

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 875 734**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
G01N 33/00 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2016 PCT/EP2016/051993**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124508**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2016 E 16702121 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3253762**

(54) Título: **Derivados de 9H-pirrolo-dipiridina**

(30) Prioridad:

02.02.2015 EP 15153448

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2021

(73) Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE**

(72) Inventor/es:

**MERCIER, JOËL;
PROVINS, LAURENT;
VERMEIREN, CELINE y
SABNIS, YOGESH ANIL**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 875 734 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 9H-pirrolo-dipiridina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a derivados de 9H-pirrolo-dipiridina, procedimientos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como radiofármacos, en particular como agentes de formación de imágenes para la detección de agregados de Tau.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer (EA) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) son enfermedades neurodegenerativas con altas necesidades médicas insatisfechas que causan morbilidad y mortalidad sustanciales, altos costos de atención médica y una gran carga para las familias y los cuidadores de las personas afectadas. La EA inicialmente causa deterioro de la cognición, especialmente la memoria, pero finalmente la EA conduce a deficiencias en múltiples dominios y la necesidad de que los pacientes vivan en un hogar de ancianos. En última instancia, la EA causa la muerte. La PSP inicialmente causa síntomas que a menudo se diagnostican erróneamente para la enfermedad de Parkinson, que afectan el equilibrio, la marcha y el movimiento de los ojos. La enfermedad progresiona rápidamente, los pacientes se caen, quedan en silla de ruedas y requieren atención en un asilo de ancianos. En última instancia, la PSP causa la muerte. Los tratamientos sintomáticos para la EA y la PSP brindan un beneficio limitado y actualmente no hay ningún tratamiento disponible que modifique las enfermedades.

15 La patología cerebral observada en la EA incluye placas amiloides y ovillos neurofibrilares. También se observan ovillos neurofibrilares en la PSP. El principal componente proteico de los ovillos neurofibrilares es la proteína tau (Tau) agregada asociada a microtúbulos hiperfosforilada que forma filamentos helicoidales emparejados (PHF).

20 Tau es una proteína neuronal que se desdobra en condiciones fisiológicas, asociada a los microtúbulos, y que puede influir en su ensamblaje y estabilización (Clavaguera et al. Brain Pathol. 2013 23 (3): 342-9). Se describieron seis isoformas, tres que contienen tres regiones de unión a microtúbulos (MTBR), tres que contienen cuatro MTBR; la forma más larga comprende 441 aminoácidos.

25 En condiciones patológicas, Tau sufre modificaciones postraduccionales (hiperfosforilación, acetilación, nitrosilación, glicosilación, etc.) y se autoagrega en su MTBR. Esta proteína agregada modificada postraduccionamente es el componente principal del filamento helicoidal emparejado (PHF), que es el componente básico de los ovillos neurofibrilares observados en una variedad de enfermedades de tauopatía.

30 Se ha descrito que las siguientes tauopatías contienen inclusiones de Tau (Clavaguera et al. Brain Pathol. 2013 23 (3): 342-9) y puede deberse a la acumulación de Tau: Enfermedad de Alzheimer; Complejo esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia; Enfermedad de los granos argirofílicos; Encefalopatía traumática crónica; Degeneración corticobasal; Ovillos neurofibrilares difusos con calcificación; Síndrome de Down; Demencia familiar tipo británica; Demencia familiar tipo danesa; Demencia frontotemporal y parkinsonismo ligados al cromosoma 17 causadas por mutaciones MAPT; Degeneración lobular frontotemporal (causada por mutaciones C9ORF72);

35 Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; Parkinsonismo de Guadalupe; Distrofia miotónica; Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro; Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C; Enfermedad de la motoneurona no guamaniana con ovillos neurofibrilares; Enfermedad de Pick; Parkinsonismo postencefálico; Angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica; Gliosis subcortical progresiva; Parálisis supranuclear progresiva; Retraso mental relacionado con SLC9A6; Panencefalitis esclerosante subaguda; Demencia por enredos solamente;

40 Tauopatía de la sustancia blanca con inclusiones gliales globulares. Se demostró una correlación directa entre los agregados de tau en las áreas corticales y la gravedad de la demencia (Braak y col. Acta Neuropathol. 1991 82 (4): 239-59) sugiriendo que la agregación de Tau podría ser un marcador potencial de la progresión de la enfermedad neurodegenerativa.

45 Un agente de imagen que sea selectivo para los agregados de Tau en comparación con otras proteínas patológicas agregadas (beta-amiloide, α -sinucleína, TDP-43, ...) permitiría la visualización *in vivo* de agregados de Tau en pacientes, lo que permitiría un diagnóstico y un seguimiento más precisos de los efectos del tratamiento. Además, definiría mejor el curso temporal de la enfermedad en cada paciente individual y evaluaría la eficacia de los tratamientos dirigidos a tau que modifiquen la enfermedad.

Sumario de la invención

50 La presente invención se refiere a derivados de 9H-pirrolo-dipiridina y a composiciones, métodos y uso de los mismos como agentes de formación de imágenes para la detección *in vivo* de agregados de Tau en el cerebro.

Un aspecto adicional de la presente invención consiste en agentes novedosos que demuestren una alta unión a agregados de Tau y tengan baja unión no específica y alta selectividad en comparación con otras proteínas agregadas y otras proteínas no relacionadas.

Otros aspectos de la invención resultarán evidentes a partir de la memoria descriptiva detallada.

Descripción detallada de la invención

Descripción

La obtención *in vivo* de imágenes de la patología de Tau proporcionaría nuevos conocimientos sobre el curso temporal de la deposición de los agregados de Tau en el cerebro humano, las asociaciones entre la carga de Tau y los síntomas y entre los cambios en la carga de Tau y los síntomas a lo largo del tiempo, y los cambios en la carga de Tau cuando se ensayan nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad con tau como diana.

Los ligandos potenciales para detectar agregados de Tau en el cerebro vivo tienen que ser penetrantes en el cerebro y poseer una alta afinidad por los agregados de Tau y especificidad, especialmente en comparación con otras proteínas agregadas (beta-amiloide, α -sinucleína, TDP-43, ...) y en comparación con otras proteínas no relacionadas. Para lograr este objetivo, se sabe que los radiotrazadores de neuroimágenes exitosos tienen que tener una lipofilia adecuada ($\log D$ 1-3), una unión inespecífica baja al tejido cerebral ($F_u \geq 5\%$), un peso molecular bajo (< 450) y mostrar una rápida eliminación de la sangre (Zhang y col. J Med Chem. 2013 56 (11): 4568-4579).

Se han descrito ligandos PET de Tau potenciales en, por ejemplo, Chien et al. J Alzheimers Dis. 2013; 34 (2): 457-68 y Maruyama et al., Neuron. 2013 79 (6): 1094-108. Sin embargo, se informa que pueden tener una sensibilidad y especificidad insuficientes para detectar cambios en la carga de Tau (Villemagne et al. Lancet Neurol. 2015 (1): 114-124). El objeto de la presente solicitud es identificar un ligando PET de Tau que mejorará la identificación de pacientes potenciales con exceso de agregados de Tau en el cerebro.

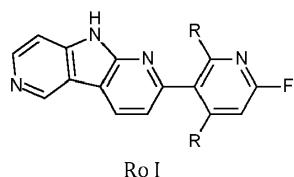
La presente invención describe compuestos que pueden usarse para unir y obtener imágenes de agregados de Tau, especialmente para el diagnóstico y seguimiento de imágenes de agregados de Tau en enfermedades neurodegenerativas tales como parálisis supranuclear progresiva, pacientes de Alzheimer, enfermedad de Pick, encefalopatía traumática crónica, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 causado por mutaciones de MAPT, degeneración lobular frontotemporal, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia, síndrome de Down y tauopatías relacionadas como se enumeran en la sección de antecedentes.

Por ejemplo, en el documento US-6.177.440 se describen compuestos tricíclicos de carbolina y carbazol como inhibidores de la fosfolipasa A2 secretora no pancreática humana (sPLA₂) para el tratamiento del shock séptico y en los documentos WO 2013/176698 y US-8.491.869 como aglutinantes de ovillos neurofibrilares y placas seniles para la formación de imágenes de depósitos de β -amiloide y agregados de Tau.

El documento WO 2009/102498 describe compuestos y métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer o una predisposición a la misma en un mamífero, métodos que comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz para el diagnóstico de un compuesto radiomarcado, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en derivados radiomarcados de flavonas, cumarinas, carbazoles, quinolinonas, cromenonas, imidazoles y triazoles, permitiendo que el compuesto se distribuya en el tejido cerebral y obteniendo imágenes del tejido cerebral, donde un aumento en la unión del compuesto al tejido cerebral en comparación con un nivel de control normal de unión indica que el mamífero está sufriendo de o está en riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Estos compuestos se unen a proteínas patológicas agregadas tales como beta-amiloide, pero no selectivamente a agregados de Tau.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que ciertos análogos tricíclicos descritos a continuación tienen una alta afinidad por los agregados de Tau y son marcadamente más específicos que los compuestos descritos en los documentos WO2013/176698, WO 2009/102498 y US-8.491.869. La invención proporciona agentes de formación de imágenes que tienen una mayor selectividad sobre dianas relacionadas y no relacionadas en comparación con los documentos WO2013/176698, WO 2009/102498 y US-8.491.869. Los compuestos de la presente invención muestran una unión no específica significativamente menor a las proteínas del tejido cerebral como lo demuestran las fracciones libres de cerebro de rata (F_u) significativamente más altas. Es importante destacar que los compuestos de la presente invención son más específicos cuando se prueban en un perfil de selectividad extendido en dianas no relacionadas, que comprenden dianas altamente expresadas en el cerebro. Específicamente, se caracterizan por una afinidad 10-100 veces menor por la enzima monoamino oxidasa-A (MAO-A) y, por lo tanto, producen una señal de fondo significativamente menor debido a la unión de MAO-A. Debido a que MAO-A se encuentra en niveles más altos en regiones donde Tau se acumula inicialmente en PSP (Saura et al. J Neurosci. 1992 (5): 1977-1999, Williams et al. Brain. 2007 130 (Parte 6): 1566-1576), el uso de trazadores PET para Tau con afinidad por MAO-A puede no proporcionar información útil sobre la carga de Tau en PSP. Se desconoce si la afinidad por MAO-A es un problema potencial para la formación de imágenes de Tau en la EA.

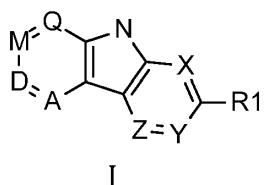
El documento WO 2015/052105 describe derivados de diazacarbazol de fórmula general Ro I como sigue



en donde R es hidrógeno o tritio; y F es flúor o ^{18}F luor o una sal de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

El documento WO 2015/052105 describe específicamente 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (nombre IUPAC: 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina); ^{3}H -2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (nombres IUPAC: 2-[6-fluoro(2,4- ^{3}H)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina; 2-[6-fluoro(2- ^{3}H)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina; 2-[6-fluoro(4- ^{3}H)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina) y [^{18}F]-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-2-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (nombre IUPAC: 2-[6-(^{18}F)fluoropiridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina). Estos compuestos pueden usarse para unir y formar imágenes de agregados de tau y agregados de láminas beta relacionados que incluyen, además, otros agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo,



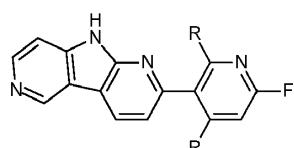
15 en donde

R1 es pirazol, tiazol, piridina o pirimidina, opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor; metilo o etilo o propilo, opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; ciano; amino opcionalmente sustituido con metilo o fluoro-etilo; C(O)N-metilo, o -etilo o -propilo, opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi, opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; morfolina o piperazina o piperidina, opcionalmente sustituidas con flúor o fluorometilo;

X es N, Y es CH y Z es CH; o X es CH, Y es N y Z es CH; y

A es CH, D es N, M es C-R3 y Q es CH; o A es CH, D es N, M es CH y Q es C-R3; o A es CH, D es C-R3, M es N y Q es CH; o A es CH, D es CH, M es C-R3 y Q es N; y

25 R3 es H; flúor; metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o hidroxilo o metoxi; di-metil-amino; NH-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; y en donde cualquier H de la fórmula es H o su isótopo ^{2}H o ^{3}H ; cualquier C de la fórmula general es C o su isótopo radiactivo ^{14}C o ^{11}C ; cualquier F de la fórmula es F o su isótopo radiactivo ^{18}F siempre que el compuesto de fórmula I no sea un compuesto de fórmula general Ro I



30

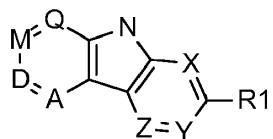
en donde

R es hidrógeno o tritio;

F es flúor o ^{18}F luoro;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo

35 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula general I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos de los mismos,



I

en donde

R1 es heterociclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina, opcionalmente sustituidos con R2; o

5 compuestos heteroaromáticos seleccionados del grupo que consiste en pirazol, furano, isoxazol, tiazol, piridina, piridin-2-ona, pirimidina, pirazina, piridazina opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, ciano, amino opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos, nitro, NHC(O)-alquilo C1-C6, C(O)N-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, 10 alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, un grupo heterociclico opcionalmente sustituido con halógenos o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos; o-NH-C(O)-R2;

15 R2 es un compuesto heteroaromático seleccionado del grupo que consiste en pirazol, furano, isoxazol, tiazol, piridina, piridin-2-ona, pirimidina, pirazina, piridazina opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógenos, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos o hidroxilo o alcoxi C1-C6, ciano, amino, mono o di-metil-amino, nitro, NHC(O)-alquilo C1-C6, C(O)C(O)N-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, un grupo heterociclico;

X, Y, Z es independientemente N o CH, teniendo que ser uno y solo uno de ellos un N;

20 A, D, M, Q son independientemente N o C-R3, teniendo que ser uno y solo uno de ellos un N;

R3 es H; halógenos; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos, hidroxi o alcoxi C1-C6; alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos, hidroxi o alcoxi C1-C6; di-metil-amino; NH-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos, hidroxi o alcoxi C1-C6;

y

25 en donde cualquier H de la fórmula es H o su isótopo ²H o ³H; cualquier C de la fórmula general es C o su isótopo radiactivo ¹⁴C o ¹¹C; cualquier F de la fórmula es F o su isótopo radiactivo ¹⁸F; cualquier I de la fórmula es I o su isótopo radiactivo ¹²³I o ¹²⁴I;

siempre que los compuestos de fórmula I no sean un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina;

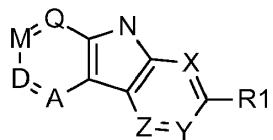
30 2-[6-Fluoro(2,4-³H₂)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina;

2-[6-Fluoro(2-³H)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina;

2-[6-Fluoro(4-³H)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina;

y 2-[6-(¹⁸F)Fluoropiridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina.

35 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula general I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos de los mismos,



I

en donde

R1 es heterociclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina, opcionalmente sustituidos con R2; o

compuestos heteroaromáticos seleccionados del grupo que consiste en pirazol, furano, isoxazol, tiazol, piridina, piridin-2-ona, pirimidina, pirazina, piridazina opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, ciano, amino opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos, nitro, NHC(O)-alquilo C1-C6, C(O)C(O)N-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, un grupo heterociclico opcionalmente sustituido con halógenos o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos; o -NH-C(O)-R2;

R2 es un compuesto heteroaromático seleccionado del grupo que consiste en pirazol, furano, isoxazol, tiazol, piridina, piridin-2-ona, pirimidina, pirazina, piridazina opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos o hidroxilo o alcoxi C1-C6, ciano, amino, mono o di-metil-amino, nitro, NHC(O)-alquilo C1-C6, C(O)C(O)N-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6, un grupo heterociclico;

X, Y, Z son independientemente N o CH, teniendo que ser uno y solo uno de ellos un N;

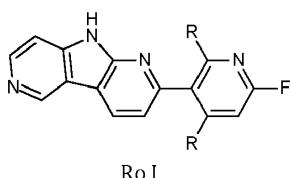
A, D, M, Q son independientemente N o C-R3, teniendo que ser uno y solo uno de ellos un N;

R3 es H; halógenos; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos, hidroxi o alcoxi C1-C6; alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con halógenos, hidroxi o alcoxi C1-C6; di-metil-amino; NH-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituidos con halógenos, hidroxi o alcoxi C1-C6;

y

en donde cualquier H de la fórmula es H o su isótopo ²H o ³H; cualquier C de la fórmula general es C o su isótopo radiactivo ¹⁴C o ¹¹C; cualquier F de la fórmula es F o su isótopo radiactivo ¹⁸F; cualquier I de la fórmula es I o su isótopo radiactivo ¹²³I o ¹²⁴I;

con la condición de que los compuestos de fórmula I no sean un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de diazacarbazol de fórmula general Ro I.



en donde R es hidrógeno o tritio; y F es flúor o ¹⁸fluoro o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

30 A continuación, se describen realizaciones y aspectos adicionales de la divulgación.

Preferiblemente, R1 es

- Piperidina y piperazina, opcionalmente sustituidas por R2; o
- Restos heteroaromáticos seleccionados del grupo que consiste en pirazol, tiazol, piridina, piridin-2-ona, pirimidina, pirazina, piridazina opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, ciano, amino opcionalmente sustituidos con metilo o fluoro-etilo, nitro, NHC(O)-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, C(O)N-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, un grupo heterociclico opcionalmente sustituido con flúor o fluorometilo.

40 El R1 más preferido es pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, ciano, amino opcionalmente sustituidos con metilo o fluoroetilo, nitro, C(O)N-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; una morfolina o piperazina o piperidina, opcionalmente sustituidas por flúor o fluorometilo.

45 Preferiblemente, R2 es un resto heteroaromático seleccionado del grupo que consiste en pirazol, tiazol, piridina, piridin-2-ona, pirimidina, pirazina, piridazina opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, ciano, amino, mono o di-metil-amino, nitro, NHC(O)-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, C(O)N-metilo o etilo o propilo

opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, un grupo heterociclico.

El R2 más preferido es pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, ciano, amino, mono o di-metil-amino, nitro, C(O)N-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; una morfolina o piperazina.

Preferiblemente, X es N, Y es CH y Z es CH; o X es CH, Y es N y Z es CH.

Preferiblemente, A es CH, D es N, M es C-R3 y Q es CH; o A es CH, D es N, M es CH y Q es CR3; o A es CH, D es C-R3, M es N y Q es CH; o A es CH, D es CH, M es C-R3 y Q es N.

10 Preferiblemente, R3 es H; flúor metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o hidroxilo o metoxi; di-metil-amino; NH-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi.

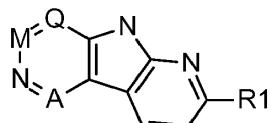
Normalmente, cualquier H de la fórmula general I es H o es su isótopo ^2H o ^3H .

Normalmente, C de la fórmula general I en un metilo bencílico o un metoxi es C o es su isótopo radiactivo ^{14}C o ^{11}C .

15 Normalmente, cualquier F de la fórmula general I es F o es su isótopo radiactivo ^{18}F .

Normalmente, I de la fórmula general I en una posición alquilo o aromática o heteroaromática es I o su isótopo radiactivo ^{123}I o ^{124}I .

Una realización adicional de la presente invención consiste en compuestos de fórmula I-A, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos de los mismos,



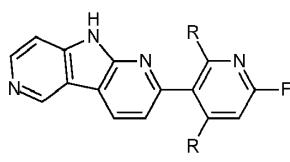
I-A

en donde

25 R1 es pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, ciano, amino opcionalmente sustituidos con metilo o fluoroetilo, nitro, C(O)N-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituido con flúor o metoxi, metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; una morfolina o piperazina o piperidina, opcionalmente sustituidas con flúor o fluorometilo; y

30 A es CH, M es C-R3 y Q es CH; o A es CH, M es CH y Q es CR3; y R3 es H; flúor metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o hidroxilo o metoxi; di-metil-amino; NH-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi;

siempre que el compuesto de fórmula I-A no sea un compuesto de fórmula general Ro I



Ro I

en donde

35 R es hidrógeno o tritio;

F es flúor o $^{18}\text{fluoro}$;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Normalmente, cualquier H de la fórmula general I es H o es su isótopo ^2H o ^3H .

Normalmente, C de la fórmula general en un metilo bencílico o un metoxi es C o es su isótopo radiactivo ¹⁴C o ¹¹C.

Normalmente, cualquier F de la fórmula general es F o es su isótopo radiactivo ¹⁸F.

Normalmente, I de la fórmula general I en una posición alquilo o aromática o heteroaromática es I o su isótopo radiactivo ¹²³I o ¹²⁴I.

