			
T429		292,4		se une a Ab	
T433		472,3			
T434		274,4			
T442				se une a Tau y Ab	3,8
T443		429,4			
T445		238,3		se une a Tau	
T446		360,3			
T447		311,4			
T453		258,3		se une a Ab	

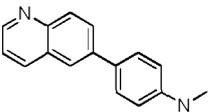
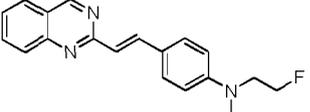
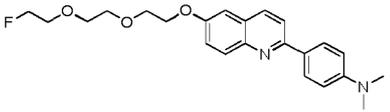
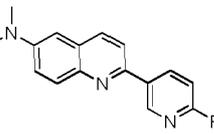
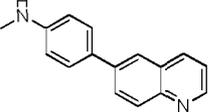
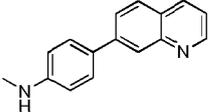
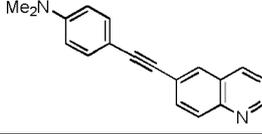
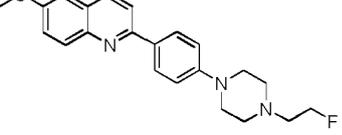
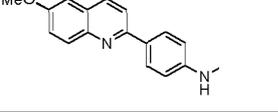
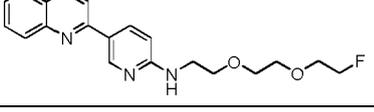
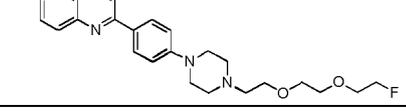
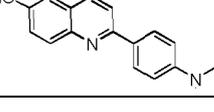
(continuación)

ID del comp.	Estructura	PF	PM	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T454		304,4		se une a Ab	
T455		224,2		Sin fluorescencia	
T458		252,3		se une a amiloide y tau	4,1
T461		304,4			
T463		279,3			
T466		366,3		se une a tau y amiloide	4
T467		268,3		se une a tau y amiloide	3,6
T475		275,4		se une a Ab principalmente	
T476		248,3			
T477		348,3		se une a Ab principalmente	3,6
T480		267,3			
T483		355,2		Principalmente se une a Tau	

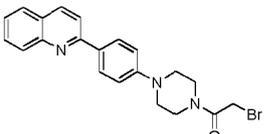
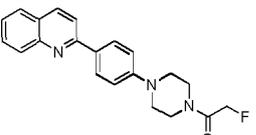
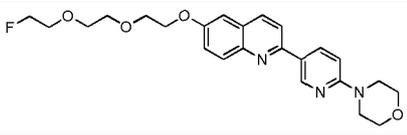
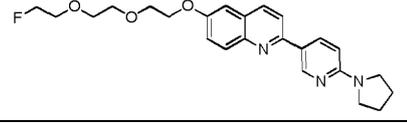
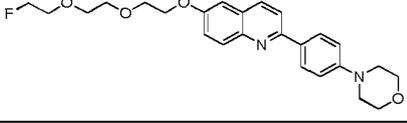
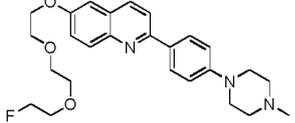
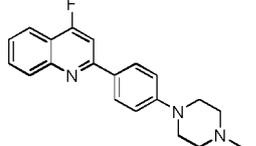
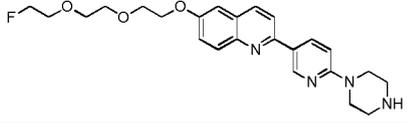
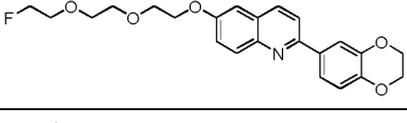
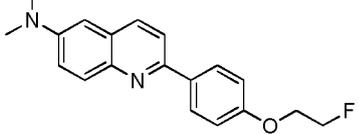
(continuación)

ID del comp.	Estructura	PF	PM	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T484		266,3		se une a Tau y Ab;	4,6
T485		391,3		se une débilmente a Ab	
T490		221,3			2,5
T491		279,3			
T492		238,3			3,3
T498		423,5			5,2
T499		379,5		Se une a Tau principalmente (+++). Se une débilmente a Ab (+)	4,9
T500		248,3			4,2
T501		270,8		Sin fluorescencia	3,6
T502		369,4			3,5
T504		248,3		se une a Ab fuertemente (++++)	4,1

(continuación)

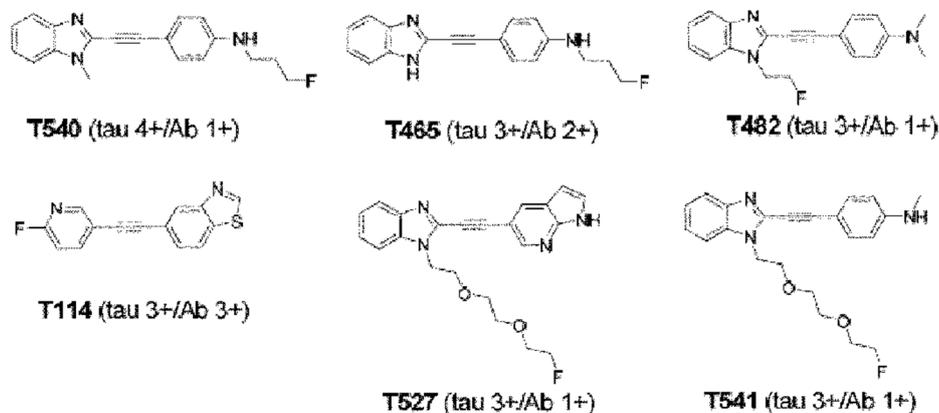
ID del comp.	Estructura	PF	PM	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T505		248,3		se une a Ab débilmente (+)	4,1
T507		307,4		Se une a Ab (+++)	4,1
T510		398,5		Se une tanto a Tau (+++) como a Ab (++)	4,5
T513		267,3		Se une a Tau (+) y Ab (++)	3,5
T514		234,3			3,4
T515		234,3		débilmente a Ab (+)	3,4
T517		272,3	272,3	Se une a Ab (+++)	4,8
T519		365,4	365,4	se une a Tau fuertemente (+++); débilmente a Ab (+).	4,7
T523		264,3	264,3	Se une a Tau (++++).	4,1
T525		355,4	355,4	Se une a Tau (++); Se une a Ab (+)	3,2
T530		453,6		Se une a Tau (++++); Se une a Ab (+)	4,6
T531		264,4	264,4	Se une a Tau. Se une a Ab (+)	4,4

(continuación)

ID del comp.	Estructura	PF	PM	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T535		631,4	289,4		3,7
T536		410,3	410,3		4
T537		349,4	349,4		3,4
T539		441,5	441,5		2,9
T545		425,5	425,5	Se une a Tau (+) y Ab (+)	3,7
T549		440,5	440,5	Se une a Tau	3,8
T550		453,6	453,6	Se une a Tau	4,4
T559		321,4	321,4	Sin fluorescencia	4,5
T565		440,5	440,5		2,9
T566		413,4	413,4		4,3
T569		310,4	310,4		5

En el presente documento se desvelan compuestos de acetileno que tienen un resto heteroarilo bicíclico y cadenas laterales prolongadas que contienen un radiomarcador tal como se ilustra en el **esquema 3**. Tal como se muestra en

el **esquema 3** y en la **tabla 2**, los compuestos de esta clase tienen una alta afinidad de unión a las proteínas tau. Estos compuestos incorporan cadenas laterales extendidas, en especial que contienen poliéteres tales como PEG en una estructura central de biaril alquino, en la que uno de los componentes arilo es un benzoimidazol sustituido. Dicha modificación estructural conduce a un aumento en la selectividad de estos compuestos.



5

Esquema 3. Resultados cualitativos de la unión de Tau/Aβ de compuestos fluorescentes en la sección del cerebro (4+ es el más fuerte, 1+ es el más débil). Estos compuestos no forman parte de la invención.

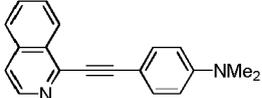
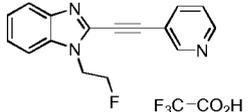
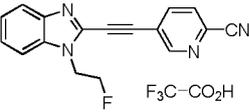
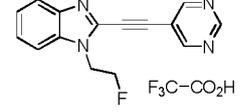
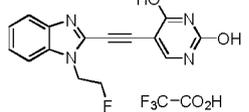
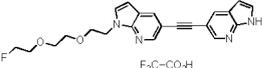
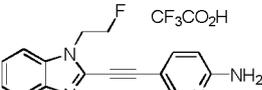
Tabla 2. Ejemplos representativos de compuestos de acetileno (que no forman parte de la invención).

ID del comp.	Estructura	PM	Masa exacta	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T110/W294		265,33			
T114/W313		254,28		tiñe amiloide y tau	
T118/W366		298,33		se une a Ab	
T444		244,29			
T448		312,36		se une a Ab	
T454		304,36		se une a Ab	
T464		233,27			
T465		293,34		se une a tau y Ab	4,2

(continuación)

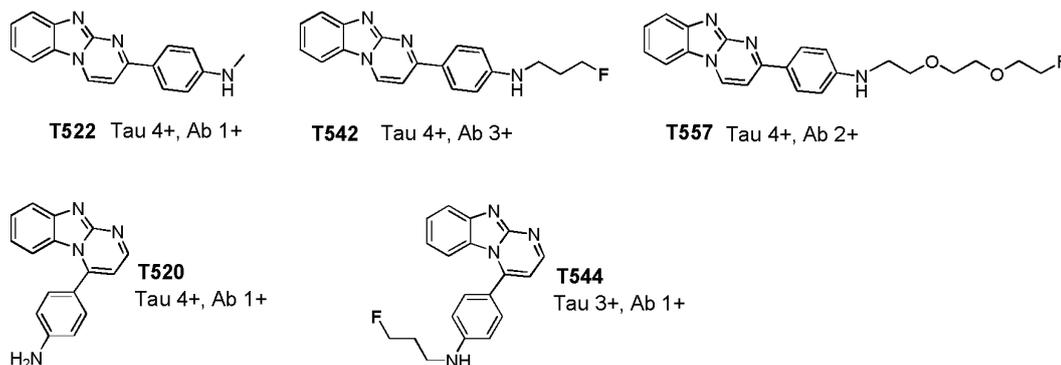
ID del comp.	Estructura	PM	Masa exacta	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T481		261,32			
T482		307,36		Principalmente se une a Tau	4,6
T496		429,37		Se une débilmente a Ab	4,3
T508		395,47			4,2
T516		240,28		Se une débilmente a Tau (+) y Ab (++)	3,6
T517		272,34	272,34	Se une a Ab (+++)	4,8
T526		295,38	295,38	Se une a Tau (++); Se une a Ab (+)	3,4
T527		506,45		Se une a Tau (+++); Se une a Ab (+)	3,1
T528		375,34	261,32	Se une a Tau (++++); Se une a Ab (+)	3,9
T534		407,36	293,34		4
T540		307,36	307,36	Se une a Tau (++++). Se une a Ab (+)	4,2
T541		495,47	381,44	Se une a Tau (+++). Se une a Ab (+)	3,6
T546		385,48	385,48		4,1

(continuación)

ID del comp.	Estructura	PM	Masa exacta	Tinción de sección de cerebro	cLogP
T547		272,34	272,34		4,6
T551		379,31	265,28		3
T552		404,32	266,27		2
T553		380,3	266,27		2,8
T554		412,3	298,27	Azul. Tau +++ . Ab +	3,2
T564		506,45	392,43		2,9
T568		394,32	280,3		2,6

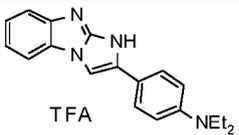
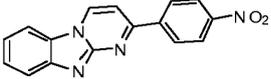
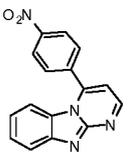
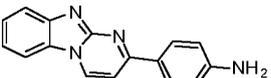
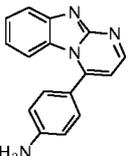
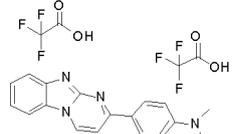
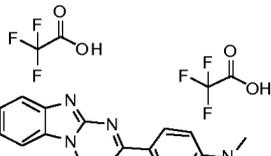
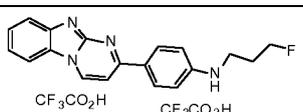
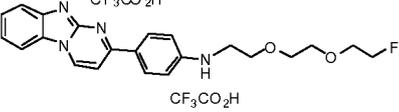
Las **Figuras 2 y 4a-4b** muestran la unión de los compuestos fluorescentes T482 y T540 a secciones de cerebro con EA confirmadas por inmunotinción con anticuerpos tau o A β . Las **Figuras 3 y 5** muestran imágenes de autorradiografía *ex vivo* de los compuestos preferidos T482 y T540, en tres tipos diferentes de secciones de cerebro: los cerebros A β +/tau- contienen placas de A β , pero no agregados de tau (diagnóstico por banco de cerebros como donante sin EA); Los cerebros A β +/tau+ contienen tanto placas A β como agregados de tau (diagnosticados por el banco de cerebros como pacientes con EA), y cerebros normales (control). La presencia o ausencia de A β y/o tau se confirma mediante inmunotinción.

Además en el presente documento se desvelan compuestos de fórmula (I) que comprenden un resto arilo tricíclico. Por ejemplo, las bencimidazol pirimidinas se mostradas en el **Esquema 4**, presentan alta afinidad de unión a las proteínas tau. Las **Figuras 6a-6c, 7, 8a-8b, 9a-9b, 10a-10b, y 11** muestran la unión de compuestos fluorescentes T542, T544, T520, T522, T541 y T527 a secciones de cerebro con EA confirmadas por inmunotinción con anticuerpos tau o A β .

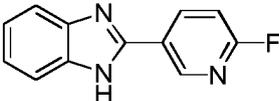
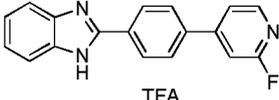
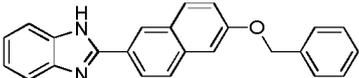
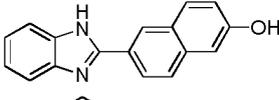
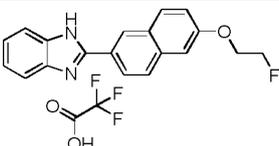
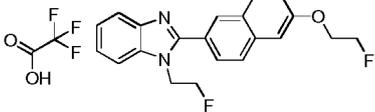
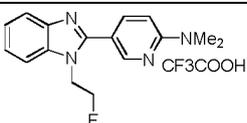
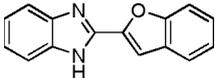
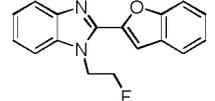
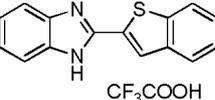
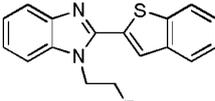
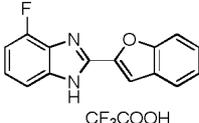
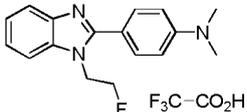


Esquema 4. Resultados cualitativos de la unión de Tau/A β de compuestos fluorescentes en la sección del cerebro (4+ es el más fuerte, 1+ es el más débil).

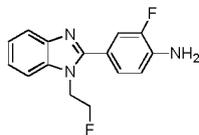
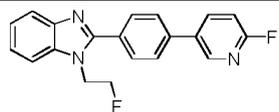
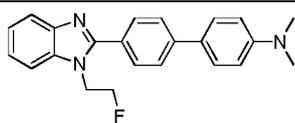
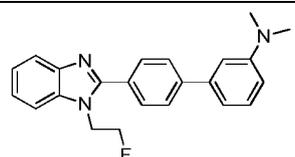
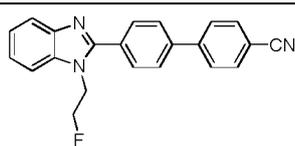
Tabla 3. Ejemplos representativos de compuestos de benzoimidazol y benzoimidazol tricíclico de fórmula (I). Los compuestos distintos de T511, T512, T518, T520, T521, T522, T542, T544 t T557 desvelados en la tabla 3 no forman parte de la invención.

ID del compuesto	Estructura	PM	Tinción de sección de cerebro
T506		401,4	
T511		290,28	
T512		290,28	
T518		260,29	AB/1+ Tau/4+
T520		260,29	AB/1+ Tau/4+
T521		516,39	AB/1+ Tau/4+
T522		502,37	AB/1+ Tau/4+
T542		548,41	AB/3+ Tau/4+
T544		548,41	AB/1+ Tau/3+
T557		622,49	AB/2+ Tau/4+

(continuación)

ID del compuesto	Estructura	PM	Tinción de sección de cerebro
T452		213,21	
T460	 <p>TFA</p>	386,3	
T469		350,41	
T470		306,32	
T473		420,36	
T474		466,4	
T487		398,35	
T488		234,3	
T489		280,3	
T493	 <p>CF₃COOH</p>	364,3	
T494		296,4	
T495	 <p>CF₃COOH</p>	366,3	
T497	 <p>F₃C-CO₂H</p>	397,37	

(continuación)

ID del compuesto	Estructura	PM	Tinción de sección de cerebro
T524		273,28	Tau+++; Ab++
T538		335,4	
T543		473,5	Tau++; sin unión a Ab
T548		359,2	
T556		341,4	

Además en el presente documento se desvelan compuestos y composiciones que comprenden las fórmulas tal como se desvela en el presente documento, en el que el compuesto es un compuesto de unión a proteína amiloide y/o tau. Un compuesto de unión a proteína amiloide y/o tau de la invención se puede administrar a un paciente en cantidades adecuadas para la obtención de imágenes *in vivo* de depósitos amiloides y/u ONF, y distinguir entre tejido neurológico con depósitos amiloides y/u ONF y tejido neurológico normal.

5

Los compuestos A β generalmente se evalúan en un ensayo de unión competitiva utilizando fibrillas sintéticas A β 1-42 (CI₅₀). La situación es más complicada para tau, porque hay 6 isoformas de tau potencialmente presentes en los cerebros con EA como productos del empalme alternativo de un solo gen tau. La mayoría de los informes en las referencias se basan, por lo tanto, en una sola isoforma recombinante, Tau-441. Para añadir más complejidad, las diversas isoformas de tau están hiperfosforiladas *in vivo*, algo que es difícil de imitar *in vitro*. Además, falta información estructural sobre estas fibrillas de tau, lo que dificulta la interpretación de la unión de los compuestos.

10

Las formas naturales de tau (diversas isoformas, hiperfosforiladas) y agregados amiloides están presentes en las secciones del cerebro y, por lo tanto, se prefieren para las pruebas de compuestos. El uso de la autofluorescencia de un compuesto de prueba puede dar una indicación de si el compuesto se une a ovillos de tau/FHE y/o placas amiloides. Esto se confirma aún más mediante inmunotinción con anticuerpos A β y tau y superponiendo las imágenes. El inconveniente es que las señales fluorescentes no se pueden usar para la cuantificación, ya que algunos compuestos pueden presentar una señal fluorescente más fuerte que otros y la coexistencia de placas A β y ovillos tau en cerebros con EA. Sin embargo, es posible "calificar" la intensidad de la señal cualitativamente y distinguir compuestos que muestran unión a estos agregados.

15

Además, la selectividad se puede evaluar en cerebros que contienen solo placas A β /sin agregados de tau, placas A β /y agregados tau, y cerebros de control. Desafortunadamente, no hay cerebros con EA con solo tau y sin A β presente. Al probar marcadores radiomarcados en estas secciones de cerebro, se puede evaluar más cuantitativamente la fuerza de unión relativa (fuerza de la señal) y la selectividad de diversos compuestos de prueba, ya que todos contienen el mismo marcador radiactivo. Como ejemplos, si un marcador de prueba se une solo a tau, y no a amiloide, no debe mostrar señal en las placas A β solo secciones del cerebro. Si un compuesto se une solo al amiloide, debería mostrar captación en ambos tipos de cerebros. La dificultad de identificar y cuantificar aún más los compuestos selectivos radica en la abundancia relativa de amiloide frente a tau, que es difícil de medir.

20

En una de las realizaciones de la presente invención, la autofluorescencia del compuesto de fórmula (I) se utiliza para determinar si el compuesto se une a tau/amiloide en las secciones del cerebro y para darle una calificación cualitativa. La siguiente etapa es proceder a la autorradiografía utilizando diferentes tipos de cerebro para una evaluación y cuantificación adicionales.

25

30

- Las sondas de proteína amiloide y/o tau desveladas en el presente documento se pueden usar para detectar y cuantificar depósitos amiloides y/u ONF en enfermedades que incluyen, pero sin limitación, fiebre mediterránea, síndrome de MuckleWells, mieloma idiopático, polineuropatía amiloide, cardiomiopatía amiloide, amiloidosis sistémica senil, polineuropatía amiloide, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, síndrome de Down, tembladera, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, kurú, síndrome de Gerstamnn-Straussler-Scheinker, carcinoma medular de tiroides, amiloide auricular aislado, β_2 -microglobulina amiloide en pacientes en diálisis, miositis de cuerpo de inclusión, depósitos β_2 -amiloides en la enfermedad de desgaste muscular, encefalopatía traumática crónica (ETC) y diabetes de tipo II de los islotes de Langerhans.
- Los compuestos y sondas de la invención presentan preferentemente baja toxicidad a dosis eficaces para la imagen (incluyendo diagnóstico, detección, cuantificación y evaluación) aflicciones amiloides y/o afines.
- En una de las realizaciones, la presente invención se dirige a una formulación de diagnóstico farmacéutico que comprende un compuesto radiomarcado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo o diluyente adecuado para la obtención de imágenes y la detección de trastornos neurológicos.
- En otra realización, la presente invención está dirigida a una formulación farmacéutica de diagnóstico para la detección de péptidos amiloides.
- En otra realización, la presente invención se dirige a una formulación farmacéutica de diagnóstico para la detección de proteínas tau de ovillos neurofibrilares.
- En otra realización, la presente invención está dirigida a una formulación farmacéutica de diagnóstico para la detección del trastorno neurológico.
- En otra realización, la presente invención se dirige a una formulación farmacéutica de diagnóstico para la detección de la enfermedad de Alzheimer.
- La composición del agente de diagnóstico radioactivo puede contener cualquier aditivo tal como agentes de control del pH (por ejemplo, ácidos, bases, tampones), estabilizantes (por ejemplo, ácido ascórbico) o agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro de sodio).
- En otra realización más, la invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para la obtención de imágenes y la detección de placas seniles y/u ovillos neurofibrilares en un tejido cerebral para la detección de trastornos neurológicos.
- Preferentemente, el trastorno neurológico se detecta midiendo la afinidad del compuesto de fórmula (I) por las placas seniles. Más preferentemente, el trastorno neurológico se detecta midiendo la afinidad del compuesto de fórmula (I) por los agregados de tau. Aún más preferentemente, el trastorno neurológico es la enfermedad de Alzheimer (EA).
- En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento para la detección *ex vivo* o *in vitro* de depósitos amiloides en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (I) y detectar el nivel de unión del compuesto al depósito amiloide.
- En otra realización más, la invención se refiere además a un procedimiento para la detección *ex vivo* o *in vitro* de proteínas tau en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de fórmula (I) para la detección de los ovillos neurofibrilares.
- Además en el presente documento se desvela un procedimiento para la detección *in vivo* de ovillos neurofibrilares en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) al paciente y detectar el nivel de unión del compuesto a las proteínas tau.
- Aún más en el presente documento se desvela un procedimiento para detectar una PS y ONF característica para un trastorno neurológico.
- Preferentemente, la representación de imágenes y detección de un trastorno neurológico se realiza usando imágenes gamma, imágenes de resonancia magnética, espectroscopía de resonancia magnética o espectroscopía de fluorescencia.
- Más preferentemente, la representación de imágenes y detección de PS y ONF se realiza por TEP o TCEFU.
- De acuerdo con una realización particular de la presente invención, los compuestos y procedimientos de la presente invención se usan para la representación de imágenes, en especial representación de imágenes médicas.
- Las técnicas de diagnóstico en medicina nuclear usan trazadores radioactivos que emiten rayos desde el interior del cuerpo. Normalmente estos trazadores son isótopos de vida corta unidos a compuestos químicos que permiten el escrutinio de procedimientos fisiológicos específicos. Se pueden administrar por inyección, inhalación o por vía oral. El primer tipo es en el que los protones individuales se detectan mediante una cámara gamma que puede ver los órganos desde muchos ángulos diferentes. La cámara forma una imagen a partir de los puntos desde los que se emite

la radiación; esta imagen se mejora por ordenador y la visualiza un médico en un monitor para buscar indicios de afecciones anormales.

La tomografía de emisión de positrones (TEP) es una técnica precisa y sofisticada que usa isótopos producidos en un ciclotrón.

5 Se introduce un radionúclido emisor de positrones, normalmente por inyección y se acumula en el tejido objeto. Según se desintegra, emite un positrón, que inmediatamente se combina con un electrón próximo dando como resultado la emisión simultánea de dos rayos gamma identificables en direcciones opuestas. Estos se detectan mediante una cámara de TEP y proporcionan una indicación muy precisa de su origen. El papel clínico más importante de la TEP es en oncología, con el flúor-18 como marcador, dado que se ha probado que es el procedimiento no invasivo más preciso para detectar y evaluar la mayoría de los cánceres. También se usa con éxito en la detección de imágenes cardíacas y del cerebro.

15 En la técnica se conocen bien diversos procedimientos de diagnóstico clínico, incluyendo TEP y TCEFU, que utilizan compuestos radiomarcados. La TEP y la TCEFU son técnicas muy sensibles y requieren pequeñas cantidades de compuestos radiomarcados, denominados trazadores. Los compuestos marcados se transportan, se acumulan y se convierten *in vivo* exactamente del mismo modo que el compuesto no radiactivo correspondiente. Los trazadores o sondas, se pueden radiomarcarse con un radionúclido útil para la representación de imágenes por TEP, tal como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu y ^{124}I o con un radionúclido útil para la representación útil por TCEFU, tal como ^{99}Tc , ^{77}Br , ^{61}Cu , ^{153}Gd , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I y ^{32}P .

20 La TEP crea imágenes basándose en la distribución de trazadores para la representación de imágenes moleculares que transportan isótopos emisores de positrones a los tejidos del paciente. El procedimiento de la TEP tiene el potencial para detectar el funcionamiento erróneo a nivel celular en los tejidos u órganos investigados. La TEP se ha usado en la oncología clínica, tal como para la representación de imágenes de tumores y metástasis y se ha usado para el diagnóstico de determinadas enfermedades del cerebro, así como para mapear la función cerebral y cardíaca. De manera similar, se puede usar la TCEFU para complementar cualquier estudio de representación de imágenes gamma, en la que puede ser de utilidad una representación real en 3D, por ejemplo, representación de imágenes de un tumor, una infección (leucocitos), tiroides o huesos.

25 De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para representar imágenes de depósitos amiloides y ONF. Cuando se usan los compuestos de la presente invención como agentes para la representación de imágenes, se marcan con isótopos radiactivos adecuados o radiomarcador o marcador radiactivo, por ejemplo, halógenos radiactivos, tales como ^{18}F o, metales radiactivos y otros átomos radiactivos detectables tales como ^{11}C .

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

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

40 Los expertos en la técnica están familiarizados con las diversas maneras de detectar compuestos marcados con fines de representación de imágenes. Por ejemplo, se puede usar tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada de emisión de protón único (TECPU) para detectar compuestos radiomarcados. La etiqueta que se introduce en el compuesto puede depender del procedimiento de detección deseado. Los expertos en la técnica están familiarizados con la detección TEP de un átomo emisor de positrón, tal como ^{18}F . La presente invención se refiere también a compuestos específicos descritos en el presente documento en los que el átomo ^{18}F se sustituye con un átomo de flúor no radiomarcado. Los expertos en la técnica están familiarizados con la detección TCEFU de un átomo emisor de fotón, tal como ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

45 El agente de diagnóstico radiactivo debe tener suficientes radiactividad y concentración de radiactividad que puedan asegurar un diagnóstico fiable. El nivel de radiactividad deseado se puede lograr mediante los procedimientos proporcionados en el presente documento para preparar compuestos de fórmula I. La formación de imágenes de depósitos amiloides y ONT también se puede llevar a cabo de manera cuantitativa de modo que se puede determinar la cantidad de depósitos amiloides y ONT.

Uno de los prerrequisitos clave para un agente de formación de imágenes *in vivo* del cerebro es la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica intacta después de una inyección i.v. en bolo. En la primera etapa de un procedimiento de formación de imágenes, se introduce un compuesto de fórmula I en un tejido o un paciente en una cantidad detectable. Habitualmente el compuesto es parte de una composición farmacéutica y se administra al tejido o al paciente por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral (intravenosa, por vía intramuscular o por vía subcutánea), por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía intravesical, por vía local (polvos, pomadas o gotas) o en forma de un pulverizador bucal o nasal.

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

Una cantidad detectable es una cantidad de compuesto marcado necesaria para ser detectada mediante el procedimiento de detección elegido. Los expertos en la técnica pueden determinar con facilidad la cantidad de un compuesto marcado a introducir en un paciente para proporcionar la detección. Por ejemplo, se pueden administrar a un paciente cantidades crecientes de compuesto marcado hasta que el compuesto se detecte mediante el procedimiento de detección elegido. Se introduce una etiqueta en los compuestos para proporcionar la detección de los compuestos.

La cantidad de tiempo necesaria se puede determinar con facilidad introduciendo una cantidad detectable de un compuesto de fórmula I marcado en un paciente y, después, detectando el compuesto marcado en diversos momentos después de la administración.

La administración del compuesto marcado a un paciente puede ser por una vía de administración general o local. Por ejemplo, el compuesto marcado se puede administrar al paciente de modo que se administre a todo el cuerpo. Como alternativa, el compuesto marcado se puede administrar a un órgano o tejido de interés específico. Por ejemplo, es deseable localizar y cuantificar los depósitos amiloides en el cerebro para poder diagnosticar o rastrear el progreso de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

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

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

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

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

El término "alcoxi" se usa en el presente documento para referirse a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como se define anteriormente, a menos que la longitud de la cadena esté limitada al mismo, unido a un átomo de oxígeno, que incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y similares. Preferentemente la cadena alcoxi es de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, más preferentemente de 1 o 2 átomos de carbono de longitud.

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

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

- 10 El término "haloalquilo", según se emplea en el presente documento, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores sustituido por uno o más cloro, bromo, flúor o yodo, prefiriéndose el flúor. Lo más preferentemente, el alquilo se sustituye con un único halo, tal como flúor, en el extremo distal del alquilo.

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

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

- El término "arilo", según se emplea en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, que contienen de 5 a 14 átomos en la porción anular. Los compuestos arilo de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo sin sustituir o adicionalmente sustituidos y similares. El grupo arilo también puede contener al menos un heteroátomo, tal como N, S u O, para formar un "heteroarilo". Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, grupos tienilo, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazol pirimidinas, imidazoimidazol piridina, benzofuropiridina, benzofuropirimidina, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, quinazolinilo, isotiazolilo, fenotiazínilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazínilo sin sustituir o adicionalmente sustituidos y similares.
- 20
- 25

El término "ariloxi", según se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo "arilo" unido a un átomo de oxígeno e incluye benciloxi y fenoxi, que puede estar adicionalmente sustituido y similares.

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

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

Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de la cantidad de tiempo suficiente para que un compuesto se asocie con los depósitos amiloides con fines de formación de imágenes.

- 35 El término "asociarse" significa una interacción química entre el compuesto marcado y el depósito amiloide. Los ejemplos de asociaciones incluyen enlaces covalentes, enlaces iónicos, interacciones hidrófila-hidrófila, interacciones hidrófoba-hidrófoba y complejos.