- 5 Los compuestos específicos de fórmula I-A según la presente invención son aquellos seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-(piridin-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 2-(2-metoxipirimidin-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 2-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 10 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 2-(6-metoxipirimidin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona
- 2-(5-fluoro-6-metoxipirimidin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 2-(1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 15 2-[2-(morfolin-4-il) pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- N-metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida
- 3-fluoro-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina
- 2-(1H-pirazol-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 4-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina
- 20 4-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona
- 2-(5-fluoropirimidin-2-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 2-fluoro-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-amina
- N-metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina
- 2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 25 N-(2-metoxietil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina
- 2-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 2-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- N-metil-2-[4-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida
- 30 N-metil-6-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-carboxamida
- N,N-dimetil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida
- N-(2-fluoroetil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida
- N-(2-metoxietil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida
- 2-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 35 2-[2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 2-(6-fluoropirimidin-3-il)-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 5-(7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida

- 7-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 7-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 6-(7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilpiridin-3-carboxamida
 5-(7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo
 5
 2-(6-fluoropiridin-3-il)-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina
 5-[7-(dimetilamino)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida
 N,N-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina
 2-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 N-metil-5-(7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida
 10
 7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-(6-fluoropiridin-3-il)-7-(metoximetil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 5-[7-(metoximetil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida
 7-(metoximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 N-metil-5-[(5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il] (6-³H)piridina-2-carboxamida
 15
 2-[1-metil (3-³H)-1H-pirazol-4-il] (5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina.

En otra realización, los compuestos específicos de la presente invención son aquellos seleccionados del grupo que consiste en:

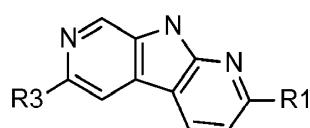
- 2-[6-fluoro(2-³H)piridin-3-il](5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 N-metil-5-[(5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il](6-³H)piridin-2-carboxamida
 20
 2-[1-metil(3-³H)-1H-pirazol-4-il](5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina.

En otra realización, los compuestos específicos de la presente invención son aquellos seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-[6-fluoro(2-²H)piridin-3-il](5,7-²H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-(6-fluoropiridin-3-il)(3-²H)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 25
 2-(6-fluoropiridin-3-il)(8-²H)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-[6-fluoro(5-²H)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina.

Los compuestos preferidos son 2-(6-fluoropiridin-3-il)(3-²H)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina y 2-(6-fluoropiridin-3-il)(8-²H)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina.

- 30 Una realización adicional de la presente invención consiste en compuestos de fórmula I-B, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos de los mismos,



I-B

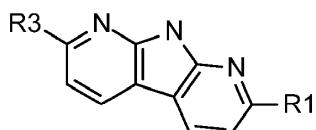
en donde

- 35 R1 es pirazol, tiazol, piridina, pirimidina opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, ciano, amino opcionalmente sustituidos con metilo o fluoroetilo, nitro, C(O)N-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; una morfolina o piperazina o piperidina, opcionalmente sustituidas con flúor o fluorometilo; y

R3 es H; flúor metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituido con flúor o hidroxilo o metoxi; di-metil-amino; NH-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi. Normalmente, cualquier H de la fórmula general I-B es H o es su isótopo ^2H o ^3H .

- 5 Normalmente, C de la fórmula general I-B en un metilo bencílico o un metoxi es C o es su isótopo radiactivo ^{14}C o ^{11}C .
 Normalmente, cualquier F de la fórmula general I-B es F o es su isótopo radiactivo ^{18}F .
 Normalmente, I de la fórmula general I-B en una posición alquilo o aromática o heteroaromática es I o su isótopo radiactivo ^{123}I o ^{124}I .
 10 Los compuestos específicos de fórmula I-B según la presente invención son aquellos seleccionados del grupo que consiste en:
 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina
 2-(1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina
 N-metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida
 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina
 15 N-metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina
 2-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina
 2-[6-fluoro(2- ^3H)piridin-3-il](6,8- $^3\text{H}_2$)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina.

Otra realización de la presente invención consiste en compuestos de fórmula I-C, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos de los mismos,
 20



I-C

en donde

- 25 R1 es pirazol, tiazol, piridina, pirimidina opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, ciano, amino opcionalmente sustituidos con metilo o fluoroetilo, nitro, C(O)C(O)N-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; una morfolina o piperazina o piperidina, opcionalmente sustituidas con flúor o fluorometilo; y
 30 R3 es H; flúor metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o hidroxilo o metoxi; di-metil-amino; NH-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi. Normalmente, cualquier H de la fórmula general I-C es H o es su isótopo ^2H o ^3H .

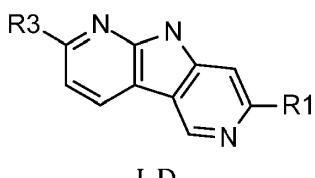
Normalmente, C de la fórmula general I-C en un metilo bencílico o un metoxi es C o es su isótopo radiactivo ^{14}C o ^{11}C .

Normalmente, cualquier F de la fórmula general I-C es F o es su isótopo radiactivo ^{18}F .

35 Normalmente, I de la fórmula general I-C en una posición alquilo o aromática o heteroaromática es I o su isótopo radiactivo ^{123}I o ^{124}I .

Los compuestos específicos de fórmula I-C según la presente invención son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

- 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina
 2-[4-(3-fluoropropil)piperidin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina.
 40 Una realización adicional de la presente invención consiste en compuestos de fórmula I-D, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos de los mismos,



en donde

5 R1 es pirazol, tiazol, piridina, pirimidina opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, ciano, amino opcionalmente sustituidos con metilo o fluoroetilo, nitro, C(O)C(O)N-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi, metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; una morfolina o piperazina o piperidina, opcionalmente sustituidas con flúor o fluorometilo; y

10 R3 es H; flúor metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o hidroxilo o metoxi; di-metil-amino; NH-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi. Normalmente, cualquier H de la fórmula general I-D es H o es su isótopo ²H o ³H.

Normalmente, C de la fórmula general I-D en un metilo bencílico o un metoxi es C o es su isótopo radiactivo ¹⁴C o ¹¹C.

Normalmente, cualquier F de la fórmula general I-D es F o es su isótopo radiactivo ¹⁸F.

15 Normalmente, I de la fórmula general I-D en una posición alquilo o aromática o heteroaromática es I o su isótopo radiactivo ¹²³I o ¹²⁴I.

Los compuestos específicos de fórmula I-D según la presente invención son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina

7-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina

20 N-metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-il)piridin-2-carboxamida.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que componen los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que se apliquen uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición establecida expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C1-C6" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que incluye una cadena de carbono lineal o ramificada con 1-6 átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo" son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

La expresión "alcoxi C1-C6" se refiere a un grupo -O-R' en el que R' es alquilo C1-C6 como se definió anteriormente. El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

30 La expresión "alquilo C1-C6 sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno, un hidroxilo o un alcoxi C1-C6.

35 La expresión "alcoxi C1-C6 sustituido con halógenos o hidroxi o alcoxi C1-C6" se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno, un hidroxilo o un alcoxi C1-C6.

La expresión "heterociclico" se refiere a un anillo saturado, que contiene 1-3 heteroátomos, seleccionados entre N, O o S, por ejemplo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo o azetidinilo.

40 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" según la invención abarca formas de sal de ácido o base no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula I son capaces de formar.

La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que se presenta en su forma libre como base se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un ácido halohídrico tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico,

ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico y similares.

La invención también se refiere a todas las formas estereoisómeras, tales como las formas enantiómeras y diastereoisómeras de los compuestos de fórmula I o mezclas de las mismas (incluyendo todas las posibles mezclas de estereoisómeros).

Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos pretende abarcar ese compuesto en cada una de sus posibles formas isómeras y mezclas de las mismas, a menos que se mencione específicamente la forma isómera particular.

Algunos de los compuestos de fórmula I también puede existir en formas tautómeras. Se pretende que tales formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Para estudios de formación de imágenes, los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica.

Por tanto, otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad detectable de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I se puede utilizar para la formación de imágenes de diagnóstico de depósitos agregados de Tau en el cerebro de un mamífero.

Por tanto, otra realización de la presente invención es un método de formación de imágenes de agregados de Tau, que incluye introducir en un mamífero una cantidad detectable de una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula I; dejar tiempo suficiente para que el compuesto de fórmula I se asocie con agregados de Tau en el cerebro de los mamíferos; y detectar el compuesto de fórmula I asociado con agregados de Tau.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula I se pueden usar para diagnóstico y seguimiento de imágenes de agregados de Tau en el cerebro de pacientes humanos que padecen tauopatía como se enumeró anteriormente.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto como se enumeró anteriormente para su uso como herramienta de diagnóstico y monitorización de imágenes de agregados de Tau en el cerebro.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto como los enumerados anteriormente para su uso como medicamento.

En una realización específica, la presente invención se refiere a un compuesto como los enumerados anteriormente para su uso como medicamento en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

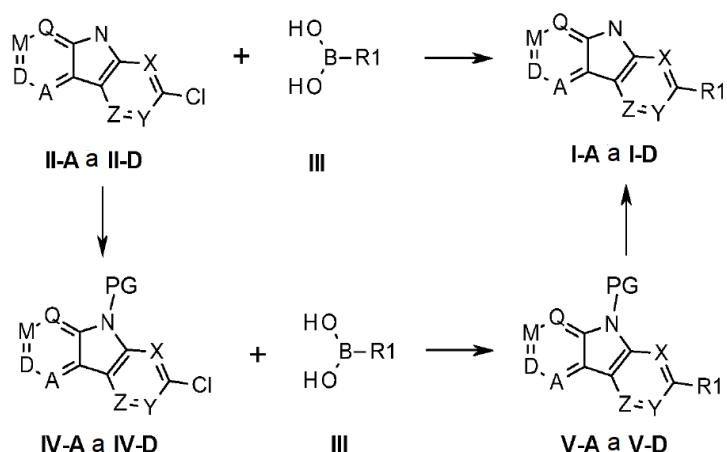
En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto como se enumera anteriormente, así como a excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención se refiere a los intermedios de síntesis de fórmula general II, II-A, II-B, II-C y II-D que es estrictamente similar con respecto a la fórmula general I, IA, IB, IC e ID excepto que R1 es halógeno.

35 Métodos sintéticos

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales, tal como lo entiende el experto en la técnica de la química orgánica sintética.

Según una realización, algunos compuestos de fórmula general I-A a I-D pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki de un intermedio de cloropiridina II-A a II-D y un ácido borónico (o su correspondiente éster borónico o sal de trifluoroborato) III:



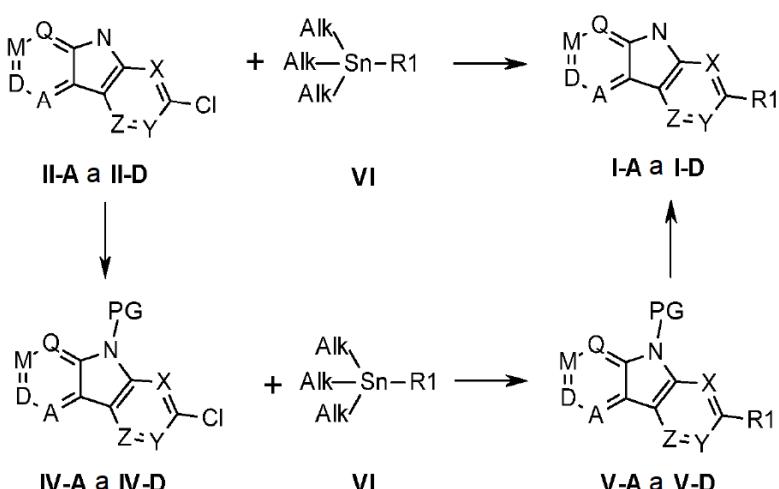
Esta reacción puede realizarse en presencia de sistemas catalíticos de paladio clásicos tales como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xantos}$ u otro sistema catalítico conocido por el experto en la materia, en presencia de una base, tal como Na_2CO_3 o K_3PO_4 , en un disolvente, tal como dioxano o n-butanol, a una temperatura que varía de 80 a 120°C.

5 Alternativamente, algunos compuestos de fórmula general IA a ID pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki de un intermedio de cloropiridina IV-A a IV-D protegido por un grupo adecuado (PG) conocido por el experto en la técnica y un ácido borónico (o su correspondiente éster borónico o sal de trifluoroborato) III, seguido de la eliminación del grupo protector.

10 La protección de los intermedios II puede realizarse, por ejemplo, en presencia de SEM-Cl con una base adecuada, tal como NaH , en un disolvente, tal como DMF, a una temperatura que varía de 0°C a 25°C. A continuación, la reacción de Suzuki se puede realizar como se describió anteriormente, mientras que el grupo protector SEM puede eliminarse típicamente en una mezcla de TFA/DCM 1 a 1 a temperatura ambiente o en cualquier otra condición conocida por el experto en la técnica.

15 Los compuestos de fórmula III están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

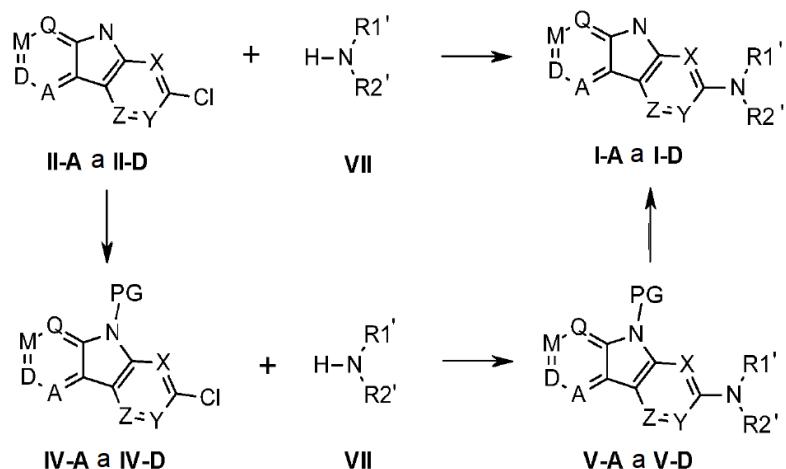
Alternativamente, algunos compuestos de fórmula general IA a ID pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Stille de un intermedio de cloropiridina II-A a II-D o su versión protegida IV-A a IV-D y un derivado de trialkilstannilo VI, tal como un trimetilstannilo:



20 Esta reacción se puede realizar en presencia de sistemas catalíticos de paladio clásicos, tales como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, u otro sistema catalítico conocido por el experto en la técnica, en un disolvente, tal como DME, a una temperatura de aproximadamente 100°C. El grupo protector puede ser cualquier grupo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como un SEM, y puede añadirse o eliminarse como se describe anteriormente.

25 Los compuestos de fórmula VI están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

Según una realización, algunos compuestos de fórmula general IA a ID pueden prepararse mediante una sustitución nucleofílica de un intermedio de cloropiridina II-A a II-D o su versión protegida IV-A a IV-D por amoníaco o una amina primaria o secundaria VII:

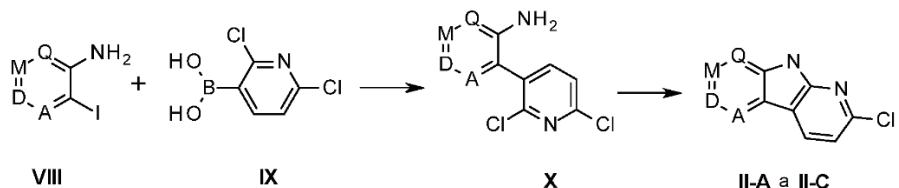


5

Esta reacción se puede realizar calentando una mezcla pura del intermedio clorado II o IV y la amina VII en un tubo sellado a 220°C durante 30 min o usando cualquier otra condición conocida por el experto en la técnica.

Las aminas de fórmula VII están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

- 10 Los intermedios clorados tricíclicos de fórmula II-A a II-C pueden prepararse mediante acoplamiento de Suzuki de una amino-yodo-piridina VIII adecuada con el ácido borónico IX, seguido de ciclación intramolecular del intermedio X de acuerdo con la ecuación:



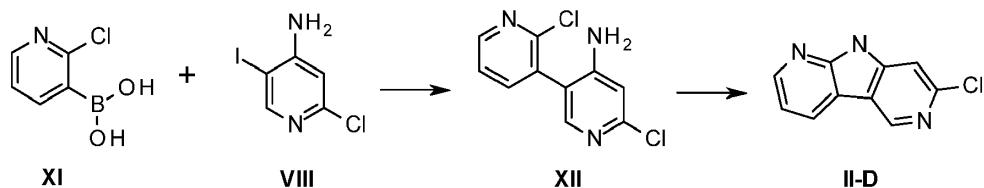
- 15 Esta reacción de acoplamiento de Suzuki se puede realizar en presencia de sistemas catalíticos de paladio clásicos como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) u otro sistema catalítico conocido por el experto en la técnica, en presencia de una base, tal como Na_2CO_3 o K_3PO_4 , en un disolvente como dioxano o n-butanol a una temperatura que varía de 80 a 120°C.

La yododopiridina de fórmula VIII está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

- 20 El ácido borónico de fórmula IX está disponible comercialmente.

Los intermedios de fórmula X pueden luego ciclarse en compuestos de fórmula II-A a II-C en presencia de una base, tal como LiHMDS o cualquier base similar conocida por el experto en la técnica, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de 90°C.

- 25 Alternativamente, el intermedio clorado tricíclico de fórmula II-D se puede preparar mediante el acoplamiento de Suzuki de una amino-yodo-piridina VIII adecuada con el ácido borónico XI, seguido de la ciclación intramolecular del intermedio XII de acuerdo con la ecuación:



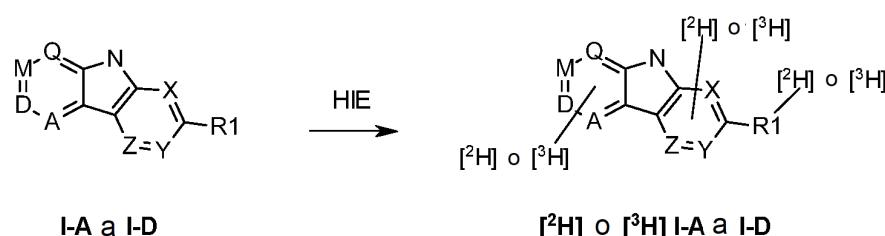
Esta reacción de acoplamiento de Suzuki se puede realizar en presencia de sistemas catalíticos de paladio clásicos como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) u otro sistema catalítico conocido por el experto en la técnica, en presencia de una base, tal como Na_2CO_3 o K_3PO_4 , en un disolvente, tal como dioxano o n-butanol, a una temperatura que varía de 80 a 120°C.

- 5 La yodopiridina de fórmula VIII está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

El ácido borónico de fórmula XI está disponible comercialmente.

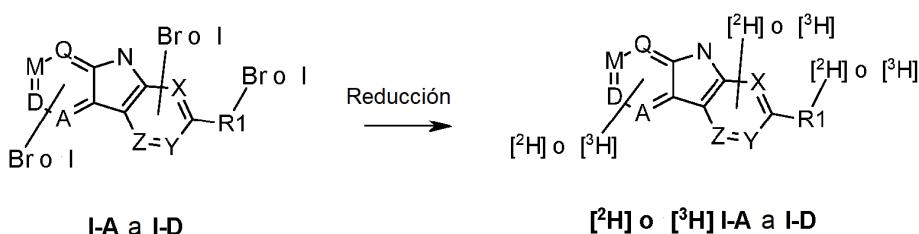
- 10 El intermedio de fórmula XII puede luego ciclarse en compuestos de fórmula II-D en presencia de una base, tal como LiHMDS o cualquier base similar conocida por el experto en la técnica, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de 90°C.

Los compuestos deuterados o tritiados de fórmula I pueden prepararse mediante intercambio isotópico de hidrógeno (HIE) directo usando métodos conocidos por los expertos en la técnica:



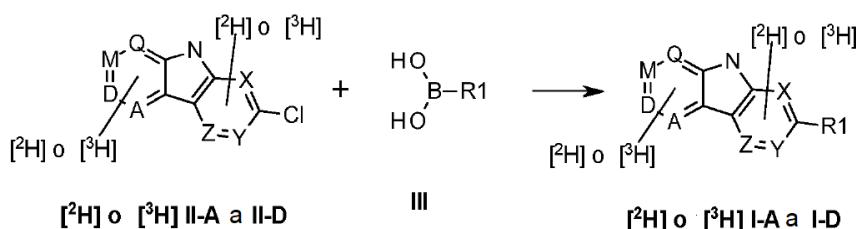
- 15 Esta reacción de HIE se puede realizar en presencia del conocido catalizador de iridio de Crabtree, $[(\text{COD})\text{Ir}(\text{py})\text{PCy}_3]\text{PF}_6$, catalizadores de iridio-carbeno de Kerr o cualquier catalizador similar conocido por el experto en la técnica, en un disolvente, tal como THF o DMF, en presencia de gas deuterio o tritio.

Alternativamente, los compuestos deuterados o tritiados de fórmula I pueden prepararse mediante reducción del correspondiente mono, di o triyoduro o bromuro usando métodos conocidos por los expertos en la técnica:



- 20 Esta reacción de reducción puede realizarse en presencia de varios catalizadores de paladio o cualquier catalizador similar conocido por el experto en la técnica, en un disolvente, tal como THF o DMF, en presencia de gas deuterio o tritio.

- 25 Alternativamente, los compuestos deuterados o tritiados de fórmula I pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki de un intermedio de cloropiridina deuterada o tritiada II-A a II-D y un ácido borónico (o su correspondiente éster borónico o sal de trifluoroborato) III:



Los intermedios de cloropiridina deuterada o tritiada II-A a II-D pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos mencionados anteriormente.