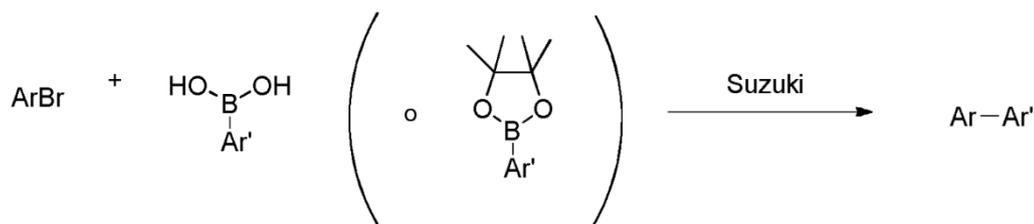
Los ejemplos siguientes son ilustrativos de los compuestos, procedimientos y composiciones de la presente invención.

Ejemplos experimentales:

- 40 Nota: equivalentes se refiere a equivalentes molares. Los volúmenes reales se calculan multiplicando los equivalentes molares por litros. Por lo tanto, 1 mmol por 5 vol es igual a 5 mmol.

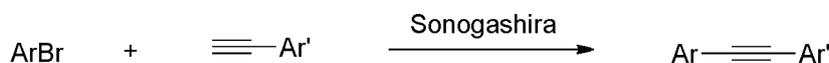
1. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DESVELADOS:

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



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

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



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

Procedimiento C: Procedimiento general para la alquilación fenólica:



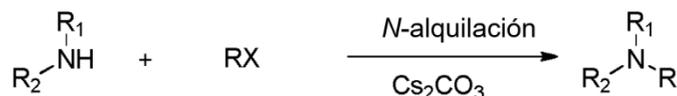
Una mezcla de derivados de fenol (1,0 equiv.), agente de alquilación (1,1 equiv.) y CS_2CO_3 (3,0 equiv.) en DMF (10 ml) se calentó a 60 °C en atmósfera de Ar durante 1-3 h. Después de que la reacción se completara, los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos o EtOAc:DCM o MeOH:DCM como eluyente para proporcionar los productos alquilados.

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



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

Procedimiento E: Procedimiento general para la N-alquilación usando CS_2CO_3 como base:



30 A una solución de amina (1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se le añadió el agente de alquilación (1,1-2 equiv.) y CS_2CO_3 (2-3 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 1-15 h. Después de que la reacción se completara, los disolventes se eliminaron al vacío. Se añadió agua (30 ml) al residuo. Si los productos deseados precipitan en forma de un sólido, se filtran, se lavan con agua y se secan para dar los productos puros. Si los productos deseados no se precipitan, las mezclas se extraen con EtOAc (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 40 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por

35

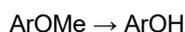
cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos o EtOAc:DCM o MeOH:DCM como eluyente para proporcionar los productos *N*-alquilados.

Procedimiento F: Procedimiento general de tosilación de alcohol:



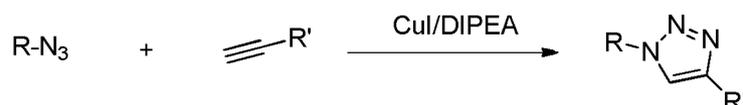
- 5 A una solución enfriada de alcohol (1,0 equiv.) en DCM (20 ml) se le añadió Ts₂O (1,5 equiv.) y Et₃N (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y después se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1-5 h. Después de que la reacción se completara, el DCM se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar los tosilatos finales.

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



- 15 A una solución enfriada de aril metil éter (1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió BBr₃ (5,0 equiv.) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C y después se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de que la reacción se completara, la reacción se interrumpió con solución de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar los fenoles esperados.

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



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

Procedimiento I: Procedimiento general para desprotección de sililo usando K₂CO₃:



A una solución de compuestos protegidos con sililo (1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la reacción se completara, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para dar los productos desprotegidos.

30 **Procedimiento J: Procedimiento general para desprotección de sililo con TBAF:**



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

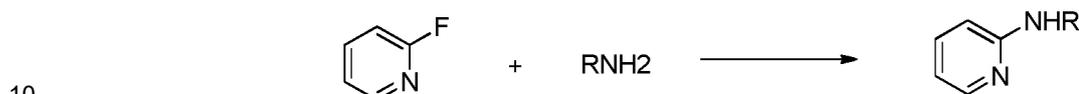
Procedimiento K: Procedimiento general para la desprotección de Boc, THP y derivados cetales:



- 40 A una solución de derivados protegidos (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 3,8 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y se controló por CLEM. Después de que la reacción se completase, los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar los productos desprotegidos deseados.

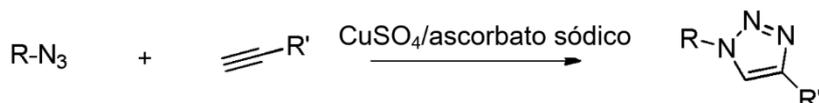
Procedimiento L: Procedimiento general para la conversión de compuestos de nitropiridilo a fluoropiridilo:

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

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

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

15

Procedimiento N: Procedimiento general para la reacción Click entre azidas y acetilenos usando CuSO₄·H₂O y ascorbato sódico:

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

25

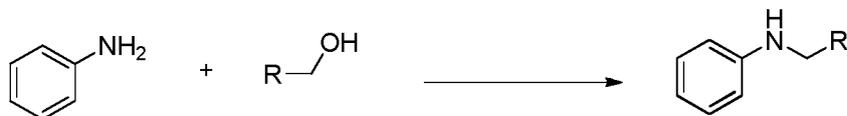
Procedimiento O: Procedimiento general para fluoración:

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

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

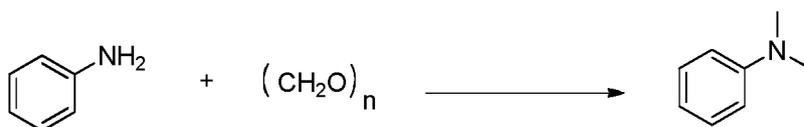
35 A una solución del compuesto protegido (1,0 equiv.) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se vertió en agua (200 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar los productos desprotegidos.

Procedimiento Q: Procedimiento general para aminación reductora en un recipiente de anilinas a partir de alcoholes.



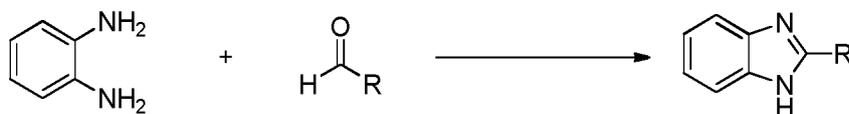
5 A una solución de alcoholes (0,2 mmol) en DCE (1 ml) se le añadió reactivo de Dess-Martin (0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y el sólido se eliminó por filtración con un filtro de jeringa. El filtrado se añadió a una solución de anilinas sustituidas (0,1 mmol)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

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



15 A una suspensión de paraformaldehído (1,0 mmol) en THF (5 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (98 %, 0,1 ml, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente mientras una suspensión de anilinas (0,1 mmol) y NaBH₄ (1,0 mmol) en THF (5 ml) se añadía a la anterior suspensión de paraformaldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inactivó añadiendo solución 1 N de NaOH (1 ml). La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-10 %/DCM) para dar las N,N-dimetil anilinas deseadas.

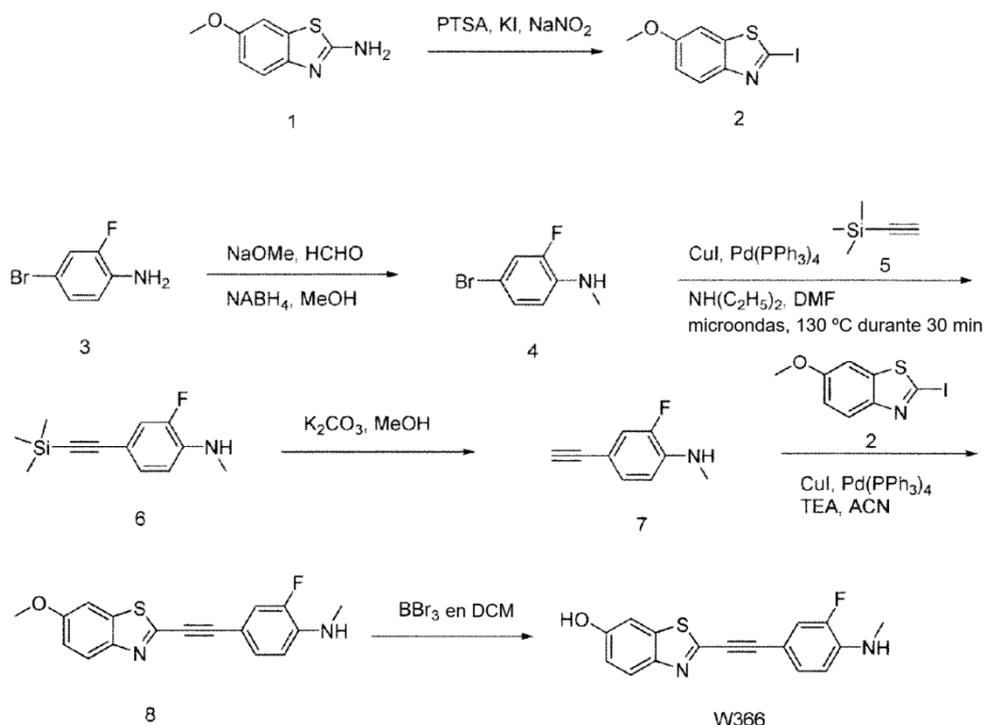
Procedimiento S: Procedimiento general para la preparación de derivados de benzoimidazol:



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

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

Preparación de W366



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

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

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

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

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

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

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

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética, se le añadió 6 (en bruto 0,4 g), MeOH (9 ml) y K₂CO₃ (0,5 g, 3,62 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción,

se le añadió gel de sílice (aproximadamente 10 g) y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (1:3) como eluyente para proporcionar 7 (0,26 g, 96 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN): 150,1 (M+H⁺).

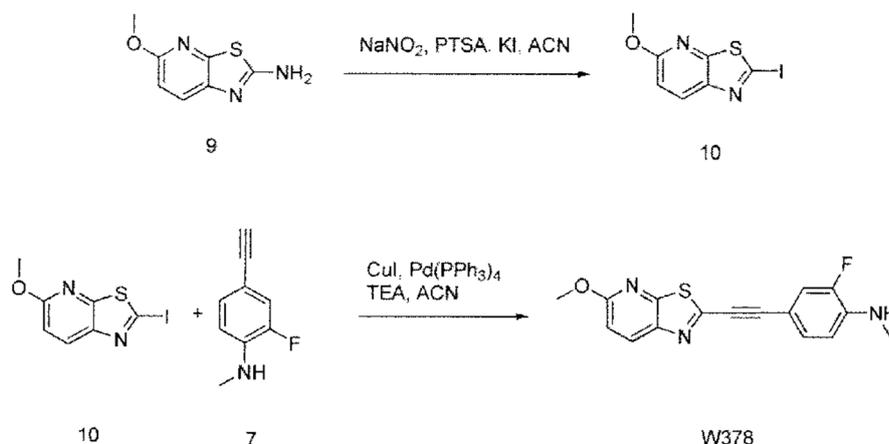
Preparación de 2-fluoro-4-((6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)etnil)-N-metilanilina (8).

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

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

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

Preparación de W378 estándar:



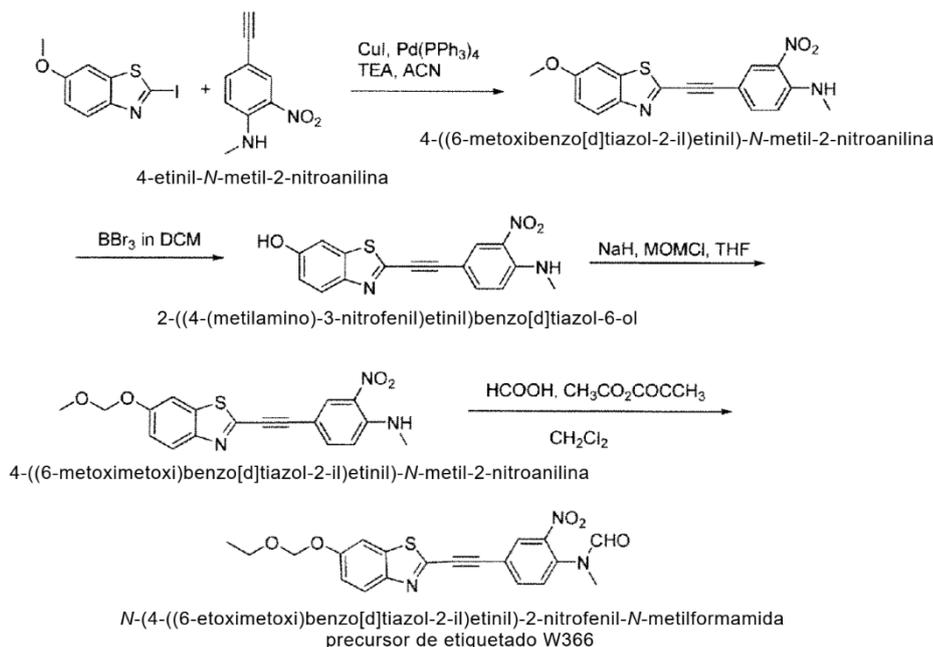
Preparación de 2-yodo-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina (10).

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

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

35 Un tubo para microondas de 5 ml se cargó con 10 (0,12 g, 0,041 mmol), 7 (0,06 g, 0,041 mmol) [Pd(PPh₃)₄] (0,05 g, 0,004 mmol), CuI (0,012 g, 0,06 mmol) y TEA (0,2 ml, 1,23 mmol) en ACN (2,0 ml). La suspensión se irradió en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer (250 W) a 100 °C durante 5 min. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando hexanos:DCM (0-100 %) como eluyente para proporcionar el producto de acoplamiento W378 (0,04 g, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): 314,0 (M+H⁺).

Preparación del precursor de marcado W366:



Preparación de 4-((6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)etynil)-*N*-metil-2-nitroanilina.

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

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

10 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra magnética de agitación que contenía DCM (5 vol) se le puso 4-((6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)etynil)-*N*-metil-2-nitroanilina (1 equiv.). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C, se añade BBr₃ (5 equiv de 1 M en DCM) gota a gota y la reacción se agita a TA durante 8 horas. La reacción se neutraliza con NaHCO₃ sat., se extrae en DCM (2 x 5 vol). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (5 vol) y salmuera (5 vol), se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo se purifica sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (1:3) como eluyente para proporcionar el producto deseado.

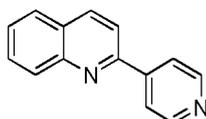
15 Preparación de 4-((6-(etoximetoxi)benzo[d]tiazol-2-il)etynil)-*N*-metil-2-nitroanilina.

20 A un matraz de fondo redondo en atmósfera de Ar que contenía 2-((4-(metilamino)-3-nitrofenil)etynil)benzo[d]tiazol-6-ol (1 equiv.) se le añade THF (5 vol). A esta solución se le añade NaH (1,3 equiv.). La solución se agita a TA durante 30 min. A esta solución se le añade MOM-Cl (1,5 equiv.). La reacción se agita durante una noche a TA. La reacción se vierte sobre agua (10 vol) y se extrae en DCM (10 vol). La capa orgánica se lava con agua (10 vol), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. El material se purifica usando EtOAc:hexanos como eluyente sobre gel de sílice para proporcionar el producto final.

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

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

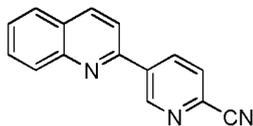
Preparación de 2-(piridin-4-il)quinolina (T123)



30 Se preparó 2-(piridin-4-il)quinolina T123 usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (82 mg,

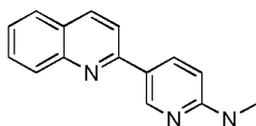
0,5 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (61,5 mg, 0,5 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (100 mg, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83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

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



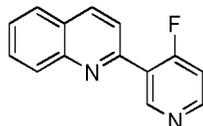
Se preparó **5-(quinolin-2-il)picolinonitrilo T124** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-cloroquinolina (82 mg, 0,5 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (115 mg, 0,5 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (3 mg, 3 %). RMN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

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



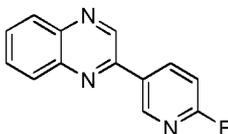
Se preparó ***N,N*-dimetil-5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina T125** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-cloroquinolina (82 mg, 0,5 mmol) y ácido (6-(dimetilamino)piridin-3-il)borónico (83 mg, 0,5 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 72 %). RMN ¹H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

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



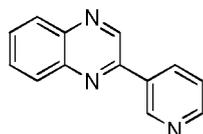
Se preparó **2-(4-fluoropiridin-3-il)quinolina T126** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-cloroquinolina (82 mg, 0,5 mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (70 mg, 0,5 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,93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

25 Preparación de 2-(6-fluoropiridin-3-il)quinoxalina (T127)



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

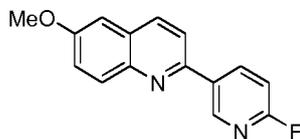
Preparación de 2-(piridin-3-il)quinoxalina (T128)



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

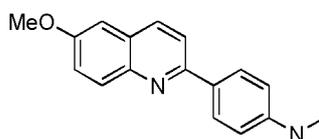
8,51 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,49 (m, 1H); EM (IEN): 208 (M+H⁺).

Preparación de



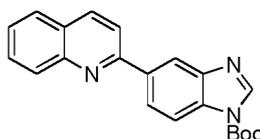
5 Se preparó **2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxiquinolona T138** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-cloro-6-metoxiquinolona (65 mg, 0,33 mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (75 mg, 0,33 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo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

Preparación de



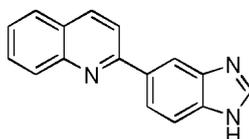
10 Se preparó **4-(6-metoxiquinolín-2-il)-N,N-dimetilanilina T139** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-cloro-6-metoxiquinolona (65 mg, 0,33 mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (55 mg, 0,33 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 33 %). RMN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

Preparación de



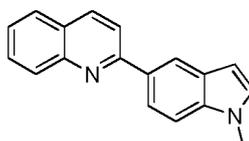
20 Se preparó **5-(quinolin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo T432** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-cloroquinoxalina (24 mg, 0,145 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,145 mmol). El producto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

Preparación de



25 Se preparó **2-(1H-Indol-5-il)quinolina T433** usando el procedimiento general P. La reacción se realizó a una escala de 10 mg de T432. Se aisló T433 en forma de un sólido de color amarillo (5 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (t, 1H), 8,70-8,51 (m, 4H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,14-8,08 (m, 3H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 7,88 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H); EM (IEN): 246 (M+H⁺).

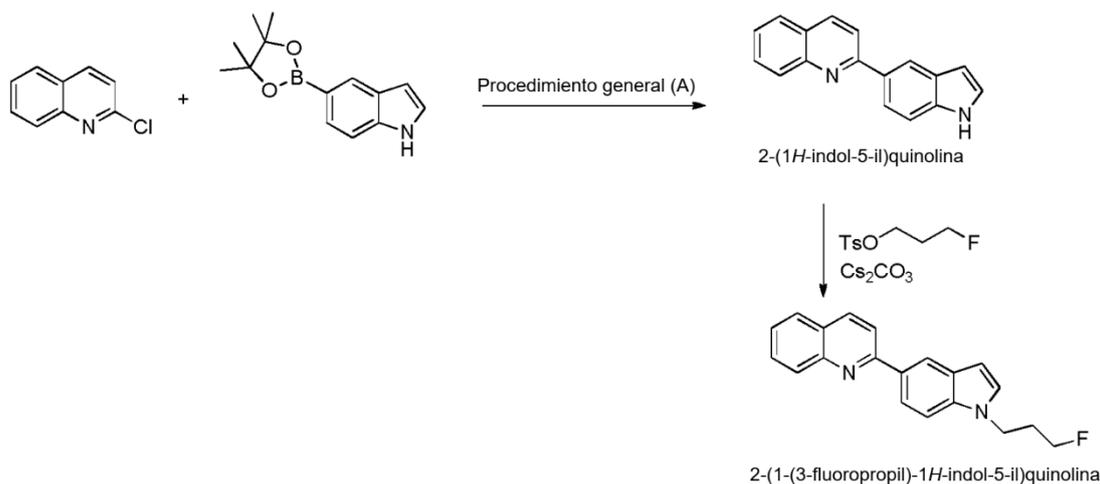
Preparación de



30 Se preparó **2-(1-metil-1H-indol-5-il)quinolina T453** usando el procedimiento general A a partir de 2-cloroquinolina (32 mg, 0,2 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (51 mg, 0,2 mmol). El producto se

obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, 42 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (dd, $J = 2,0$, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,12 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 3,2$, 0,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H); EM (IEN): 259 ($\text{M}+\text{H}^+$).

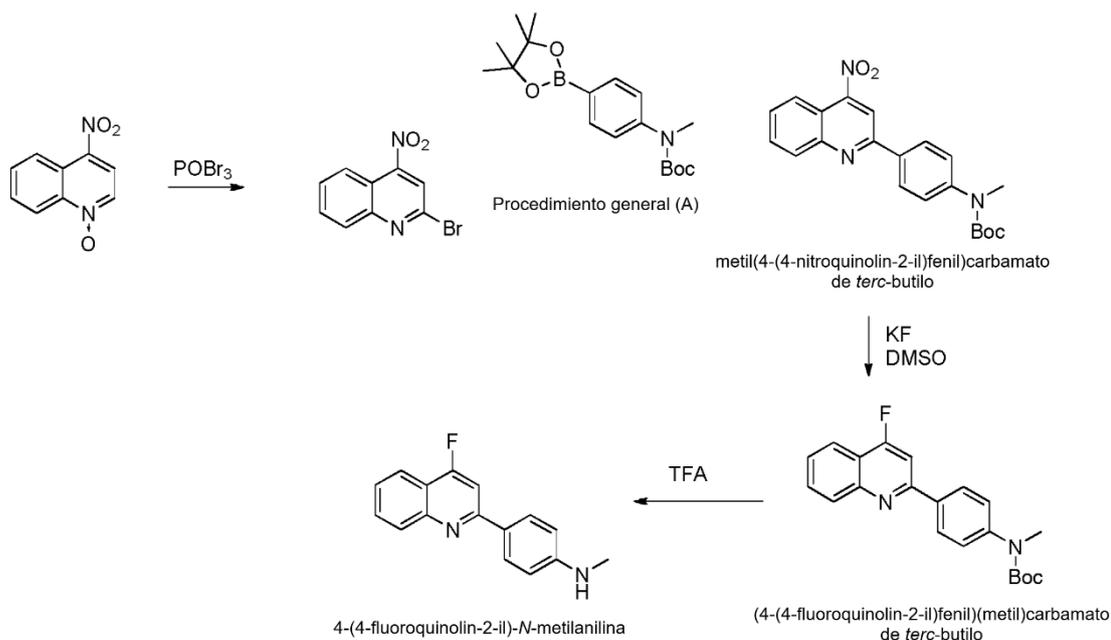
5 Preparación de 2-(1-(3-fluoropropil)-1H-indol-5-il)quinolina (T461)



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

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

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



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

1-óxido de 4-nitroquinolina (940 mg, 4,9 mmol) en cloroformo (12 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió

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

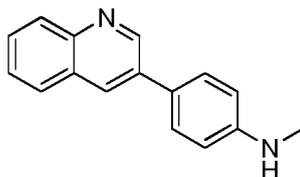
Se hicieron reaccionar 2-bromo-4-nitroquinolina (50 mg, 0,2 mmol) y metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (66 mg, 0,2 mmol) usando el procedimiento general (A) para proporcionar metil(4-(4-nitroquinolin-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un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

4-(4-fluoroquinolin-2-il)-*N*-metilanilina T466

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

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

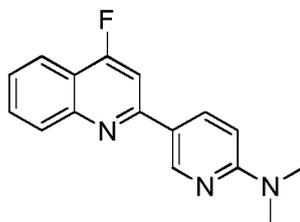
Preparación de *N*-metil-4-(quinolin-3-il)anilina (T477)



Se hicieron reaccionar 3-bromoquinolina (42 mg, 0,2 mmol) y metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (66 mg, 0,2 mmol) usando el procedimiento general (A) para proporcionar metil(4-(quinolin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo en forma de una cera transparente (44 mg, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 1,50 (s, 9H); EM (IEN): 335 (M+H⁺).

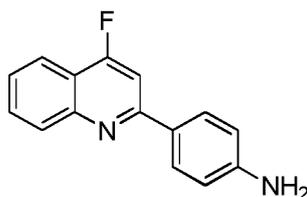
Después se trató metil(4-(quinolin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (44 mg, 0,13 mmol) con TFA usando el procedimiento general P. El producto en bruto se purificó por CLAR para proporcionar T477 en forma de una cera de color naranja (13 mg, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 2,94 (s, 3H); EM (IEN): 235 (M+H⁺).

Preparación de



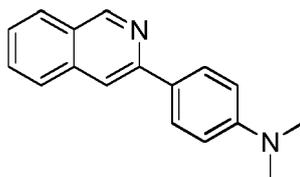
Se preparó 5-(4-fluoroquinolin-2-il)-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina T480 usando el procedimiento general M a partir de *N,N*-dimetil-5-(4-nitroquinolin-2-il)piridin-2-amina (4 mg, 0,014 mmol) y KF (16 mg, 0,28 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice para proporcionar 5-(4-fluoroquinolin-2-il)-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina en forma de un sólido de color pardo claro (1,4 mg, 37 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 11,6 Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,19 (s, 6H); EM (IEN): 268 (M+H⁺).

Preparación de



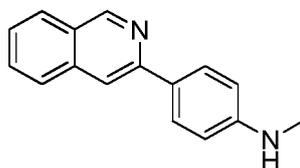
- 5 Se preparó **4-(4-fluoroquinolin-2-il)anilina T492** usando el procedimiento general **M** a partir de 4-(4-nitroquinolin-2-il)anilina (6 mg, 0,02 mmol) y KF (26 mg, 0,45 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice para proporcionar 4-(4-fluoroquinolin-2-il)anilina en forma de un sólido de color amarillo (2 mg, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,93 (s a, 2H); EM (IEN): 239 (M+H⁺).

Preparación de



- 10 Se preparó **4-(isoquinolin-3-il)-N,N-dimetilanilina T500** usando el procedimiento general **A** a partir de 3-cloroisoquinolina (41 mg, 0,25 mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (41 mg, 0,25 mmol). El producto **T500** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,27 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,03 (s, 6H); EM (IEN): 249 (M+H⁺).

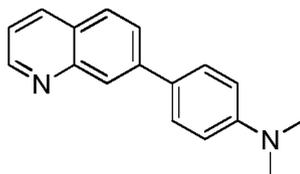
Preparación de



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

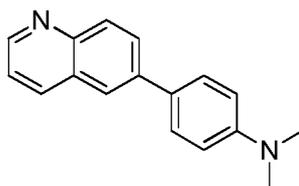
- 20 Se preparó **4-(isoquinolin-3-il)-N-metil-anilina T501** usando el procedimiento general **K**. La reacción se realizó a una escala de 12 mg de (4-(isoquinolin-3-il)fenil)(metilo) de *tert*-butilo. T501 se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ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

Preparación de



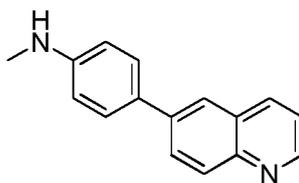
- 30 Se preparó **N,N-dimetil-4-(quinolin-7-il)anilina T504** usando el procedimiento general **A** a partir de 7-bromoquinolina (52 mg, 0,25 mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (41 mg, 0,25 mmol). El producto **T504** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (52 mg, 83 %). RMN ¹H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

Preparación de



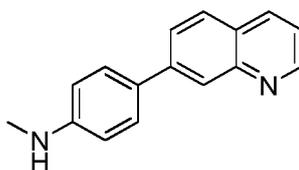
5 Se preparó ***N,N*-dimetil-4-(quinolin-6-il)anilina T505** usando el procedimiento general **A** a partir de 6-bromoquinolina (52 mg, 0,25 mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (41 mg, 0,25 mmol). El producto **T505** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (42 mg, 67 %). RMN ¹H (400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

Preparación de



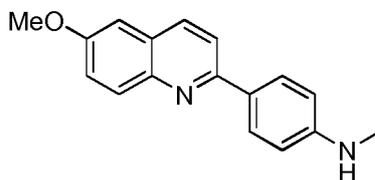
10 Se preparó ***N*-metil-4-(quinolin-6-il)anilina T514** usando el procedimiento general **A** a partir de 6-bromoquinolina (41 mg, 0,2 mmol) y *N*-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (46 mg, 0,2 mmol). El producto **T514** se obtuvo en forma de un sólido de color negro (20 mg,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

Preparación de



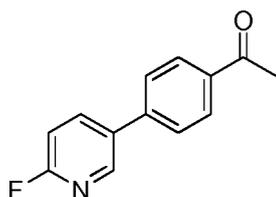
15 Se preparó ***N*-metil-4-(quinolin-7-il)anilina T515** usando el procedimiento general **A** a partir de 7-bromoquinolina (41 mg, 0,2 mmol) y *N*-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (46 mg, 0,2 mmol). **T515** se obtuvo en forma de una cera de color amarillo (18 mg, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 88,90 (dd, *J* = 4,0, 1,2 Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82-7,81 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 2,90 (s, 3H); EM (IEN): 235 (M+H⁺).

Preparación de



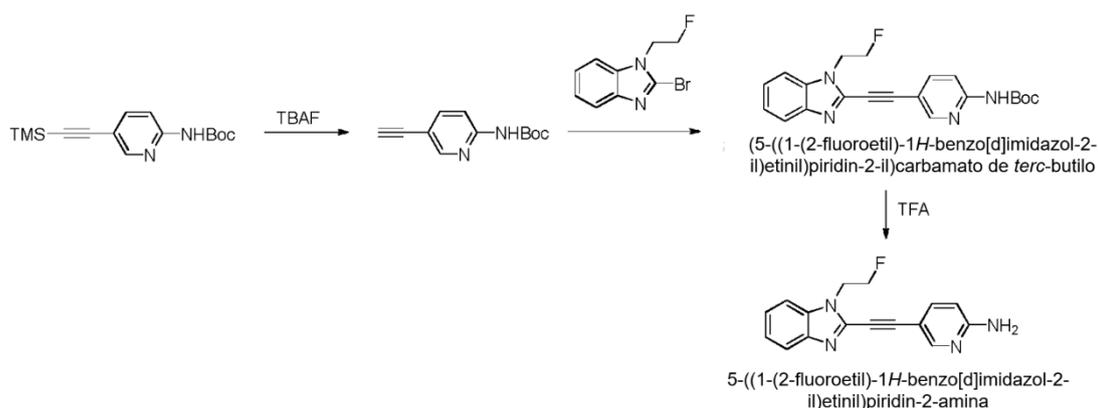
25 Se preparó **4-(6-metoxiquinolin-2-il)-*N*-metilanilina T523** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-cloro-6-metoxiquinolina (39 mg, 0,2 mmol) y *N*-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (46 mg, 0,2 mmol). **T523** se obtuvo en forma de un sólido de color pardo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

Preparación de



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

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

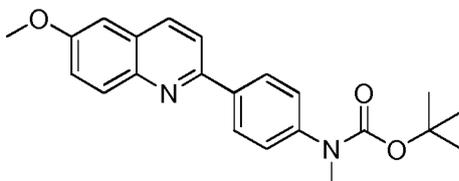


Se preparó (5-etnilpiridin-2-il)carbamato de *terc-butilo* a partir de (5-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-il)carbamato de *terc-butilo* (200 mg, 0,69 mmol) usando el procedimiento general **J**. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (98 mg, 65 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,44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

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

Se preparó 5-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)piridin-2-amina usando el procedimiento general **P** a partir de (5-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)piridin-2-il)carbamato de *terc-butilo* (10 mg, 0,026 mmol). El producto **T568** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,5 mg, 5 %). RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄): δ 8,32 (s, 1H), 8,01 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,412 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,76 (m, 4H); EM (IEN): 281 (M+H⁺).