Preparación de compuestos**Materiales y métodos**

Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos que se dan a continuación o mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) ver. 11.01. Todas las reacciones que involucran reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno o argón usando disolventes secos y material de vidrio. Los disolventes y reactivos comerciales se utilizaron generalmente sin purificación adicional, incluidos disolventes anhidros cuando fuera apropiado (normalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company o AcroSeal™ de ACROS Organics). En general, las reacciones fueron seguidas por análisis de cromatografía en capa fina, HPLC o espectrometría de masas.

Los materiales brutos pudieron purificarse mediante cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa (ácida o básica), separación quiral o recristalización.

En general, los productos se secaron al vacío antes de los análisis finales y su envío a ensayos biológicas.

El marcaje con tritio de los compuestos fue realizado por Asclepia MedChem Solutions mediante intercambio directo de hidrógeno-tritio de acuerdo con el método general que se describe a continuación.

Análisis por HPLC:

15 Los cromatogramas de HPLC se registran como sigue,

Método A: ácido

El análisis por HPLC se realiza con el sistema HPLC Shimadzu equipado con el módulo LC-2010 CHT, detector de matriz de fotodiodos SPD-M20A (210-400 nm), utilizando la columna YMC Triart C-18 (150 X 4,6) mm 3 μ . El gradiente de elución se realiza con formiato de amonio 5 mM en agua + ácido fórmico al 0,1% (fase A) y acetonitrilo + disolvente A al 5% + ácido fórmico al 0,1% (fase B), con un gradiente de B del 5 al 95% en 8,0 min mantenido hasta 13,0 min, B al 5% a 15,0 min mantenido hasta 18,0 min. Caudal en HPLC: 1,0 mL/min, volumen de inyección: 10 μ L.

Método B: básico

El análisis por HPLC se realiza con el sistema HPLC Shimadzu equipado con el módulo LC-2010 CHT, detector de matriz de fotodiodos SPD-M20A (210-400 nm), utilizando la columna YMC Triart C-18 (150 X 4,6) mm 3 μ . El gradiente de elución se realiza con formiato de amonio 5 mM en agua + amoniaco al 0,1% (fase A) y acetonitrilo + solvente A al 5% + amoniaco al 0,1% (fase B), con gradiente de 5-95% en 8,0 min mantenido hasta 13,0 min, B al 5% a 15,0 min mantenido hasta 18,0 min. Caudal de HPLC.

Análisis por LCMS:

Los análisis por LCMS se realizan de la siguiente manera,

30 Método A: ácido

Para el análisis LC-MS se utiliza el espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Shimadzu 2010EV. Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI y una bomba binaria para gradiente LC-20AD y detector de matriz de fotodiodos SPD-M20A (210-400 nm). Los datos se adquieren en un barrido MS completo de m/z 70 a 1200 en modo positivo y negativo. El análisis de fase inversa se lleva a cabo utilizando una columna Waters XBridge C 18 (30 X 2,1) mm 2,5 μ . El gradiente de elución se realiza con formiato de amonio 5 mM en agua + ácido fórmico al 0,1% (Fase A) y acetonitrilo + disolvente A al 5% + ácido fórmico al 0,1% (Fase B), con gradiente B de 5-95% en 4,0 minutos, mantenido hasta 5,0 min, B al 5% a 5,1 min mantenido hasta 6,5 min. Caudal de HPLC: 1,0 mL/min, volumen de inyección: 5 μ L.

40 Parámetros de MS: Tensión del detector 1,5 kV. Temperatura del bloque de la fuente 200°C. Temperatura de desolvatación 240°C. Flujo de gas nebulizador 1,2 L/min (nitrógeno). Los datos se adquieren en un barrido MS completo de m/z 70 a 1200 en modo positivo y negativo.

Método B: básico

45 Para el análisis LC-MS se utiliza el espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Shimadzu 2010EV. Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI y una bomba binaria para gradiente LC-20AD y detector de matriz de fotodiodos SPD-M20A (210-400 nm). Los datos se adquieren en un barrido MS completo de m/z 70 a 1200 en modo positivo y negativo. El análisis de fase inversa se lleva a cabo utilizando una columna Waters XBridge C 18 (30 X 2,1) mm 2,5 μ . El gradiente de elución se realiza con formiato de amonio 5 mM en agua + amoniaco al 0,1% (disolvente A), o acetonitrilo + disolvente A al 5%+ amoniaco al 0,1% (disolvente B), con gradiente de B de 5-95% en 4,0 min mantenido hasta 5,0 min, B al 5% a 5,1 min mantenido hasta 6,5 min. Caudal de HPLC: 1,0 mL/min, volumen de inyección: 5 μ L.

Parámetros MS: Tensión del detector 1,5 kV. Temperatura del bloque de fuente 200°C. Temperatura de desolvatación 240°C. Caudal de gas de nebulización 1,2 L/min (nitrógeno). Los datos se adquieren en una exploración MS completa de m/z 70 a 1200 en modo positivo y negativo.

RMN:

- 5 Los espectros de RMN se registran en un espectrómetro de RMN Varian MR de 400 MHz equipado con un software Linux 3.2 con sistema operativo Redhat Enterprise Linux 5.1 y un cabezal de sonda inversa de ^1H / ^{13}C de 5 mm, o Varian VNMR 400 MHz NMR equipado con software Linux 3.2 con sistema operativo Redhat Enterprise Linux 6.3 y un cabezal de sonda triple inversa de ^1H / ^{13}C / ^{19}F de 5 mm. Los compuestos se estudian en disolventes deuteroados, tales como DMSO- d_6 , CDCl₃, MeOD o D₂O a una temperatura de la sonda de 300 K y a una concentración de alrededor de 4-5 mg/mL. El instrumento está bloqueado en la señal de deuterio del disolvente deuteroado utilizado. Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo de TMS (tetrametilsilano) tomado como patrón interno.
- 10

Purificación preparativa:

La purificación preparativa se realiza utilizando los siguientes sistemas en condiciones ácidas, básicas y neutras.

A. Sistema de HPLC preparativa de Waters:

- 15 Equipo de HPLC preparativa de Waters equipado con módulo de bomba binaria 2545 con detector PDA 2998 y que comprende un gestor de muestras 2767. Para la detección y el disparador de recolección se utiliza el detector cuádruple simple Waters 3100.

B. Sistema de HPLC preparativa de Shimadzu:

- 20 La HPLC preparativa de Shimadzu consiste en una bomba LC8A binaria y un detector PDA SPD M20A con inyección y recolección manual de fracciones.

La purificación se lleva a cabo utilizando las siguientes columnas para los dos sistemas anteriores:

Phenomenex, Synergy Fusion C18, (100 X 30) mm, 4 μ

YMC ODS (500 X 30) mm, 10 μ .

YMC Triart (250 X 30) mm, 10 μ .

25 **C. Purificación en SFC**

Sistema preparativo Thar SFC 100 compuesto por bomba codisolvente 2545 y bomba de CO₂, horno de columna, muestreador automático 2767 y colector de fracciones, ABPR para mantener la presión del sistema, detector PDA 2998. El sistema está controlado por el software Masslynx V4.1. Las columnas para SFC se seleccionan entre las que se enumeran a continuación:

- 30 Virdis, 2-etil-piridina (250 X 30) mm, 5 μ
 Virdis, CSH Fluro Phenyl (250 X 30) mm, 5 μ
 Phenomenex Luna Hilic (250 X 30) mm, 5 μ
 YMC, Ciano (250 x 19) mm, 5 μ
 YMC, Diol (250 X 30) mm, 10 μ
- 35 Chiralpak IA (250 X 30) mm, 5 μ

Abreviaturas

ACN: acetonitrilo

AcOH: ácido acético

BINAP: (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

- 40 Salmuera: solución acuosa saturada de cloruro de sodio

DQO: 1,5-ciclooctadieno

DCM: diclorometano

DIPEA: Diisopropiletilamina

	DMAP: 4-(dimetilamino)piridina
	DMF: N,N-dimetilformamida
	DMSO: dimetilsulfóxido
	ES ⁺ : Ionización Positiva por Electropulverización
5	EtOH: etanol
	Et ₂ O: éter dietílico
	EtOAc: acetato de etilo
	ESI: Ionización por Electropulverización
	h: hora
10	HCl: ácido clorhídrico
	HIE: Intercambio Isotópico de Hidrógeno
	K ₂ CO ₃ : carbonato de potasio
	LC: cromatografía líquida
	LCMS: Cromatografía de líquidos - Espectrometría de Masas
15	MeOH: metanol
	MgSO ₄ : sulfato de magnesio
	min.: minutos
	Na ₂ CO ₃ : carbonato de sodio
	NaOH: hidróxido de sodio
20	Na ₂ SO ₄ : sulfato de sodio
	RMN: Resonancia Magnética Nuclear
	PdCl ₂ (dppf): [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pd ₂ (dba) ₃ : Tris dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
	PG: grupo protector
25	iPrOH: isopropanol
	PTSA: ácido p-toluenosulfónico
	py: piridina
	RCP: pureza radioquímica
	RT: temperatura ambiente
30	SA: actividad específica
	SEM: [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
	SEM-Cl: cloruro de [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
	TEA: trietilamina
	TFA: ácido trifluoroacético
35	THF: tetrahidrofurano
	TLC: Cromatografía de Capa Fina
	Xantfos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Xphos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran cómo se pueden sintetizar los compuestos cubiertos por las fórmulas I y II. Todos los ejemplos que no caen dentro de las reivindicaciones se incluyen a modo de referencia.

5 Procedimientos sintéticos genéricos

Procedimiento A: Acoplamiento Suzuki

A una solución de yodopiridina (1 eq) en dioxano (5 mL/mmol), se añadieron ácido borónico (1,5 eq) y una solución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (3 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Luego se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) para proporcionar el producto de acoplamiento de Suzuki.

15 Procedimiento B: ciclación de andamios tricíclicos

A una solución de 2',6'-dcloro-[bipiridin]-amina (1 eq) en THF (10 mL/mmol), se añadió gota a gota LiHMDS (12 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2h en tubo sellado. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, que se purificó mediante lavados repetidos con pentano para producir 2-cloro-9H-pirrolo-dipiridina.

20 Procedimiento C: acoplamiento Suzuki

A una solución de 2-cloro-9H-pirrolodipiridina (1 eq) en dioxano (5 mL/mmol), se añadieron el correspondiente ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico (1,3 eq) y una solución 2 M de Na₂CO₃ (3,5 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Entonces se añadió PdCl₂ (dppf) (0,2 eq) y la mezcla de reacción se calentó hasta la conversión completa del material de partida. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con metanol al 10% en DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) para producir el producto de acoplamiento de Suzuki.

Procedimiento D: acoplamiento Suzuki

30 A una solución de 2-cloro-9H-pirrolodipiridina (1 eq) en dioxano:agua (6 mL/mmol), se añadieron el correspondiente ácido borónico o éster de pinacol (1,3 eq), K₃PO₄ (3,0 eq) y X-phos (0,3 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando amoniaco al 4% en metanol en DCM para producir el producto de acoplamiento de Suzuki.

35 Procedimiento E: protección con SEM

A una solución de 2-cloro-9H-pirrolo-dipiridina (1 eq) en DMF (4 mL/mmol), se añadió NaH (1,2 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota SEM-Cl (1,2 eq) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9H-pirrolo-dipiridina.

40 Procedimiento F: desprotección por SEM

45 A una solución de 9H-pirrolodipiridina protegida con SEM (1 eq) en DCM (10 mL/mmol), se añadió gota a gota TFA (10 mL/mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Después de la conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de amonio y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El producto bruto se trituró con n-pentano para proporcionar el producto desprotegido deseado.

50 Procedimiento G: acoplamiento Suzuki

A una solución agitada de 2-cloro-9H-pirrolodipiridina (1 eq) protegida con SEM en 1,4-dioxano:agua (8:1, 15 mL/mmol), se añadieron N-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,2 eq) y

K₃PO₄ (3 eq) y la reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se añadieron Pd₂(dba₃)₂ (0,1 eq) y xantfos (0,2 eq) y la reacción se calentó a 100°C durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230:400) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir el producto de acoplamiento de Suzuki.

5 Procedimiento H: síntesis de ésteres borónicos

A una solución agitada de 5-bromo-N,N-dimetilpicolinamida (1 eq) en dioxano (4 mL/mmol), se añadieron Bis(pinacolato)diboro (1,1 eq) y K₂CO₃ (3 eq) y la reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se añadieron PdCl₂ (dppf) (0,025 eq) y dppf (0,05 eq) y la reacción se calentó a 100°C durante aproximadamente 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (básica) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir el éster borónico de pinacol deseado.

10 Procedimiento I: sustitución nucleofílica con aminas

15 Se pesaron 2-cloro-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (1,0 eq) y la amina apropiada (1,7 eq) en un tubo sellado y la mezcla de reacción se calentó a 220°C durante 30 min. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, luego se añadió metanol y se calentó a 80°C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, que se purificó mediante lavados repetidos con acetonitrilo, DCM y pentano para proporcionar el producto deseado.

20 Procedimiento J: síntesis de pirazoles unidos a N

25 A una solución agitada de 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-pirrolodipiridina (1 eq) y pirazol (1,2 eq) y en DMSO (7,5 mL/mmol), se añadieron CuI (1 eq) y Cs₂CO₃ (3 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 8 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla que luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando amoníaco metanólico al 6% en diclorometano como eluyente para producir el compuesto deseado.

Procedimiento K: procedimiento de marcado con tritio

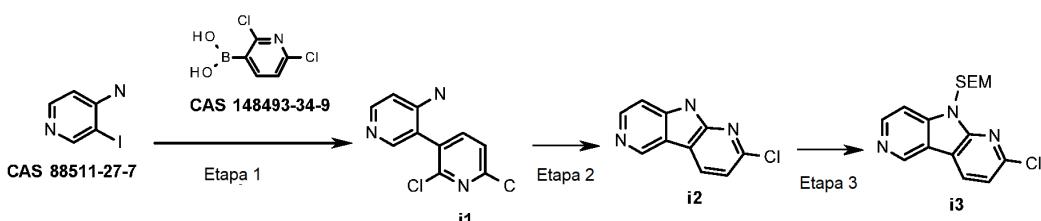
Este procedimiento describe a modo de ejemplo la preparación de compuestos marcados con [³H] mediante intercambio directo de isótopos de hidrógeno.

30 Se suspendieron 5 mg del compuesto no marcado y 6 mg de negro de rodio en 0,9 mL de una mezcla de THF y DMF (1/8). La suspensión se desgasificó tres veces en el colector de alto vacío y se agitó en una atmósfera de gas tritio (9 Ci) durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el tritio lábil se intercambió añadiendo 1 mL de metanol, agitando la solución y eliminando el disolvente de nuevo al vacío. Este procedimiento se repitió tres veces. Finalmente, el sólido bien seco se extrajo con 5 mL de etanol que contenía 0,1% de ácido trifluoroacético. La suspensión se filtró a través de una membrana de nailon de 0,2 µm, obteniendo una solución transparente.

35 La purificación de 100 mCi (3,70 GBq) del compuesto crudo se realizó en un Macherey + Nagel Nucleodur Gravity C18, 5 µm, 8 x 150 mm; disolventes A: NH₄OAc 10 mM; B: acetonitrilo; 35% B; 254 nm y 220 nm; 3,1 mL/min; 20°C, para proporcionar el producto radiomarcado con una pureza radioquímica > 98%. La actividad específica se determinó para cada síntesis.

Compuestos de Fórmula I-A

40 Compuestos de fórmula I-A-1



2',6'-Dicloro-[3,3'-bipiridin]-4-amino (i1):

45 Se hizo reaccionar 3-yodopiridin-4-amina (6 g, 27,2 mmoles) con ácido (2,6-dicloropiridin-3-il)borónico (7,29 g, 38,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento A para producir 2',6'-dicloro-[3,3'-bipiridin]-4-amino (i1) (2,9 g, rendimiento

del 44%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,04 (s, 2H), 6,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,71-7,55 (m, 1H), 7,94-7,75 (m, 2H), 8,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 240,05

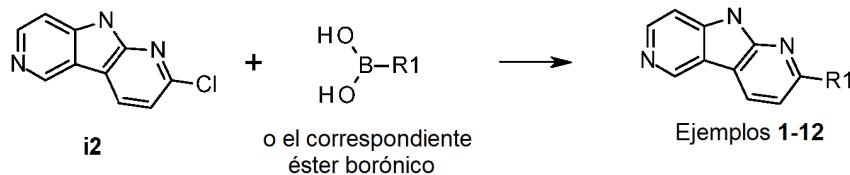
2-Cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (i2**):**

La ciclación de 2',6'-dicloro-[3,3'-bipiridin]-4-amina (**i1**) (1 g, 8,0 mmoles) en THF (100 mL) se realizó de acuerdo con el procedimiento B para producir 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (1.5 g, rendimiento 89%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 12,45 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 204,05

2-Cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (i3**):**

Protección con SEM de 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,5 g, 2,46 mmoles) de acuerdo con el procedimiento genérico E para producir 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,26 g, rendimiento 31%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,15 (s, 9H), 0,89-0,79 (m, 2H), 3,60-3,49 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 334,35

Esquema de reacción genérico para los ejemplos 1-12:



15

Ejemplo 1. 2-(Piridin-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) se hizo reaccionar con ácido piridin-4-ilborónico (0,078 g, 0,6 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(piridin-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,04 g, rendimiento 33%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J = 5,58 Hz, 1H) 8,09 (d, J = 8,37 Hz, 1H) 8,16 (d, J = 5,58 Hz, 2H) 8,52 (d, J = 5,58 Hz, 1H) 8,73 (d, J = 5,58 Hz, 2H) 8,79 (d, J = 7,91 Hz, 1H) 9,43 (s, 1H) 12,45 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 247,09.

Ejemplo 2. 2-(2-Metoxipiridin-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (0,097 g, 0,6 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,018 g, rendimiento 14%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H) 7,51 (d, J = 5,29 Hz, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,77 (d, J = 5,29 Hz, 1H) 8,07 (d, J = 8,38 Hz, 1H) 8,32 (d, J = 4,85 Hz, 1H) 8,52 (d, J = 5,29 Hz, 1H) 8,77 (d, J = 7,94 Hz, 1H) 9,42 (s, 1H) 12,43 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 276,9.

Ejemplo 3. 2-(Piridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con ácido piridin-3-ilborónico (0,078 g, 0,6 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(piridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,04 g, rendimiento 33%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46-7,60 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,47-8,57 (m, 2H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,43-9,35 (m, 2H), 12,40 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 247,0

Ejemplo 4. 2-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,133 g, 0,6 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(piridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,03 g, rendimiento del 25%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,92 (s, 3H), 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 12,17 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 250,0

40

Ejemplo 5. 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,15 g, 0,64 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para proporcionar 2-(6-metoxipiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,035 g, rendimiento 26%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H) 6,98 (d, J = 8,84 Hz, 1H) 7,47 (d, J = 5,58 Hz, 1H) 7,91 (d, J = 8,37 Hz, 1H) 8,44-8,53 (m, 2H) 8,69 (d, J = 7,91 Hz, 1H) 8,99 (d, J = 2,33 Hz, 1H) 9,37 (s, 1H) 12,33 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 276,9

Ejemplo 6. 5-(9*H*-Pirrolo[2,3-b:4,5-c'] dipiridin-2-il)piridin-2-ol:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (0,141 g, 0,6 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para dar 5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c'] dipiridin-2-il)piridin-2-ol (0,024 g, rendimiento del 18%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,50 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H) 7,55 (d, *J* = 5,83 Hz, 1H) 7,82 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H) 8,26 (m, 1H) 8,30 (dd, *J* = 9,65, 2,47 Hz, 1H) 8,50 (d, *J* = 5,83 Hz, 1H) 8,65 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H) 9,40 (s, 1H) 11,95 (brs, 1H) 12,47 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 262,9

Ejemplo 7. 2-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar una solución de 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con ácido (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)borónico (0,109 g, 0,6 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,03 g, rendimiento 21%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,03 (s, 3H) 7,48 (d, *J* = 5,58 Hz, 1H) 7,97 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H) 8,39 (d, *J* = 12,10 Hz, 1H) 8,49 (d, *J* = 5,58 Hz, 1H) 8,71 (d, *J* = 8,37 Hz, 1H) 8,83 (s, 1H) 9,38 (s, 1H) 12,36 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 294,9

Ejemplo 8. 2-(Furan-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con ácido furan-3-ilborónico (0,071 g, 0,6 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(furan-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,051 g, rendimiento 55%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,14 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 8,40-8,49 (m, 2H), 8,60-8,62 (m, 1H), 9,33 (s, 1H), 12,26 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 236

Ejemplo 9. 2-(1*H*-Pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

A una solución de 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) en n-butanol (5 mL) se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,141 g, 0,64 mmoles), K₃PO₄ (0,313 mL, 1,4 mmoles) y X-phos (0,07 g, 0,14 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,045 g, 0,049 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en agua y se extrajo con metanol al 10% en DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando amoníaco metanólico al 2% en DCM para producir 2-(1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (10 mg, rendimiento del 8,6%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 (d, *J* = 5,58 Hz, 1H) 7,67 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H) 8,14 (brs, 1H) 8,40 (brs, 1H) 8,43 (d, *J* = 5,58 Hz, 1H) 8,56 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H) 9,30 (s, 1H) 12,19 (s, 1H) 13,10 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 236,0.