Preparación de



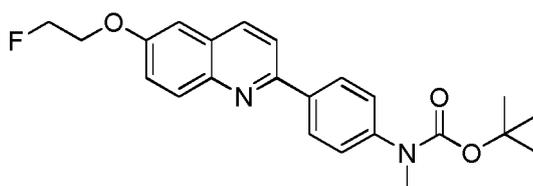
Se preparó **4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil(N-metil)carbamato de terc-butilo T406** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. T406 se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,118 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10-8,07 (m, 4H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dt, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 3H), 7,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,56 (s, 2H); EM (IEN): 365,2 (M+H⁺).

Preparación de



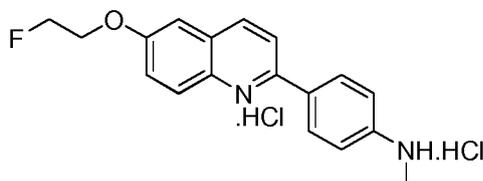
- 5 Se preparó **4-(6-metoxiquinolin-2-il)-N-metilaniлина, sal de bis TFA T407** usando el procedimiento general **P**. La reacción se realizó a una escala de 0,045 g. La mezcla en bruto se purificó por sistema de CLAR (Acetonitrilo:H₂O:TFA al 0,05 %). T407 se aisló en forma de un sólido de color naranja (0,018 g, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 7,64 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,81 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H); EM (IEN): 265,1 (M+H⁺).

Preparación de



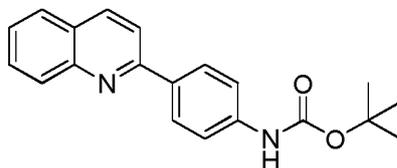
- 10 Se preparó **4-(6-fluoroetoxi)quinolin-2-il)-N-metilaniлина carbamato de *tert*-butilo T408** usando el procedimiento general **A** y el procedimiento general **C** de manera secuencial. La reacción se realizó a una escala de 0,042 g. **T408** se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,070 g, 76 %, en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10-8,08 (m, 4H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d a, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); EM (IEN): 397,2 (M+H⁺).

15 Preparación de



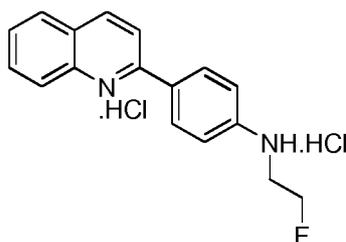
- 20 Se preparó **diclorhidrato de 4-(6-fluoroetoxi)quinolin-2-il)-N-metilaniлина T409** usando el procedimiento general **K**. La reacción se realizó a una escala de 0,045 g. **T409** se aisló en forma de un sólido de color naranja (0,035 g, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 15,2, 9,2 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,71 (d a, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 6,88 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 4,84 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,46 y 4,39 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H); EM (IEN): 297,1 (M+H⁺).

Preparación de



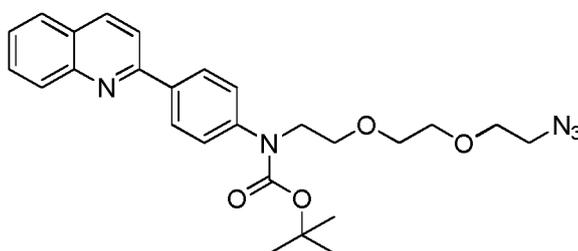
- 25 Se preparó **4-(quinolin-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo T410** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,164 g. **T410** se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,203 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,12 (dt, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 6,63 (s a, 1H), 1,53 (s, 9H); EM (IEN): 321,1 (M+H⁺).

Preparación de



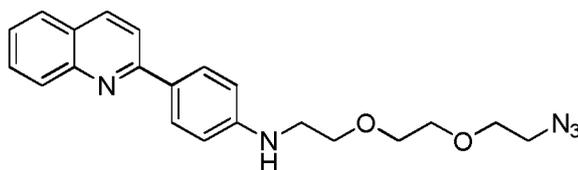
- 5 Se preparó **diclorhidrato de N-(2-fluoroetil)-4-(quinolin-2-il)anilina T411** usando el procedimiento general **A** y el procedimiento general **D** de manera secuencial. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g. **T411** se aisló en forma de un sólido de color naranja (0,018 g, 48 %, en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,11 (s a, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,007 (td, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (td, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,83 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 4,68 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,57 (c, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,51 (c, *J* = 4,8 Hz, 1H); EM (IEN): 267,1 (M+H⁺).

Preparación de



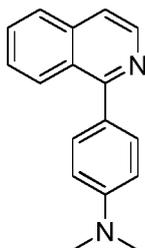
- 10 Se preparó **(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etil)(4-(quinolin-2-il)fenil)-carbamato de *terc*-butilo (AS-5306-190 Boc)** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 0,020 g. **AS-5332-190 Boc** se aisló en forma de un semisólido apagado (0,020, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (d a, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d a, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,62-3,59 (m, 6H), 3,34 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H); EM (IEN): 478,1 (M+H⁺).

Preparación de



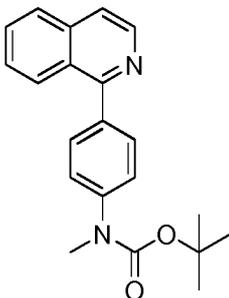
- 20 Se preparó **N-(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etil)(4-(quinolin-2-il)anilina T412** usando el procedimiento general **K**. La reacción se realizó a una escala de 0,020 g. El producto en bruto se neutralizó con NaHCO₃ y se purificó. **T412** se aisló en forma de un aceite de color amarillo (0,010 g, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26-8,14 (m, 4H), 7,88-7,72 (m, 3H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,70-3,60 (m, 6H), 3,39 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H); EM (IEN): 378,1 (M+H⁺).

Preparación de



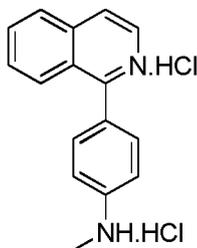
- 25 Se preparó **4-(isoquinolin-1-il)-N,N-dimetilanilina T420** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,105 g. **T420** se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,115 g, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H); EM (IEN): 249,1 (M+H⁺).

Preparación de



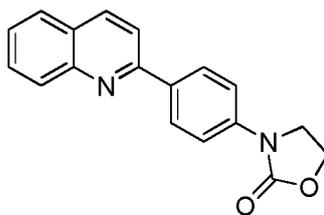
- 5 Se preparó **4-(isoquinolin-1-il)fenil)-N-metil**carbamato de *terc-butilo* **T426** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,082 g. **T426** se aisló en forma de un aceite incoloro (0,078 g, 46 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (dd, *J* = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (td, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d a, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); EM (IEN): 335,1 (M+H⁺).

Preparación de



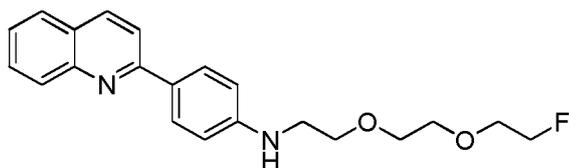
- 10 Se preparó **diclorhidrato de 4-(isoquinolin-1-il)fenil)-N-metil**anilina **T427** usando el procedimiento general K. La reacción se realizó a una escala de 0,048 g. **T427** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,038 g, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,14 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H); EM (IEN): 235,1 (M+H⁺).

15 Preparación de



- 20 Se aisló **3(4-(quinolin-2-il)fenil)oxazolidin-2-ona** **T428** en forma de un subproducto durante la *N*-alquilación de **T-410** usando NaH como base (0,010 g, 33 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (dt, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 2H), 7,51 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); EM (IEN): 291,1 (M+H⁺).

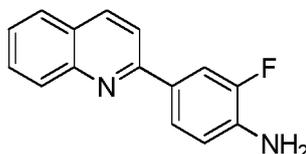
Preparación de



- 25 Se preparó **N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-4-(quinolin-2-il)anilina** **T442** usando el procedimiento general D. La reacción se realizó a una escala de 0,031 g. **T442** se aisló en forma de un aceite de color amarillo (0,015 g, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (dt, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (dt, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,75-6,72 (m, 3H), 4,64 (m, 1H), 4,52 (m, 1H),

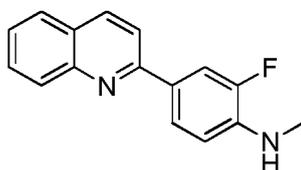
4,38 (s a, 1H), 3,80-3,67 (m, 8H), 3,38 (m, 2H), EM (IEN): 355,2 (M+H⁺).

Preparación de



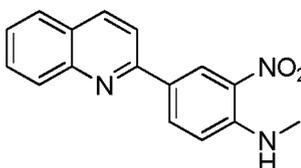
- 5 Se preparó **2-fluoro-4-(quinolin-2-il) anilina T445** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,090 g. **T445** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,120 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,92 (dd, *J* = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,82-7,62 (m, 3H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,95 (s a, 2H); EM (IEN): 239,1 (M+H⁺).

Preparación de



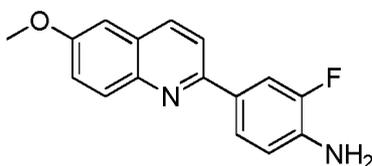
- 10 Se agitó una mezcla de **T445** (0,024 g, 0,95 mmol) y paraformaldehído (0,06 g, 2,0 equiv.) en DCE-AcOH (10:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,061 g, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Después de que la reacción se completase, los disolventes se eliminaron al vacío y el producto se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-10 %:DCM). **T458** se aisló en forma de un semisólido de color blanquecino (0,005 g, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (dt, *J* = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,93 (dd, *J* = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H); EM (IEN): 253,1 [M+H⁺].

Preparación de



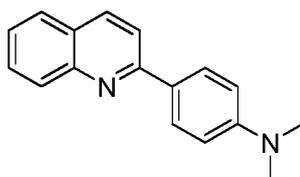
- 20 Se preparó **N-metil-2-nitro-4-(quinolin-2-il)anilina T463** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,045 g. **T463** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,068 g, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (dd, *J* = 9,6, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 8,8, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 8,8, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H); EM (IEN): 280,1 (M+H⁺).

Preparación de



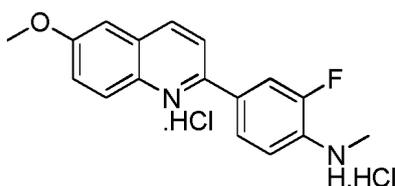
- 25 Se preparó **2-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)anilina T467** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. **T467** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,112 g, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d a, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d a, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H); EM (IEN): 269,0 (M+H⁺).

- 30 **Preparación de**



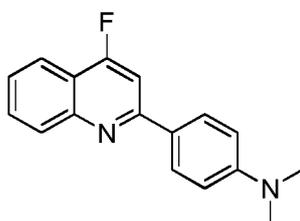
Se preparó **N,N-dimetil-4-(quinolin-2-il)anilina T476** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,092 g. **T-467** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,120 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (t a, *J* = 7,6 Hz, 4H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 9,2, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 9,2, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,82 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 6H); EM (IEN): 249,1 (M+H⁺).

Preparación de



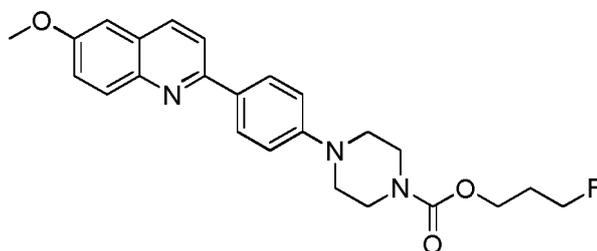
Se preparó **diclorhidrato de 2-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)-N,N-dimetilanilina T483** usando el procedimiento general **D** y el procedimiento general **K** de manera secuencial. La reacción se realizó a una escala de 0,030 g. **T483** se aisló en forma de un sólido de color naranja (0,025 g, 86 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); EM (IEN): 283,1 (M+H⁺).

Preparación de



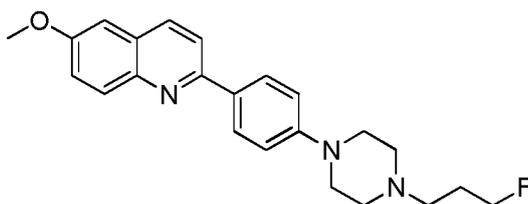
Se preparó **4-(4-fluoroquinolin-2-il)-N,N-dimetilanilina T484** usando el procedimiento general **L**. La reacción se realizó a una escala de 0,030 g. **T484** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (0,012 g, 44 %), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 8,01 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 6,80 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H); EM (IEN): 267,1 (M+H⁺).

Preparación de



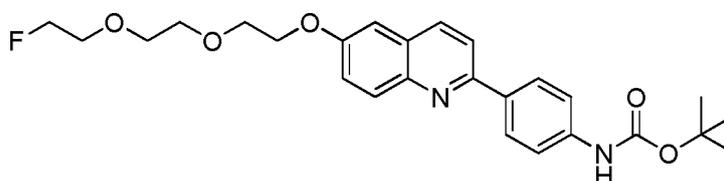
Se preparó **4-(4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de 3-fluoropropilo T498** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. **T498** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,030 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (t a, *J* =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

Preparación de



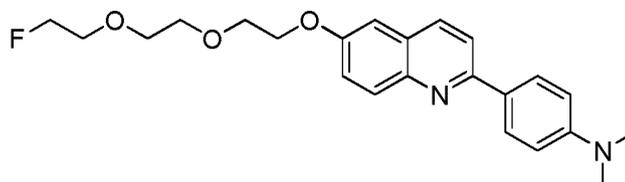
- 5 Se preparó **2-(4-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-6-metoxiquinolona T499** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. **T499** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,005 g, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H),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

Preparación de



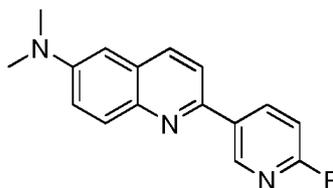
- 10 Se preparó **4-(6-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)quinolin-2-il)-fenil)-carbamato de terc-butilo T509** usando el procedimiento general C y el procedimiento general A de manera secuencial. La reacción se realizó a una escala de 0,045 g **T509** se aisló en forma de un sólido de color blanquecino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

Preparación de



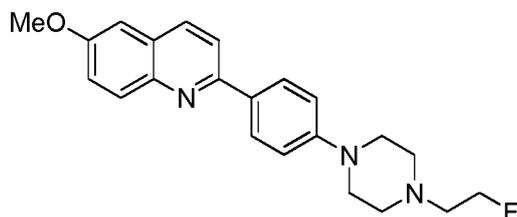
- 20 Se preparó **4-(6-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)quinolin-2-il)-N,N-dimetilanilina T510** usando el procedimiento general C y el procedimiento general A de manera secuencial. La reacción se realizó a una escala de 0,037 g. **T510** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (0,006 g, 7,2 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,80-3,70 (m, 5H), 3,02 (s, 6H); EM (IEN): 399,2 (M+H⁺).

Preparación de



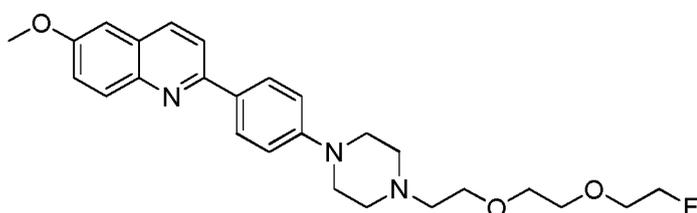
- 30 Se preparó **2-(6-fluoropiridin-3-il)-N,N-dimetilquinolin-6-amina T513** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g. **T513** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,015 g, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (m, 1H), 8,57 (td, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,09 (s, 6H); EM (IEN): 268,1 [M+H⁺].

Preparación de



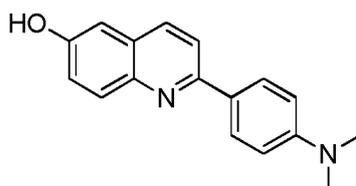
5 Se preparó **2-(4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)-6-metoxiquinolona T519** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,050 g. **T519** se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,010 g, 17,5 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (dt, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dt, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 4,62 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,69-2,66 (m, 5H); EM (IEN): 366,1 (M+H⁺).

Preparación de



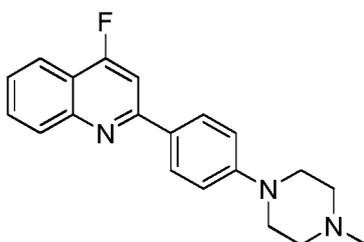
10 Se preparó **2-(4-(4-(2-(2-fluoroetoxi)etil)piperazin-1-il)fenil)-6-metoxiquinolona T530** usando el procedimiento general D. La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. **T530** se aisló en forma de un semisólido de color blanquecino (0,004 g, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (dt, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 2H), 8,01 (dd, *J* = 10,4, 7,6 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (dt, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 2H), 4,62 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,70 (m, 3H); EM (IEN): 454,1 (M+H⁺).

Preparación de



20 Se preparó **2-(4-(4-(2-(2-fluoroetoxi)etil)piperazin-1-il)fenil)-6-metoxiquinolona T531** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,0236 g. **T531** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,218 g, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,08 (td, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 3H), 7,86 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,28 (ddd, *J* = 8,8, 5,6, 2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,86 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 3,03 (s, 6H); EM (IEN): 365,1 (M+H⁺).

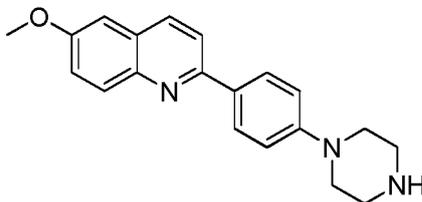
Preparación de



25 Se preparó **4-fluoro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinolina T559** usando el procedimiento general L. La reacción se realizó a una escala de 0,005 g. **T559** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (0,004 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06-7,96 (m, 4H), 7,66 (td, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (td, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* =

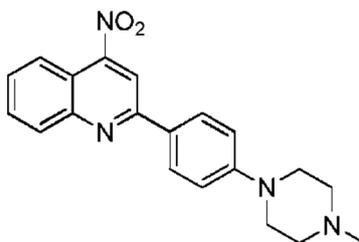
11,2 Hz, 1H), 6,96 (dt, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,54 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,31 (s, 3H); EM (IEN): 322,1 ($M+H^+$).

Preparación de



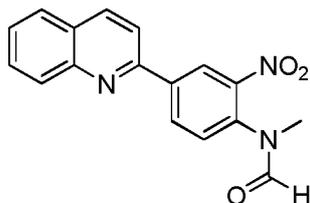
- 5 Se preparó **6-metoxi-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)quinolina AS-5332-52** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,194 g. **AS-5332-52** se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,269 g, 84 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (dt, $J = 8,0, 4,0$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

10 Preparación de



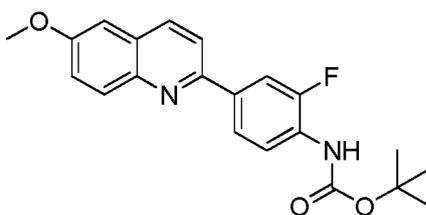
- Se preparó **2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-nitroquinolina AS-5332-80** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,06 g. **AS-5332-80** se aisló en forma de un sólido de color rojo (0,062 g, 75 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (dd, $J = 9,2, 0,4$ Hz,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

Preparación de



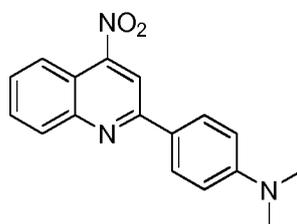
- 20 **N-metil-N-(2-nitro-4-(quinolin-2-il)fenil)formamida AS-5332-30**. Una mezcla de anhídrido acético (0,600 g, 22 equiv.) y HCO_2H (0,252 g, 22 equiv.) se calentó a 60 °C durante 15 min. A esta mezcla se le añadió una solución de **T463** (0,078 g) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 días. Los volátiles se eliminaron al vacío. El producto en bruto se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-20 %:DCM). **AS-5332-30** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,054 g, 70 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ : 8,84 y 8,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H cada uno), 8,52-8,49 (m, 1H), 8,29 y 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H cada uno), 8,26 (s, 1H), 8,18 y 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H cada uno), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,7 y 3,28 (s, 3H cada uno); EM (IEN): 308,1 ($M+H^+$).

Preparación de



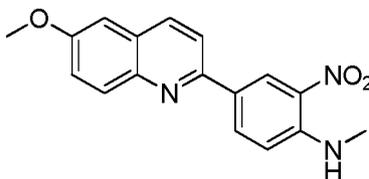
5 **2-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il) fenil)carbamato de terc-butilo AS -5332-32**: A una solución de **T467** (0,050 g, 0,186 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió Boc anhídrido (0,82 g, 0,373 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante una noche. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó en un sistema de purificación Combiflash de gel de sílice, EtOAc al 0-20 %:DCM). **AS-5332-32** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,040 g, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (a, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,2 Hz 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz 1H), 6,83 (a, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); EM (IEN): 369,2 (M+H⁺).

Preparación de



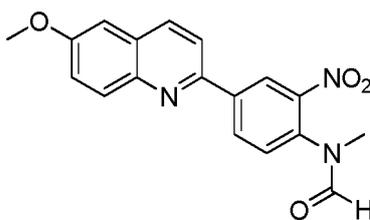
10 Se preparó **N,N-dimetil-4-(4-nitroquinolin-2-il)anilina AS-5332-36** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,126 g. **AS-5332-36** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,103 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34-8,32 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 7,78 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,4, 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,82 (d a, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 6H); EM (IEN): 294,1 (M+H⁺).

15 Preparación de



20 Se preparó **4-(6-metoxiquinolin-2-il)-N-metil-2-nitroanilina AS-5332-42** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,050 g. **AS-5332-42** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,080 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (a, 1H), 8,23 (a, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz 1H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H); EM (IEN): 310,1 (M+H⁺).

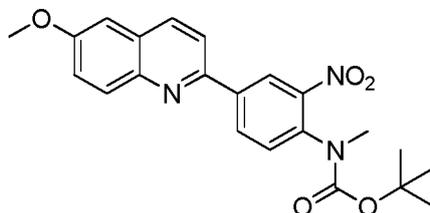
Preparación de



25 **N-(4-(6-metoxiquinolin-2-il)-2-nitrofenil)-N-metilformamida AS -5332-43**: Una mezcla de anhídrido acético (0,305 g, 22 equiv.) y HCO₂H (0,137 g, 22 equiv.) se calentó a 60 °C durante 15 min. A esta mezcla se le añadió una solución de **AS-5332-42** (0,042 g) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 días. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-20 %:DCM) para dar **AS-5332-43** en forma de un sólido de color amarillo (0,034 g, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 8,80 y 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,47-8,46 (m, 1H), 8,25 y 8,24 (s, ¹H cada uno), 8,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* =

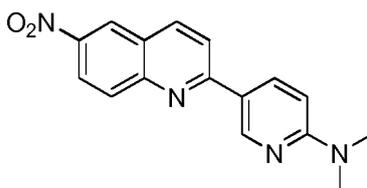
9,2 Hz, 1H), 7,85 y 7,83 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H cada uno), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,11 y 7,10 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H cada uno), 3,96 y 3,95 (s, 3H cada uno), 3,46 y 3,27 (s, 3H cada uno); EM (IEN): 338,1 ($M+H^+$).

Preparación de



- 5 **4-(6-metoxiquinolin-2-il)-2-nitrofenil(metil)carbamato de terc-butilo AS-5332-46:** A una solución de **AS-5332-42** (0,030 g, 0,186 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió Boc anhídrido (0,063 g, 0,0,291 mmol) y DMAP (0,012 g, 0,097 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 30 min. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó en un sistema de purificación Combiflash (gel de sílice, EtOAc al 0-7 %:DCM) para proporcionar
- 10 **AS-5332-43** en forma de un sólido de color blanquecino (0,040 g, 100 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,2, 2,8$ 1H), 7,10 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,32 (s, 9H); EM (IEN): 410,1 ($M+H^+$).

Preparación de



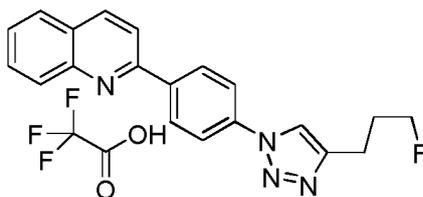
- 15 Se preparó **N,N-dimetil-5-(6-nitroquinolin-2-il)piridin-2-amina AS-5332-49** usando el procedimiento general **A**. Para acoplamiento de Suzuki (el procedimiento A) se siguió. La reacción se realizó a una escala de 0,104 g. **AS-5332-49** se aisló en forma de un sólido de color rojo anaranjado (0,1 g, 68 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,21 (s, 6H); EM (IEN): 295,1 ($M+H^+$).

20 Preparación de



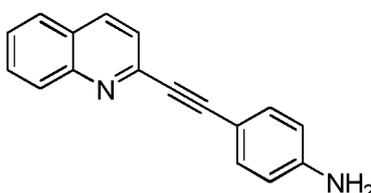
- 25 **2-(4-azidofenil)quinolina *TFA: T446** A una solución de diclorhidrato de 4-(quinolin-2-il)anilina (29,0 mg, 0,1 mmol) en HCl 1 N (1 ml) se le añadió solución de $NaNO_2$ (7,0 mg en 0,3 ml de agua, 0,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h antes de añadir NaN_3 (7,8 mg en 1,0 ml de agua, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó por CLAR (acetonitrilo/agua) para dar **T446** en forma de un sólido de color amarillo claro (23,0 mg, 64 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,16 (m, 2H); EM (IEN): 247 ($M+H^+$).

Preparación de



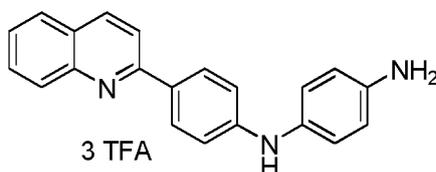
- 5 **2-(4-(4-(3-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)quinolina *TFA:** Se preparó **T443** usando el procedimiento general N. La reacción se realizó a una escala de 4,0 mg de **T446**. **T443** se aisló en forma de un sólido de color pardo (2,7 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,72 (d, *J*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

Preparación de



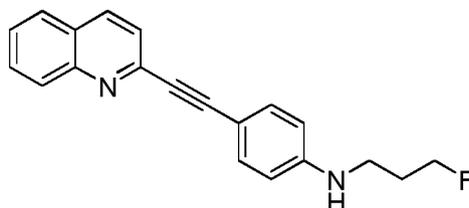
- 10 **4-(quinolin-2-iletinil)anilina:** Se preparó **T444** usando el procedimiento general B. La reacción se realizó a una escala de 16,0 mg de 2-cloroquinolina. **T444** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (6,0 mg, 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,79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

Preparación de



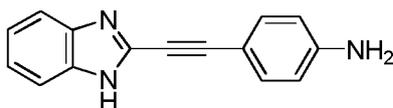
- 15 **N-(4-(quinolin-2-il)fenil)benzen-1,4-diamina *3TFA: T447** A una solución de diclorhidrato de 4-(quinolin-2-il)anilina (7,6 mg, 0,026 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenilborónico (12,4 mg, 0,052 mmol), Cu(OAc)₂ (4,8 mg, 0,026 mmol) y trietilamina (0,036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

Preparación de



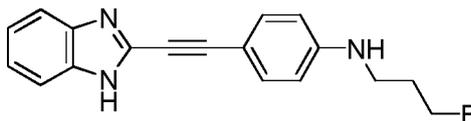
- 25 **N-(3-fluoropropil)-4-(quinolin-2-iletinil)anilina:** Se preparó **T454** usando el procedimiento general Q. La reacción se realizó a una escala de 4,0 mg de **T444**. **T454** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (2,3 mg, 46 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz,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

Preparación de



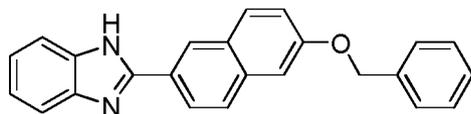
5 **4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etnil)anilina:** Se preparó **T464** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 60,0 mg de 2-bromo-1H-benzo[d]imidazol. **T464** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (35,9 mg, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50 (s a, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,64 (m, 2H); EM (IEN): 234 (M+H⁺).

Preparación de



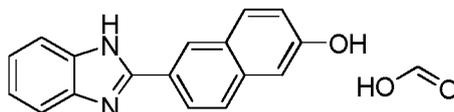
10 **4-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etnil)-N-(3-fluoropropil)anilina:** Se preparó **T465** usando el procedimiento general **Q**. La reacción se realizó a una escala de 33,3 mg de **T464**. Se aisló **T465** en forma de un sólido de color blanco (8,9 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 4,58 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 1,95 (m, 2H); EM (IEN): 294 (M+H⁺).

Preparación de



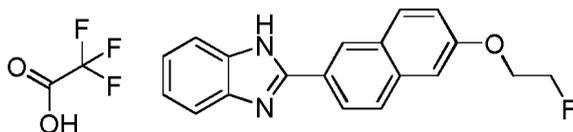
15 **2-(6-(benciloxi)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T469** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 100 mg de 2-bromo-1H-benzo[d]imidazol. Se aisló **T469** en forma de un sólido de color blanco (75,0 mg, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,95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

Preparación de



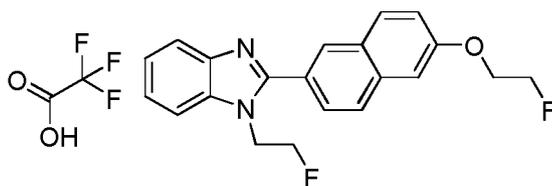
20 **6-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)naftalen-2-ol *formiato:** **T470** A una solución de 2-(6-(benciloxi)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (73 mg, 0,21 mmol) en THF (2 ml) se le añadió MeOH (2 ml), Pd-C (10 %, 30 mg) y ácido fórmico (0,30 ml). La mezcla se lavó abundantemente con argón y se cerró herméticamente en un recipiente de microondas. La mezcla se calentó a 100 °C durante 5 minutos en un sintetizador de microondas. La mezcla se eliminó por filtración en Pd-C y el filtrado se concentró para dar **T470** en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,46 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (m, 2H); EM (IEN): 261 (M+H⁺).

Preparación de



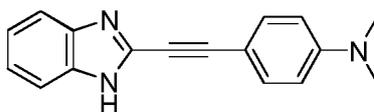
30 **2-(6-(2-fluoroetoxi)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol *TFA:** Se preparó **T473** usando el procedimiento general. La reacción se realizó a una escala de 16 mg de **T470**. **T473** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (1,9 mg, 8,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,01-8,11 (m, 3H), 7,82 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 4,87 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H); EM (IEN): 307 (M+H⁺).

Preparación de



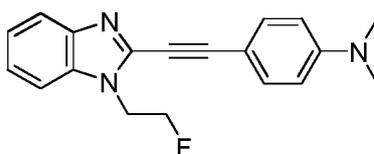
- 5 **2-(6-(2-fluoroetoxi)naftalen-2-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzodimidazol *TFA:** Se preparó **T474** usando el procedimiento general **C**. La reacción se realizó a una escala de 16 mg de **T470**. **T474** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (9,4 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD):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

Preparación de



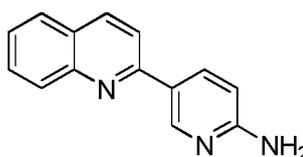
- 10 **4-((1H-benzodimidazol-2-il)etnil)-N,N-dimetilanilina:** Se preparó **T481** usando el procedimiento general **R**. La reacción se realizó a una escala de 26,0 mg de **T464**. **T481** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (11,2 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 3,00 (s, 6H); EM (IEN): 262 (M+H⁺).

Preparación de



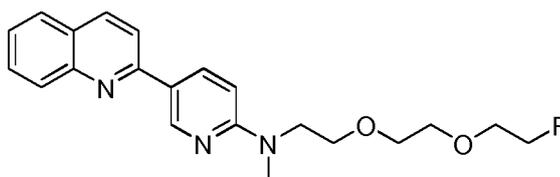
- 15 **4-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzodimidazol-2-il)etnil)-N,N-dimetilanilina:** Se preparó **T482** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 10,1 mg de **T481**. **T482** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (9,6 mg, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,87 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H); EM (IEN): 308 (M+H⁺).

20 Preparación de



- 25 **5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina:** Se preparó **T490** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 106 mg de 2-cloroquinolina. Se aisló **T490** en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,66 (s a, 2H); EM (IEN): 222 (M+H⁺).

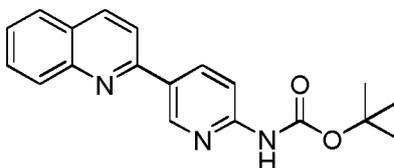
Preparación de



- 30 **N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-N-metil-5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina:** Se preparó **T502** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 7,4 mg de precursor **T502**. **T502** en forma de un aceite de color amarillo claro (3,8 mg, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,92 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,65-3,78 (m, 8H), 3,19 (s, 3H);

EM (IEN): 370 (M+H⁺).

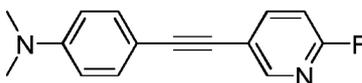
Preparación de



5-(quinolin-2-il)piridin-2-il-carbamato de terc-butilo T503:

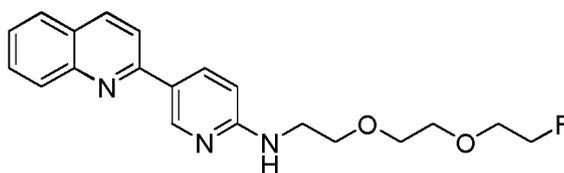
- 5 A una solución de 5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina (130 mg, 0,59 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió Boc₂O (154 mg, 0,71 mmol), DIEA (76 mg, 0,59 mmol) y DMAP (14 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La CLEM mostró que estaban presentes producto de mono-Boc, di-Boc y material de partida. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y DCM. Según se evaporó el DCM se formaron cristales de aguja. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron para dar **T503** agujas de color blanco (67 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,03 (s, 1H), 9,11 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); EM (IEN): 322 (M+H⁺).

Preparación de



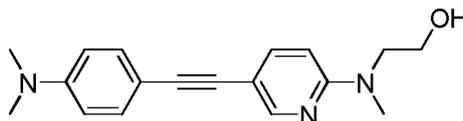
- 15 **4-((6-fluoropiridin-3-il)etnil)-N,N-dimetilanilina:** Se preparó **T516** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 90 mg de 5-bromo-2-fluoropiridina. **T516** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (50 mg, 41 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 3,00 (s, 6H); EM (IEN): 241 (M+H⁺).

Preparación de



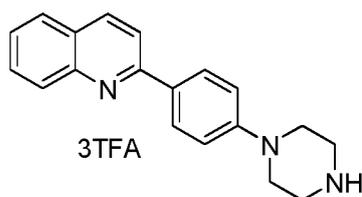
- 20 **N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-5-(quinolin-2-il)piridin-2-amina:** Se preparó **T525** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 22,0 mg de **T490**. **T525** se aisló en forma de un aceite de color amarillo claro (3,3 mg, 9,3 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,65 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,81 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,68-3,77 (m, 7H), 6,63 (dd, *J* = 10,6, 5,0 Hz, 2H); EM (IEN): 356 (M+H⁺).

Preparación de



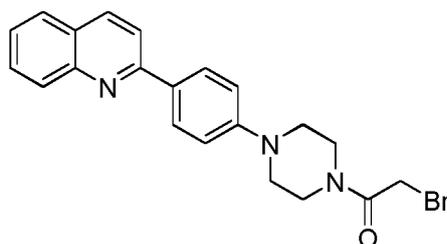
- 30 **2-((5-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)(metil)amino)etanol:** Se preparó **T526** usando el procedimiento general **M** a partir de derivados de 2-fluoropiridina y 2-(metilamino)etanol. La reacción se realizó a una escala de 45 mg de **T516**. **T526** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (40 mg, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 3,85 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,98 (s, 6H); EM (IEN): 296 (M+H⁺).

Preparación de



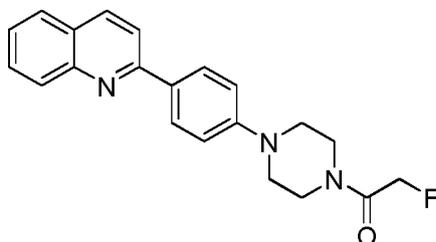
5 **2-(4-(piperazin-1-yl)fenil)quinolina *3TFA:** Se preparó **T535** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 17,0 mg de 2-cloroquinolina. **T535** se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (10,0 mg, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (d, *J* = 8,8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

Preparación de



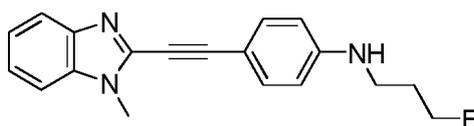
10 **2-bromo-1-(4-(4-(quinolin-2-il)fenil)piperazin-1-il)etanona T536:** A una solución de 2-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinolina *3TFA (8,6 mg, 0,014 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TEA (9,0 mg, 0,089 mmol), seguido de bromuro de 2-bromoacetilo (12,0 mg, 0,059 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó añadiendo solución de NaHCO₃. La capa de DCM se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0-30 %/DCM) para dar **T536** en forma de un sólido de color blanco (3,7 mg, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11-8,18 (m, 4H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,83 (t a, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,72 (t a, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,39 (t a, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,32 (t a, *J* = 5,2 Hz, 2H); EM (IEN): 410 (M+H⁺).

Preparación de



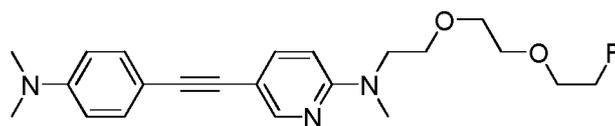
20 **2-fluoro-1-(4-(4-(quinolin-2-il)fenil)piperazin-1-il)etanona:** Se preparó **T537** usando el procedimiento general **O**. La reacción se realizó a una escala de 2,8 mg de **T536**. Se aisló **T537** en forma de un sólido de color blanco (1,9 mg, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11-8,18 (m, 4H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,67 (s a, 2H), 3,33 (t a, *J* = 5,0 Hz, 2H); EM (IEN): 350 (M+H⁺).

Preparación de



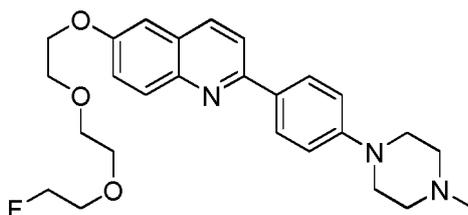
25 **N-(3-fluoropropil)-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)anilina:** Se preparó **T540** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 6,7 mg de **T465**. Se aisló **T540** en forma de un sólido de color blanco (5,9 mg, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (m,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

Preparación de



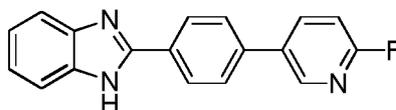
5 **5-((4-(dimetilamino)fenil)etinil)-N-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-N-metilpiridin-2-amina:** Se preparó **T546** usando el procedimiento general **O**. La reacción se realizó a una escala de 30,2 mg de precursor **T546**. Se aisló **T546** en forma de una goma de color amarillo claro (11,6 mg, 53 %). RMN ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,64 (d a, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,60-3,79 (m, 10H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s a, 6H); EM (IEN): 386 (M+H⁺).

Preparación de



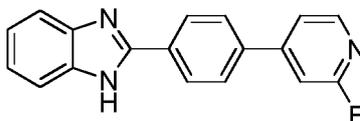
10 **6-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinolina:** Se preparó **T550** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 38,6 mg de 2-cloro-6-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)quinolina. **T550** se aisló en forma de un cristal de color blanco (7,2 mg, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99-8,08 (m, 4H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,62 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,70-3,81 (m, 6H), 3,43 (s a, 4H), 2,78 (s a, 4H), 2,50 (s a, 3H); EM (IEN): 454 (M+H⁺).

15 Preparación de



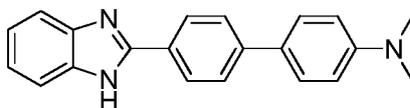
20 **2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T468** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,029 g de 2-aminoanilina. El producto deseado **T468** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,043 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H); EM (IEN): 290 (M+H⁺).

Preparación de



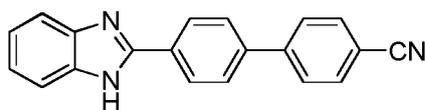
25 **2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T460** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,027 g de 2-aminoanilina. El producto deseado **T460** en forma de un sólido de color amarillo (0,010 g, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (c, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,64 (dt, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (c, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H); EM (IEN): 290 (M+H⁺).

Preparación de



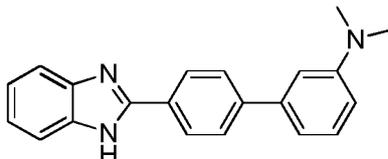
30 **4'-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-amina:** Se preparó **EW5338-028** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de 2-aminoanilina. **EW5338-028** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,23 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H); EM (IEN): 314 (M+H⁺).

35 Preparación de



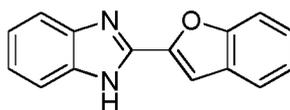
5 **4'-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo:** Se preparó **EW5338-043** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de 2-aminoanilina. **EW5338-043** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,66 (s, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,92-8,02 (m, 6H), 7,16-7,22 (m, 2H); EM (IEN): 296 (M+H⁺).

Preparación de



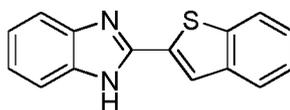
10 **4'-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-amina:** Se preparó **EW5338-036** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de 2-aminoanilina. **EW5338-036** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56-7,62 (m, 3H), 7,20-7,51 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 3,02 (s, 6H); EM (IEN): 314 (M+H⁺).

Preparación de



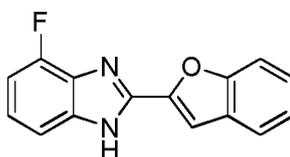
15 **2-(benzofuran-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T488** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,34 g de 2-aminoanilina. **T488** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,1 g, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,54-7,74 (m, 5H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H); EM (IEN): 235 (M+H⁺).

Preparación de



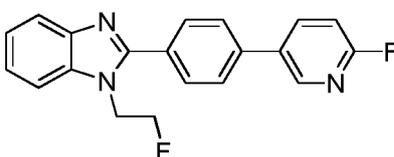
20 **2-(benzo[b]tiofen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T493** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,4 g de 2-aminoanilina. **T493** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,7 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,25 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,98-8,06 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,48-7,56 (m, 4H); EM (IEN): 251 (M+H⁺).

Preparación de



25 **2-(benzofuran-2-yl)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T495** usando el procedimiento general **S**. La reacción se realizó a una escala de 0,34 g de 2-aminoanilina. **T495** se aisló en forma de un sólido (0,3 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,72-7,78 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H); EM (IEN): 253 (M+H⁺).

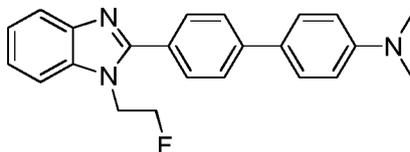
Preparación de



30

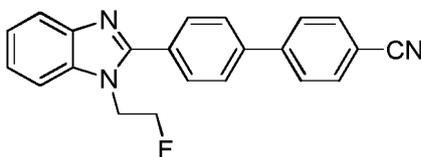
5 **1-(2-fluoroetil)-2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T538** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,01 g de **T468**. **T538** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,012 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (dt, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38-7,51 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 8,8, 0,4 Hz, 1H), 4,84 (dt, *J* = 46,4, 5,2 Hz, 2H), 4,61 (dt, *J* = 24, 4,8 Hz, 2H); EM (IEN): 336 (M+H⁺).

Preparación de



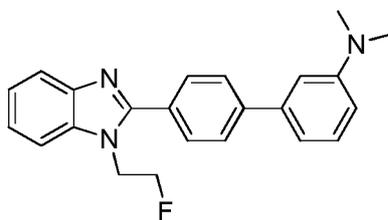
10 **4'-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-amina:** Se preparó **T543** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,030 g de **EW5338-028**. **T543** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,007 g, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,83-8,20 (m, 6H), 7,67-7,73 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,96 (dt, *J* = 46,4, 5,2 Hz, 2H), 4,61 (dt, *J* = 24, 4,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H); EM (IEN): 360 (M+H⁺).

Preparación de



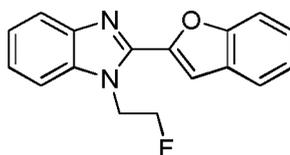
15 **4'-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo:** Se preparó **T556** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g de **EW5338-043**. **T556** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,009 g, 22 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,72-7,79 (m, 6H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 4,83 (dt, *J* = 46, 4,8 Hz, 2H), 4,59 (dt, *J* = 24, 5,2 Hz, 2H); EM (IEN): 342 (M+H⁺).

Preparación de



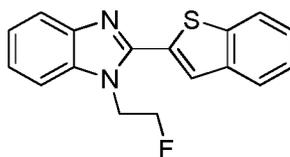
20 **4'-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-amina:** Se preparó **T548** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,036 g de **EW5338-036**. **T548** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,014 g, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85-7,89 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 6,95-7,02 (m, 2H), 6,78 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H); EM (IEN): 360 (M+H⁺).

25 **Preparación de**



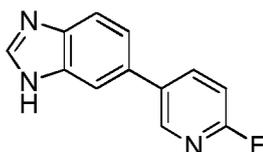
30 **2-(benzofuran-2-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T489** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de **T488**. **T489** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,88 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 4,92-5,03 (m, 2H), 4,85-4,95 (m, 2H); EM (IEN): 281 (M+H⁺).

Preparación de



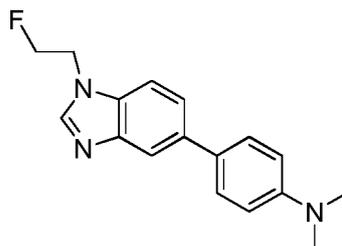
5 **2-(benzo[b]tiofen-2-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T494** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,052 g de **T493**. **T494** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85-7,92(m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,81-7,95 (m, 3H), 7,60-7,75 (m, 2H), 4,91 (dt, *J* = 46,4, 4,8 Hz, 2H), 4,75 (dt, *J* = 24, 4,8 Hz, 2H); EM (IEN): 297 (M+H⁺).

Preparación de



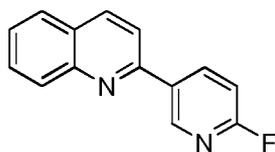
10 **6-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol:** Se preparó **T532** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,08 g de 6-bromobenzoimidazol. **T532** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,025 g, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 9,16 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 10, 2,4 Hz, 1H), 8,0-8,04 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H); EM (IEN): 214 (M+H⁺).

Preparación de



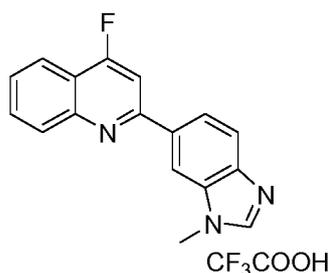
15 **4-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N,N-dimetilanilina:** Se preparó **T533** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,08 g de 6-bromo-*N*-2-fluoroetilbenzoimidazol. **T533** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,025 g, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 9,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,81-7,89 (m, 4H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,90 (dt, *J* = 27,2, 5,2 Hz, 2H), 4,78-4,83 (m, 2H), 3,25 (s, 6H); EM (IEN): 284 (M+H⁺).

Preparación de



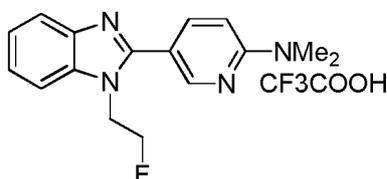
20 **2-(6-fluoropiridin-3-il)quinolina:** Se preparó **T455** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. **T455** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,14 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,66 (ddd, *J* = 10,4, 7,6, 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (ddd, *J* = 8,0, 6,3, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 8,8, 3,2, 0,2 Hz, 1H); EM (IEN): 225,0 (M+H⁺).

Preparación de



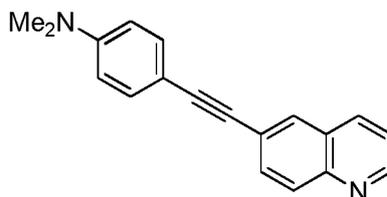
5 **2,2,2-trifluoroacetato de 4-fluoro-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolina:** Se preparó **T485** usando el procedimiento general L. La reacción se realizó a una escala de 0,017 g. El producto se purificó por CLAR usando ACN (TFA al 0,05 %)/H₂O (TFA al 0,05 %). **T485** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,24 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,0, 6,8, 0,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H); EM (IEN): 278,1 (M+H⁺).

Preparación de



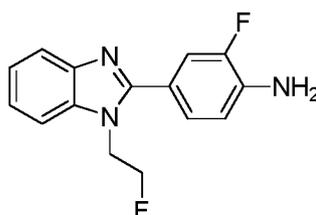
10 **2,2,2-trifluoroacetato de 5-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina:** Se preparó **T487** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,02 g. El producto se purificó por CLAR usando ACN (TFA al 0,05 %)/H₂O (TFA al 0,05 %). **T487** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,018 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 9,2, 2,4, 0,4 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,63 (ddd, *J* = 5,6, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,2, 0,8 Hz, 1H), 5,00 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,83 (s, 6H), 4,84 (m, 1H), 4,79 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H); EM (IEN): 285,1 (M+H⁺).

Preparación de



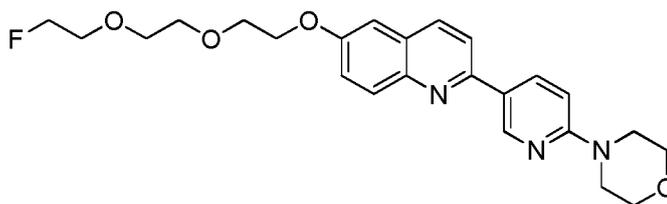
20 **N,N-dimetil-4-(quinolin-6-iletinil)anilina:** Se preparó **T517** usando el procedimiento general B. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. **T517** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,1 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (dd, *J* = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 6H); EM (IEN): 273,1 (M+H⁺).

Preparación de



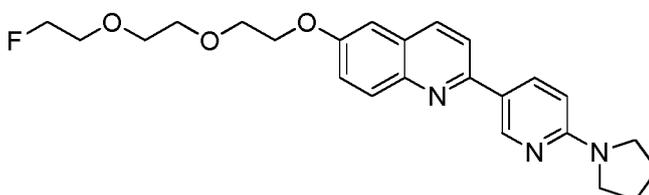
25 **2-fluoro-4-(1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)anilina:** Se preparó **T524** usando el procedimiento general A. La reacción se realizó a una escala de 0,1 g. **T524** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,78 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 8,8, 8,4 Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H); EM (IEN): 274,1 (M+H⁺).

Preparación de



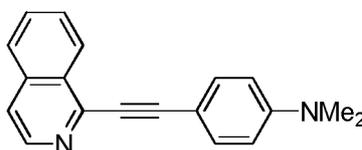
- 5 **4-(5-(6-(2-(2-(2-fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)quinolin-2-yl)piridin-2-il)morfolina:** Se preparó **T539** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,037 g. **T539** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,04 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,74-3,69 (m, 6H), 3,66-3,56 (m, 4H), 3,58-3,56 (m, 4H); EM (IEN): 442,1 (M+H⁺).

Preparación de



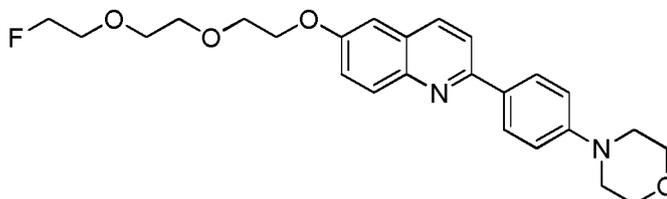
- 10 **6-(2-(2-(2-fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)-2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)quinolina:** Se preparó **T545** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,039 g. **T545** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,80-3,71 (m, 6H), 3,55-3,52 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 4H); EM (IEN): 426,1 (M+H⁺).

Preparación de



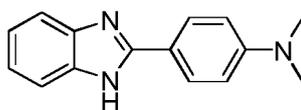
- 20 **4-(isoquinolin-1-iletinil)-N,N-dimetilanilina:** Se preparó **T547** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 0,064 g. **T547** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,1 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,622-7,56 (m, 3H), 6,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 6H); EM (IEN): 273,1 (M+H⁺).

Preparación de



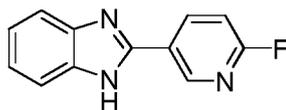
- 25 **4-(4-(6-(2-(2-(2-fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)quinolin-2-il)fenil)morfolina:** Se preparó **T549** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,033 g. **T549** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (dd, *J* = 9,6, 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,75-3,65 (m, 6H), 3,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H); EM (IEN): 441,1 (M+H⁺).

30 Preparación de



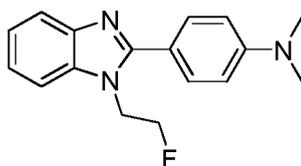
5 **T450:** Una mezcla de 1,2-fenilenodiamina (80 mg, 0,740 mmol) y cloruro de 4-dimetilamino-benzoílo (80 mg, 0,436 mmol) en DMF (1,0 ml) se calentó a 200 °C durante 15 min en un microondas. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. y se neutralizó con NaHCO₃ para proporcionar **T450** (20 mg, 19,35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03-8,01 (d, 2H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 2H), 3,06 (s, 6H); EM (IEN): 238,1 (M+H⁺).

Preparación de



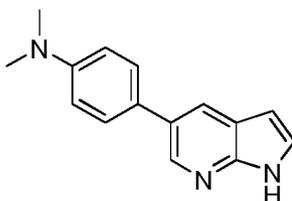
10 **T452** Una mezcla de 2-bromobenzoimidazol (0,05 g, 0,254 mmol), ácido 2-fluoropiridin-5-borónico (0,036 g, 0,254 mmol), carbonato potásico (0,190 ml, 0,381 mmol) y PdCl₂(dppf)₂DCM (10,36 mg, 0,013 mmol) en DMF (1,0 ml) se calentó a 150 °C durante 15 min. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar **T452** (6 mg, 11,09 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,01 (s, 1H), 8,70-8,65 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H); EM (IEN): 214,0 (M+H⁺).

Preparación de



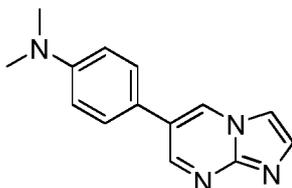
15 Se preparó **T497** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 20 mg de **T450**. Se aisló **T497** sal de TFA (6 mg, 25,1 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,96-7,93 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,76-4,74 (m, 1H), 3,04 (s, 6H); EM (IEN): 284,10 (M+H⁺).

Preparación de



20 **T555:** A una solución de 5-bromo-7-azaindol (0,1 g, 0,508 mmol), ácido 4-dimetilaminofenil borónico (0,084 g, 0,508 mmol), yoduro de cobre (I) (9,67 mg, 0,051 mmol) y carbonato potásico (0,508 ml, 1,015 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió una solución de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,021 g, 0,025 mmol) en DCM (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. y después se enfrió a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T555** sal de TFA (0,010 g, 5,61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 8,22-8,21 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,51-7,50 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,51-6,50 (m, 1H), 2,97 (s, 6H); EM (IEN): 238,7 (M+H⁺).

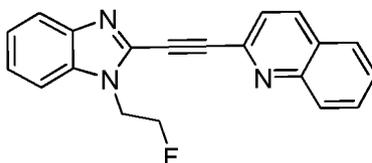
Preparación de



30 **T558:** A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]pirimidina (0,08 g, 0,404 mmol), ácido 4-dimetilaminofenilborónico (0,087 g, 0,525 mmol), yoduro de cobre (I) (7,69 mg, 0,040 mmol) y carbonato potásico (0,404 ml, 0,808 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió una solución de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,016 g, 0,020 mmol) en

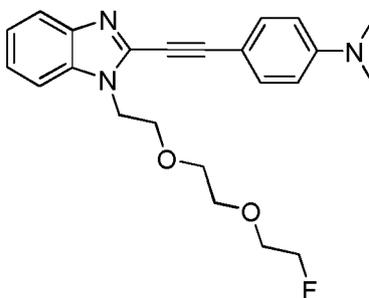
DCM (2,0 ml). La mezcla resultante se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min, se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T558** sal de TFA (0,008 g, 0,023 mmol, 5,62 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (m, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 2,99 (s, 3H); EM (IEN): 239,1 (M+H⁺).

5 Preparación de



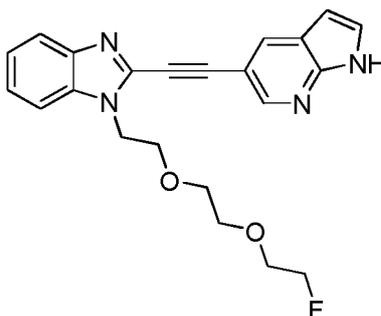
Se preparó **T496** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 50 mg. Se filtró y se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T496** sal de TFA (0,02 g, 30,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52-8,50 (m, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,80 (m, 2H); EM (IEN): 316,1 (M+H⁺).

Preparación de



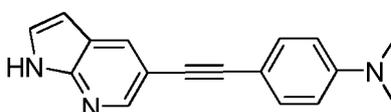
Se preparó **T508** usando el procedimiento general **D** a partir de **T481** y 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-fluoroetoxi)-etoxi)etilo. La reacción se realizó a una escala de 60 mg de **T481**. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T508** (5 mg, 5,51 %). RMN ¹H (400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

Preparación de



Se preparó **T527** usando el procedimiento general **B** a partir de 2-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol y 5-etinil-7-azaindol. La reacción se realizó a una escala de 105 mg de 2-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T527**, sal de TFA (0,01 g, 6,24 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 10,14 (s, 1H), 8,59-8,58 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 6,61-6,59 (m, 1H), 4,69-4,67 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 3H), 3,49-3,44 (m, 3H); EM (IEN): 393,10 (M+H⁺).

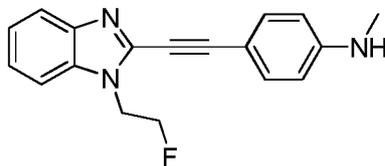
Preparación de



Se preparó **T528** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 63 mg. El producto en

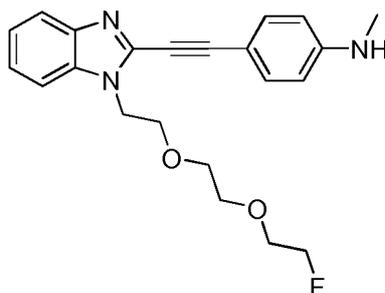
bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T528** sal de TFA (0,005 g, 4,21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,28 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 6,66-6,64 (m, 2H), 6,42-6,41 (m, 1H), 2,88 (s, 6H); EM (IEN): 261,1 (M+H⁺).

Preparación de



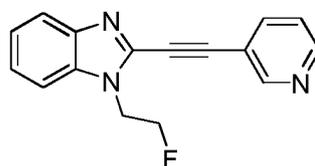
5 Se preparó **T534** usando el procedimiento general **B** a partir de 2-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol y metil-4-(etnil)fenilcarbamato de *terc*-butilo. La reacción se realizó a una escala de 53 mg de 2-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol. El producto en bruto se purificó por columna ISCO para proporcionar 4-((1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etynil)fenil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,03 g, 35,3 %). Se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml). A esta solución se le añadió una solución de ácido sulfúrico al 20 % (1,5 ml, 5,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con agua (2,0 ml) y se purificó por CLAR preparativa para proporcionar **T534** en forma de sal de TFA (0,004 g, 12,88 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,81-7,79 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 4H), 6,66-6,64 (m, 2H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,83-4,478 (m, 2H), 4,74-4,73 (m, 1H), 2,82 (s, 3H); EM (IEN): 294,1 (M+H⁺).

15 Preparación de



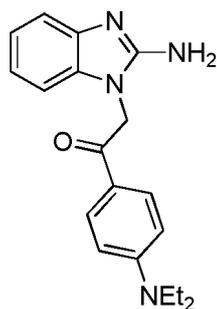
20 Se preparó **T541** usando el procedimiento general **B** a partir de 2-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol y metil-4-(etnil)fenilcarbamato de *terc*-butilo. La reacción se realizó a una escala de 72 mg de 2-bromo-1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol. El producto en bruto se purificó por columna ISCO para proporcionar 4-((1-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etynil)fenil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,02 g, 19,21 %). Después se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml). A esta solución se le añadió ácido sulfúrico al 20 % (1,0 ml, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T541** sal de TFA (0,004 g, 19,44 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 4H), 6,66-6,64 (m, 2H), 4,63-4,60 (m, 2H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 3H), 3,48-3,45 (m, 3H), 2,82 (m, 3H). EM (IEN): 382,1 (M+H⁺).

Preparación de



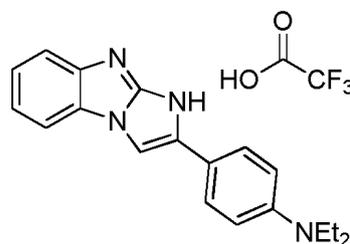
30 Se preparó **T551** usando el procedimiento general **B** a partir de 2-etnil-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol y 3-bromopiridina. La reacción se realizó a una escala de 40 mg de 2-etnil-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T551**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

Preparación de



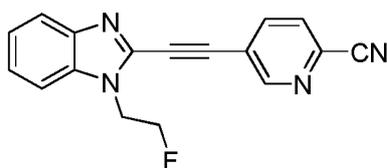
- 5 **2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-(diethylamino)fenil)etanona:** Una solución de 2-aminobenzimidazol (197 mg, 1,5 mmol) y 2-bromo-4'-(diethylamino)acetofenona (402 mg, 1,5 mmol) en MeOH (7 ml) se agitó a t.a. durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y se añadió NaHCO₃ (sat.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

Preparación de



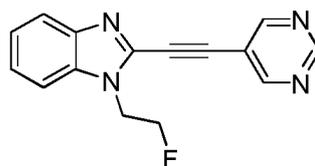
- 10 **Trifluoroacetato de 4-(1H-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazol-2-yl)-N,N-dietilanilina T506:** Una solución de 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-(diethylamino)fenil)etanona (50 mg, 0,155 mmol) se calentó a reflujo en AcOH (2 ml) durante varias horas. Los volátiles se eliminaron al vacío. El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

- 15 **Preparación de**



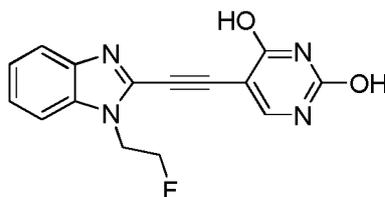
- 20 Se preparó **T552** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 40 mg. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T552** sal de TFA (0,006 g, 6,98 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,08-9,07 (m, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 4,79-4,74 (m, 2H); EM (IEN): 291,0 (M+H⁺).