Ejemplo 10. 4-(5-(9*H*-Pirrolo[2,3-b:4,5-c'] dipiridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con ácido (2-morfolinopirimidin-5-il)borónico (0,186 g, 0,64 mmoles) de acuerdo con el procedimiento D para producir 4-(5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (0,055 g, rendimiento 48%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,70 (brs, 4H) 7,45 (d, *J* = 4,49 Hz, 1H) 7,86 (d, *J* = 7,85 Hz, 1H) 8,47 (d, *J* = 4,26 Hz, 1H) 8,66 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H) 9,16 (brs, 2H) 9,35 (brs, 1H) 12,32 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 332,9

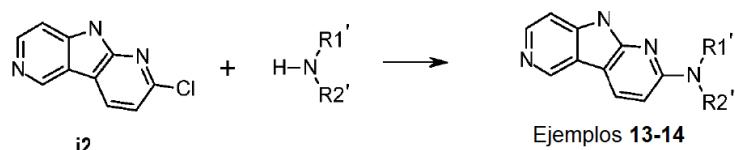
Ejemplo 11. N-Metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo [2,3-B: 4,5-I]dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,167 g, 0,64 mmoles) de acuerdo con el procedimiento D para producir N-metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida (0,04 g, rendimiento 27%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,86 (d, *J* = 4,49 Hz, 3H) 7,50 (d, *J* = 5,83 Hz, 1H) 8,12 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H) 8,18 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H) 8,52 (d, *J* = 5,39 Hz, 1H) 8,72 (dd, *J* = 8,08, 1,35 Hz, 1H) 8,79 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H) 8,86 (d, *J* = 4,94 Hz, 1H) 9,36-9,50 (m, 2H) 12,46 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 303,9

Ejemplo 12. 3-Fluoro-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-B: 4,5-I]dipiridina (**i2**) (0,1 g, 0,49 mmoles) con 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amino (0,152 g, 0,64 mmoles) de acuerdo con el procedimiento D para obtener 3-fluoro-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amino (0,013 g, rendimiento del 10%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61 (s, 2H) 7,52 (d, *J* = 5,61 Hz, 1H) 7,88 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H) 8,09-8,12 (m, 1H) 8,49 (d, *J* = 5,61 Hz, 1H) 8,61-8,72 (m, 2H) 9,39 (s, 1H) 12,41 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 279,9

Esquema de reacción genérico para los ejemplos 13-14:



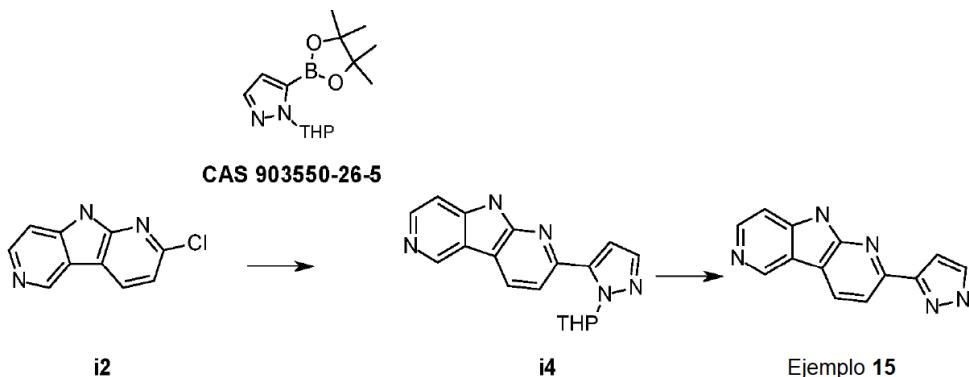
Ejemplo 13. 2-(4-(Pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hicieron reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,07 g, 0,3 mmoles) y 2-(piperazin-1-il)pirimidina (0,084 g, 0,51 mmoles) de acuerdo con el procedimiento I para producir 2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,023 g, rendimiento del 20%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66-3,80 (m, 4H) 3,83-4,00 (m, 4H) 6,67 (t, *J* = 4,71 Hz, 1H) 6,86 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H) 7,31 (d, *J* = 5,39 Hz, 1H) 8,28-8,36 (m, 2H) 8,41 (d, *J* = 4,94 Hz, 2H) 9,10 (s, 1H) 11,82 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)[±]: 332,1

Ejemplo 14. 2-(4-(Piridin-4-il)piperazin-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hicieron reaccionar 2-cloro-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,07 g, 0,3 mmoles) y 1-(piridin-4-il)piperazina (0,084 g, 0,51 mmoles) de acuerdo con el procedimiento I para dar 2-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,010 g, rendimiento 9%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,16 (s, 4H), 3,77 (s, 4H), 6,80-6,87 (m, 3H), 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16-32 (m, 4H), 9,10 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 331,2

Ejemplo 15. 2-(1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:



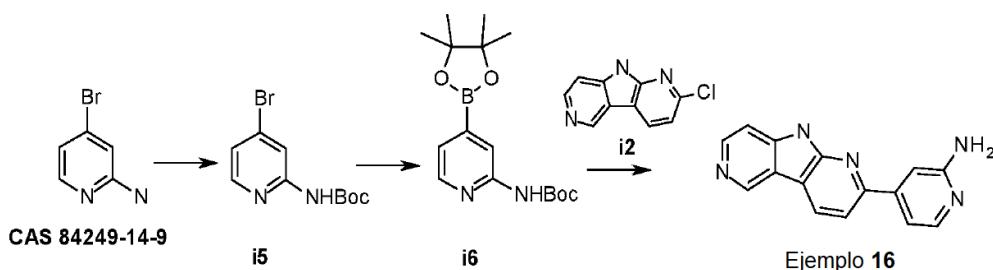
15 2-(1-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*']dipiridina (**i4**):

A una suspensión agitada de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,306 g, 1,1 mmoles), se añadieron 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,15 g, 0,7 mmoles), KF (0,17 g, 2,9 mmoles) y X-phos (0,069, 0,14 mmoles) en n-butanol (10 mL), se purgó argón durante 15 min y se añadió Pd₂(dba)₃ (0,067 g, 0,07 mmoles). La reacción se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 4% en diclorometano para producir 2-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i4**) (0,08 g, rendimiento 34%), EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 320

2-(1*H*-Pirazol-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*']dipiridina (Ejemplo 15):

25 Se enfrió a 0°C 2-(1-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)-9*H*-pirollo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i4**) (0,08 g, 0,25
mmoles) y se añadió dioxano/HCl (2 mL; HCl 4 M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante
2 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener una sal de HCl del
producto deseado, que se pasó adicionalmente a través de una columna de estratos para obtener el compuesto
deseado como una amina libre, que luego se purificó mediante trituración con acetonitrilo y metanol para pagar 2-(1*H*-
30 pirazol-3-il)-9*H*-pirollo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,016 g, rendimiento 28%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,91 (d, *J* =
2,21 Hz, 1H) 7,46 (d, *J* = 5,29 Hz, 1H) 7,79 (brs, 1H) 7,93 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H) 8,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* =
7,94 Hz, 1H) 9,34 (s, 1H) 12,26 (brs, 1H) 13,18 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 236,0

Ejemplo 16. 4-(9H-Pirrolo[2,3-b:4,5-c'] dipiridin-2-il)piridin-2-amina



(4-Bromopyridin-2-il)carbamato de terc-butilo (i5):

A una solución agitada de 4-bromopyridin-2-amina (1 g, 5,7 mmoles) en n-butanol (15 mL), se añadió boc-anhídrido (1,7 mL, 6,9 mmoles) y la reacción se calentó a 50°C durante 16h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir (4-bromopyridin-2-il)carbamato de terc-butilo (**i5**) (1,4 g, rendimiento del 89%). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 273

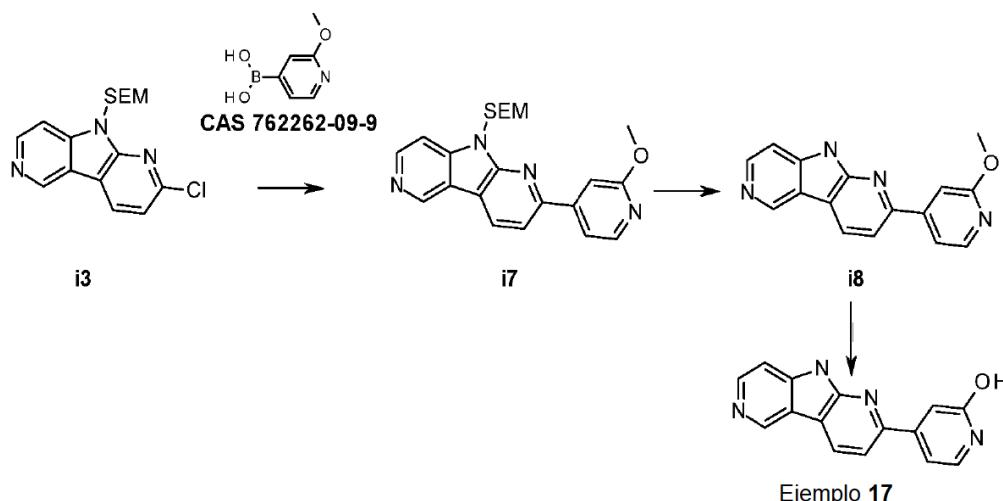
(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (i6):

- 10 Se purgó argón durante 15 min por suspensión agitada de (4-bromopyridin-2-il)carbamato de terc-butilo (**i5**) (0,5 g, 1,8 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,4 g, 5,5 mmoles), acetato de potasio (0,541 g, 5,5 mmoles) en DMSO (8 mL) y se añadió PdCl₂ (dppf) (0,15 g, 0,18 mmoles). La reacción se calentó a 85°C durante 1 hora en un tubo sellado. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de HCl 0,2 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (**i6**) (1,5 g, bruto), el compuesto se usó como tal en la siguiente reacción.

4-(9H-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina (Ejemplo 16):

- 20 A una suspensión agitada de 2-cloro-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,15 g, 0,73 mmoles) en THF (13,5 mL) y agua (1,5 mL), se añadieron (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (**i6**) (0,945 g, 2,9 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,72 g, 2,2 mmoles) y se purgó el argón a través de la mezcla de reacción durante 15 min. A continuación, se añadió PdCl₂ (dppf) (0,06 g, 0,07 mmoles) y se purgó argón a través de la mezcla de reacción durante 15 min más. La reacción se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Después de 16 h de calentamiento, la LCMS mostró una masa correspondiente al compuesto desprotegido de Boc. En este punto, la reacción se diluyó con metanol al 10% en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir 4-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina como una sal bisformiato (0,013 g, rendimiento 7%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,06 (brs, 2H) 7,19-7,26 (m, 2H) 7,50 (d, *J* = 5,73 Hz, 1H) 7,86 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H) 8,04 (d, *J* = 5,29 Hz, 1H), 8,38 (s, bisformiato 2H), 8,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H) 8,72 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H) 9,39 (s, 1H), 12,4 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 262

- 30 Ejemplo 17. 4-(9H-Pirrolo [2,3-b:4,5-c]dipiridin-2-il)piridin-2-ol:



2-(2-Metoxipiridin-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c'] dipiridina (**i7**):

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,15 g, 0,45 mmoles) con ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (0,108 g, 0,66 mmoles) de acuerdo con el procedimiento D para producir 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i7**) (0,085 g, rendimiento 47%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,20 (s, 9H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 7,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 407,00

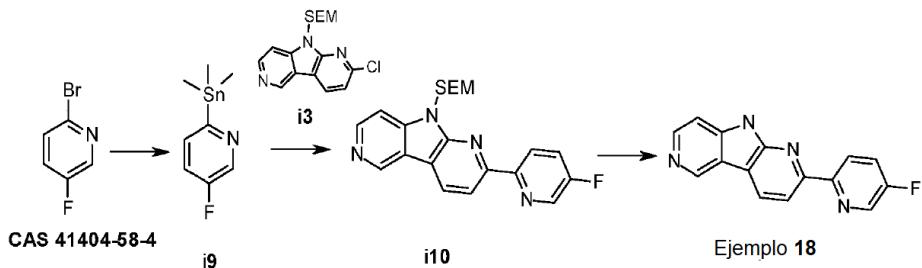
2-(2-Metoxipiridin-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

La desprotección por SEM de 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i7**) (0,07 g, 0,17 mmoles) de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i8**) (0,035 g, rendimiento 76%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H), 7,50 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 12,42 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 277,00

4-(9*H*-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-ol (Ejemplo 17):

Una solución agitada de 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i8**) (0,03 g, 0,1 mmoles) en HBr (4 mL) se calentó a 120°C durante 30 min. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se basificó a pH 9 usando una solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó al vacío y se lavó con acetonitrilo y n-pentano. El producto crudo se purificó con una columna de estratos para producir 4-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-ol (0,014 g, rendimiento 54%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 12,50 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 263,15

Ejemplo 18. 2-(5-Fluoropiridin-2-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:



5-Fluoro-2-(trimetilestani)piridina (**i9**):

A una solución agitada de 2-bromo-5-fluoropiridina (0,6 g, 3,40 mmoles) en DME (60 mL), se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,196 g, 0,17 mmoles) y hexametilditímina (1,11 g, 3,40 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se usó como tal para la siguiente etapa sin ninguna purificación ni caracterización adicional.

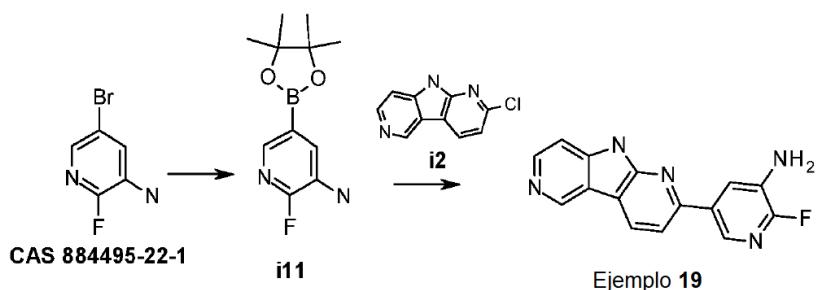
2-(5-Fluoropiridin-2-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i10**):

A una solución agitada de 5-fluoro-2-(trimetilestani)piridina (**i9**) (0,6 g, 3,60 mmoles) en DME (60 mL), se añadieron 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,4 g, 1,2 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,069 g, 0,06 mmoles) y la reacción se purgó con argón durante 15 min y luego se calentó a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir 2-(5-fluoropiridin-2-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i10**) (0,32 g, rendimiento del 68%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ-0,24 (m, 9H), 0,88 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,56-8,78 (m, 3H), 8,81 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 395,36

2-(5-Fluoropiridin-2-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (Ejemplo 18):

La desprotección por SEM con 2-(5-fluoropiridin-2-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i10**) (0,15 g, 0,38 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(5-fluoropiridin-2-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,045 g, rendimiento del 45%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 5,29 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 8,16 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 8,48-8,57 (m, 2H), 8,69-8,80 (m, 2H), 9,40 (s, 1H), 12,38 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 265,15

Ejemplo 19. 2-Fluoro-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-amina:



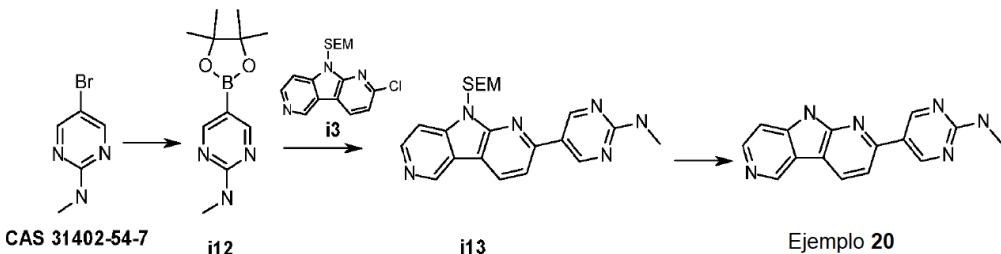
2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (**i11**):

A una suspensión agitada de 5-bromo-2-fluoropiridin-3-amina (0,5 g, 2,6 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL), se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,66 g, 6,5 mmoles) y Cs₂CO₃ (2,12 g, 6,5 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,155 g, 0,13 mmoles) y la mezcla de reacción se purgó más con argón durante 15 min y se calentó a 100°C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (**i11**) que se utilizó como tal sin ninguna purificación y caracterización (0,62 g en bruto).

10 2-Fluoro-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-amina (Ejemplo 19):

A una suspensión agitada de 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i2**) (0,150 g, 0,73 mmoles), en 1,4-dioxano:agua (6 mL) se añadieron 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (**i11**) (1,05 mmoles), K₃PO₄ (0,234 g, 1,1 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (0,033 g, 0,036 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min. La reacción se calentó a 120°C durante 10 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se absorbió en gel de sílice (malla 230-400) y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida combinada (columna de 4 g) usando metanol al 8% en diclorometano como eluyente para producir 2-fluoro-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-amina (0,007 g, rendimiento 3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD δ 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,14 (t, J = 1,6, 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 280,00

20 Ejemplo 20. N-Metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']piridin-2-il)pirimidin-2-amina:



N-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (**i12**):

A una solución agitada de 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina (0,5 g, 2,65 mmoles) en dioxano (10 mL), se añadieron bispinacolatodiboro (0,81 g, 3,19 mmoles) y KOAc (0,39 g, 3,97 mmoles) y la reacción se desgasificó con argón durante 20 min. A continuación, se añadió PdCl₂ (dppf) (0,19 g, 0,26 mmoles) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante otros 10 min. La reacción se calentó a 115°C durante 5 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (**i12**) (0,5 g, 82%). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 236

30 N-Metil-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (**i13**):

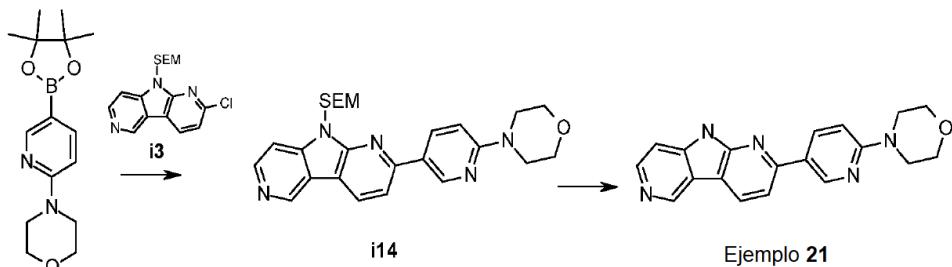
Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,3 g, 0,89 mmoles) con N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (**i12**) (0,274 g, 1,16 mmoles) de acuerdo con el procedimiento D para proporcionar N-metil-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (**i13**) (0,204 g, rendimiento del 55%). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 407,0

35 N-Metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']piridin-2-il)pirimidin-2-amina (Ejemplo 20):

La desprotección por SEM de N-metil-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (**i13**) (0,2 g, 0,492 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para proporcionar N-metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,06 g, rendimiento del 44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,89

(d, $J = 4,77$ Hz, 3H) 7,37-7,55 (m, 2H) 7,83 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H) 8,46 (d, $J = 5,64$ Hz, 1H) 8,64 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H) 9,08 (brs, 2H) 9,34 (s, 1H) 12,29 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 277,00.

Ejemplo 21. 4-(5-(9*H*-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-il)morfolina:



CAS 485799-04-0

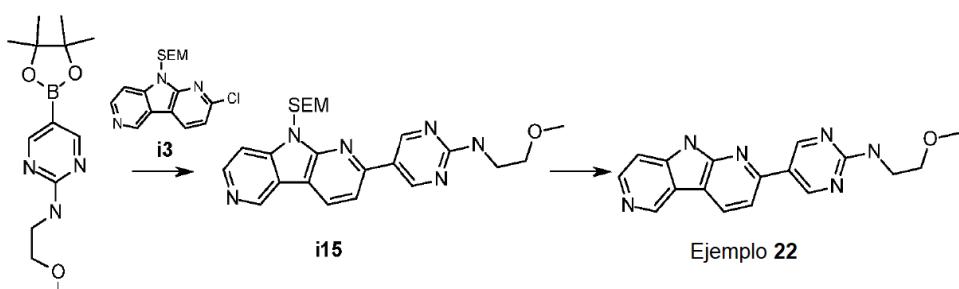
5 4-(5-(9-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-il)morfolina (**i14**):

A una solución agitada de 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,2 g, 0,6 mmoles) en n-butanol (6 mL), se añadieron 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,226 g, 0,78 mmoles) y KF (0,139 g, 2,4 mmoles) y la reacción se purgó con argón durante 20 min. Se añadieron Pd₂(dba₃)₂ (0,055 g, 0,06 mmoles) y xantos (0,057 g, 0,12 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto que se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice (malla 230:400) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir 4-(5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-il)morfolina (**i14**) (0,16 g, 57%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,19 (s, 9H), 0,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,52-3,62 (m, 6H), 3,72-3,77 (m, 4H), 5,96 (s, 2H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 9,0, 1,9$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 462,00

4-(5-(9*H*-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-il)morfolina (Ejemplo 21):

La desprotección por SEM de 4-(5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)morfolina (**i14**) (0,16 g, 0,334 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 4-(5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,04 g, rendimiento del 35%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,57 (brs, 4H) 3,73 (brs, 4H) 6,98 (d, $J = 8,38$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J = 5,73$ Hz, 1H) 7,85 (d, $J = 8,38$ Hz, 1H) 8,35 (d, $J = 8,82$ Hz, 1H) 8,46 (d, $J = 4,85$ Hz, 1H), 8,60-8,64 (m, 1H), 8,97 (brs, 1H) 9,33 (s, 1H) 12,24 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 332

Ejemplo 22. *N*-(2-Metoxietil)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina:



CAS 1202805-24-0

25

N-(2-Metoxietil)-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (**i15**):

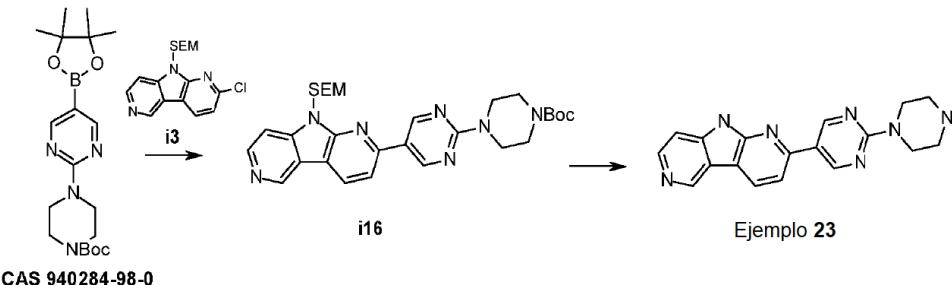
Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,2 g, 0,6 mmoles) con *N*-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,218 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento G para producir *N*-(2-metoxietil)-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (**i15**) (0,1g, rendimiento 37%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ-0,19 (s, 9H), 0,80-0,93 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,44-3,64 (m, 6H), 5,96 (s, 2H), 7,59 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,51-8,60 (m, 1H), 8,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 9,17 (s, 2H), 9,39 (s, 1H).

N-(2-Metoxietil)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (Ejemplo 22):

[La desprotección por SEM de *N*-(2-metoxietil)-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (**i15**) (0,1 g, 0,22 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para proporcionar *N*-(2-metoxietil)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,04 g, rendimiento 57%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,28 (s, 3H) 3,51 (brs, 4H) 7,45 (d, J = 5,26 Hz, 1H) 7,52 (brs, 1H) 7,83 (d, J = 7,89 Hz, 1H) 8,46 (d, J = 5,26 Hz, 1H) 8,64 (d, J = 7,89 Hz, 1H) 9,07 (brs, 2H) 9,34 (brs, 1H) 12,26 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 321,20

5

Ejemplo 23. 2-(2-(Piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:



CAS 940284-98-0

4-(5-(9-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**i16**):

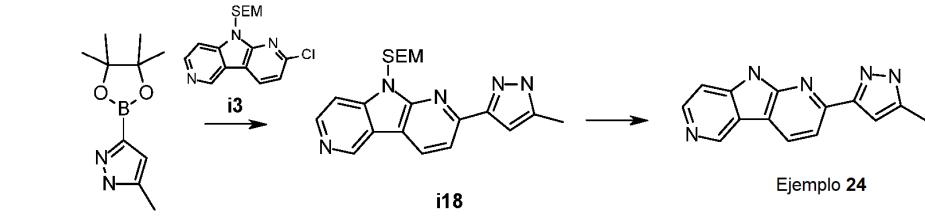
10 Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,2 g, 0,6 mmoles) con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,24 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento G para poder dar 4-(5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**i16**) (0,16 g, rendimiento 47%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,18 (s, 9H), 0,84 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,07 (s, 9H), 3,46 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 3,63 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 6,02 (s, 2H), 7,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,28 (s, 2H), 9,55 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 562,50

15

2-(2-(Piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (Ejemplo 23):

20 La desprotección por SEM de 4-(5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**i16**) (0,16 g, 0,284 mmoles) de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,06 g, rendimiento 63%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18-1,37 (m, 1H) 2,85 (brs, 4H) 3,82 (brs, 4H) 7,45 (d, J = 5,73 Hz, 1H) 7,86 (d, J = 7,94 Hz, 1H) 8,47 (d, J = 5,73 Hz, 1H) 8,66 (d, J = 7,94 Hz, 1H) 9,14 (s, 2H) 9,35 (s, 1H) 12,31 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 332,10

Ejemplo 24. 2-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:



CAS 1487353-96-7

25 2-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i18**):

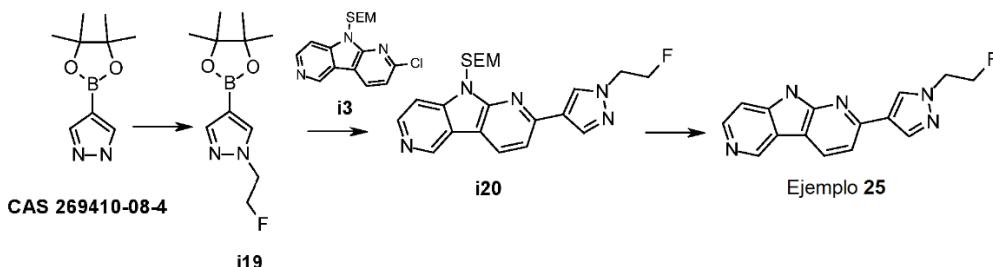
Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,2 g, 0,6 mmoles) con 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,162 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento G para producir 2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i18**) (0,1 g, rendimiento 44%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,18 (s, 9H), 0,81-0,96 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 12,77 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 380,05

30

2-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (Ejemplo 24):

35 La desprotección por SEM de 2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i18**) (0,1 g, 0,26 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,04 g, rendimiento 63%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (brs, 3H) 6,65 (s, 1H) 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (brs, 1H) 8,44 (d, J = 5,26 Hz, 1H) 8,60 (d, J = 7,02 Hz, 1H) 9,29 (s, 1H), 12,80 (brs, 1H), 13,00 (brs). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 250,10

Ejemplo 25. 1-(2-Fluoroethyl)-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:



1-(2-Fluoroethyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (**i19**):

A una solución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,2 g, 1,03 mmoles) en DMF (6 mL) se añadió NaH (0,037 g, 1,54 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

Luego se añadió 1-fluoro-2-yodoetano (0,197 g, 1,13 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró a presión reducida para producir 1-(2-fluoroethyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (**i19**) (0,21 g, 85%), que se usó como tal para la siguiente reacción sin ninguna purificación. EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 241,00

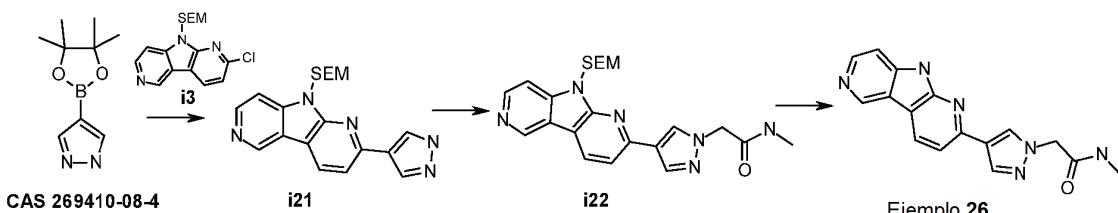
2-(1-(2-Fluoroethyl)-1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i20**):

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i13**) (0,2 g, 0,60 mmoles) con 1-(2-fluoroethyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (**i19**) (0,187 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(1-(2-fluoroethyl)-1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i20**) (0,1 g, rendimiento 41%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,18 (s, 9H), 0,81-0,92 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,77 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 412,00

1-(2-Fluoroethyl)-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (Ejemplo 25):

La desprotección por SEM de (1-(2-fluoroethyl)-1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i20**) (0,1 g, 0,243 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 1-(2-fluoroethyl)-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,04 g, rendimiento 58%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,44-4,61 (m, 2H) 4,71-4,95 (m, 2H) 7,43 (d, J = 4,34 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 8,15 (brs, 1H) 8,38-8,48 (m, 2H) 8,58 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 9,30 (brs, 1H) 12,17 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 282,00

Ejemplo 26. 2-(4-(9*H*-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-N-metilacetamida:



2-(1*H*-Pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i21**):

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i13**) (0,2 g, 0,60 mmoles) con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,153 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i21**) (0,5 g, rendimiento 91%) que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 366,00

N-Metil-2-(4-(9-(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida (**i22**):

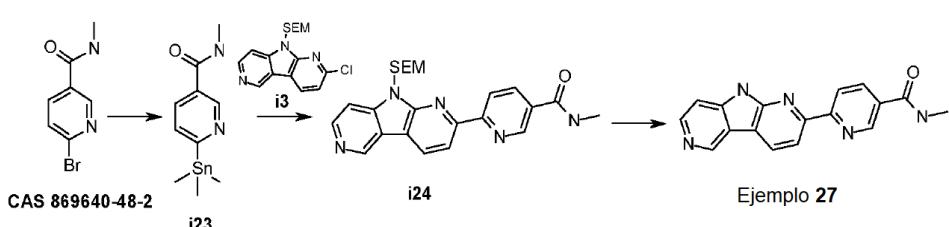
A una solución agitada de 2-(1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i21**) (0,5 g, 1,36 mmoles) y 2-bromo-N-metilacetamida (0,249 g, 1,64 mmoles) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (0,567 g, 4,19 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC.

Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente para producir N-metil-2-(4-(9-(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida (**i22**) (0,12 g, rendimiento del 20%). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 437,00

2-(4-(9*H*-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-metilacetamida (Ejemplo 26):

La desprotección por SEM de *N*-metil-2-(4-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetamida (**i22**) (0,1 g, 0,229 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(4-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-metilacetamida (0,02 g, rendimiento 28%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,64 (d, *J* = 4,62 Hz, 3H) 4,85 (s, 2H) 7,44 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H) 7,64 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H) 8,05 (d, *J* = 3,70 Hz, 1H) 8,11 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,44 (brs, 1H) 8,58 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H) 9,31 (brs, 1H) 12,21 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 307,00

Ejemplo 27. *N*-Metil-6-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida:



10 *N*-Metil-6-(trimetilestaniil)nicotinamida (**i23**):

A una solución agitada de 6-bromo-*N*-metilnicotinamida (0,35 g, 1,6 mmoles) en DME (20 mL), se añadió hexametilditina (0,586 g, 1,79 mmoles) y la reacción se purgó con argón durante 20 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,095 g, 0,08 mmoles) y la reacción se calentó a 110°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la reacción proporciona *N*-metil-6-(trimetilestaniil) nicotinamida (**i23**) que se utilizó como tal para la siguiente etapa sin tratamiento ni purificación adicional. LCMS (M + 1): 301,00

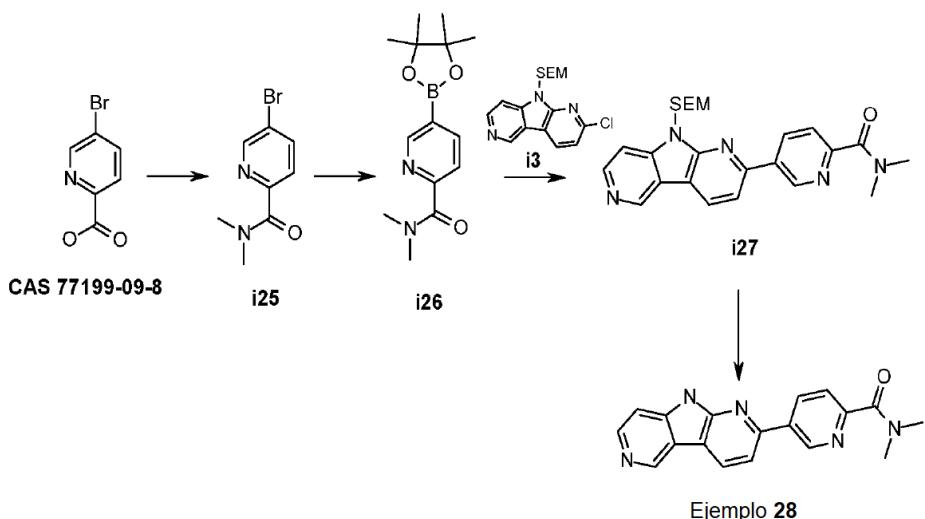
15 *N*-Metil-6-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i24**):

Se purgó con argón durante 20 min una solución agitada de 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,3 g, 0,9 mmoles) y *N*-metil-6-(trimetilestaniil)nicotinamida (**i23**) (0,484 g, 1,62 mmoles) en DME (20 mL). Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,058 g, 0,05 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir *N*-metil-6-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i24**) (0,17 g, rendimiento 44%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,20 (s, 9H), 0,85-0,94 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,63 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,03 (s, 2H), 7,80 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,59-8,59 (m, 3H), 8,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 434,00

20 *N*-Metil-6-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (Ejemplo 27):

La desprotección por SEM de *N*-metil-6-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i24**) (0,2 g, 0,46 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para proporcionar *N*-metil-6-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (0,075 g, rendimiento 63%).¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 3,01 (s, 3H), 7,55 a 7,61 (m, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,3; 2,7 Hz, 1H), 8,43-8,51 (m, 2H), 8,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,72 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 304,15

Ejemplo 28. *N,N*-Dimetil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*']dipiridin-2-il)picolinamida:



Ejemplo 28

5-Bromo-*N,N*-dimethylpicolinamida (i25**):**

A una solución agitada de ácido 5-bromopicolínico (1 g, 4,95 mmoles) en DCM (6 mL) se añadieron DMF (0,1 mL) y cloruro de oxalilo (0,817 g, 6,43 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo al que se añadieron DCM y trimetilamina. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió dimetilamina (1,11 g, 24,75 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir 5-bromo-*N,N*-dimetylpicolinamida (**i25**) (1,2 g en bruto).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H).

***N,N*-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i26**):**

Se hizo reaccionar 5-bromo-*N,N*-dimetylpicolinamida (**i25**) (0,6 g, 2,62 mmoles) con bis(pinacolato)diboro (0,731 g, 2,88 mmoles) de acuerdo con el procedimiento H para producir *N,N*-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i26**) (0,8 g, cuantitativo). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 277,05

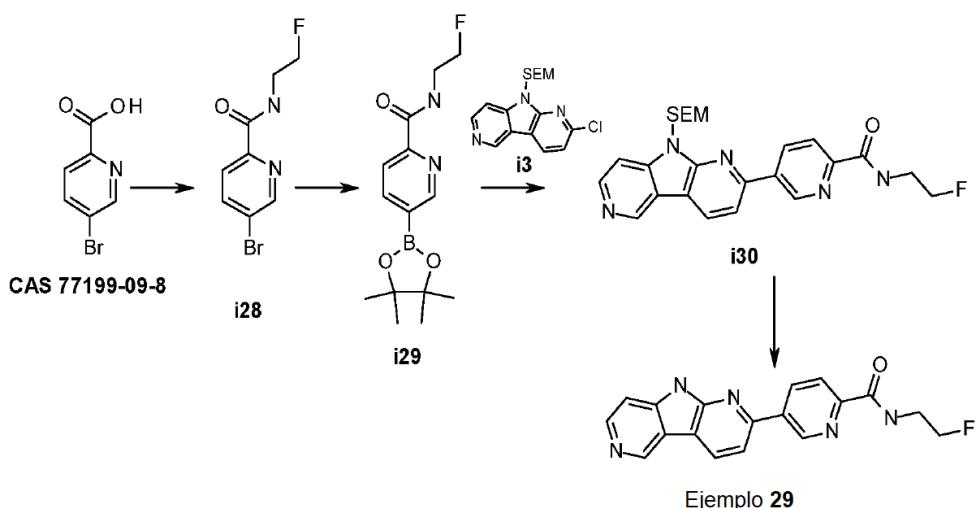
***N,N*-Dimetil-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (**i27**):**

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*]dipiridina (**i3**) (0,23 g, 0,69 mmoles) con *N,N*-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i26**) (0,386 g, 1,38 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para proporcionar *N,N*-dimetil-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (**i27**) (0,12 g, rendimiento 39%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,21 (s, 9H), 0,81-0,94 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,57-3,67 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,69-7,82 (m, 2H), 8,19 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,58-8,65 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,83 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 9,44-9,51 (m, 2H), EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 448,00

***N,N*-Dimetil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (Ejemplo 28):**

La desprotección por SEM de *N,N*-dimetil-5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (**i27**) (0,12 g, 0,27 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para proporcionar *N,N*-dimetil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (0,03 g, rendimiento del 36%).¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 3,10 (s, 3H) 3,18 (s, 3H) 7,58 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H) 7,74 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H) 7,96-8,04 (m, 1H) 8,48 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H) 8,71 (d, *J* = 7,89 Hz, 2H) 9,32 (s, 1H) 9,40 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 318,15

Ejemplo 29. *N*-(2-Fluoroethyl)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida:



5-Bromo-*N*-(2-fluoroethyl)picolinamida (i28**):**

A una solución agitada de ácido 5-bromopicolinico (1 g, 4,9 mmoles) en DCM (6 mL) se añadieron DMF (0,1 mL) y cloruro de oxalilo (0,81 g, 7,3 mmoles) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 mL) y se añadió TEA (1,48 g, 14,7 mmoles) seguido de una adición gota a gota de 2-fluoroetanamina (0,37 g, 5,9 mmoles) a 0°C. Despues, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente para producir 5-bromo-*N*-(2-fluoroethyl)picolinamida (**i28**) (1,1 g, rendimiento 87%). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 248,85

***N*-(2-Fluoroethyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i29**):**

Se hizo reaccionar 5-bromo-*N*-(2-fluoroethyl)picolinamida (**i28**) con bis(pinacolato)diboro (0,339 g, 1,33 mmoles) de acuerdo con el procedimiento H para producir *N*-(2-fluoroethyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i29**) (0,6 g) que se usó como tal para la siguiente reacción.

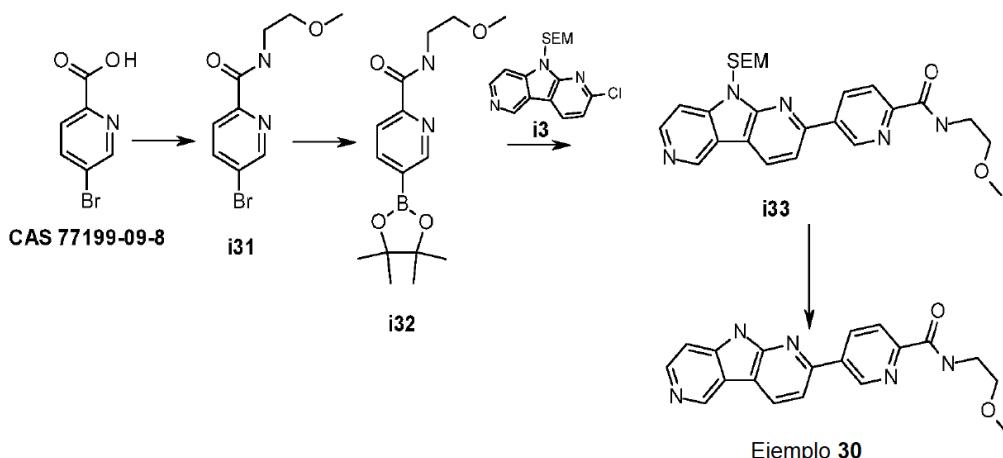
***N*-(2-Fluoroethyl)-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (**i30**):**

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina(**i3**) (0,02 g, 0,60 mmoles) con 5-bromo-*N*-(2-fluoroethyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i29**) (0,229 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para proporcionar *N*-(2-fluoroethyl)-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (**i30**) (0,07 g, rendimiento del 25%). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 466

***N*-(2-Fluoroethyl)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (Ejemplo 29):**

La desprotección por SEM de *N*-(2-fluoroethyl)-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (**i30**) (0,09 g, 0,193 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para proporcionar *N*-(2-fluoroethyl)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (0,027 g, rendimiento 42%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,61 (t, J = 5,06 Hz, 1H) 3,67 (t, J = 5,06 Hz, 1H) 4,51 (t, J = 5,06 Hz, 1H) 4,63 (t, J = 5,25 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 5,06 Hz, 1H) 8,05 (d, J = 7,78 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 8,56 Hz, 1H) 8,48 (d, J = 5,45 Hz, 1H) 8,69 (dd, J = 7,98, 2,14 Hz, 1H) 8,77 (d, J = 7,79 Hz, 1H), 9,00 (m, 1H), 9,41 (s, 2H), 12,45 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 336

Ejemplo 30. *N*-(2-Metoxietil)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida:



5-Bromo-*N*-(2-metoxietil)picolinamida (i31**):**

A una solución agitada de ácido 5-bromopicoliníco (1 g, 4,95 mmoles) en DCM (5 mL) se añadieron 2-metoxietanamina (0,446 g, 5,9 mmoles) y piridina (1,95 g, 24,75 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió POCl₃ (3,79 g, 24,75 mmoles) a la misma temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir 5-bromo-*N*-(2-metoxietil)picolinamida (**i31**) (1,2 g, rendimiento 93%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,29 (s, 3H), 3,40-3,51 (m, 4H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 2)⁺: 261,00