Preparación de



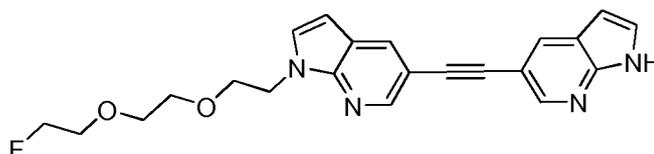
- 25 Se preparó **T553** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 40 mg. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T553** sal de TFA (0,006 g, 7,42 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,23 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,67-7,65 (m,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

Preparación de



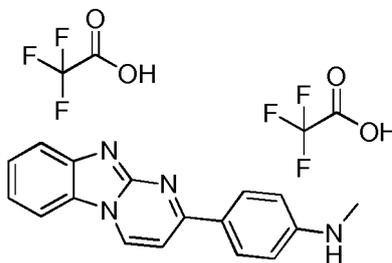
5 Se preparó **T554** usando el procedimiento general **B**. La reacción se realizó a una escala de 40 mg. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar **T554** sal de TFA (0,006 g, 6,85 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63-11,61 (m, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 2H), 4,84-4,83 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 3H); EM (IEN): 299,6 (M+H⁺).

Preparación de



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

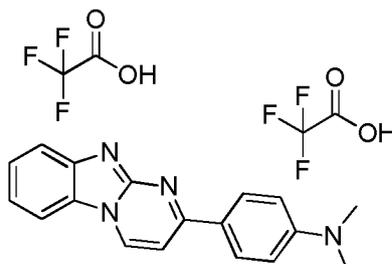
Preparación de



15 **Bistrifluoroacetato de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N-metilanilina T522:** A una suspensión de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-anilina (25 mg, 0,10 mmol) en MeOH (3 ml) a t.a. se le añadió paraformaldehído (110 mg, 3,7 mmol) seguido de NaCNBH₃ (40 mg, 0,63 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 20 minutos. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (15 ml), se lavó con NaHCO₃ (2 X 15 ml) y salmuera (15 ml). La capa de EtOAc se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener un aceite que se purificó por CLAR semiprep. Se obtuvo bistrifluoroacetato de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilanilina (2,0 mg, 4 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,17 (s, 6H), 6,91 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,34 (m, 2H), 9,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H). EM (IEN): 275,1 (M+H⁺).

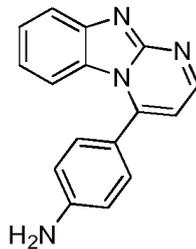
20

25 Preparación de



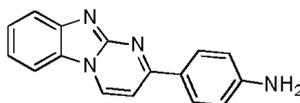
También se obtuvo **bistrifluoroacetato de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilanilina T521** a partir de la reacción anterior (1 mg, 2 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,92 (s, 3H), 6,75 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24-8,30 (m, 3H), 9,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H). EM (IEN): 289,1 (M+H⁺)

Preparación de



5 **4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina T520:** A una solución de 4-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (35 mg, 0,12 mmol) en MeOH:THF:H₂O (1:1:3,2 ml) se le añadió un gran exceso de Na₂S₂O₄. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con H₂O y después salmuera. La capa de EtOAc se secó con MgSO₄. El residuo se purificó por CLAR semiprep. para dar T520 en forma de sal de TFA (3 mg, 7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,81 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H). EM (IEN): 261,1 (M+H⁺).

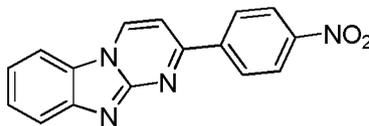
Preparación de



10 **4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina T518:** A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (58 mg, 0,20 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió SnCl₂•2H₂O (361 mg, 1,6 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 horas y después los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaOH 1 N y después H₂O. La capa de DCM se secó con MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 5 %/DCM) para proporcionar T518 en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,94 (s, 2H), 6,70 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 9,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H). EM (IEN): 261,1 (M+H⁺).

15

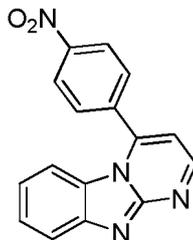
Preparación de



20 **2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina T511:** Una solución de (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (410 mg, 1,9 mmol) y 1H-benzo[d]imidazol-2-amina (248 mg, 1,9 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso. La mezcla se filtró para obtener 2-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina pura (85 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (m 1H), 7,59 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,61 (m, 2H), 9,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H). EM (IEN): 291,0 (M+H⁺)

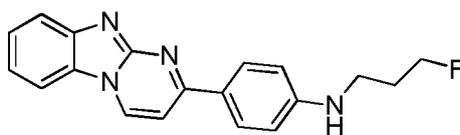
25

Preparación de



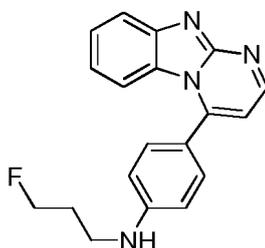
30 **4-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina T512:** La capa de DCM de la reacción anterior se lavó con H₂O y se secó (MgSO₄). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 100 %) para dar 4-(4-nitrofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina (120 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,65 (m 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 8,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H). EM (IEN): 291,1 (M+H⁺)

Preparación de



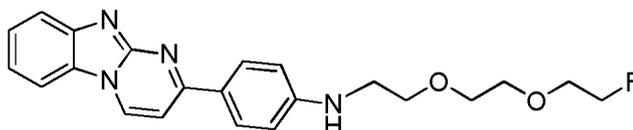
4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-*N*-(3-fluoropropil)anilina T542: A 3-fluoropropan-1-ol (4 mg, 0,05 mmol) en 0,5 ml de DCM se le añadió reactivo de Dess-Martin (42 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se filtró directamente en una mezcla de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (4 mg, 0,015 mmol) y NaBH(OAc)3 (43 mg, 0,2 mmol) con agitación. Después de agitar vigorosamente durante 5 min, la reacción se inactivó añadiendo NaOH 0,5 M (2 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por CLAR para proporcionar 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-*N*-(3-fluoropropil)anilina en forma de un sólido de color amarillo (2,7 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (m, 1H); EM (IEN): 321 (M+H⁺).

Preparación de



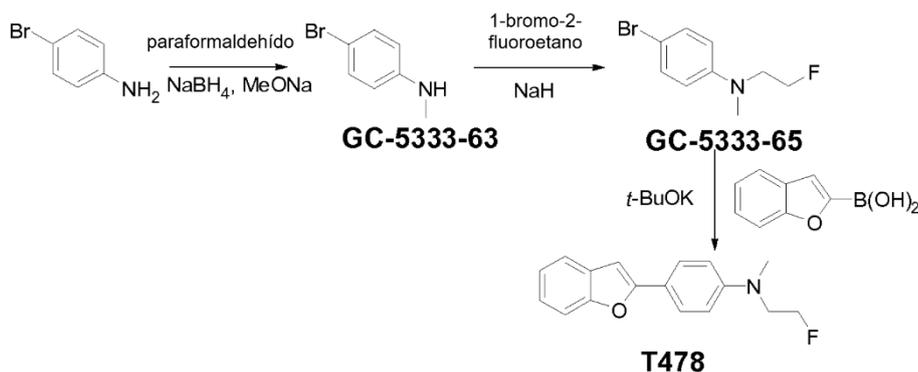
Se preparó 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)-*N*-(3-fluoropropil)anilina T544 usando el procedimiento para 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-*N*-(3-fluoropropil)anilina a partir de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (10 mg, 0,038 mmol) y 3-fluoropropan-1-ol (8 mg, 0,1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

Preparación de



4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-*N*-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)anilina **T557**: Se preparó 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-*N*-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etil)anilina usando el procedimiento para 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-*N*-(3-fluoropropil)anilina a partir de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina (10 mg, 0,038 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil (23 mg, 0,075 mmol). El producto **T557** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,2 mg, 5,1 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,71 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,69-3,65 (m, H), 3,47-3,43 (m, H); EM (IEN): 395 (M+H⁺).

Preparación de



30

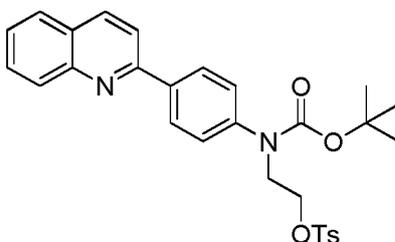
Síntesis de **GC-5333-63**: Se disolvió 4-bromoanilina (10 g, 58 mmol) en MeOH (20 ml). A la mezcla de reacción se le añadió paraformaldehído (5,18 ml, 174 mmol) y solución al 25 % de metóxido sódico (48,3 ml, 291 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro sódico (6,17 ml, 174 mmol) en la mezcla de reacción en porciones. La mezcla de reacción se calentó durante otras 2 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 10 %/DCM) para proporcionar **GC-5333-63** (7,5 g, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27-7,25 (m, 2H), 6,50-6,48 (m, 2H), 3,80. (a, 1H), 2,81 (s, 3H); EM (IEN): 186,1 (M+H⁺).

Se preparó **GC-5333-65** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 4 g. **GC-5333-65** se extrajo por elución en EtOAc al 20 %:mezcla de hexanos en una elución en gradiente en un sistema de purificación Biotage (500 mg, 10 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,29 (m, 2H), 6,59-5,58 (m, 2H), 4,59 (dt, *J* = 47,2, 5,2 Hz, 2H), 3,62 (dt, *J* = 24,8, 5,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H); EM (IEN): 232,1 (M+H⁺).

Se preparó **T478** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 30 mg. **T78** se aisló en forma de un sólido (8 mg, 23 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75-7,72 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 3H), 4,63 (dt, *J* = 47,2, 5,2 Hz, 2H), 3,70 (dt, *J* = 24,8, 5,2 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H); EM (IEN): 270,1 (M+H⁺).

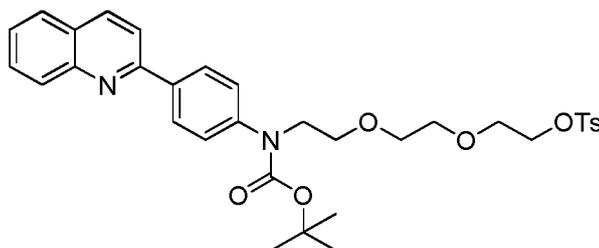
3. PREPARACIÓN DE PRECURSORES DE RADIOMARCADO:

Preparación de



Se preparó **2-((terc-butoxicarbonil)(4-(quinolin-2-il)fenil)amino)etil-4metil-bencenosulfonato T411P** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 0,187 g. **T411P** se aisló en forma de un aceite (0,014 g, 6 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28-8,19 (m, 2H), 8,09 (dt, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,54 (ddd, *J* = 8,0, 6,8, 0,8 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 4,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); EM (IEN): 519,1 [M+H⁺], 541,1 (M+Na⁺).

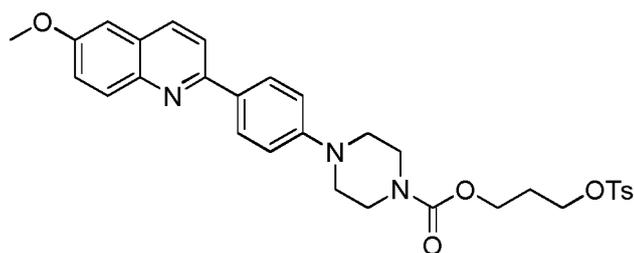
Preparación de



Se preparó **2,2-dimetil-4-oxo-5-(4-(quinolin-2-il)fenil)3,8,11-trioxa-azatridecan-13yl-4-metilbencenosulfonato T442P** usando el procedimiento general **D**.

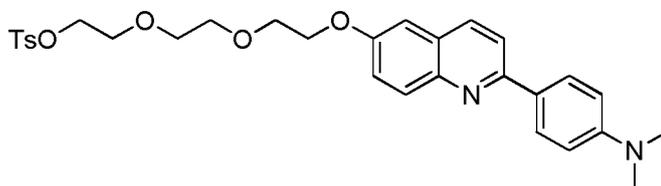
La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. **T442P** se aisló en forma de un aceite de color amarillo claro (0,028 g, 46 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,64-3,59 (m, 4H), 3,52 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); EM (IEN): 607,2 (M+H⁺).

Preparación de



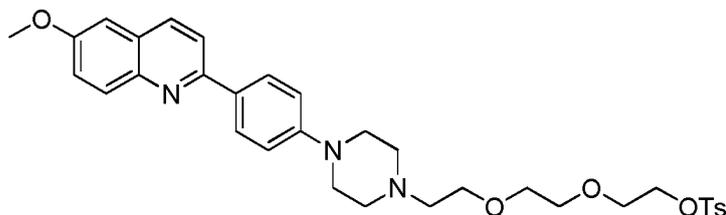
5 Se preparó **3-(tosiloxi)propil-4-(4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato T498P** usando el procedimiento experimental general E para *N*-alquilación usando Cs_2CO_3 como base (procedimiento E). La reacción se realizó a una escala de 0,032 g. El producto se extrajo por elución en EtOAc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

Preparación de



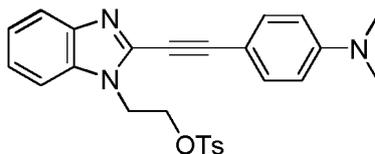
10 Se preparó **2-(2-(2-((2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-il)oxi)etoxi)etoxi)etil-4-metilbencenosulfonato T510P** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 0,050 g. **T510P** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,030 g, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):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

Preparación de



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

25 Preparación de



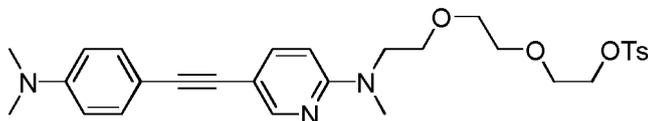
30 **2-(2-((4-(mimetilamino)fenil)etinil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil-4-metilbencenosulfonato:** Se preparó **T482P** usando el procedimiento general E. La reacción se realizó a una escala de 140 mg de **T481**. Se aisló **T482P** en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 55 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,25-7,27 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,68 (m, 2H), 4,57 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,43 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,33 (s, 3H); EM (IEN): 460 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de

en forma de un sólido de color amarillo claro (83,0 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,77 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 5H), 6,53 (m, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (t a, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,95 (m, 2H); EM (IEN): 460 (M+H⁺).

Preparación de

5

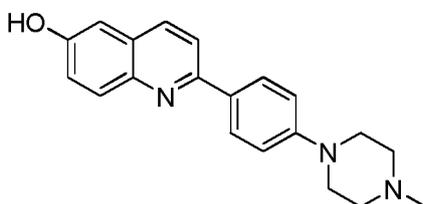


4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-((5-((4-(dimetilamino)fenil)etinil)piridin-2-il)(metil)amino)etoxi)etoxi)etilo:

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

10

Preparación de

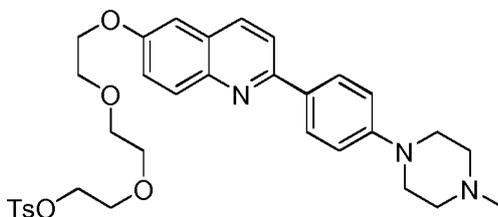


15

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

Preparación de

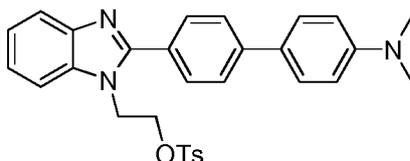
20



25

4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinolin-6-ilo)etoxi)etoxi)etilo: Se preparó T550P usando el procedimiento general C. La reacción se realizó a una escala de 101 mg de CL-5311-146. T550P se aisló en forma de un sólido de color blanco (90,0 mg, 47 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97-8,08 (m, 4H), 7,75-7,79 (m, 3H), 7,35 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,67-3,70 (m, 4H), 3,61-3,64 (m, 2H), 3,35 (s a, 4H), 2,66 (s a, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); EM (IEN): 606 (M+H⁺).

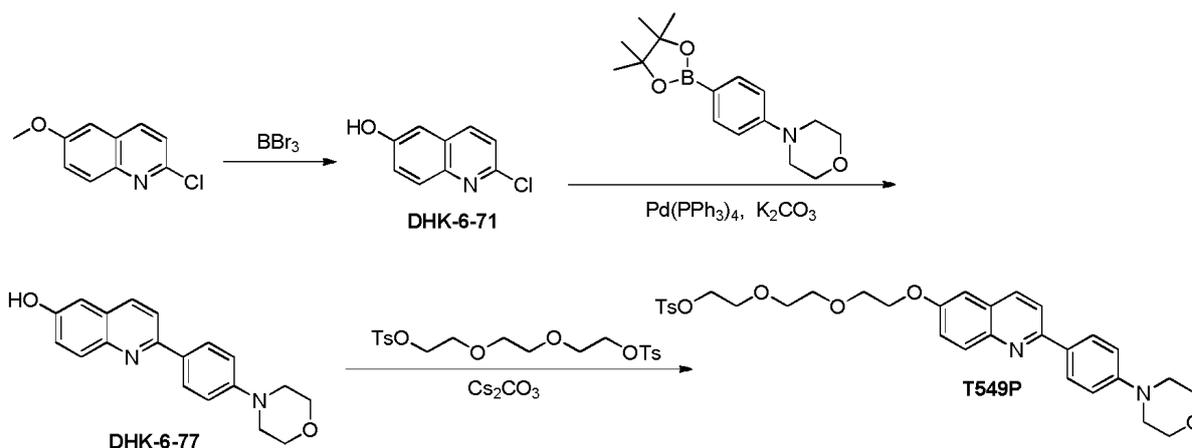
Preparación de



30

Se preparó **2-(2-(4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil-4-metilbencenosulfonato T543P** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,082 g. **T543P** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,050 g, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 4H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22-7,34 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,32 (s, 3H); EM (IEN): 512 (M+H⁺).

Preparación de

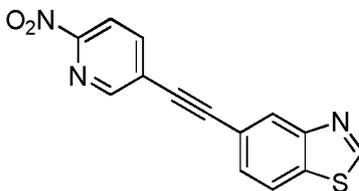


2-cloroquinolin-6-ol: Se preparó **DHK-6-71** usando el procedimiento general **G**. La reacción se realizó a una escala de 2 g. **DHK-6-71** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (1,72 g, 93 %). EM (IEN): 180,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **2-(4-morfolinofenil)quinolin-6-ol:** Se preparó **DHK-6-77** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,2 g. **DHK-6-77** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,31 g, 91 %). EM (IEN): 307,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

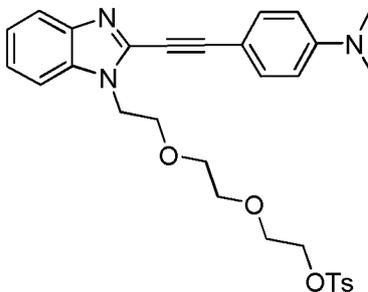
10 **4-metilbenzenosulfonato de 2-(2-(2-(2-(4-morfolinofenil)quinolin-6-il)oxi)etoxi)etoxi)etilo:** Se preparó **T549P** usando el procedimiento general **C**. La reacción se realizó a una escala de 0,19 g. **T549P** se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 27 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 7,35 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 4,4$ Hz, H), 3,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,25 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,40 (s, 3H); EM (IEN): 593,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



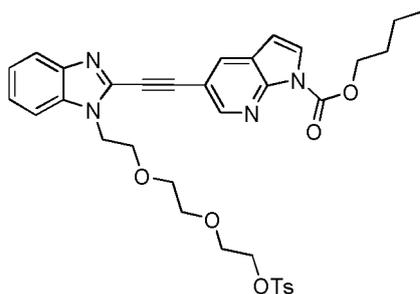
15 **5-((6-nitropiridin-3-il)etininil)benzo[d]tiazol:** Se preparó **T114P** usando el procedimiento general **A**. La reacción se realizó a una escala de 0,04 g. **T114P** se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,070 g, 99 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,53 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,46-8,39 (m, 3H), 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H); EM (IEN): 282,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de



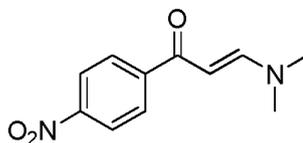
20 Se preparó **T508P** usando el procedimiento general **D**. La reacción se realizó a una escala de 0,2 g. **T508P** se aisló en forma de un sólido (0,18 g, 42,9 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 7,74-7,72 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 3H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,77-6,75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

25 **Preparación de**



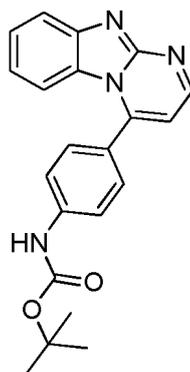
Se preparó **T527P** usando el procedimiento general D a partir de 5-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de butilo y bis(4-metilbencenosulfonato) de 2,2'-(etan-1,2-diilbis(oxi))bis(etan-2,1-diilo). La reacción se realizó a una escala de 0,21 g de 5-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)etnil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de butilo. T527P se aisló en forma de un aceite incoloro (0,07 g, 18,53 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,69 (m, 1H), 8,27-8,26 (m, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 6,71-6,70 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,02-1,00 (m, 3H); EM (IEN): 645,0 (M+H⁺).

Preparación de



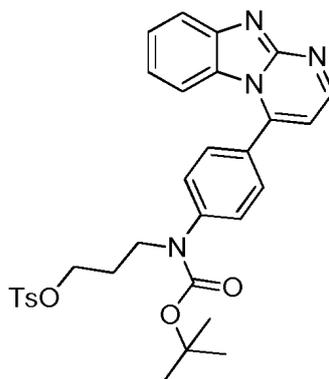
(E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona: Una solución de 1-(4-nitrofenil)etanon (2,2 g, 13 mmol) y dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. Los volátiles se eliminaron. El residuo se disolvió en DCM y se lavó dos veces con H₂O. La capa de DCM se secó con MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 100 %) para aislar (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (2,2 g.) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,99 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 5,70 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,26 (m, 2H). EM (IEN): 221 (M+H⁺)

Preparación de



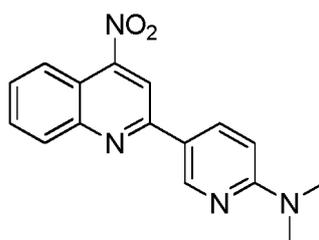
(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)carbamato de terc-butilo: Una solución de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina (350 mg, 1,3 mmol) en dicarbonato de di-*terc*-butilo (4 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se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

Preparación de



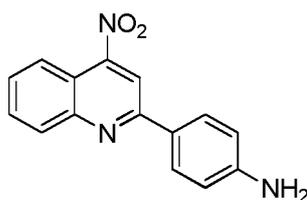
- 5 **4-metilbencenosulfonato de 3-((4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)(terc-butoxicarbonil)amino)propilo T544P** El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general **D** a partir de 4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-il)anilina y bis(4-metilbencenosulfonato) de propan-1,3-diilo.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

Preparación de



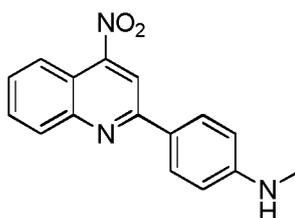
- 10 Se preparó **N,N-dimetil-5-(4-nitroquinolin-2-il)piridin-2-amina T480P** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-bromo-4-nitroquinolina (50 mg, 0,2 mmol) y ácido (6-(dimetilamino)piridin-3-il)borónico (34 mg, 0,2 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (40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

- 15 **Preparación de**



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

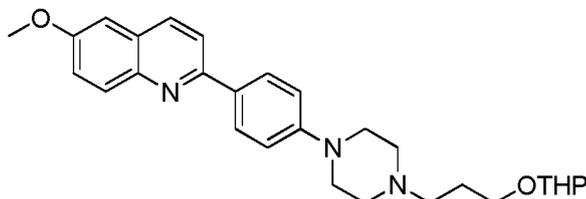
Preparación de



Se preparó **N-metil-4-(4-nitroquinolin-2-il)anilina T466P** usando el procedimiento general **A** a partir de 2-bromo-4-nitroquinolina (50 mg, 0,2 mmol) y *N*-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (46 mg, 0,2 mmol). El

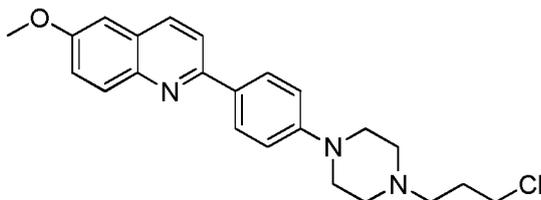
producto **T466P** se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (37 mg, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 2,93 (s, 3H); EM (IEN): 280 (M+H⁺).

Preparación de



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

Preparación de



15 **2-(4-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)fenil)-6-metoxiquinolina AS-5332-94**, Se preparó **T499P (Cl)** usando el procedimiento general **E**. La reacción se realizó a una escala de 0,025 g. **T-99P (Cl)** se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,010 g, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,6-7,99 (m, 4H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,29 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,99 (m, 2H); EM (IEN): 396,1 (M+H⁺).

4. PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA RADIOQUÍMICA

20 Descripción de procedimientos de fabricación para radiomarcado y procedimientos generales de controles de procedimientos para la producción del ion [F-18] fluoruro 18F-radiomarcado:

El ion [F-18]fluoruro acuoso producido en la diana del ciclotrón, se pasa a través de un cartucho de resina de intercambio aniónico. El [O-18]H₂O pasa con facilidad a través de la resina de intercambio aniónico mientras que el [F-18]fluoruro se retiene. El [F-18]fluoruro se eluye en la columna usando una solución de carbonato de potasio (3 mg) en agua (0,4 ml) y se recoge en un recipiente de reacción. Se añade Kryptofix® 222 (20 mg) disuelto en acetonitrilo (1 ml) a la mezcla acuosa de [F-18]fluoruro en el recipiente de reacción. El Kryptofix secuestra los iones de potasio evitando la formación de pares de iones K⁺/F⁻ fuertes. Esto aumenta la reactividad química de los iones de [F-18]fluoruro. La mezcla se seca calentándola entre 70-115 °C en una corriente de gas inerte y/o a presión reducida (25 kPa) y se pueden añadir alícuotas adicionales de acetonitrilo para asegurar que la mezcla de fluoruro está completamente seca. Esta etapa de evaporación elimina el agua y convierte el [F-18] en una forma anhidra, que es mucho más reactiva que el [F-18]fluoruro acuoso.

El flúor-18 [F-18] se produce mediante el bombardeo con protones del isótopo estable, oxígeno-18 (O-18) en agua. Para el bombardeo, la forma química del O-18 enriquecido es [O-18]H₂O. El [F-18]fluoruro producido es el ion [F-18]fluoruro acuoso. El agua diana se carga en una diana de aproximadamente 1-2 ml y se presuriza a aproximadamente 2,41 MPa. El cuerpo diana de tantalio se equipa con una lámina de metal duradera y de alta resistencia. La lámina es una aleación denominada "Havar®". Los componentes principales de Havar® son cobalto, níquel, cromo y hierro. Esta ventana delgada de lámina de Havar® permite la entrada de los protones, aún es lo suficientemente duradera como para soportar el agua presurizada y la irradiación de protones. La instalación utiliza dos ciclotrones Siemens RDS-111 Eclipse que producen protones de 11 MeV con una corriente del haz de 40-60 microamp. Ambas dianas están hechas de metal de tantalio y se usan exclusivamente para la producción de F-18. Después del bombardeo de protones, el [O-18]H₂O que contiene el ion [F-18]fluoruro es transferido a un recinto protegido ("celda caliente"). El [F-18]fluoruro acuoso se separa después del [O-18]H₂O.

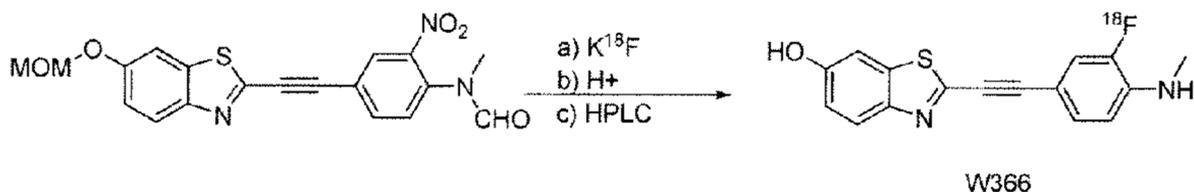
Extracción del [F-18]fluoruro y conversión a la forma anhidra

El ion [F-18]fluoruro acuoso producido en la diana del ciclotrón, tal como se describe en la sección anterior, se pasa a través de un cartucho de resina de intercambio aniónico. El [O-18]H₂O pasa con facilidad a través de la resina de intercambio aniónico mientras que el [F-18]fluoruro se retiene. El [F-18]fluoruro se eluye en la columna usando una solución de carbonato de potasio (3 mg) en agua (0,4 ml) y se recoge en un recipiente de reacción. Se añade Kryptofix® 222 (20 mg) disuelto en acetonitrilo (1 ml) a la mezcla acuosa de [F-18]fluoruro en el recipiente de reacción. El Kryptofix secuestra los iones de potasio evitando la formación de pares de iones K⁺/F⁻ fuertes. Esto aumenta la reactividad química de los iones de [F-18]fluoruro.

La mezcla se seca calentándola entre 70-115 °C en una corriente de gas inerte y/o a presión reducida (25 kPa) y se pueden añadir alícuotas adicionales de acetonitrilo para asegurar que la mezcla de fluoruro está completamente seca. Esta etapa de evaporación elimina el agua y convierte el [F-18] en una forma anhidra, que es mucho más reactiva que el [F-18]fluoruro acuoso.

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

Una solución del precursor nitro, (de 1 a 20 mg), disuelto en DMSO anhidro (0,5-2,5 ml) se añade al recipiente de reacción que contiene el [F-18]fluoruro anhidro. El recipiente se calienta a aproximadamente 150 ± 10 °C durante 15 ± 5 minutos para inducir el desplazamiento del grupo saliente nitro aromático por el [F-18]fluoruro tal como se ilustra en el esquema siguiente. La mezcla de reacción se trata después con HCl 2 N (1 ml) y se sometió a reflujo a 105 °C durante 10 min.



Purificación por CLAR de [F-18]W366

La mezcla de reacción que contenía [F-18]W366 en bruto se enfría y se pasa primero a través de un cartucho de Al₂O₃, seguido de una mezcla de MeCN (1 ± 0,5 ml) y H₂O (2 ± 1,0 ml). La solución final se transfiere después al bucle de muestra de la CLAR y se purifica mediante separación cromatográfica usando una columna de CLAR semi-preparativa (o ACE C18 Piramid, 7 µ, 250 x 10 mm, Phenomenex Luna, C18, 5 µ, 10 X 250 mm o Phenomenex Synergi Hydro-RP C18, 250 x 10 mm, usando un sistema de gradiente, hasta 5,5 ml/min, sin embargo, se pueden usar caudales inferiores si hay una contrapresión alta o el sistema puede comenzar a un caudal bajo y después aumentar hasta el caudal máximo). La primera columna usa un gradiente lineal que comienza al 5 % de MeCN (ácido fórmico al 0,1 %):95 % de H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) que contiene 100 mg/l de ácido ascórbico y hasta una mezcla 95:5 de los disolventes a los 30 minutos. El efluente de la columna se controla usando UV (220, 254 o 280 nm) y detectores radiométricos conectados en serie. El [F-18]W366 purificado se recoge de la columna en la ventana de tiempo de retención determinada por el patrón de referencia de W366 que coincide con el tiempo en el que los detectores radiométricos comienzan a mostrar el pico principal. Después de eluir el producto, se recoge, se carga en el bucle de carga de la CLAR y se purifica otra vez. (O ACE C18 Piramid, 7 µ, 250 x 10 mm, Phenomenex Luna, C18, 5 µ, 10 X 250 mm o Phenomenex Synergi Hydro-RP C18, 250 x 10 mm, usando un sistema disolvente isocrático adecuado para purificar W366, tal como MeCN al 40 %:agua con ácido fórmico al 0,1 % y 100 mg/l de ácido ascórbico, hasta 5,5 ml/min, sin embargo, se pueden usar caudales inferiores si hay una contrapresión alta o el sistema puede comenzar a un caudal bajo y después aumentar hasta el caudal máximo).