***N*-(2-Metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i32**):**

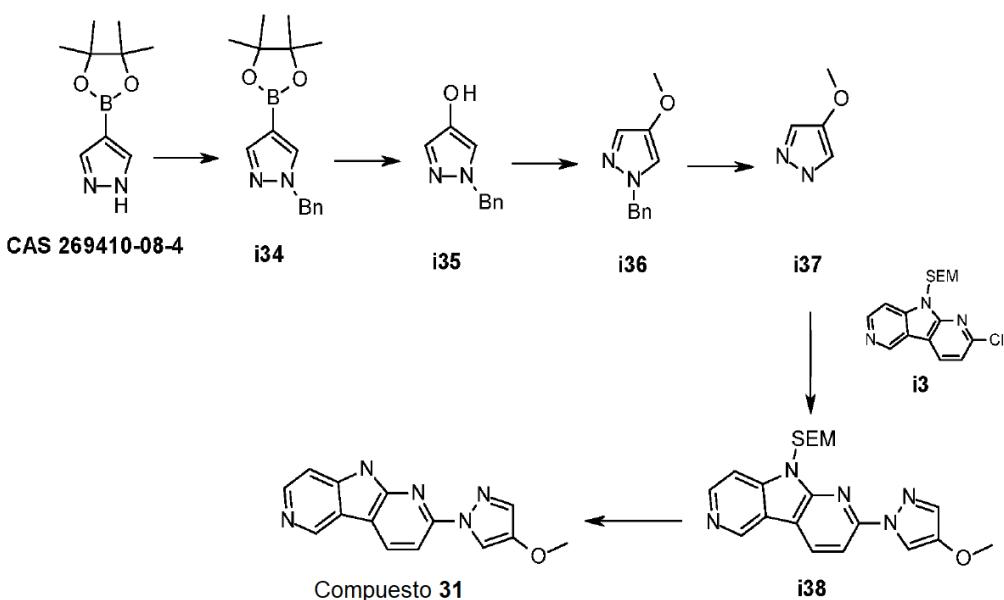
Se hizo reaccionar 5-bromo-*N*-(2-metoxietil)picolinamida (**i31**) (0,4 g, 1,54 mmoles) con bis(pinacolato)diboro (0,431 g, 1,69 mmoles) de acuerdo con el procedimiento H para producir *N*-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i32**) (0,5 g, cuantitativo), que se utilizó como tal para la siguiente reacción. EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 306,95

***N*-(2-Metoxietil)-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (**i33**):**

Se hizo reaccionar *N*-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (**i32**) (0,422 g, 1,337 mmoles) con 2-cloro-9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,23 g, 0,69 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para proporcionar *N*-(2-metoxietil)-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (**i33**) (0,24 g, rendimiento 73%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,21 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,22-3,34 (m, 4H), 3,48-3,55 (m, 4H), 3,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,79 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,17-8,23 (m, 2H), 8,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,88-8,79 (m, 1H), 8,82-8,85 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 478,00

***N*-(2-Metoxietil)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (Ejemplo 30):** La desprotección por SEM de *N*-(2-metoxietil)-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (**i33**) (0,24 g, 0,50 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para proporcionar *N*-(2-metoxietil)-5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (0,12 g, rendimiento del 69%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,29 (s, 3H) 3,44-3,60 (m, 4H) 7,52 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H) 8,12 (d, *J* = 7,99 Hz, 1H) 8,19 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H) 8,52 (d, *J* = 5,32 Hz, 1H) 8,69-8,85 (m, 3H) 9,43 (d, *J* = 3,99 Hz, 2H) 12,50 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 348,00

Ejemplo 31. 2-(4-Metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:



1-Bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (i34**):**

A una solución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (3,0 g, 15,46 mmoles) en THF (50 mL), se añadió NaH (0,408 g, 17,01 mmoles) a 0°C y la reacción se agitó durante 30 min. Luego se añadió bromuro de bencilo (2,9 g, 17,01 mmoles) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7 usando HCl 2 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 8% en n-hexanos como eluyente para producir 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (**i34**) (2,6 g, rendimiento 59%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (s, 12H), 5,33 (s, 2H), 7,38-7,20 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 285,00

1-Bencil-1*H*-pirazol-4-ol (i35**):**

A una solución agitada de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (**i34**) (2,58 g, 9,08 mmoles) en THF (25 mL), se añadió NaOH (0,726 g, 18,16 mmoles). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió H₂O₂ (0,617 g, 18,16 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se inactivó con una solución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 10% en n-hexanos como eluyente para producir 1-bencil-1*H*-pirazol-4-ol (**i35**) (0,28 g, rendimiento 18%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,13 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 3H), 8,39 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 174,90

1-Bencil-4-metoxi-1*H*-pirazol (i36**):**

A una solución agitada de 1-bencil-1*H*-pirazol-4-ol (**i35**) (0,26 g, 1,51 mmoles) en DMF (7,5 mL) se añadieron Mel (0,3 g, 2,11 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,685 g, 2,11 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir 1-bencil-4-metoxi-1*H*-pirazol (**i36**) (0,22 g, rendimiento 79%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,64 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,38-7,54 (m, 7H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 189,00

4-Metoxi-1*H*-pirazol (i37**):**

A una solución agitada de 1-bencil-4-metoxi-1*H*-pirazol (**i36**) (0,22 g, 1,17 mmoles) en metanol (70 mL), se añadieron HCl 1 M (3 mL) y Pd(OH)₂/C (0,22 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno en un autoclave durante 8 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina básica usando amoníaco metanólico al 3% en diclorometano como eluyente para producir 4-metoxi-1*H*-pirazol (**i37**) (0,09 g, rendimiento 78%). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 99,00

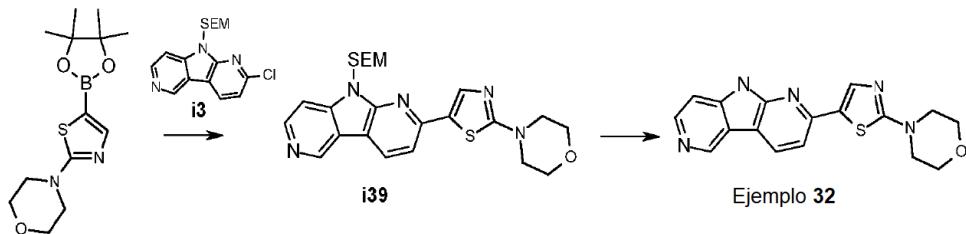
2-(4-Metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo [2,3-b:4,5-c]dipiridina (**i38**):

Se hicieron reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilílico)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,25 g, 0,75 mmoles) y 4-metoxi-1*H*-pirazol (**i37**) (0,088 g, 0,9 mmoles) de acuerdo con el procedimiento J para producir 2-(4-metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9-((2-(trimetilsilílico)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i38**) (0,168 g, rendimiento 57%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,21 (s, 9H), 0,86 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 396,00

2-(4-Metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (Ejemplo 31):

La desprotección por SEM de 2-(4-metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i38**) (0,16 g, 0,40 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(4-metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,023 g, rendimiento 21%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,83 (s, 3H), 7,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 12,39 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 266,00

Ejemplo 32. 4-(5-(9*H*-Pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*]dipiridin-2-il)taiazol-2-il)morfolina:



CAS 1402172-49-9

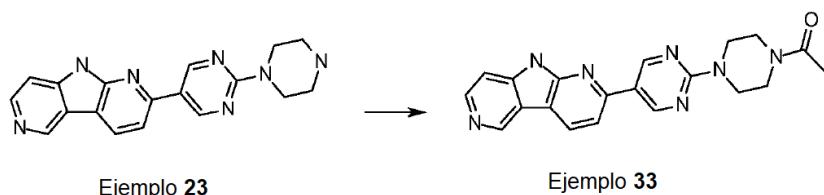
15 4-(5-(9-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)tiazol-2-il)morfolina (**i39**):

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,2 g, 0,60 mmoles) con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)morfolina (0,23 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento D para producir 4-(5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)tiazol-2-il)morfolina (**i39**) (0,11 g, rendimiento 39%). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 467,65

20 4-(5-(9*H*-Pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*']piridin-2-il)taiazol-2-il)morfolina (Ejemplo 32):

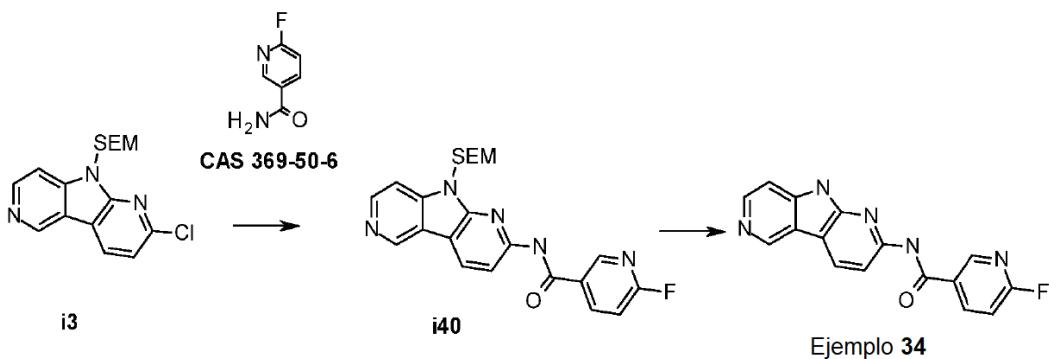
La desprotección por SEM de 4-(5-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)tiazol-2-il)morfolina (**i39**) (0,1 g, 0,21 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 4-(5-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)tiazol-2-il)morfolina (0,03 g, rendimiento 42%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,49 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 7,42 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 12,25 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 338,00

Ejemplo 33. 1-(4-(5-(9*H*-Pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c*]dipiridin-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona:



A una solución agitada de 2-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (Ejemplo 23) (0,07 g, 0,211 mmoles) en DCM (6 mL), se añadió TEA (0,063 g, 0,633 mmoles) seguido de cloruro de acetilo (0,009 g, 0,169 mmoles) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina neutra usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para 1-(4-(5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,015 g, rendimiento 19%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,07 (s, 3H), 3,62-3,44 (m, 4H), 3,89-3,82 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,70-8,62 (m, 1H), 9,17 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 12,32 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^{+}$: 374,00

Ejemplo 34. 6-Fluoro-N-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida:



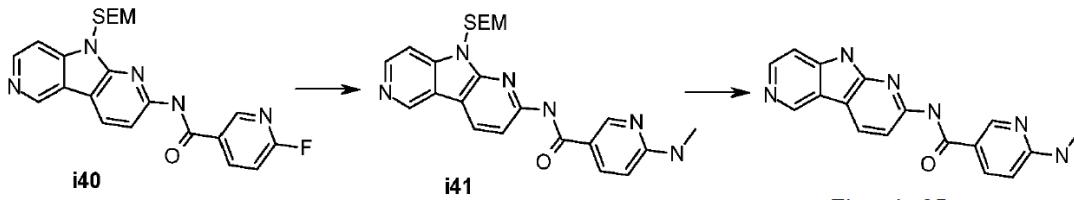
6-Fluoro-N-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i40**):

Una suspensión agitada de 2-cloro-9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i3**) (0,1 g, 0,30 mmoles), 6-fluoronicotinamida (0,05 g, 0,36 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,19 g, 0,60 mmoles) en dioxano (5 mL) se purgó con argón durante 15 minutos, luego se añadió el precatalizador BreitPhos (0,035 g, 0,045 mmoles) y se purgó con argón durante otros 15 minutos. La reacción se calentó a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir 6-fluoro-N-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i40**) (0,1 g, rendimiento 38%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,15 (s, 9H), 0,83-0,86 (m, 2H), 3,52-3,69 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,53-8,58 (m, 2H), 8,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 11,27 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 438,45

6-Fluoro-N-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (Ejemplo 34):

La desprotección por SEM de 6-fluoro-N-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i40**) (0,1 g, 0,23 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 6-fluoro-N-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (0,04 g, rendimiento 57%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (dd, J = 8,6; 2,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98-8,25 (m, 1H), 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,52-8,73 (m, 2H), 8,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 12,03 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 308,15

Ejemplo 35. 6-(Metilamino)-N-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida:



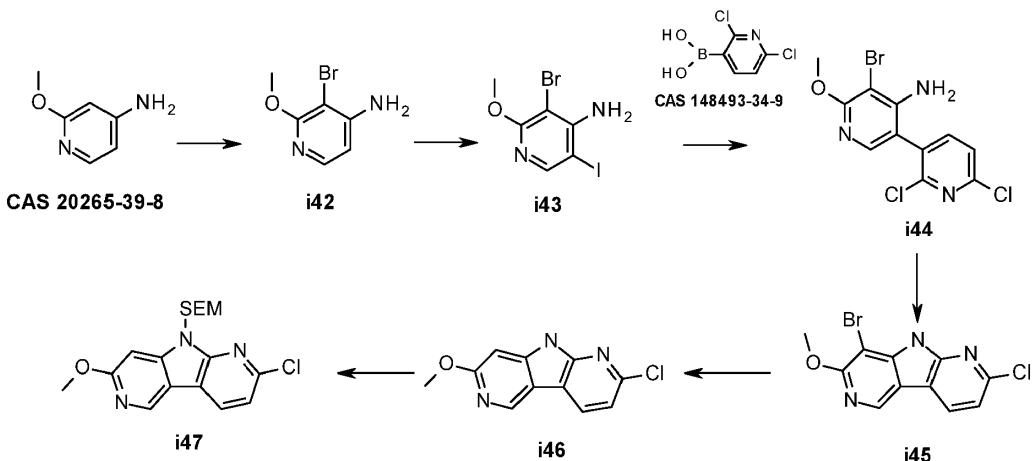
6-(Metilamino)-N-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i41**):

Una solución agitada de 6-fluoro-N-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i40**) (0,1 g, 0,23 mmoles) en una solución de metilamina 2 M en THF (5 mL) se calentó a 120°C durante 6 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando metanol al 4% en diclorometano como eluyente para producir 6-(metilamino)-N-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i41**) (0,07 g, rendimiento 68%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,15 (s, 9H), 0,79-0,89 (m, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,57 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,60 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 449,50

6-(Metilamino)-N-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (Ejemplo 35):

La desprotección por SEM de 6-(metilamino)-N-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (**i41**) (0,07 g, 0,16 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 6-(metilamino)-N-(9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)nicotinamida (0,019 g, rendimiento 37%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,99 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 319,00

Compuestos de fórmula I-A-2

3-Bromo-2-metoxipirimidin-4-amina (**i42**):

A una solución agitada de 2-metoxipirimidin-4-amina (2 g, 16 mmoles) en DCM (114 mL) se añadió lentamente NBS (2,87 g, 16 mmoles) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, el disolvente se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando acetato de etilo al 15% en n-hexanos como eluyente para producir 3-bromo-2-metoxipirimidin-4-amina (**i42**) (2,9 g, rendimiento del 89%).¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 3,97 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,29 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 203

3-Bromo-5-yodo-2-metoxipirimidin-4-amina (**i43**):

A una solución agitada de 3-bromo-2-metoxipirimidin-4-amina (**i42**) (2,9 g, 14,3 mmoles) en acetonitrilo (122 mL) y ácido acético (3 mL), se añadió NIS (3,55 g, 15,7 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando acetato de etilo al 10% en n-hexanos como eluyente para producir 3-bromo-5-yodo-2-metoxipirimidin-4-amina (**i43**) (4,6 g, rendimiento 97%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 6,07 (s, 2H), 8,05 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 330,95

5-Bromo-2',6'-dichloro-6-metoxi-[3,3'-bipiridin]-4-amina (**i44**):

Se hizo reaccionar 3-bromo-5-yodo-2-metoxipirimidin-4-amina (**i43**) (1 g, 3,0 mmoles) con ácido (2,6-dicloropirimidin-3-il)borónico (0,7 g, 3,6 mmoles) de acuerdo con el procedimiento A para producir 5-bromo-2',6'-dichloro-6-metoxi[3,3'-bipiridin]-4-amina (**i44**) (0,39 g, 38%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,87 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 330,95

8-Bromo-2-cloro-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i45**):

La ciclación de 5-bromo-2',6'-dichloro-6-metoxi-[3,3'-bipiridin]-4-amina (**i44**) (0,38 g, 1,08 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento B para producir 8-bromo-2-cloro-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i45**) (0,27 g, rendimiento 87%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,01 (s, 3H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 12,59 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 2)⁺: 314,10

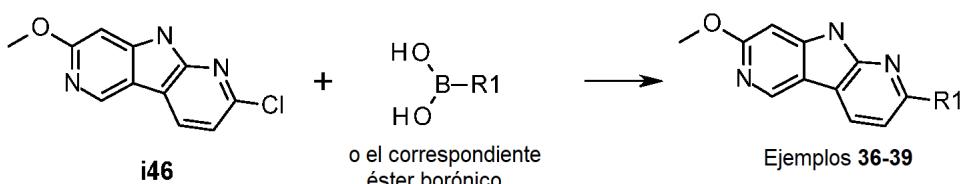
2-Cloro-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i46**):

A una solución agitada de 8-bromo-2-cloro-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i45**) (0,26 g, 0,83 mmoles) en 1,4-dioxano:agua (4,5 mL:0,5 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,263, 2,4 mmoles) y la reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se añadió PdCl₂ (dppf) (0,135 g, 0,16 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir 2-cloro-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i46**) (0,045 g, rendimiento 22%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,93 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 12,18 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 234,00

2-Cloro-7-metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i47**): La protección por SEM de 2-cloro-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i46**) (0,14 g, 0,6 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento

E para producir 2-cloro-7-metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i47**) (0,17 g, rendimiento 78%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,14 (s, 9H), 0,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 363,90

- 5 Esquema de reacción genérico para los ejemplos 36-39:



Ejemplo 36. 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

10 Se hizo reaccionar 2-cloro-7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i46**) (0,04 g, 0,17 mmoles) con ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,04 g, 0,28 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,024 g, rendimiento 49%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,55-8,74 (m, 2H), 8,99 (s, 2H), 12,10 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 295

Ejemplo 37. 5-(7-Metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-ilo)-*N*-metilpicolinamida:

15 Se hizo reaccionar 2-cloro-7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i46**) (0,055 g, 0,23 mmoles) con *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,074 g, 0,28 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 5-(7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-ilo)-*N*-metilpicolinamida (0,042 g, rendimiento 54%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,68-8,55 (m, 2H), 8,79 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,36-9,30 (m, 1H), 12,11 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 334,00

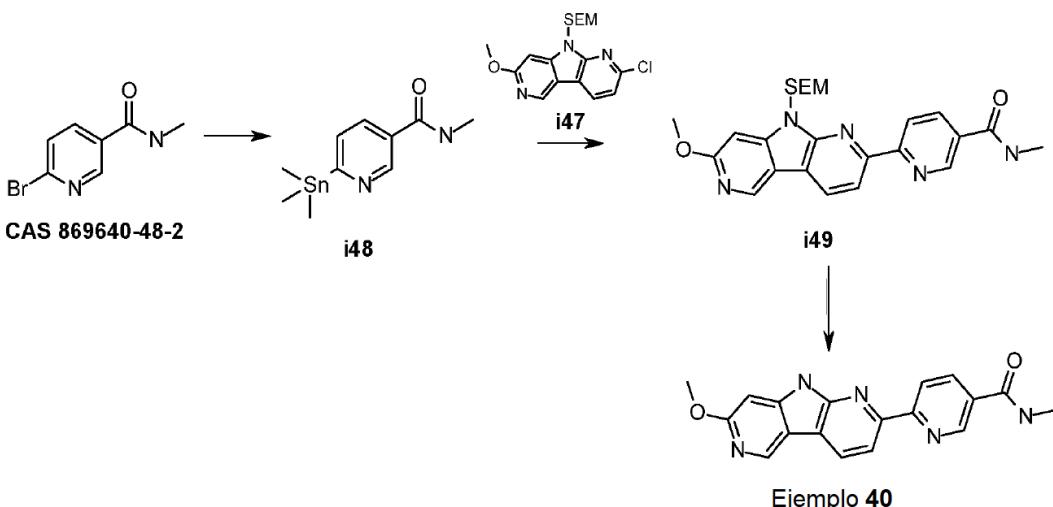
Ejemplo 38. 7-Metoxi-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

25 Se hizo reaccionar 2-cloro-7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i46**) (0,07 g, 0,30 mmoles), con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,094 g, 0,45 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 7-metoxi-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,039 g, rendimiento del 45%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 (s, 6H), 6,66 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,87 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 280,15

Ejemplo 39. 4-(5-(7-Metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina:

30 Se hizo reaccionar 2-cloro-7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i46**) (0,06 g, 0,257 mmoles) con 4-(5-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (0,107 g, 0,386 mmoles) de acuerdo con procedimiento C para producir 4-(5-(7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (0,061 g, rendimiento 65%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,80-3,70 (m, 8H), 3,92 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 12,03 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 363,00

Ejemplo 40. 6-(7-Metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilnicotinamida:



N-Metil-6-(trimetilestani)nicotinamida (**i48**):

A una solución agitada de 6-bromo-N-metilnicotinamida (0,2 g, 1,16 mmoles) en DME (15 mL) se añadió hexametilditina (0,459 g, 1,4 mmoles) y la reacción se desgasificó con argón durante 30 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,067 g, 0,057 mmoles) y la mezcla se desgasificó adicionalmente con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 80°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se usó como tal en la siguiente etapa sin ningún procesamiento ni análisis.

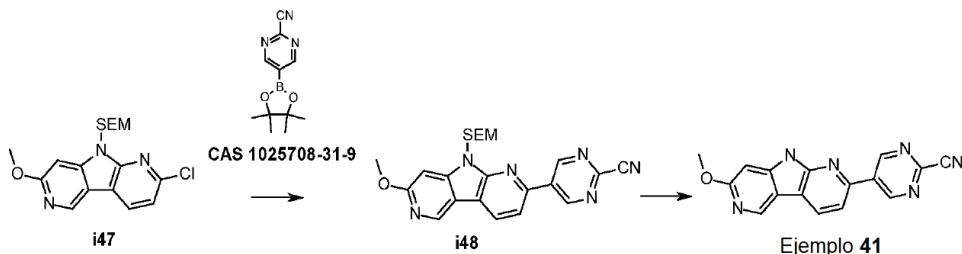
6-(7-Metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilnicotinamida (**i49**):

Una solución agitada de N-metil-6-(trimetilestani)nicotinamida (**i48**) (0,346 g, 1,16 mmoles) y 2-cloro-7-metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i47**) (0,16 g, 0,44 mmoles) en DME (15 mL) se desgasificó con argón durante 10 min y la reacción se calentó a 110°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice (malla 230:400) usando metanol al 3% en DCM para producir 6-(7-metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilnicotinamida (**i49**) (0,2 g, rendimiento 54%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,19 (s, 9H), 0,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,75-8,59 (m, 3H), 9,06 (s, 1H), 9,11 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 464,00

6-(7-Metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilnicotinamida (Ejemplo 40):

A una solución agitada de 6-(7-metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilnicotinamida (**i49**) (0,1 g, 0,215 mmoles) en DCM (4 mL), se añadió TFA (2 mL) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (4 mL) e hidróxido de amonio (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, se filtró la mezcla. El sólido se lavó con acetonitrilo (4 mL) y pentano (10 mL) y se secó al vacío para producir 6-(7-metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilnicotinamida (0,023 g, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,84 (brs, 3H), 3,94 (brs, 3H), 6,74 (s, 1H), 8,32-8,35 (m, 5H), 9,02 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 12,11 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 334,00

Ejemplo 41. 5-(7-Metoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo:



5-(7-Metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo (**i48**):

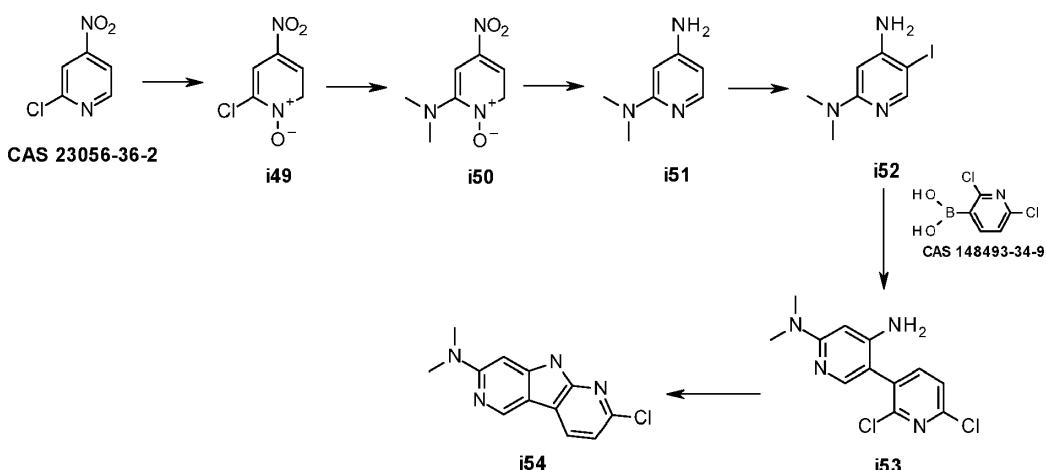
A una solución agitada de 2-cloro-7-metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i47**) (0,17 g, 0,468 mmoles) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo (0,162 g, 0,702 mmoles) en dioxano (15 mL) se añadió KF (0,135 g, 2,341 mmoles) y la reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se

añadieron Pd₂(dba)₃ (0,043 g, 0,046 mmoles) y X-phos (0,067 g, 0,14 mmoles) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante otros 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230:400) usando metanol al 0,5% en DCM para producir 5-(7-metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo (**i48**) (0,09 g, rendimiento del 44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,18 (s, 9H), 0,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,80 (s, 2H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 433,05

5-*M*etoxi-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo (Ejemplo 41):

10 La desprotección por SEM de 5-(7-metoxi-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo (**i48**) (0,06 g, 0,138 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 5-(7-metoxi-9*H*-pirrolo [2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo (0,03 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,70 (s, 2H), 12,30 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 303,00

15 Compuestos de fórmula I-A-3



2-Chloro-4-nitropiperidina 1-óxido (**i49**):

20 A una solución agitada de 2-cloro-4-nitropiperidina (5 g, 31,54 mmoles) y urea.H₂O₂ (6,23 g, 66,20 mmoles) en DCM (75 mL) se añadió lentamente TFAA (13,24 g, 63 mmoles) a 0°C y la reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura que la temperatura ambiente durante 4 h. Se burbujeó gas amónico en la reacción. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente para producir 2-cloro-4-nitropiperidina 1-óxido (**i49**) (4,6 g, rendimiento 84%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,19 (dd, *J* = 7,2, 3,2 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H).

25 2-(Dimetilamino)-4-nitropiperidina 1-óxido (**i50**):

A una solución agitada de 2-cloro-4-nitropiperidina 1-óxido (**i49**) (2,1 g, 12 mmoles) en THF:etanol 1:1 (50 mL) se añadió gota a gota una solución de dimetilamina 2 M en THF (1,24 g, 27,6 mmoles) y la reacción se calentó a 90°C durante 5 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir 2-(dimetilamino)-4-nitropiperidina 1-óxido (**i50**) (2,0 g, 91%). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 3,11 (s, 6H), 7,64 (m, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 184

N²,N²-Dimetilpiridina-2,4-diamina (**i51**):

30 A una solución agitada de 2-(dimetilamino)-4-nitropiperidina 1-óxido (**i50**) (2 g, 10,92 mmoles) en metanol (100 mL), se añadió níquel Raney (2 g) y la reacción se calentó a 50°C bajo presión de hidrógeno durante 22 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando amoníaco metánlico al 6% en diclorometano como eluyente para producir N²,N²-dimetilpiridina-2,4-diamina (**i51**) (1,1 g, rendimiento 74%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,89 (s, 6H), 5,57 (s, 2H), 5,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 138,05

5-Yodo-N²,N²-dimetilpiridina-2,4-diamina (i52):

A una solución de N²,N²-dimetilpiridina-2,4-diamina (**i51**) (0,5 g, 3,6 mmoles) en ácido acético (20 mL) se añadió acetato de sodio (0,89 g, 10,8 mmoles) y la reacción se enfrió a 15°C. Se añadió gota a gota una solución de ICl (0,63 g, 3,9 mmoles) en ácido acético y la reacción se agitó a 15°C durante 20 min. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando amoníaco metanólico al 5% en diclorometano como eluyente para producir 5-yodo-N²,N²-dimetilpiridina-2,4-diamina (**i52**) (0,46 g, rendimiento 48%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,89 (s, 6H), 5,68 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), δ 7,93 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 263,80

2',6'-Dicloro-N⁶,N⁶-dimetil-[3,3'-bipiridina]-4,6-diamina (i53):

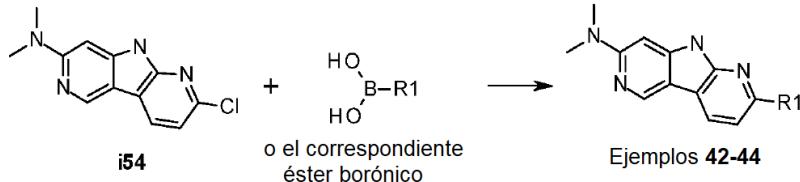
10 A una solución agitada de 5-yodo-N²,N²-dimetilpiridina-2,4-diamina (**i52**) (0,45 g, 1,7 mmoles) en dioxano (6 mL) se añadieron (2,6-dicloropiridin-3-il)borónico (0,392 g, 2,0 mmoles) y una solución en agua de K₃PO₄ (1,08 g, 5,1 mmoles) (4,0 mL) y la reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,179 g, 0,25 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando amoníaco metanólico al 10% en diclorometano como eluyente para producir 2',6'-dicloro-N⁶,N⁶-dimetil-[3,3'-bipiridina]-4,6-diamina (**i53**) (0,285 g, rendimiento 59%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,96 (s, 6H), 5,57 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 285

15

2-Cloro-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina (i54):

20 La ciclación de 2',6'-dicloro-N⁶,N⁶-dimetil-[3,3'-bipiridina]-4,6-diamina (**i53**) (0,25 g, 0,88 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento B para producir 2-cloro-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina (**i54**) (0,18 g, rendimiento 83%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,11 (s, 6H), 6,42 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 11,85 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 246,90

Esquema de reacción genérico para los ejemplos 42-44:



25

Ejemplo 42. 2-(6-Fluoropiridin-3-ilo)-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina (**i54**) (0,06 g, 0,24 mmoles) con ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,051 g, 0,36 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(6-fluoropiridin-3-il)-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina (0,03 g, rendimiento 30%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,11 (s, 6H), 6,40 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,70-8,64 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 11,80 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 308,00

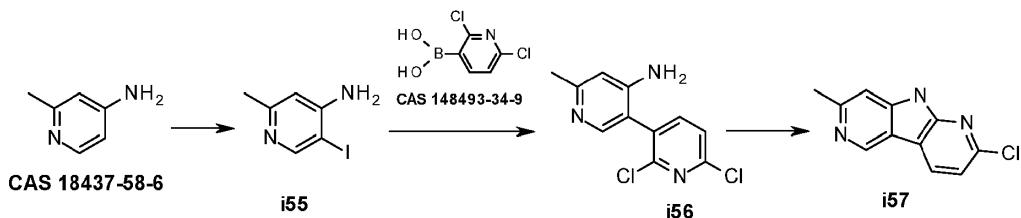
Ejemplo 43. 5-(7-(Dimetilamino)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-ilo)-N-metilpicolinamida:

30 A una suspensión agitada de 2-cloro-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina (**i54**) (0,06 g, 0,24 mmoles), N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,082 g, 0,312 mmoles) en dioxano:agua 5:2 (7 mL), se añadió K₃PO₄ (0,155 g, 0,73 mmoles) y se purgó con argón durante 15 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,022 g, 0,024 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400) usando metanol al 5% en diclorometano para producir 5-(7-(dimetilamino)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-ilo)-N-metilpicolinamida (0,035 g, 42%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,12 (s, 6H), 6,43 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2, 1H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 347,30

Ejemplo 44. N,N-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina:

40 Se hizo reaccionar 2-cloro-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina (**i54**) (0,05 g, 0,20 mmoles) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,068 g, 0,30 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir N,N-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina (0,035 g, 59%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,09 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 11,56 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 293,20

Compuestos de fórmula I-A-4

5-Yodo-2-metilpiridin-4-amino (**i55**):

A una solución de 2-metilpiridin-4-amina (5 g, 46 mmoles) en agua (25 mL) se añadió Na_2CO_3 (3,4 g, 32 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflamo. Se añadieron KI (9,8 g, 59 mmoles) y I_2 (9,3 g, 36 mmoles en 50 mL de agua) y se mantuvo el reflamo durante 7 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio y el compuesto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando acetato de etilo al 25% en hexano como eluyente para proporcionar el producto deseado 5-yodo-2-metilpiridin-4-amino (**i55**) (0,85 g, rendimiento 8%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,20 (s, 3H), 6,00 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 235

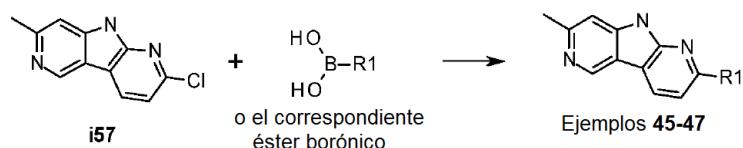
2',6'-Dicloro-6-metil-[3,3'-bipyridin]-4-amina (**i56**):

Se hizo reaccionar 5-yodo-2-metilpiridin-4-amino (**i55**) (0,5 g, 2,1 mmoles) con ácido (2,6-dicloropirimidin-3-il)borónico (0,530 g, 2,77 mmoles) de acuerdo con el procedimiento A para producir 2',6'-dicloro-6-metil-[3,3'-bipyridin]-4-amina (**i56**) (0,22 g, rendimiento 41%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,49 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 7,63 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 2H), 7,86-7,74 (m, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 255

2-Chloro-7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i57**):

La ciclación de 2',6'-dicloro-6-metil-[3,3'-bipyridin]-4-amina (**i56**) (0,21 g, 0,82 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento B para producir 2-chloro-7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i57**) (0,11 g, rendimiento 61%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,57 (s, 3H), 7,28-7,39 (m, 2H), 8,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 12,15 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 217,9

Esquema de reacción genérico para los ejemplos 45-47:



Ejemplo 45. 2-(6-Fluoropirimidin-3-il)-7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-chloro-7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i57**) (0,08 g, 0,37 mmoles), con ácido (6-fluoropirimidin-3-il)borónico (0,078 g, 0,56 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(6-fluoropirimidin-3-il)-7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,034 g, rendimiento: 33%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,60 (s, 3H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,67-8,73 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,26 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 279

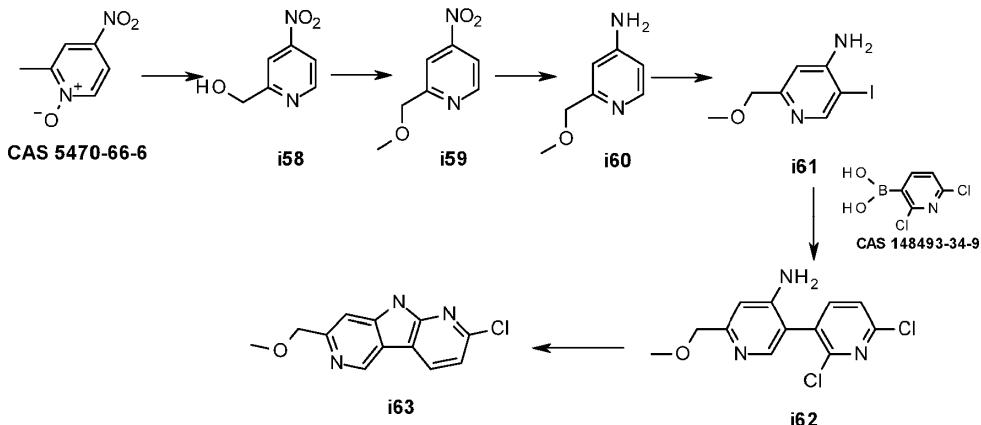
Ejemplo 46. N-Metil-5-(7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida:

Se hizo reaccionar 2-chloro-7-metil-9H-pirrolo [2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i57**) (0,15 g, 0,69 mmoles) con *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,27 g, 1,0 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir *N*-metil-5-(7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)picolinamida (0,06 g, rendimiento 28%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,76-8,67 (m, 2H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 12,34 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 318,00

Ejemplo 47. 3-Metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[3,2-c:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-chloro-7-metil-9H-pirrolo [2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i57**) (0,1 g, 0,46 mmoles) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,115 g, 0,55 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 3-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[3,2-c:4,5-c']dipiridina (0,088 g, rendimiento 73%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,58 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 12,02 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 264,00

Compuestos de fórmula I-A-5

(4-Nitropiridin-2-il)metanol (**i58**):

A una solución agitada de 2-metil-4-nitropiridina 1-óxido (5 g, 32,46 mmoles) en DCM (50 mL) se añadió gota a gota una solución de TFAA (20,44 g, 97,40 mmoles) en DCM y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (100 mL) y una solución saturada de K_2CO_3 (50 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir (4-nitropiridin-2-il)metanol (**i58**) (4,5 g, rendimiento 97%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,70 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

2-(Metoximetil)-4-nitropiridina (**i59**):

A una solución de (4-nitropiridin-2-il) metanol (**i58**) (2,3 g, 14,93 mmoles) en THF (40 mL) se añadió NaH (0,89 g, 22,40 mmoles) a 0°C y se agitó durante 5 min. Se añadió Mel (3,18 g, 22,4 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60:120) usando acetato de etilo al 10% en n-hexano como eluyente para producir 2-(metoximetil)-4-nitropiridina (**i59**) (0,775 g, rendimiento 31%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,44 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 8,08-8,00 (m, 2H), 8,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 169,00

2-(Metoximetil)piridin-4-amina (**i60**):

A una solución de 2-(metoximetil)-4-nitropiridina (**i59**) (1,5 g, 8,92 mmoles) en etanol (150 mL) se añadió Pd/C (0,7 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 689,5 kPa (100 psi) en un autoclave durante 3 h. El progreso de la reacción se comprobó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 2-(metoximetil)piridin-4-amina. (**i60**) (1,1 g, rendimiento 89%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,43 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,34 (dd, J = 5,5, 2,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 139,00

5-Yodo-2-(metoximetil)piridin-4-amina (**i61**):

A una solución de 2-(metoximetil)piridin-4-amina (**i60**) (1 g, 7,246 mmoles) en agua (40 mL) se añadió Na_2CO_3 (0,599 g, 5,72 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C. A continuación, se añadieron KI (1,53 g, 9,275 mmoles) y yodo (1,45 g, 5,72 mmoles) a la misma temperatura. La reacción se agitó a 100°C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50% en n-hexanos como eluyente para producir 5-yodo-2-(metoximetil)piridin-4-amina (**i61**) (0,75 g, rendimiento 39%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,34 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 8,28 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 265,00

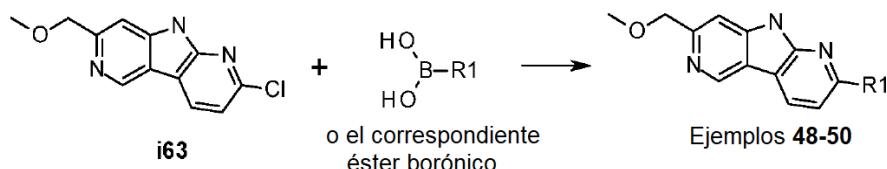
2',6'-Dicloro-6-(metoximetil)-[3,3'-bipiridin]-4-amina (**i62**):

Se hizo reaccionar 5-yodo-2-(metoximetil)piridin-4-amina (**i61**) (0,75 g, 2,84 mmoles) con ácido (2,6-dicloropiridin-3-il)borónico (0,762 g, 3,97 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2',6'-dicloro-6-(metoximetil)-[3,3'-bipiridin]-4-amina (**i62**) (0,6 g, rendimiento 75%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,40 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,68-7,52 (m, 2H), 7,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^+$: 284,00

2-Cloro-7-(metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i63**):

La ciclación de 2',6'-dicloro-6-(metoximetil)-[3,3'-bipiridin]-4-amina (**i62**) (1,2 g, 4,24 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento B para producir 2-cloro-7-(metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i63**) (0,55 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,42 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 284,00

- 5 Esquema de reacción genérico para los ejemplos 49-51:

Ejemplo 48. 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-7-(metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-7-(metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i63**) (0,08 g, 0,323 mmoles) con ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,068 g, 0,485 mmoles) de acuerdo con el procedimiento D para producir 2-(6-fluoropiridin-3-il)-7-(metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,046 g, 23%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,44 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 9,03 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 12,38 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 309,10

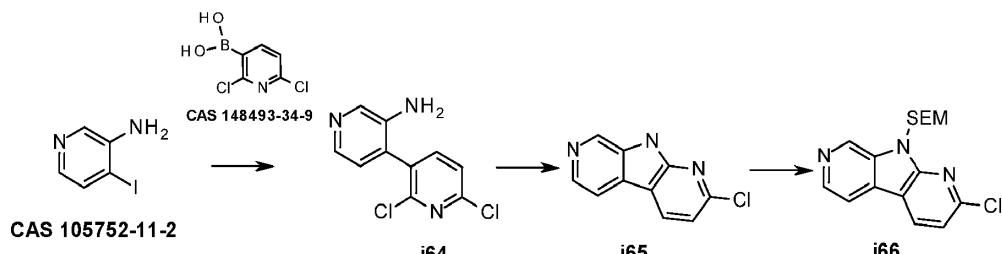
Ejemplo 49. 5-(7-(Metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-ilo)-*N*-metilpicolinamida:

Se hizo reaccionar 2-cloro-7-(metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i63**) (0,08 g, 0,323 mmoles) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,127 g, 0,485 mmoles) de acuerdo con procedimiento C para producir 5-(7-(metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-ilo)-*N*-metilpicolinamida (0,027 g, 24%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,68-8,81 (m, 2H), 8,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 12,44 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 348,00