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

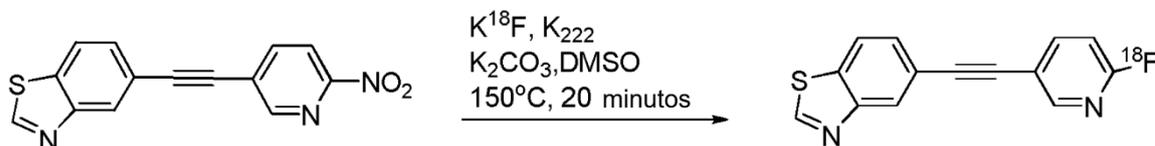
La fracción de [F-18]W366 purificada eluye de la segunda columna de purificación de la CLAR, se diluye con agua (40 100 ml) que contiene 5 ± 5 mg/ml de ácido ascórbico y se captura en un cartucho C18 SepPak. El cartucho C18 SepPak se lava con agua (10 ml) que contiene 5 ± 5 mg/ml de ácido ascórbico, seguido de elución del producto con 0,5-0,9 ml de EtOH. La muestra se diluye después con agua estéril (4,5-9,0 ml de agua) que contiene 25 ± 25 mg/ml de ácido ascórbico proporcionando una formulación final de [F-18]W366 en un máximo de EtOH al 10 %:agua. La solución se procesa después a través de un filtro estéril de 0,45 µm en un recipiente de recolección precargado.

Datos biológicos

Los compuestos desvelados compiten favorablemente por la unión contra 18F-PiB, tal como se muestra a continuación. En resumen, se incubaron secciones de cerebro humano de 5 micrómetros de espesor de regiones del cerebro que portaban una alta placa amiloide y carga de fibrillas con aproximadamente 20 uCi de un marcador radiomarcado en DMSO:EtOH:PBS al 2,5 %:2,5 %:95 % en presencia de bloqueador (concentración total de 2,5 y 0,25 uM) o ausencia de bloqueador (control). Las secciones se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. Las secciones se lavaron rápidamente en PBS, seguido de EtOH al 70 %:PBS durante 2 minutos, luego EtOH al 30 %:PBS durante 2 minutos y luego se lavó rápidamente con PBS. Las secciones se secaron durante 30 minutos y luego se expusieron en una película autorradiográfica durante 20 minutos. Luego se retiraron las secciones del cerebro

del portaobjetos y se contó la radiactividad en un contador gamma. Los recuentos se normalizan y se determina el porcentaje de bloqueo para determinar los valores de Cl_{50} . Cuanto menor es el número, más efectivos son los compuestos que desplazan el marcador.

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



Se preparó [F-18] fluoruro usando K_2CO_3 y Kryptofix-2.2.2 de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente. Una solución de **T114P** (10 mg) disuelta en DMSO anhidro (1,0 ml) se añade al recipiente de reacción que contiene el [F-18] fluoruro anhidro. El recipiente se calienta a aproximadamente $150^\circ C$ durante 20 minutos. La reacción se carga en un recipiente que contiene agua (4 ml) y la solución resultante se transfiere después al bucle de muestra de la CLAR (5 ml) y se purifica mediante separación cromatográfica usando una columna de CLAR semi-preparativa (Phenomenex Gemini C18, 250 x 10 mm). Esta columna usa un caudal de 5 ml/min y un sistema disolvente isocrático de MeCN al 40 %: H_2O al 60 % que contiene 0,85 ml de HCl 12 N por 1000 ml de agua. El efluente de la columna se controla usando UV (254 nm) y detectores radiométricos conectados en serie. El [F-18] purificado **T114** se recoge de la columna en la ventana de tiempo de retención determinada por el patrón de referencia de **T114** que coincide con el tiempo en el que los detectores radiométricos comienzan a mostrar el pico principal. El tiempo de retención del [F-18] **T114** en este sistema es de aproximadamente 39 minutos.

10

15

Formulación de [F-18] T114 purificado

La fracción de [F-18] **T114** purificado eluida de la columna de purificación CLAR se diluye con agua (50 ml) y se filtra a través de un cartucho C18 SepPak. El cartucho C18 SepPak se lava con agua (10 ml) seguido de la elución del producto con 0,5 ml de alcohol etílico. La muestra se diluye después con 4,5 ml de agua para proporcionar una formulación final de [F-18] **T114** en un máximo de alcohol etílico al 10 % en agua.

20

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

Se preparó [F-18] fluoruro usando K_2CO_3 y Kryptofix-2.2.2 de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente. Después de un periodo de refrigeración, se añadió una solución del tosilato precursor (de 5 mg a 20 mg) en DMSO anhidro o MeCN (1 ml) al residuo de reactivo "seco" de ion flúor [F-18] en el recipiente de reacción del módulo de síntesis Explora RN y la reacción se calentó ($80^\circ C$ a $110^\circ C$) durante de 10 a 15 min. La reacción se enfrió a $70^\circ C$.

25

Si el precursor contiene un grupo protector lábil ácido, se añadió HCl 1 N (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a $100^\circ C$. Después de 5 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOAc 2 M (0,5 ml). La mezcla resultante se añadió a un recipiente separado que contenía agua (1,5 ml) y se cargó en el bucle de muestra de la CLAR para iniciar la purificación.

30

Si el precursor contiene un grupo protector lábil básico, se añadió 1:1 MeOH:NaOH 1 N (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a $100^\circ C$. Después de 5 minutos, la reacción se añadió a un recipiente separado que contenía agua (2 ml) y se cargó en el bucle de muestra de la CLAR para iniciar la purificación.

Si el precursor no contiene grupos protectores, la mezcla de reacción resultante se añade a un recipiente separado que contenía agua (3 ml) y se carga en el bucle de muestra de la CLAR para iniciar la purificación.

35

La purificación se realizó mediante CLAR semi-preparativa (Phenomenex Gemini C18, 250x10 mm, caudal 5 ml/min). La elución del producto final se inicia a MeCN al 5 % (TFA al 0,05 %) en H_2O (TFA al 0,05 %) hasta que se alcanza la concentración final de MeCN (TFA al 0,05 %) en de 15 a 20 minutos. Una vez se alcanza la concentración final del MeCN (TFA al 0,05 %) se deja que la elución se vuelva isocrática hasta que el producto [F-18] se recoge. Una vez recogido, se sigue la formulación final descrita anteriormente.

40

Tabla 4: Resultados del radiomarcado de tosilatos alifáticos

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

Autorradiografía de la sección del cerebro humano con EA

- 5 Primero se examinaron las secciones de cerebro humano con EA de 5 micrómetros de espesor usando anticuerpos para Aβ y Tau para determinar si el cerebro humano probado contiene Aβ y Tau. Por lo tanto, se seleccionaron tres tipos de secciones de cerebro humano para autorradiografía: Aβ+/Tau+; Aβ+/Tau-; y Aβ-/Tau- (control).

El protocolo experimental es el siguiente:

- 10 elegir una sección del cerebro para cada tipo y secar al aire libre en la campana. Se aplicó una solución de marcador marcado con F-18 diluido (40 µCi/ml, 500 µl) que se obtuvo de la dilución del marcador F-18 con 1 x PBS que contenía EtOH al 2,5 % y DMSO al 2,5 % en cada portaobjetos para cubrir toda la sección de tejido. Los portaobjetos resultantes se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos, se escurrieron y se colocaron sobre un portaobjetos. Los portaobjetos se lavaron secuencialmente con PBS a 1 x durante 1 minuto; EtOH al 70 % en PBS a 1 x durante 2 minutos; EtOH al 30 % en PBS a 1 x durante 2 minutos; y PBS a 1 x durante 1 min. Los portaobjetos se secaron en la campana durante 30 minutos, y luego se colocaron en placas de imagen Fuji y se expusieron durante la noche. Luego se escanearon las placas de obtención de imágenes y se midió la señal utilizando el programa informático Fuji para producir una imagen de autorradiografía de la sección del cerebro. (PBS - Solución salina tamponada con fosfato)

Protocolo para las Kd de beta-amiloide y tau sintéticas

- 20 Se incubaron varias soluciones de solución de F-18 marcado y su compuesto frío original en PBS a 1 X que contenía etanol al 5 % y DMSO al 5 % (pH 7,4) con beta-amiloide sintético o tau sintético a temperatura ambiente en tubos de vidrio durante 90 minutos. La mezcla de reacción en cada tubo se filtró al vacío a través de un filtro de microfibras. Cada tubo se lavó con una solución de EtOH al 20 % en PBS. La solución de lavado de PBS se filtró al vacío a través de los filtros. Luego se lavó cada filtro con una solución de EtOH al 20 % en PBS y luego se colocó en un vial de contador gamma para el conteo de CPM. Los datos obtenidos se representaron gráficamente para la determinación de la Kd.

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

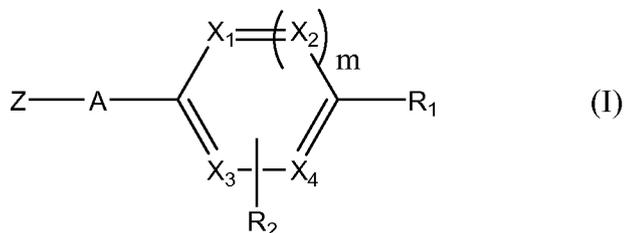
5 Se utilizaron secciones en serie (6 μm de espesor) de bloques congelados de lóbulo frontal embebidos en TCO para la tinción (TCO - temperatura de corte óptima). Después de la fijación y la inactivación de la autofluorescencia, se incubaron secciones de tejido con 100 μM de compuesto de tau en etanol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

Obtención de imágenes de microPET de cerebro de ratón y de rata

15 A los ratones y a las ratas de tipo silvestre se les inyectaron los marcadores candidatos por vía intravenosa. Los ratones (intervalo de peso de 25-45 g) fueron inyectados con dosis de entre 180 y 300 μCi en 200 μl de solución salina. Las ratas (intervalo de peso 300-400 g) fueron inyectadas con dosis de entre 300 y 500 μCi de marcador en 400 μl de solución salina. La anestesia fue inducida y mantenida con isoflurano. Las tomografías computarizadas y las PET se realizaron con un escáner MM INVEON (SIEMENS TM). La adquisición de imágenes de TC precedió a la exploración con PET y duró 5 minutos. Solo unos minutos después del comienzo de la adquisición de la PET, la dosis radiactiva se inyectó en el animal a través de la vena de la cola. Las imágenes se generaron como escaneos dinámicos que típicamente duraban 30 minutos. El análisis de imagen inicial consistió en determinar si había una captación del marcador en el cerebro que establecería su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Todas las mediciones se realizaron en el punto de tiempo de 5 minutos después de la inyección del marcador. El grado de captación en el cerebro se estimó en relación con la captación de las trazas en la región de los músculos del cuello. La proporción entre el porcentaje de dosis inyectada por gramo en el cerebro y la de la región muscular del cuello se proporcionó como una estimación de la captación cerebral. Las imágenes del cerebro de los marcadores representativos de fórmula (I) se muestran en las **Figuras 17-22**.

REIVINDICACIONES

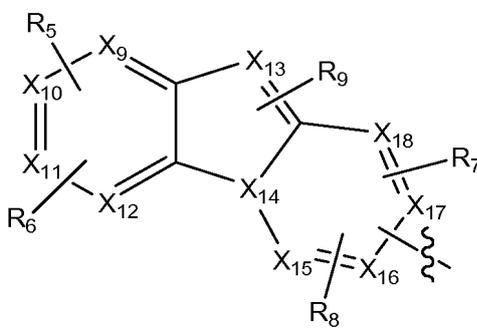
1. Un compuesto de fórmula (I) que tiene afinidad de unión a los péptidos amiloides de las placas seniles y/o las proteínas tau de los ovillos neurofibrilares, que pueden estar asociados con trastornos neurológicos, en el que el compuesto de fórmula (I) es:



5

en la que

A es un enlace, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alqueno (C₂-C₄) o alquino (C₂-C₄);
Z es:



10

en la que

cada uno de X₁ y X₁₃ es independientemente C, CH, N, O o S;

cada uno de X₂ a X₄, X₉ a X₁₂ y X₁₄ a X₁₈ es independientemente C, CH o N;

cada uno de R₁-R₂ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo, alcoxi, -(O-CH₂-CH₂)_n-, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, diarilamino, NR₁₀COOalquilo, NR₁₀COOarilo, NR₁₀COalquilo, NR₁₀COarilo, COOalquilo, COOarilo, COalquilo, COarilo, arilo, heterociclilo saturado, en los que los últimos diecisiete grupos están sin sustituir o sustituidos por uno o más radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi, R₁₀, un radio marcador o alquilo sustituido con un radio marcador o R₁ y R₂ juntos forman un anillo saturado o insaturado, de cinco o seis miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional en el anillo, que se selecciona entre N, O y S, estando el anillo sin sustituir o sustituido por uno o más radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi, R₁₀, un radiomarcador o un alquilo sustituido con un radiomarcador;

cada uno de R₅ a R₉ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo, alcoxi, -(O-CH₂-CH₂)_n-, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, diarilamino, NR₁₀COOalquilo, NR₁₀COOarilo, NR₁₀COalquilo, NR₁₀COarilo, COOalquilo, COOarilo, COalquilo, COarilo, arilo, heterociclilo, en los que los últimos diecisiete grupos están sin sustituir o sustituidos por uno o más radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi, R₁₀, un radiomarcador o un alquilo sustituido con un radiomarcador;

R₁₀ es H, alquilo, alqueno, arilo sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, -OSO₂alquilo, -OSO₂arilo, -OSi(alquilo)₃, -OTHP o un radiomarcador;

n es 1, 2 o 3;

m es 0 o 1,

en la que al menos uno de R₁ a R₂, R₅ a R₉ comprende un radiomarcador seleccionado entre el grupo que consiste en ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁶Br y ⁷⁷Br o

35

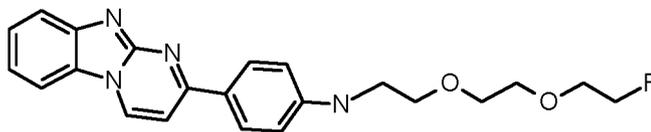
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el radiomarcador es ¹⁸F.

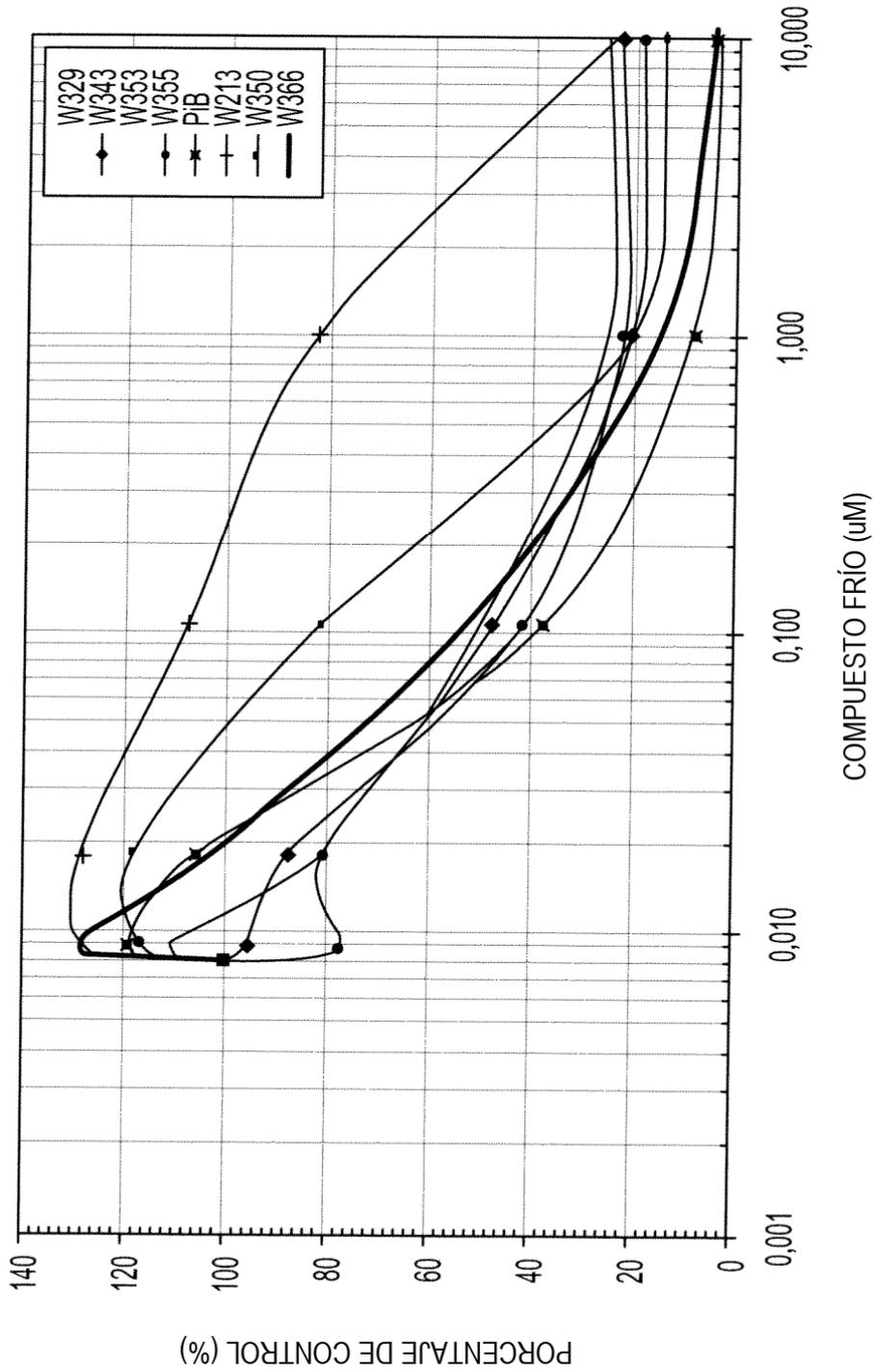
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es un enlace.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es alquino C₂.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que al menos uno de X₉ a X₁₈ es nitrógeno y m es 1.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de R₁, R₂ o R₅ a R₉ es un heterociclo.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que al menos uno de R₁, R₂ o R₅ a R₉ es -(O-CH₂-CH₂)₂-.
8. Un compuesto que tiene la fórmula

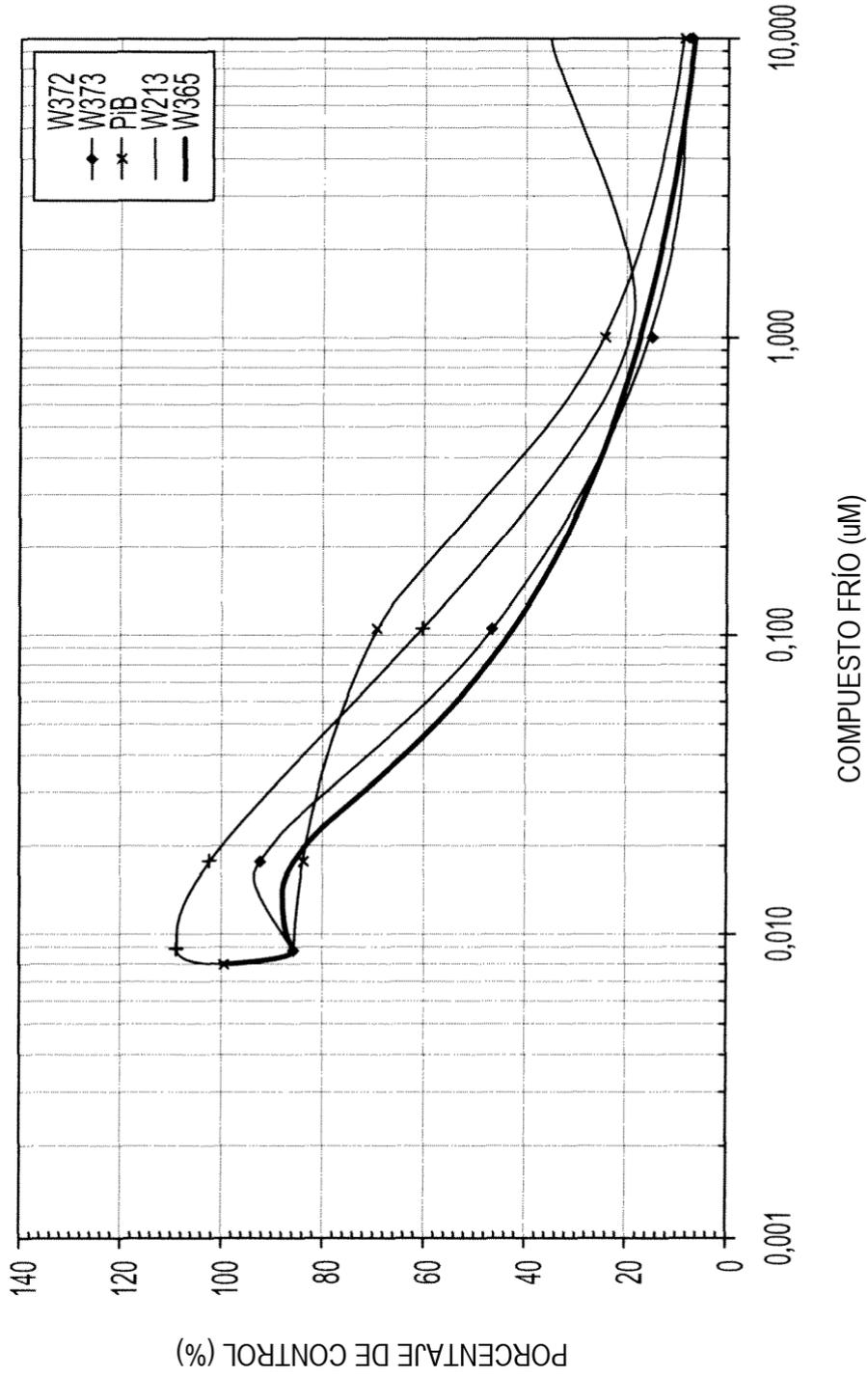


- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto está marcado con un isótopo radiactivo.
9. Una formulación de diagnóstico farmacéutico que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo o diluyente adecuado para la formación de imágenes y detección de trastornos neurológicos.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en un procedimiento para la obtención de imágenes y la detección de placas seniles y/u ovillos neurofibrilares en un tejido cerebral para la detección de trastornos neurológicos.
11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno neurológico se detecta midiendo la afinidad del compuesto por las placas seniles.
- 15 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno neurológico se detecta midiendo la afinidad del compuesto por los agregados de tau.
13. Un procedimiento para la detección *ex vivo* o *in vitro* de depósito amiloide en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de la reivindicación 1 para la detección del depósito amiloide.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para la detección *in vivo* de depósitos amiloides en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 al paciente y detectar el nivel de unión del compuesto al depósito de amiloide al paciente.
15. Un procedimiento para la detección *ex vivo* o *in vitro* de proteínas tau en un tejido cerebral, comprendiendo el procedimiento tratar el tejido con un compuesto de la reivindicación 6 para la detección de los ovillos neurofibrilares.
- 25 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en un procedimiento para la detección *in vivo* de ovillos neurofibrilares en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz del compuesto al paciente y detectar el nivel de unión del compuesto a las proteínas tau.
17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que trastorno es la enfermedad de Alzheimer (EA).
- 30 18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la detección se realiza usando la obtención de imágenes gamma, la obtención de imágenes de resonancia magnética, la espectroscopía de resonancia magnética o la espectroscopía de fluorescencia.
19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la detección por obtención de imágenes gamma es PET o SPECT.



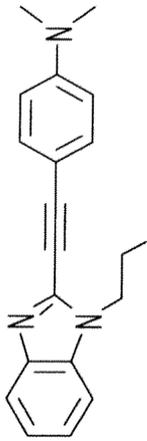
COMPUESTO	CI50 [nM]
PIB	72
W343	72
W355	80
W353	102
W366	103

FIG. 1a



COMPUESTO	C150 [nM]
W366	69
W373	85
W372	120
W213	120
PIB	230

FIG. 1b



MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T482 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (40x)

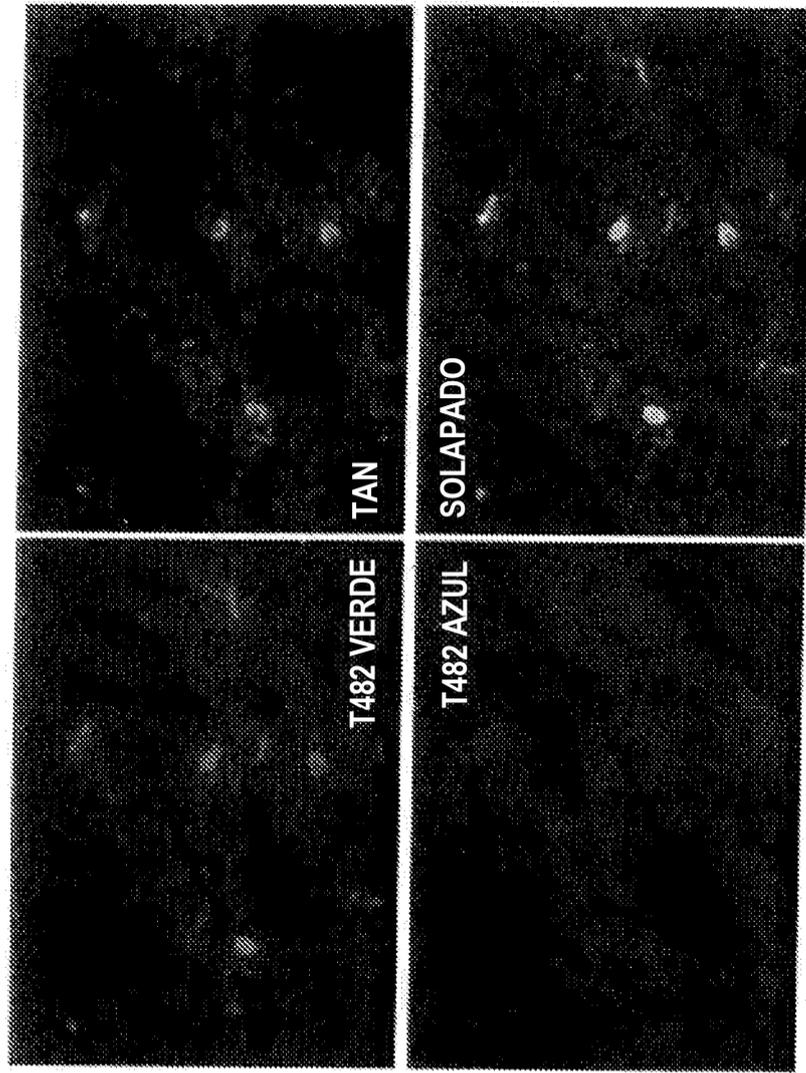


FIG. 2

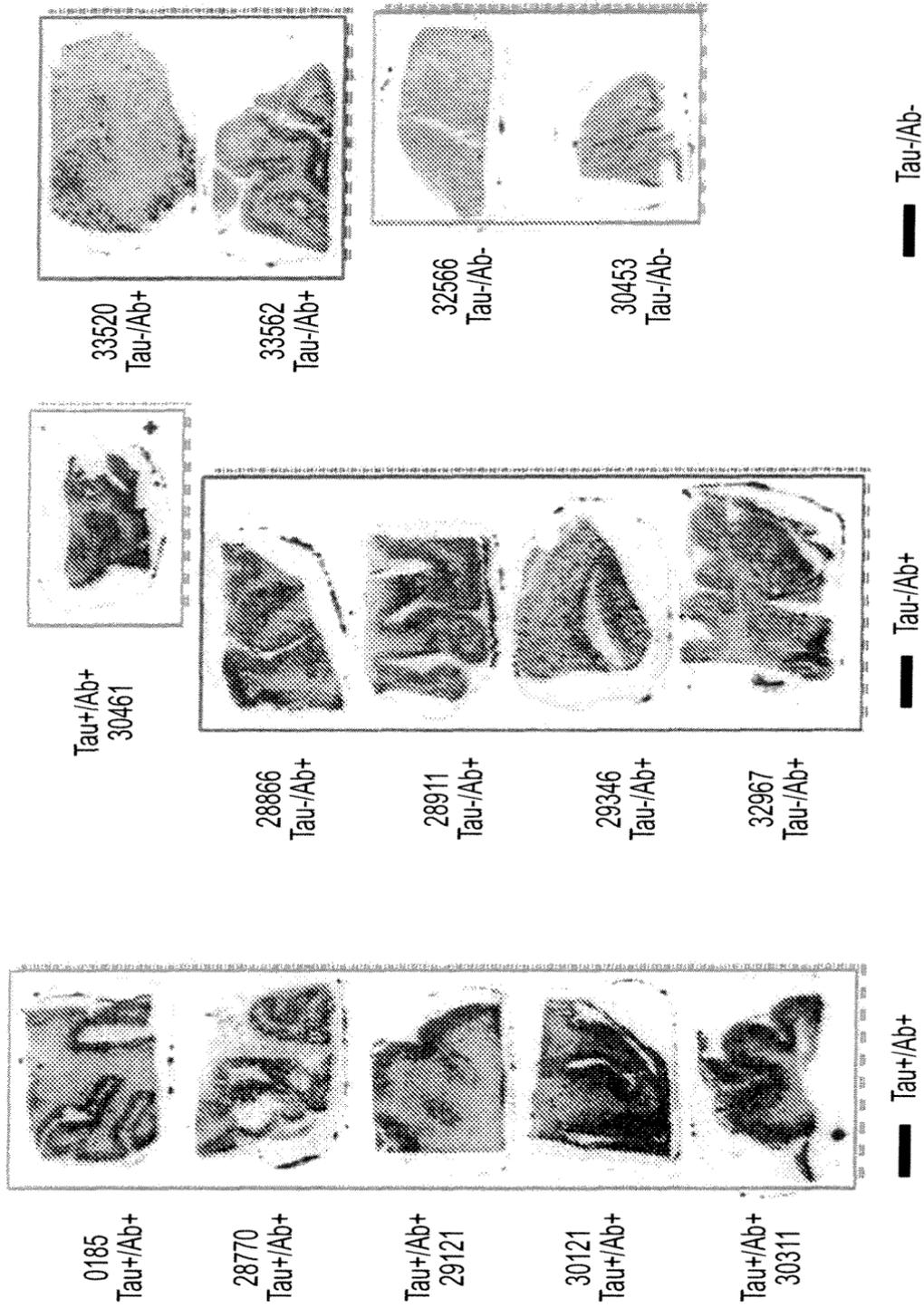


FIG. 3

MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T540 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ
DE TOTAL +EA-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

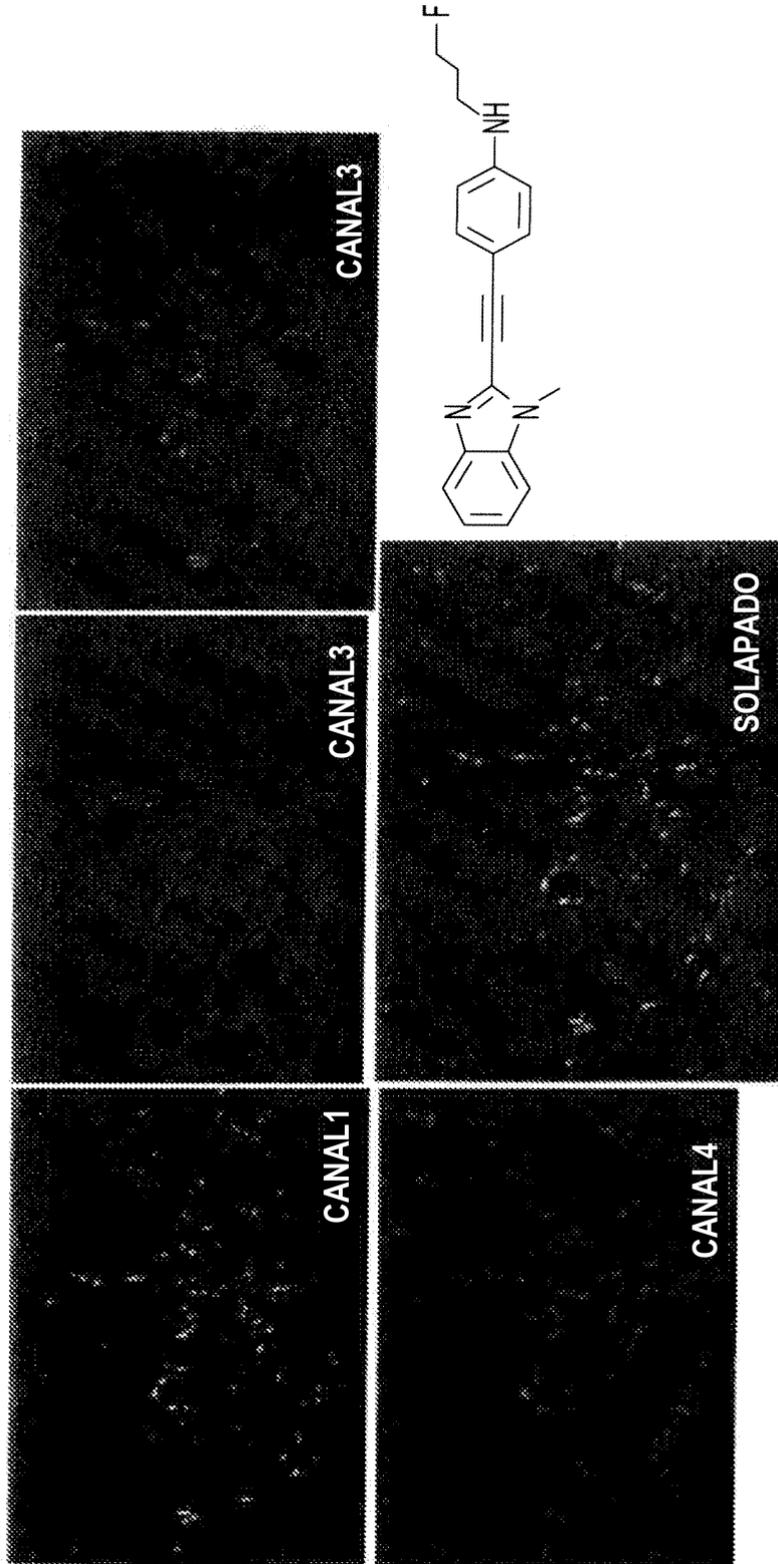


FIG. 4a

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

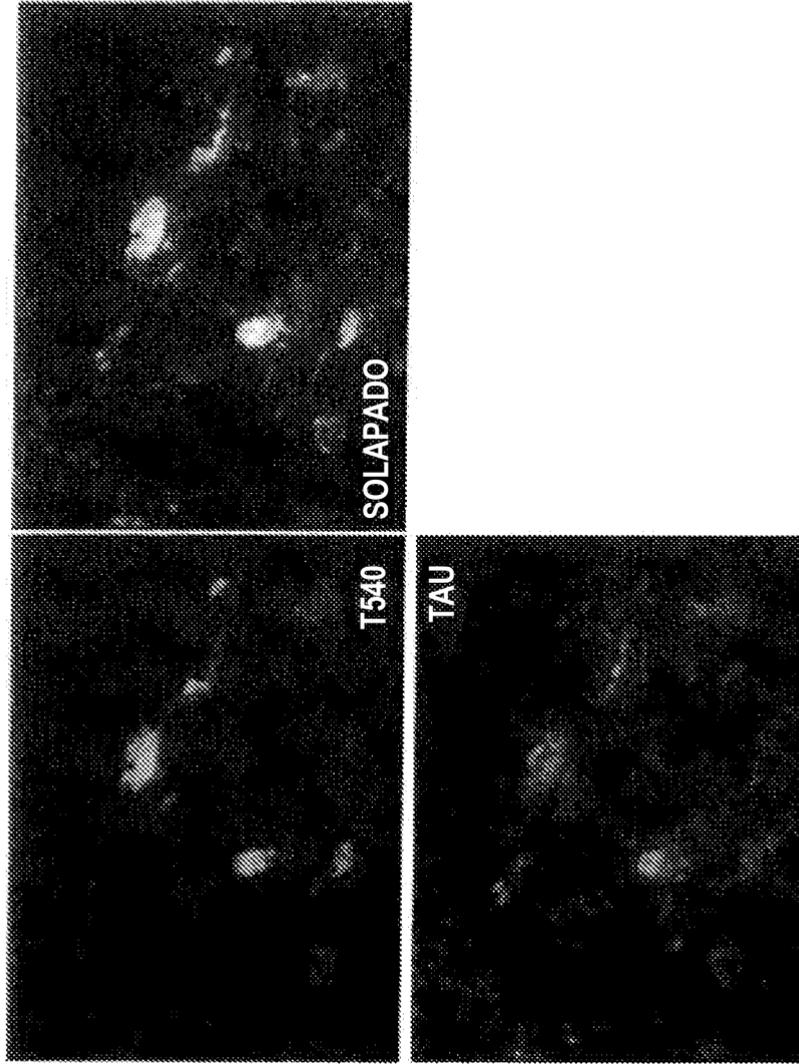


FIG. 4b

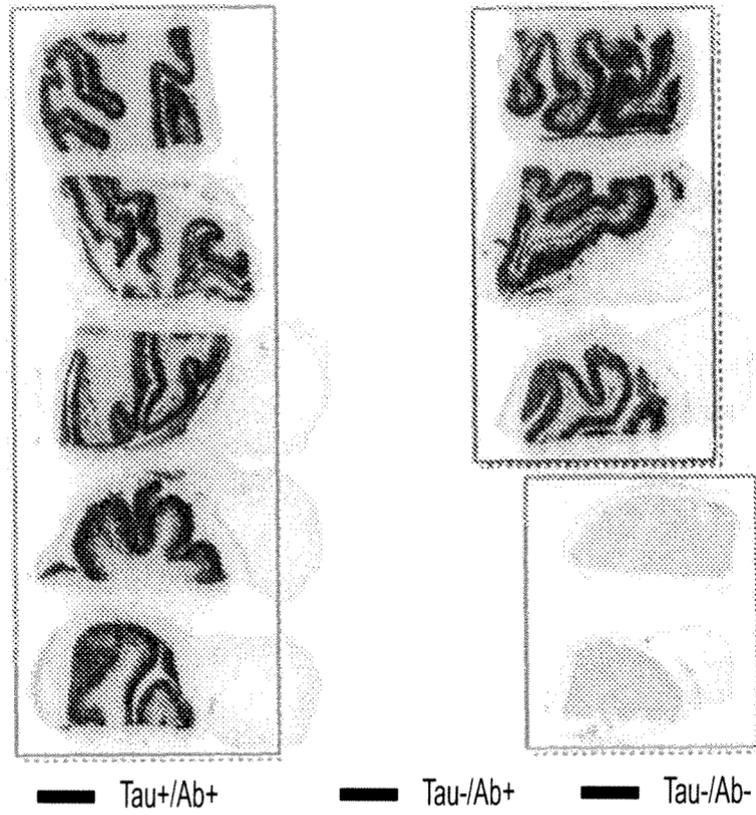
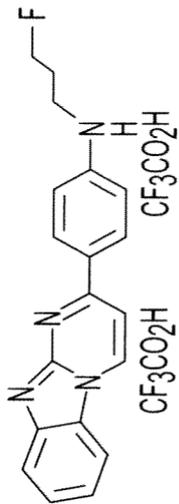


FIG. 5



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

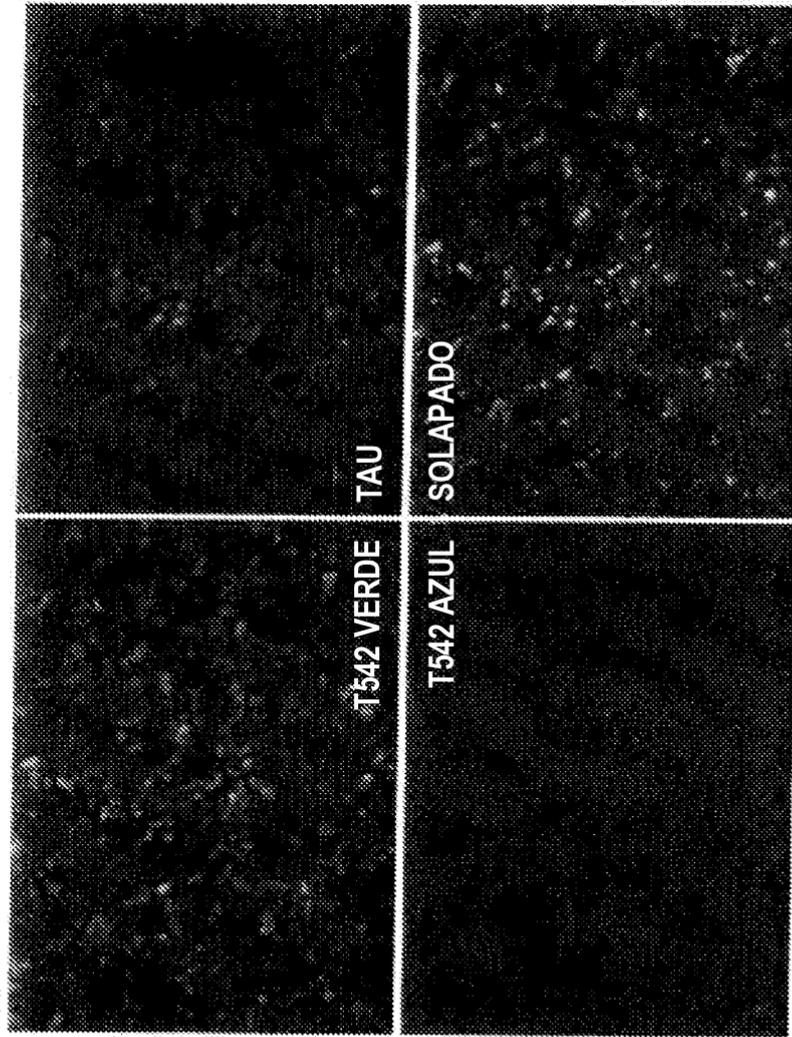


FIG. 6a

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

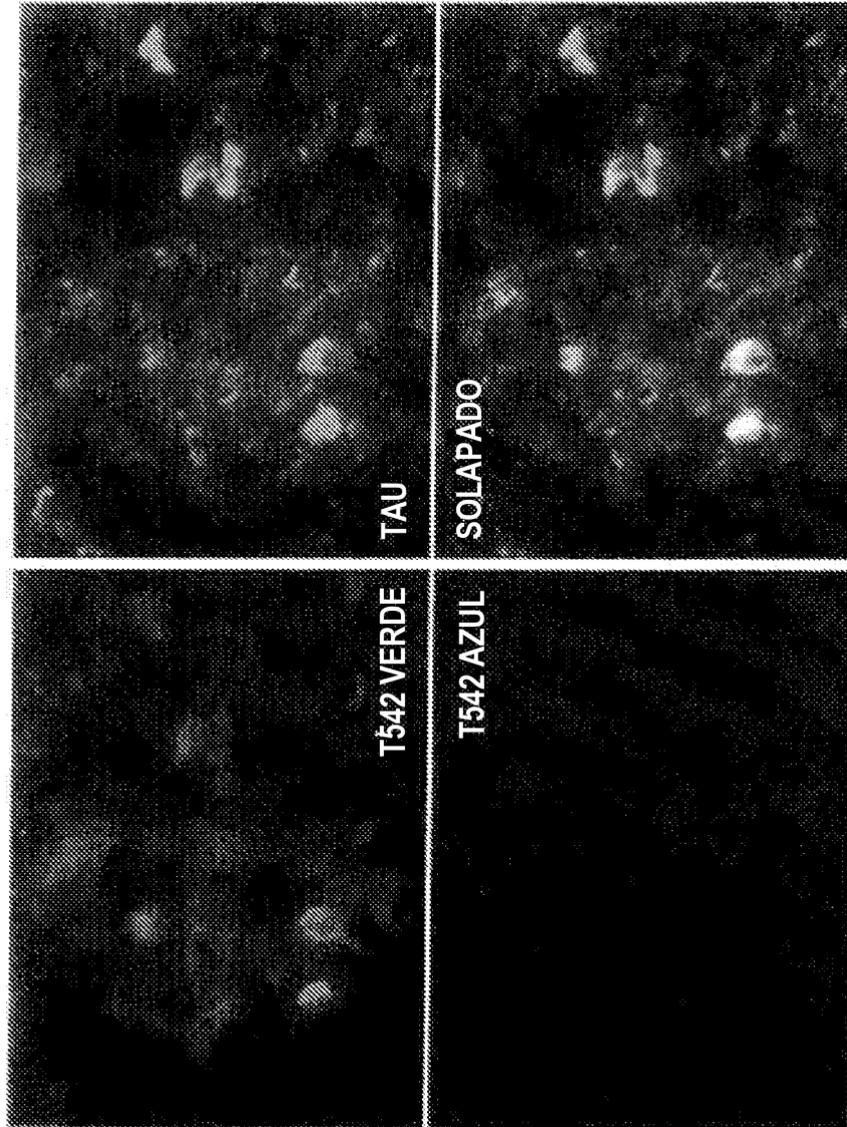
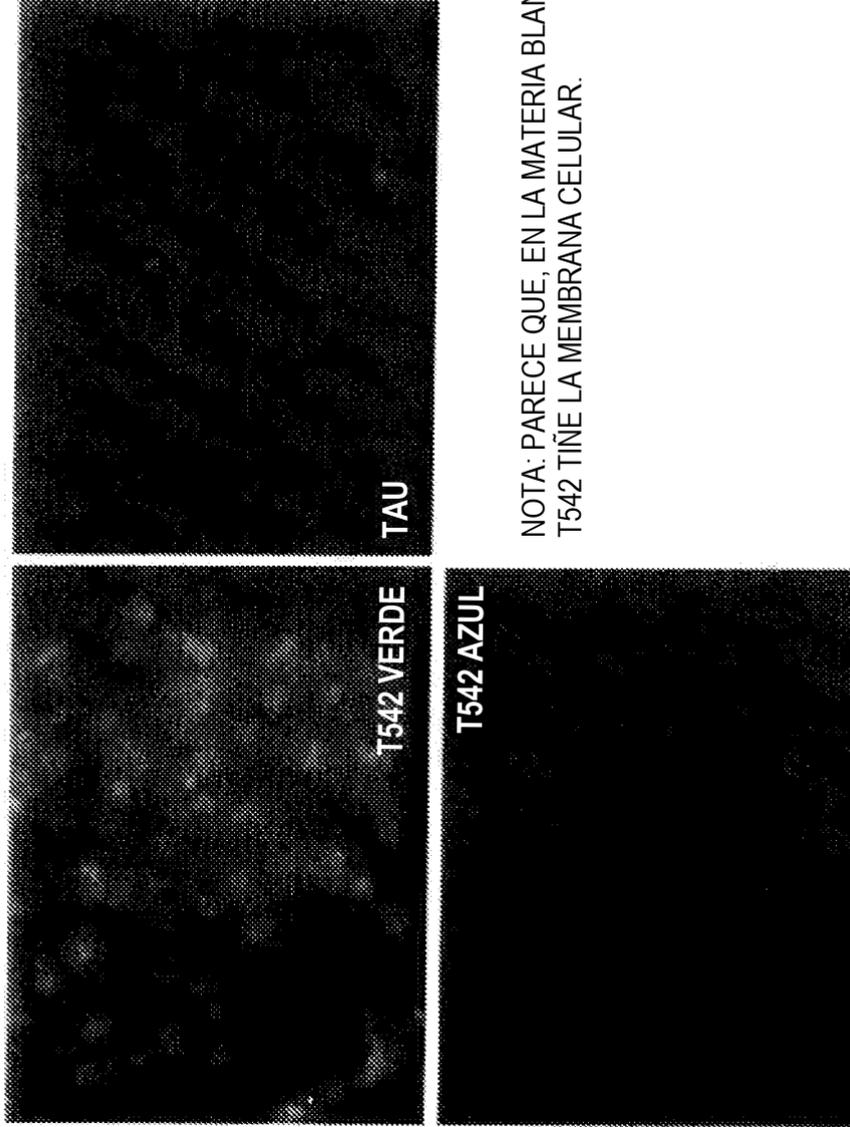


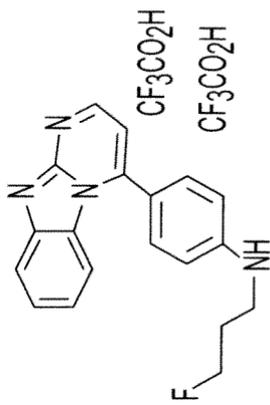
FIG. 6b

MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T542 (100 µM) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL+EA-tau
EN MATERIA BLANCA DE SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)



NOTA: PARECE QUE, EN LA MATERIA BLANCA,
T542 TIÑE LA MEMBRANA CELULAR.

FIG. 6C



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

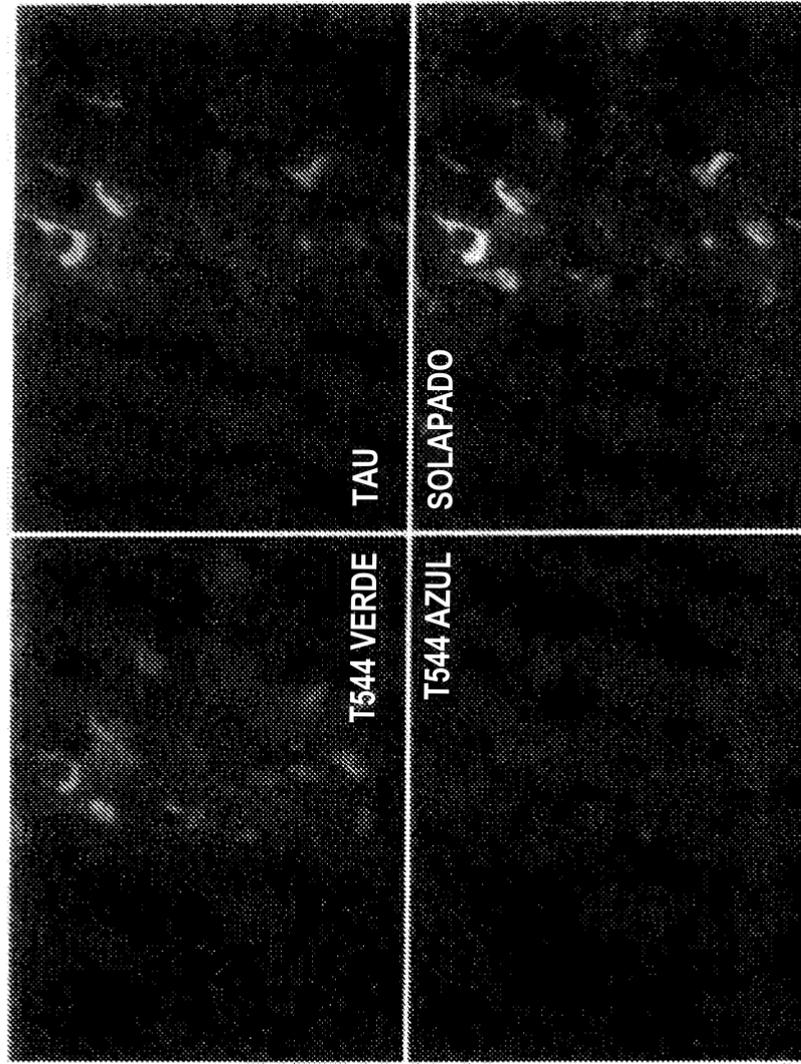
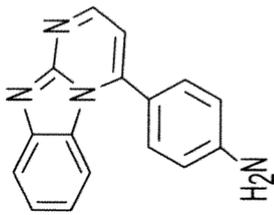


FIG. 7



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

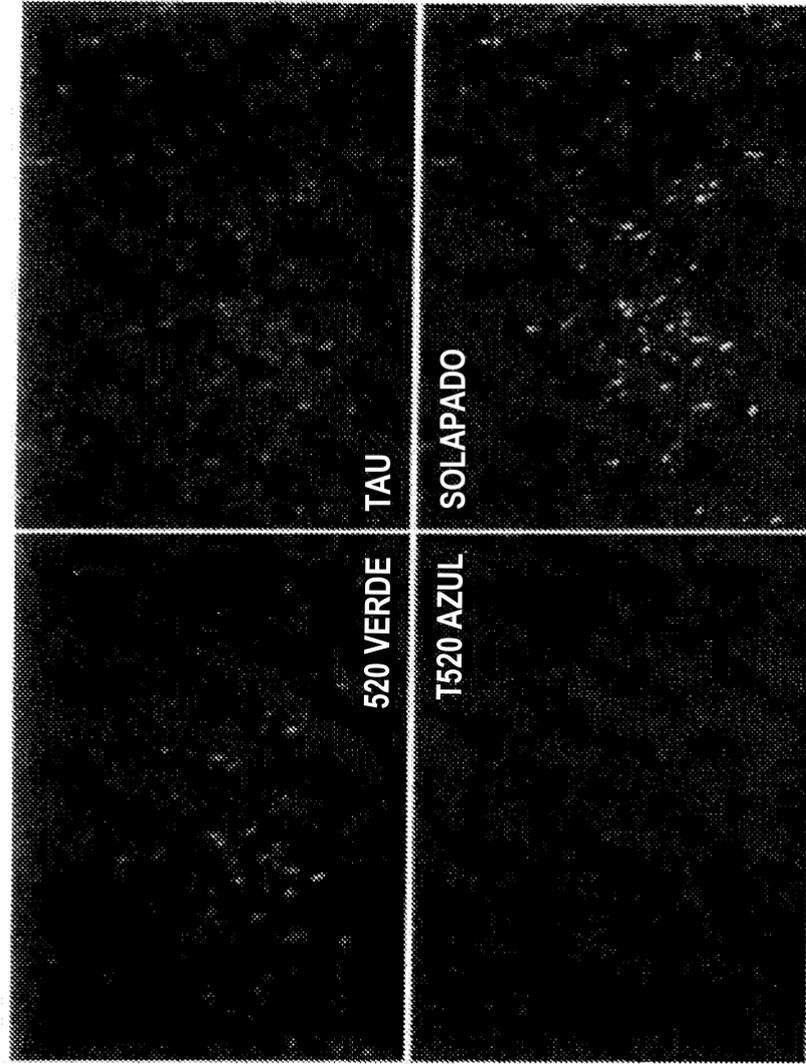


FIG. 8a

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

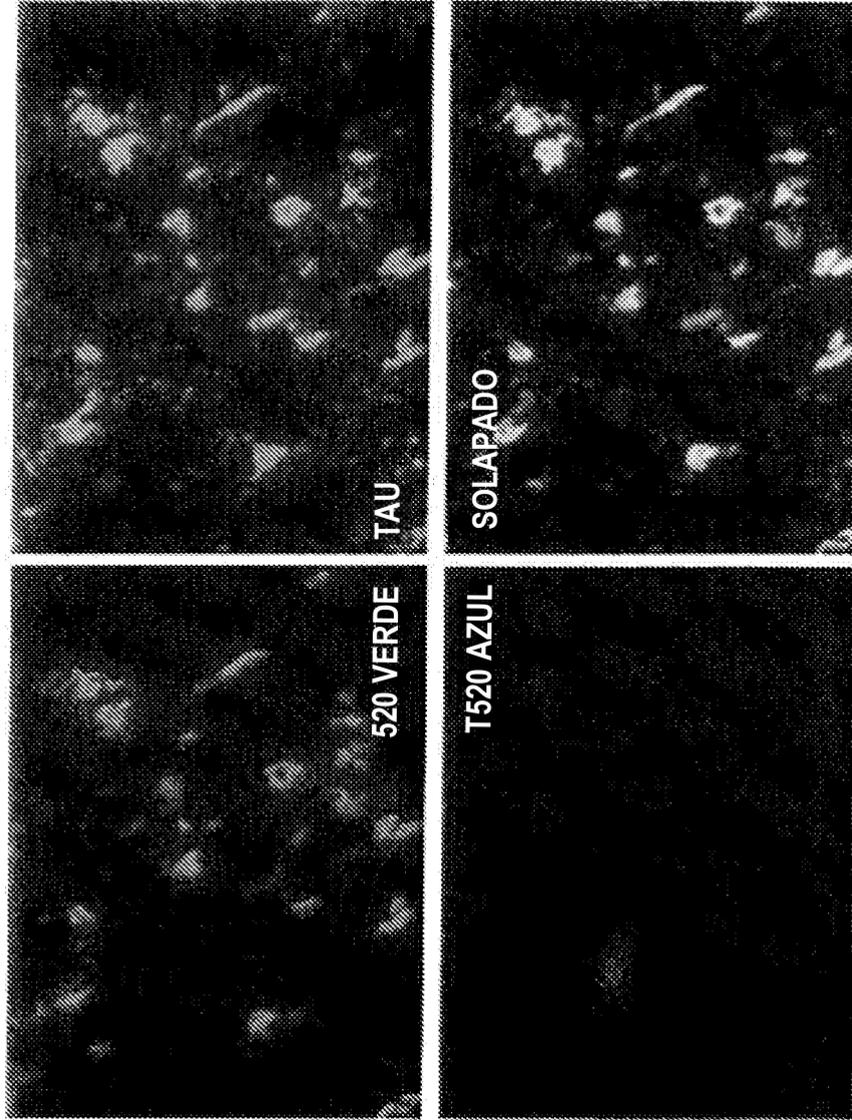
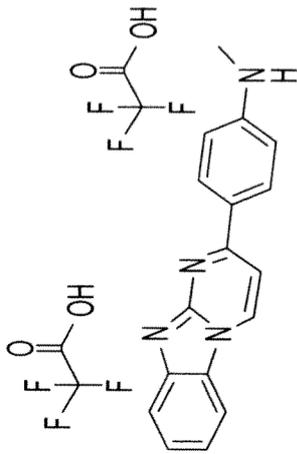
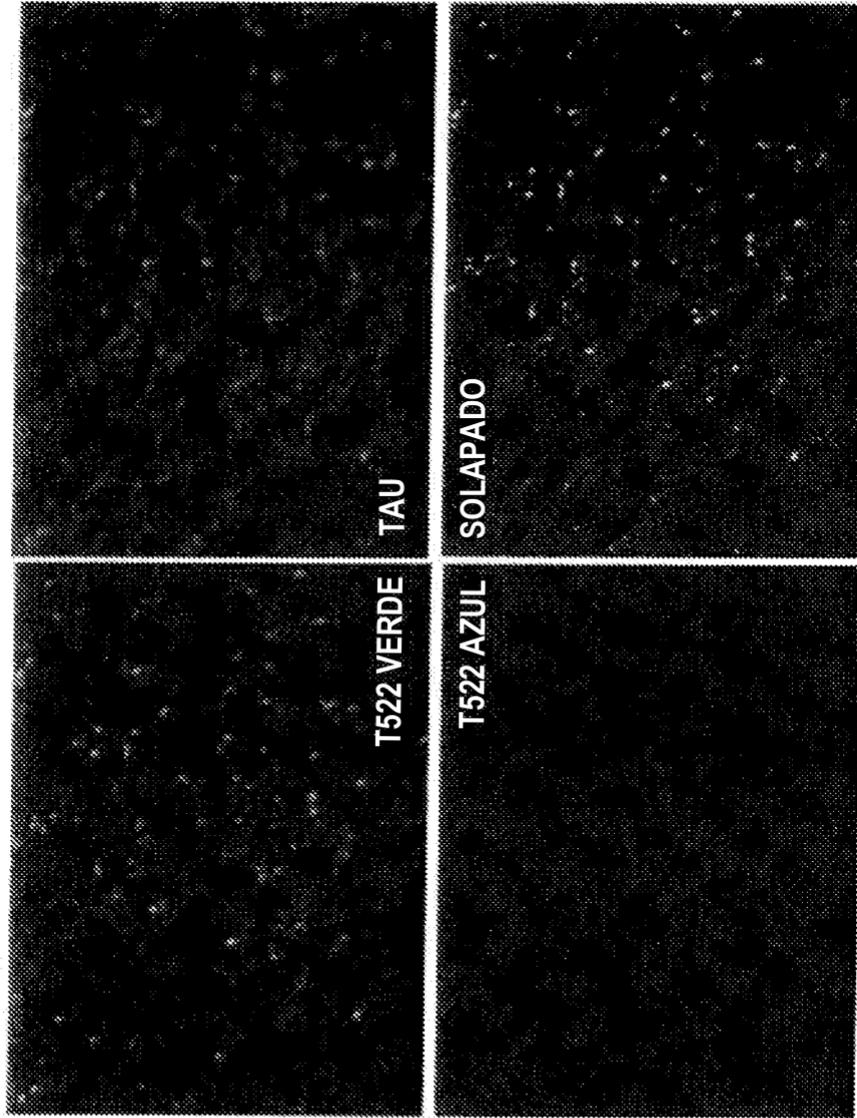


FIG. 8b

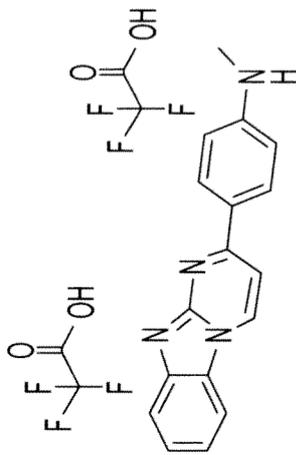


MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T522 (100 uM) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

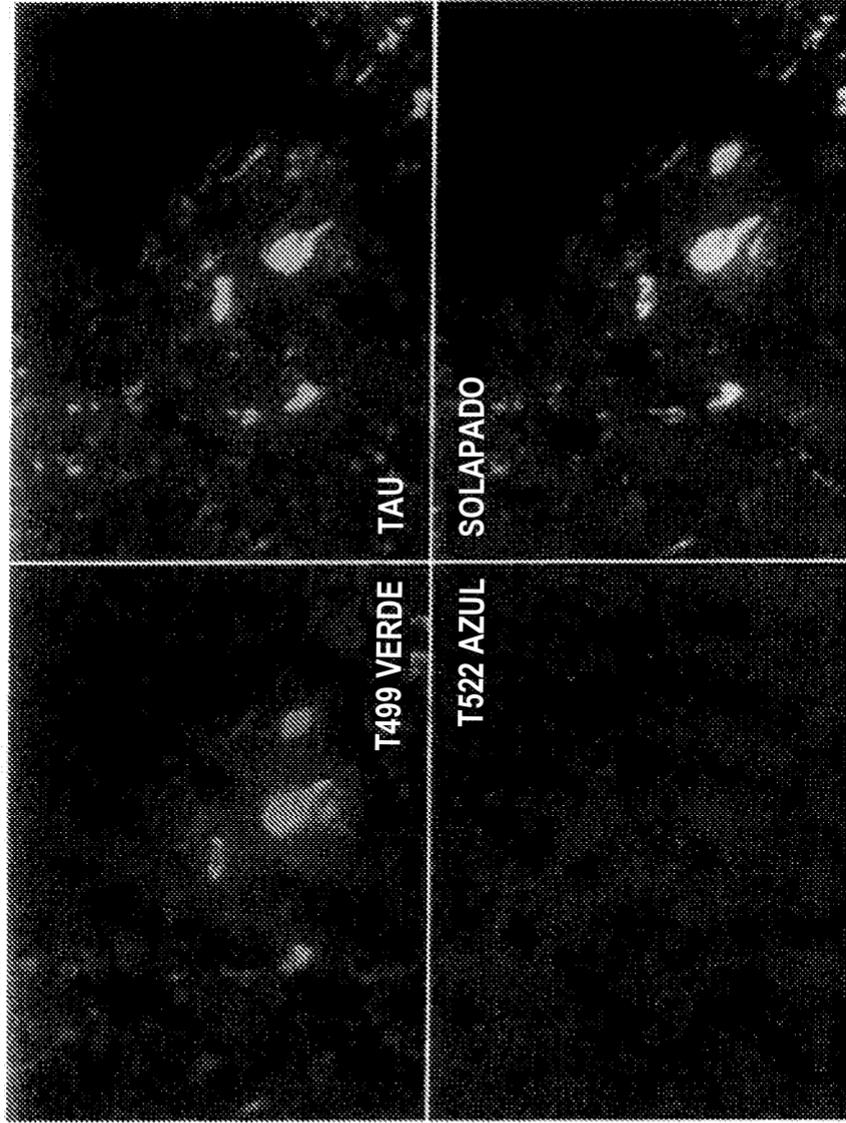


T522 ES UNA BUENA MOLÉCULA DE UNIÓN A tau PERO NO A AMILOIDE.

FIG. 9a

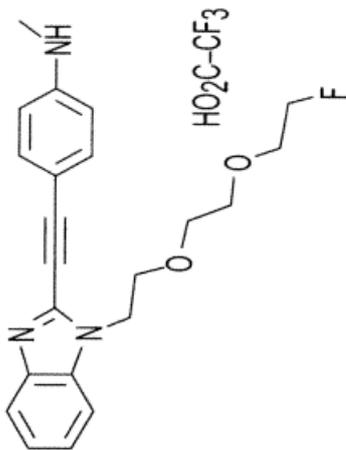


MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T522 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)



T522 ES UNA BUENA MOLÉCULA DE UNIÓN A tau PERO NO A AMILOIDE.

FIG. 9b



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

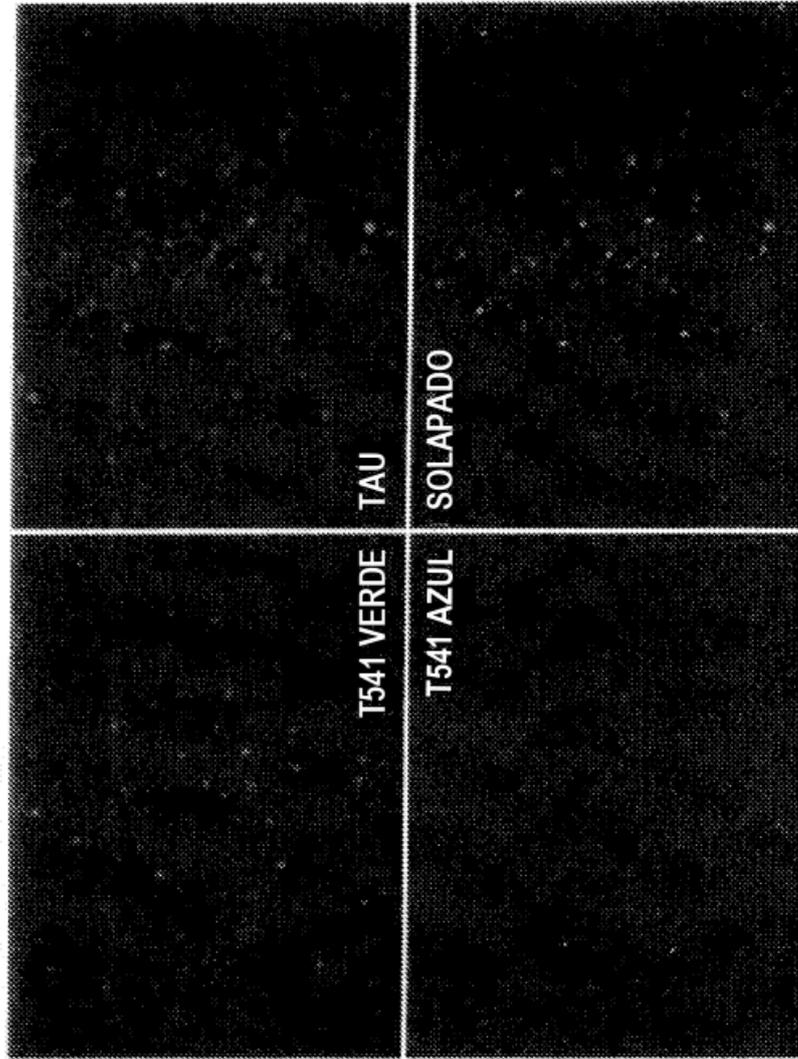


FIG. 10a

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

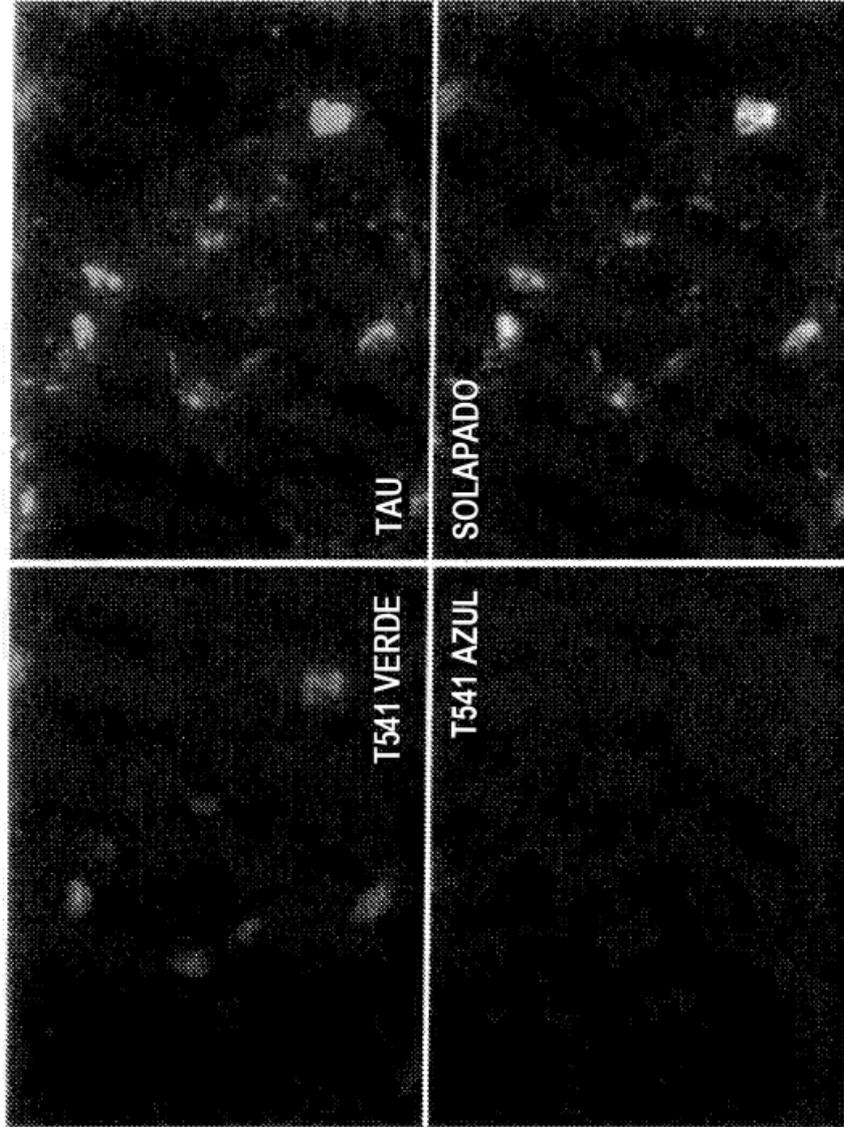
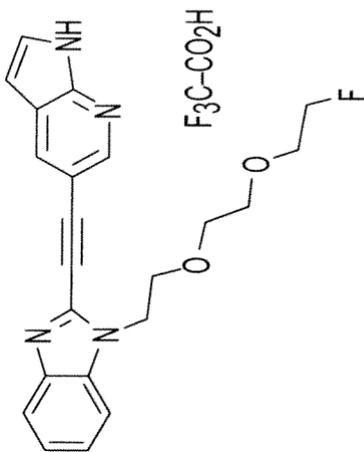


FIG. 10b



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

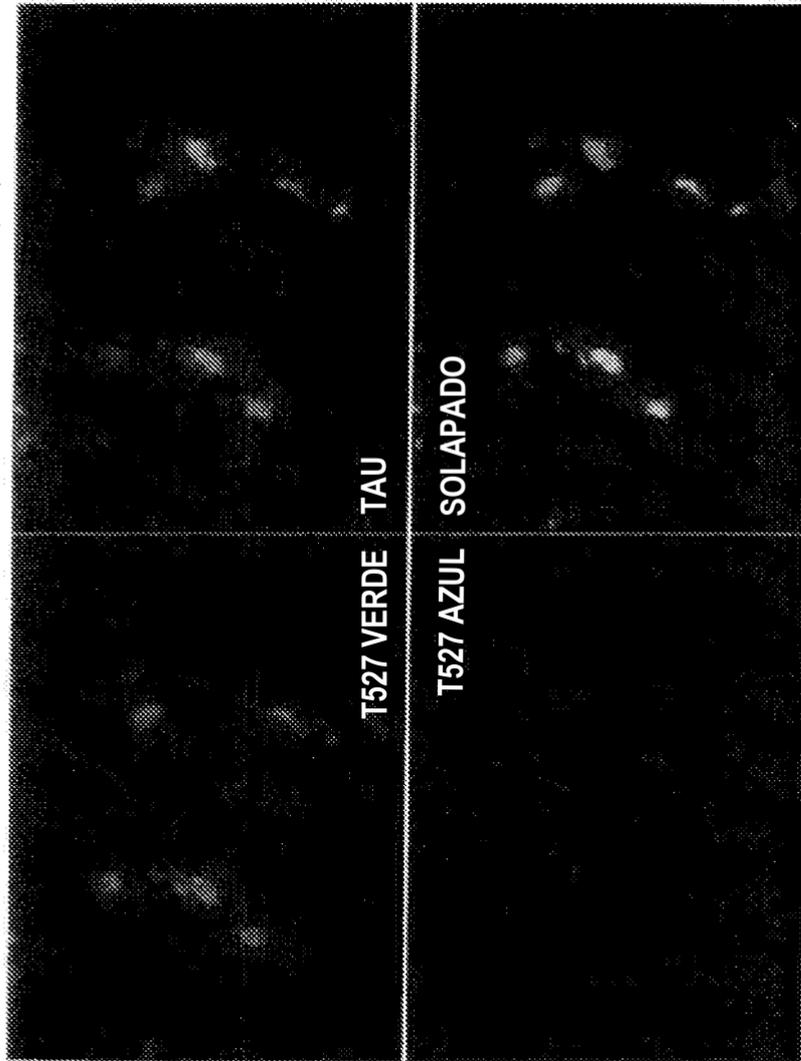
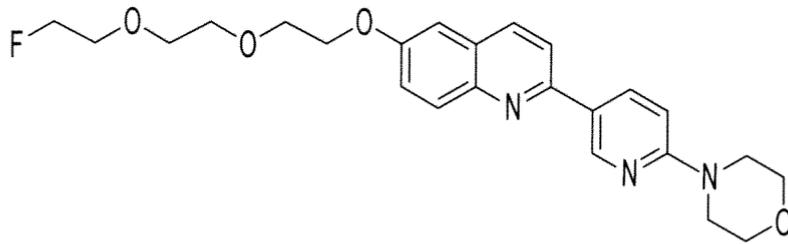


FIG. 11



MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T539 (100 uM) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL+EA-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)

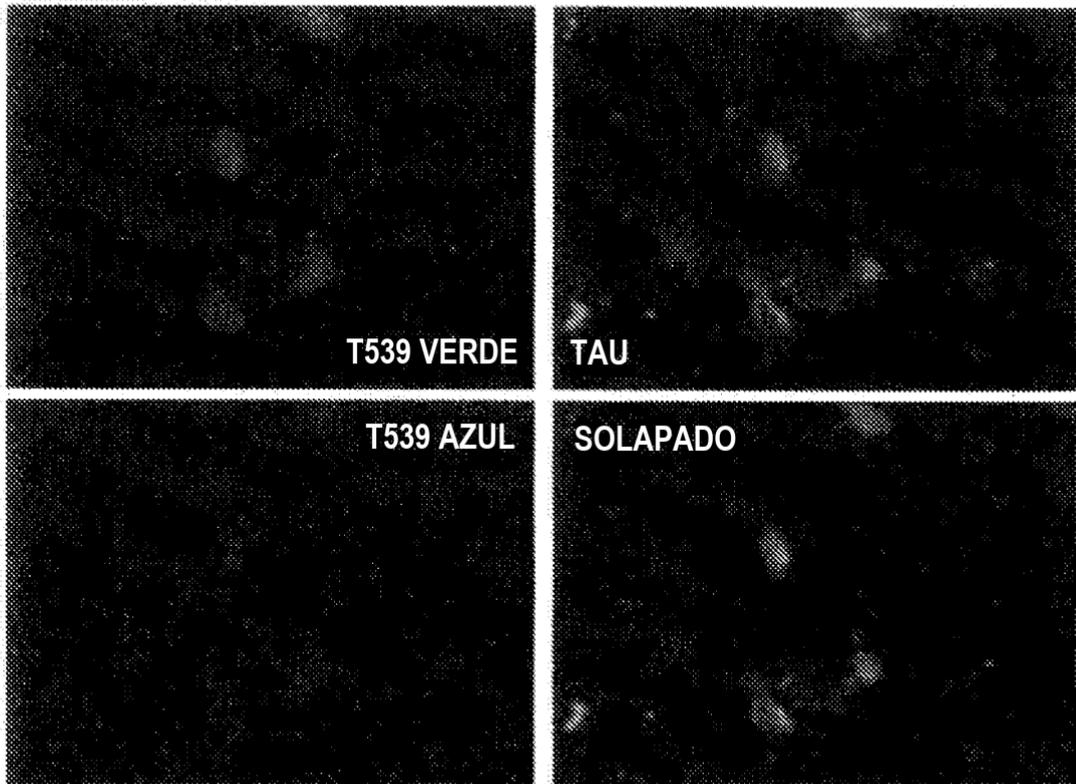
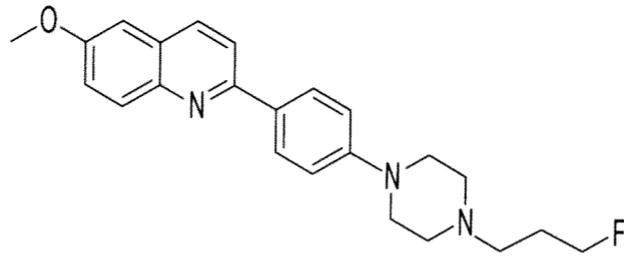


FIG. 12



MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T499 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (10x)

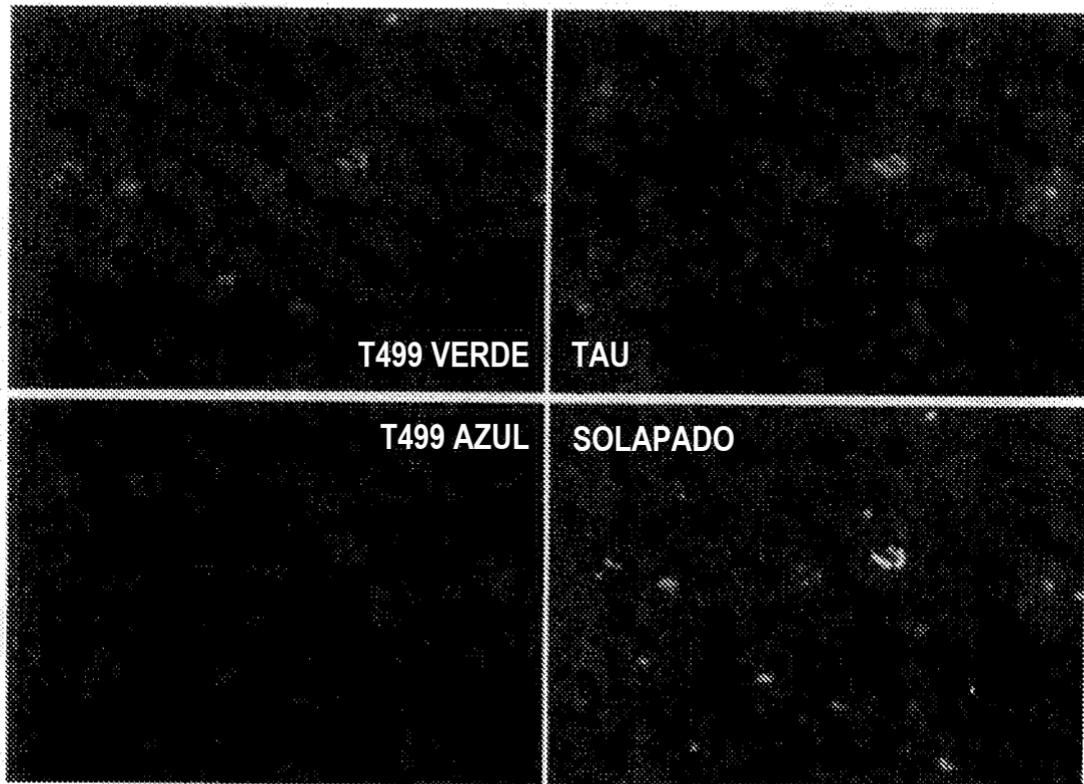
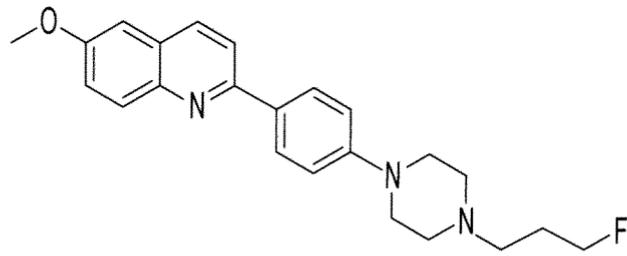


FIG. 13a



MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T499 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (40x)

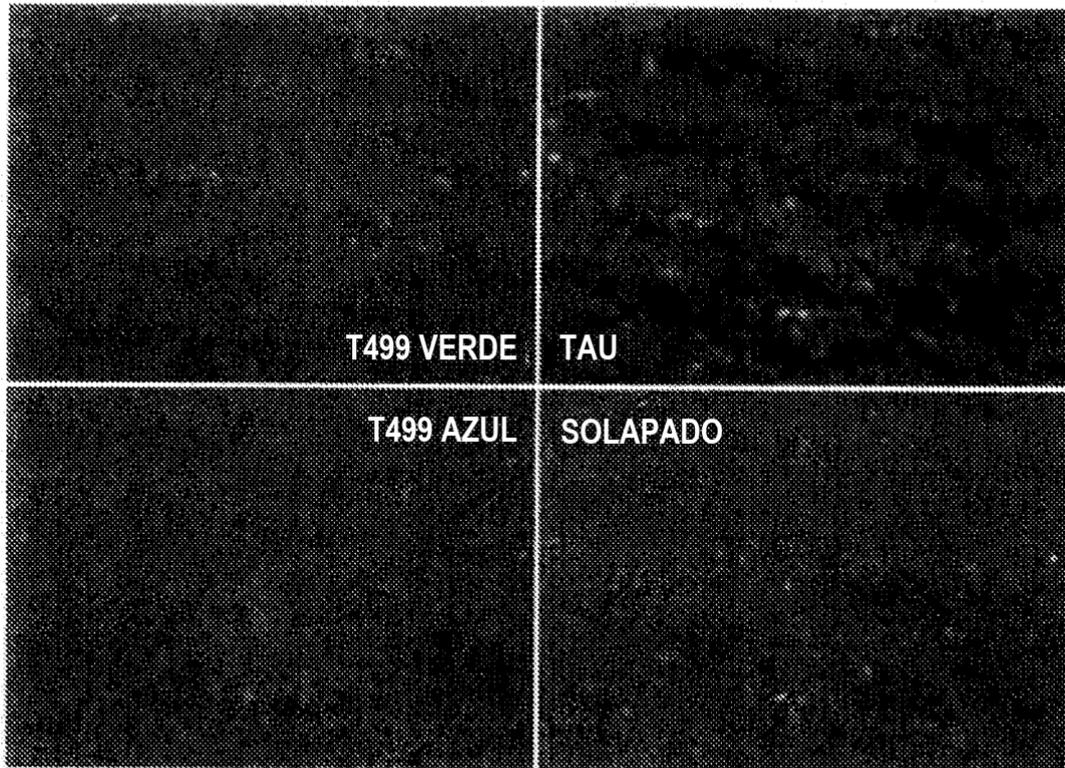
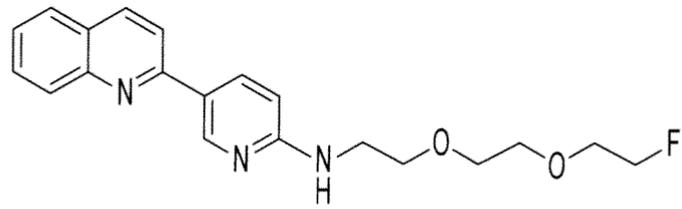


FIG. 13b



MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T525 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ DE TOTAL-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (40x)

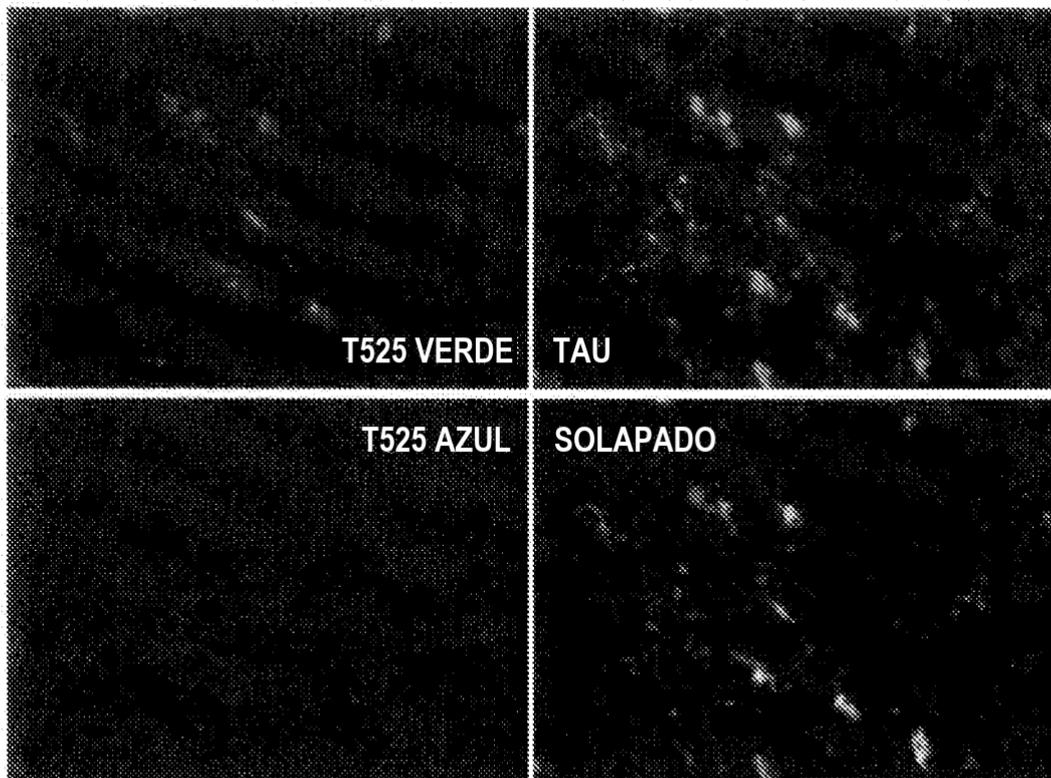


FIG. 14

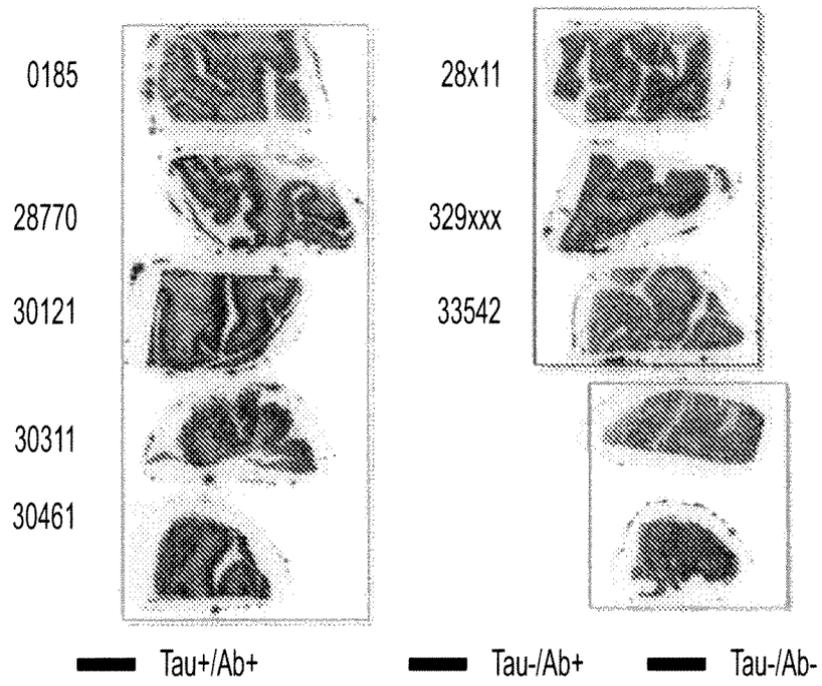
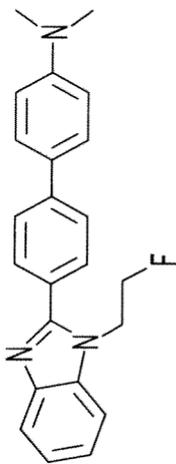


FIG. 15



MARCAJE DOBLE DEL COMPUESTO T543 (100 μ M) Y TINCIÓN DE IHQ
DE TOTAL +EA-tau EN SECCIÓN DE CEREBRO HUMANO N.º 0185 (60x)

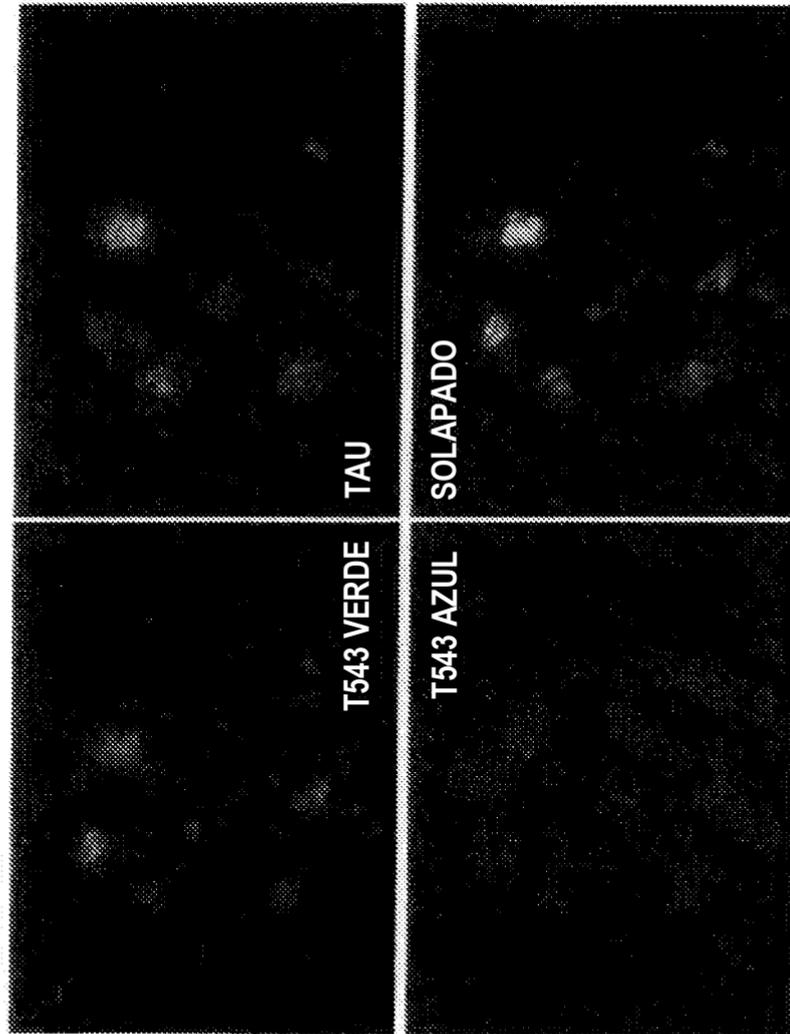


FIG. 16

T114



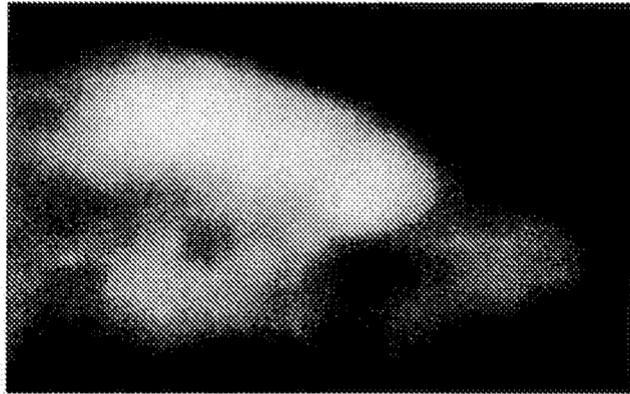
RATA H12190810 12-02-10 B/M 2,475



RATA H05080921 12-02-10 B/M 3,54

FIG. 17

T442



RATÓN H09060972 18-12-09 B/M 2,2

FIG. 18



RATÓN T1190911 09-03-10 B/M 4,48



RATA H12190810 09-03-10 B/M 13,34



RATA H5290917 09-03-10 B/M 8,93

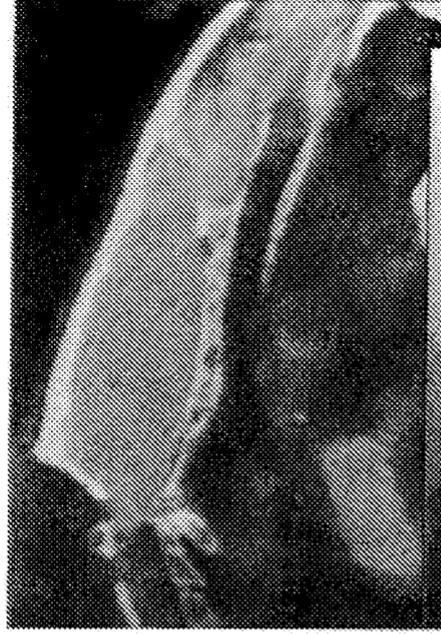
T549

FIG. 19

T525



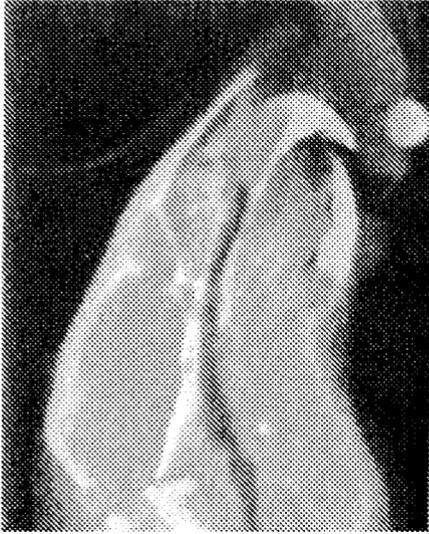
RATA H05080922 11-02-09 B/M 5,93



RATA H05080903 11-02-09 B/M 3,24

FIG. 20

T482



RATÓN 04210907 27-01-10 B/M 1,82



RATÓN H09060914 27-01-10 B/M 2,93



RATÓN H09060929 30-12-09 B/M 4,53



RATÓN H09060930 30-12-09 B/M 1,24

FIG. 21

T510



RATA H05080922 08-02-10 B/M 20,66



RATA H0508003 08-02-10 B/M 5,86

FIG. 22