Ejemplo 50. 7-(Metoximetil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-7-(metoximetil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i63**) (0,06 g, 0,249 mmoles) con metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,075 g, 0,364 mmoles) de acuerdo con el procedimiento A para producir 7-(metoximetil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,019 g, 27%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,42 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,15 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 294,00

Compuestos de Fórmula I-B:

2,6-Dicloro-[3,4'-bipiridin]-3'-amina (**i64**):

A una solución agitada de 4-yodopiridin-3-amina (2 g, 9,0 mmoles) en 1,4-dioxano (84 mL), se añadieron ácido (2,6-dicloropiridin-3-il)borónico (2,4 g, 12,5 mmoles) y una solución en agua (28 mL) de K₃PO₄ (5,6 g, 26,0 mmoles) y la reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,7 g, 0,99 mmoles) y la reacción se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la reacción se diluyó con agua y se filtró. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para producir 2,6-dicloro-[3,4'-bipiridin]-3'-amina (**i64**) (1,08 g, rendimiento 51%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,26 (s, 2H), 6,93 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,51-7,68 (m, 1H), 7,79-7,89 (m, 2H), 8,08 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 240,00

2-Cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c]dipiridina (**i65**):

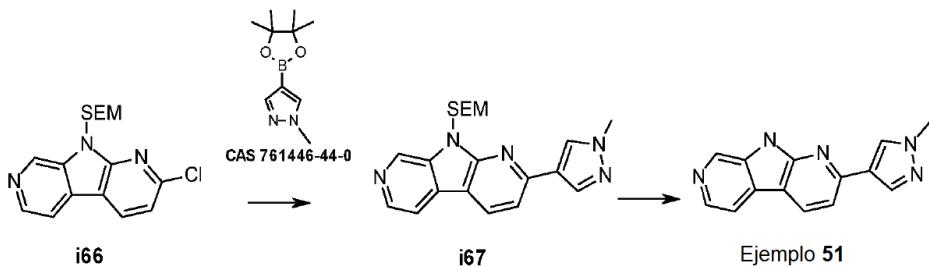
La ciclación de 2,6-dicloro-[3,4'-bipiridin]-3'-amina (**i64**) (1 g, 4,1 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento B para producir 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c]dipiridina (**i65**) (0,749 g, rendimiento 89%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-

d₆) δ 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 204,00

2-Cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (i66**):**

La protección con SEM de 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i65**) (0,74 g, 3,6 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento E para producir 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i66**) (0,31 g, rendimiento 26%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,15 (s, 9H), 0,77-0,89 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 334,00

Ejemplo 51. 2-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo [2,3-b:5,4-c']dipiridina:



10

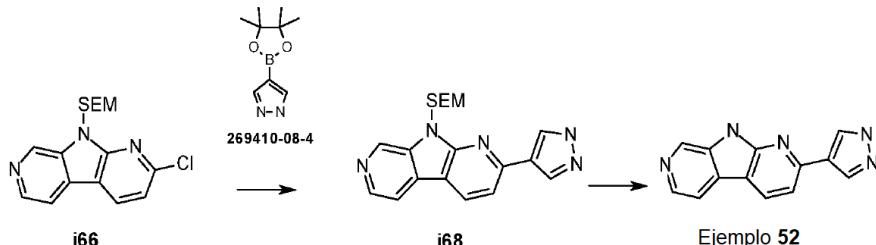
2-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (i67**):**

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i66**) (0,2 g, 0,59 mmoles) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,160 g, 0,77 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo [2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i67**) (0,105 g, rendimiento 47%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,19 (s, 9H), 0,90 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,09-8,19 (m, 2H), 8,40-8,50 (m, 2H), 8,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 380,00

2-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-ilo)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (Ejemplo 51):

La desprotección por SEM de 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i67**) (0,1 g, 0,26 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (0,03 g, rendimiento 47%).¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 3,98 (s, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 250,05

Ejemplo 52. 2-(1*H*-Pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina:



25

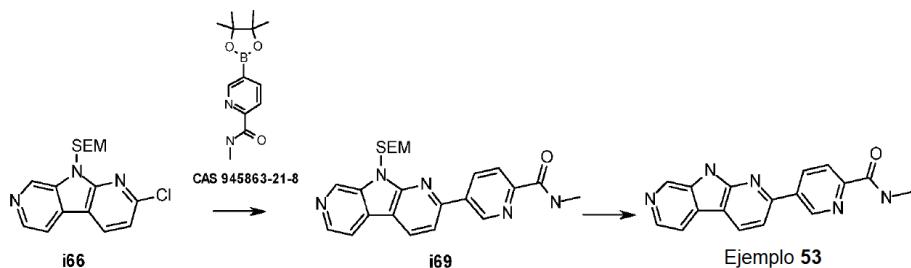
2-(1*H*-Pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (i68**):**

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i66**) (0,2 g, 0,59 mmoles) con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,152 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento G para dar 2-(1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i68**) (0,1 g, rendimiento 47%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,19 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,69-7,76 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,44-8,52 (m, 2H), 8,64 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 13,17 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 366,00

2-(1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo [2,3-b:5,4-c']dipiridina (Ejemplo 52):

La desprotección por SEM de 2-(1*H*-pirazol-4-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i68**) (0,1g, 0,27 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (0,03 g, rendimiento 48%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62-7,70 (m, 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,31-8,50 (m, 2H), 8,56-8,64 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 13,14 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 236,05

Ejemplo 53. *N*-Metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida:



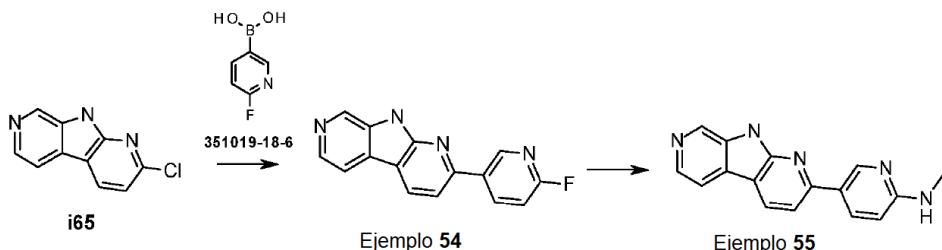
N-Metil-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (**i69**):

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridina (**i66**) (0,2 g, 0,59 mmoles) con *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,204 g, 0,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento G para producir *N*-metil-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (**i69**) (0,13 g, rendimiento 50%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,22 (s, 9H), 0,93 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 3,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,09 (s, 2H), 8,13-8,29 (m, 3H), 8,55 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 8,79-8,92 (m, 3H), 9,17 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,50 (brs, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 434,00

10 *N*-Metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (Ejemplo 53):

La desprotección por SEM de *N*-metil-5-(9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (**i69**) (0,12 g, 0,27 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para proporcionar *N*-metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridin-2-il)picolinamida (0,048 g, rendimiento 59%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 8,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,75 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,85-8-87 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 12,35 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 305,10

Esquema de reacción para los ejemplos 54-55:



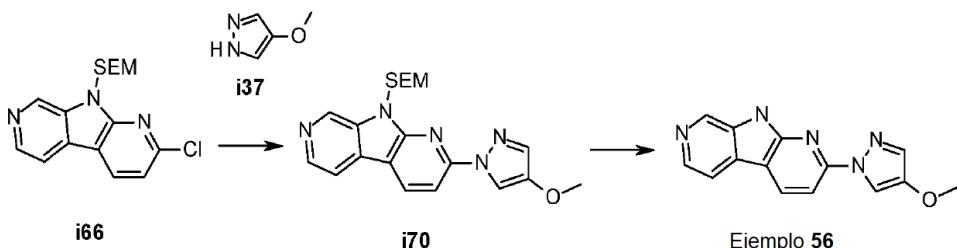
Ejemplo 54. 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridina (**i65**) (0,4 g, 1,9 mmoles) con ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,33 g, 2,3 mmoles) de acuerdo con el procedimiento A para producir 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridina (0,105 g, rendimiento 20%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (dd, *J* = 8,75, 2,92 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,39 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,39 Hz, 1H), 8,71-8,84 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,24 Hz, 1H), 12,31 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 265,1

Ejemplo 55. *N*-Metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridin-2-il)piridin-2-amina:

Se añadió 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridina (ejemplo **54**) (0,05 g, 0,18 mmoles) a una solución de metilamina (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua, pentano y acetonitrilo, se secó para producir *N*-metil-5-(9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridin-2-il)piridin-2-amina (0,025 g, rendimiento 48%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,82 (s, 3H), 7,36 (dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,42 (m, 2H), 12,40 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 275,9

Ejemplo 56. 2-(4-Metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina



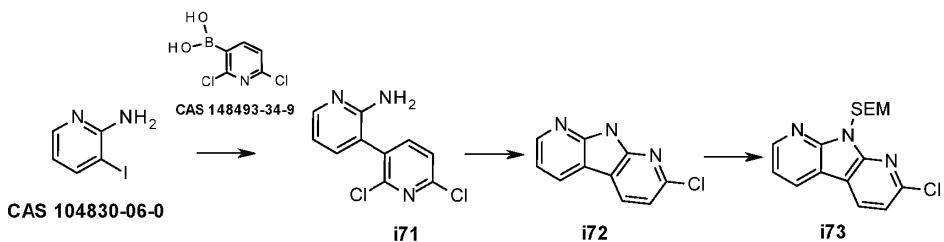
2-(4-Metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridina (**i70**):

Se hizo reaccionar 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i66**) (0,25 g, 0,75 mmoles) con 4-metoxi-1*H*-pirazol (**i37**) (0,088 g, 0,9 mmoles) de acuerdo con el procedimiento J para producir 2-(4-metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (**i70**) (0,11 g, rendimiento 37%).¹*H* RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,19 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,46-8,56 (m, 2H), 8,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 396,00

10 2-(4-Metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*]dipiridina (Ejemplo 56):

La desprotección por SEM de 2-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c]dipiridina (**i70**) (0,1 g, 0,25 mmoles) se realizó de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c]dipiridina (0,04 g, rendimiento 59%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,84 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 12,22 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 266,00

Compuestos de Fórmula 1-C:



2',6'-Dicloro-[3,3'-bipiridin]-2-amina (**i71**):

Se hizo reaccionar 3-yodopiridin-2-amina (0,5 g, 2,27 mmoles) con ácido (2,6-dicloropiridin-3-il)borónico (0,607 g, 3,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento A para producir 2',6'-dicloro-[3,3'-bipiridin]-2-amina (**i71**) (0,227 g, rendimiento 22%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,77 (brs, 2H), 6,62 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,43-7,67 (m, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1) $^{+}$: 240

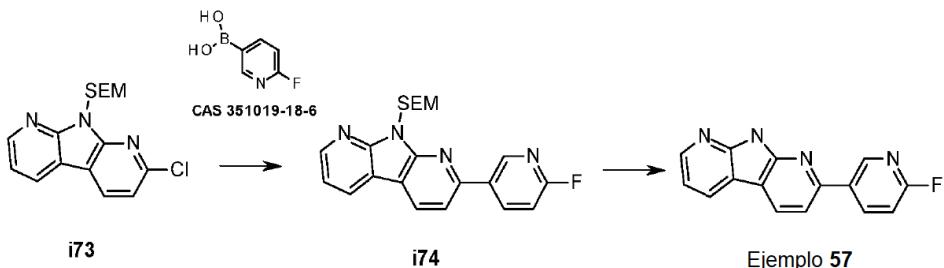
2-Cloro-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i72**):

La ciclación de 2',6'-dcloro-[3,3'-bipiridin]-2-amina (**i71**) se realizó de acuerdo con el procedimiento B para producir 2-cloro-9-H-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i72**) (00,5 g, rendimiento 65%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32-7,36 (m, 2H), 8,51 (m, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 12,61 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 204

2-Cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i73**):

La protección con SEM de 2-cloro-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i72**) se realizó de acuerdo con el procedimiento E para producir 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i73**) (0,163 mg, rendimiento 43%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,15 (s, 9H), 0,80-0,92 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,38-7,51 (m, 2H), 8,55-8,72 (m, 3H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 334

Ejemplo 57. 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina:



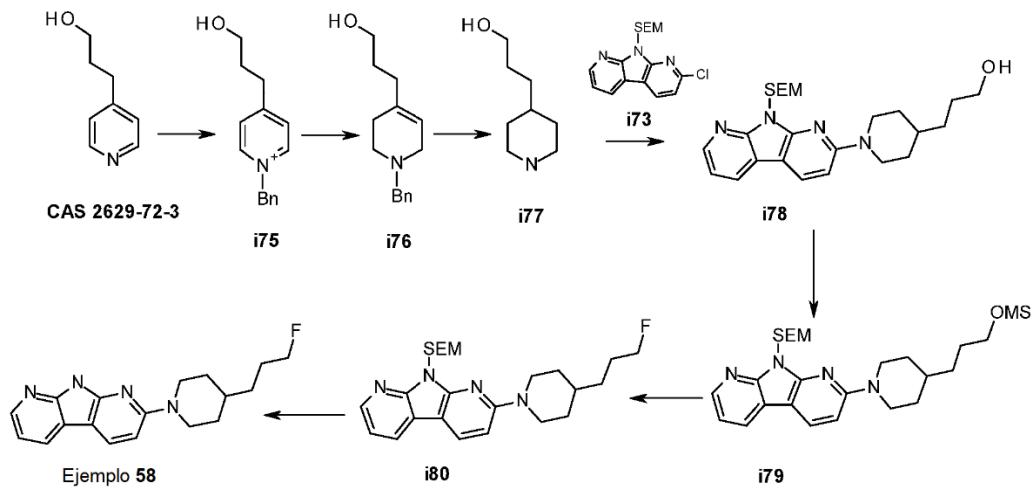
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i74**):

Una suspensión agitada de 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i73**) (0,06 g, 0,18 mmoles), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,037 g, 0,27 mmoles), KF (0,041 g, 0,72 mmoles) y X-phos (0,017 g, 0,036 mmoles) en butanol (2 mL) se purgó con argón durante 15 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,016 g, 0,018 mmoles) y la reacción se purgó con argón durante 10 min más. La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando acetato de etilo al 20% en n-hexanos como eluyente para producir 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i74**) (0,082 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,19 (d, *J* = 1,0 Hz, 9H), 0,83-0,92 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,53-8,69 (m, 2H), 8,71-8,87 (m, 2H), 9,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 395

2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (Ejemplo 57):

La desprotección por SEM de 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i74**) (0,04 g, 0,12 mmoles) de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (0,026 g, 88%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29-7,37 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 5,8, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,65-8,78 (m, 2H), 9,03 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 12,50 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 265

Ejemplo 58. 2-(4-(3-Fluoropropil)piperidin-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina:



Bromuro de 1-bencil-4-(3-hidroxipropil)piridin-1-io (**i75**):

A una solución agitada de 3-(piridin-4-il)propan-1-ol (2 g, 14,59 mmoles) en acetona (20 mL) se añadió bromuro de bencilo (1,9 mL, 16 mmoles) y la reacción se calentó a 65°C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir bromuro de 1-bencil-4-(3-hidroxipropil)piridin-1-io (**i75**) (5,1 g, en bruto) que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicionales.

3-(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)propan-1-ol (**i76**):

A una solución agitada de bromuro de 1-bencil-4-(3-hidroxipropil)piridin-1-io (**i75**) (5,1 g, 22,36 mmoles) en metanol (29 mL) y agua (7,2 mL) se añadió NaBH₄ (1,69 g, 44,72 mmoles) a 0°C y la reacción se calentó a 90°C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente a

presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró a presión reducida para producir 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)propan-1-ol (**i76**) (3,1 g) que se usó como tal para la siguiente etapa sin más purificación y análisis.

5 3-(Piperidin-4-il)propan-1-ol (**i77**):

A una solución agitada de 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)propan-1-ol (**i76**) (3,1 g, 13,41 mmoles) en etanol (40 mL) se añadió Pd(OH)₂ (0,236 g) y la reacción se calentó a presión de hidrógeno a 50°C durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para producir 3-(piperidin-4-il)propan-1-ol (**i77**) (2,075 g, en bruto).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87-1,46 (m, 8H), 1,55 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 2H), 3,22 (s, 1H), 3,31-3,40 (m, 2H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: no registrado

10 3-(1-(9-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol (**i78**):

15 A una solución agitada de 3-(piperidin-4-il)propan-1-ol (**i77**) (0,163 g, 1,13 mmoles) y 2-cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i73**) (0,186 g, 0,56 mmoles) en DMF (4 mL) se añadió K₂CO₃ (0,235 g, 1,68 mmoles) y la reacción se calentó a 130°C durante 64 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua fría, se secó sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para producir 3-(1-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol (**i78**) (0,155 g, rendimiento 84%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,13 (s, 9H), 0,84 (m, 2H), 1,19 (m, 3H), 1,40-1,55 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 8,19-8,32 (m, 3H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 441,00

20 Metanosulfonato de 3-(1-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridin-2-il)piperidin-4-il)propilo (**i79**):

25 A una solución agitada de 3-(1-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridin-4-il)propan-1-ol (**i78**) (0,31 g, 0,7 mmoles) en DCM (8 mL) se añadió TEA (0,187 mL, 1,4 mmoles) a 0°C seguida de cloruro de mesilo (0,06 mL, 0,77 mmoles) a la misma temperatura. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La TLC mostró algo de material de partida intacto, por lo que se añadió cloruro de mesilo adicional (0,027 mL, 0,35 mmoles) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró a presión reducida para producir metanosulfonato de 3-(1-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridin-2-il)piperidin-4-il)propilo (**i79**) (0,408 g, en bruto).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,13 (s, 9H), 0,80-0,89 (m, 2H), 1,11-1,37 (m, 5H), 1,66-1,82 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 8,20-8,33 (m, 3H).

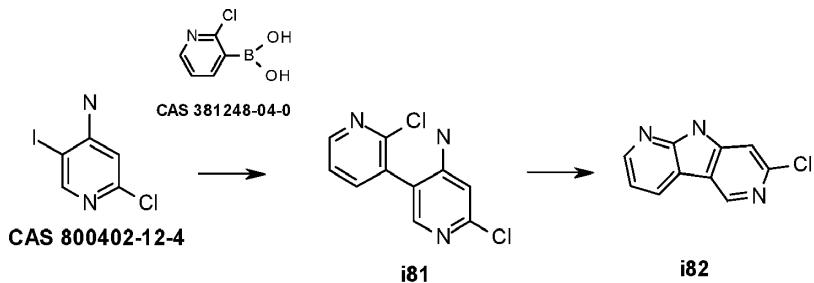
35 2-(4-(3-Fluoropropil)piperidin-1-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i80**):

40 A una solución agitada de metanosulfonato de 3-(1-(9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridin-2-il)piperidin-4-il)propilo (**i79**) (0,2 g, 0,38 mmoles) en t-butanol (5 mL), se añadió fluoruro de cesio (0,175 g, 1,1 mmoles) y se calentó a 80°C durante 36 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhídro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 10% en n-hexano como eluyente para producir 2-(4-(3-fluoropropil)piperidin-1-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i80**) (0,088 g, rendimiento 52%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,13 (s, 9H), 0,84 (m, 2H), 1,09-1,36 (m, 5H), 1,60-1,82 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 3,61-3,70 (m, 2H), 4,46-4,54 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 8,19-8,32 (m, 3H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 443,20

45 2-(4-(3-Fluoropropil) piperidin-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (Ejemplo 58):

50 La desprotección por SEM de 2-(4-(3-fluoropropil) piperidin-1-il)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (**i80**) (0,17 g, 0,39 mmoles) de acuerdo con el procedimiento F para producir 2-(4-(3-fluoropropil)piperidin-1-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*b*']dipiridina (0,088 g, rendimiento 73%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07-1,36 (m, 4H), 1,48-1,82 (m, 5H), 2,87 (m, 2H), 4,34-4,54 (m, 4H), 6,74 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 8,14-8,25 (m, 3H), 11,74 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 313,25

Compuestos de Fórmula I-D:



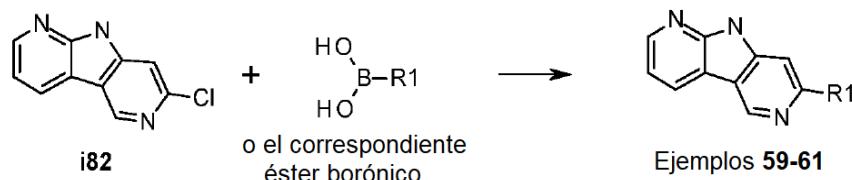
2',6-Dicloro-[3,3'-bipiridin]-4-amino (i81):

Se hizo reaccionar 2-cloro-5-yodopiridin-4-amino (1 g, 3,9 mmoles) con ácido (2-cloropiridin-3-il)borónico (0,804 g, 5,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento A para producir 2',6-dicloro-[3,3'-bipiridin]-4-amino (**i81**) (0,76, rendimiento 81%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,24 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 240,00

7-Cloro-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (i82):

La ciclación de 2',6-dicloro-[3,3'-bipiridin]-4-amino (**i81**) se realizó de acuerdo con el procedimiento B para producir 7-cloro-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i82**) (1,4 g, rendimiento 75%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,47-7,69 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,64 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,43 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 204,00

Esquema de reacción genérico para los ejemplos 59-61:



15 Ejemplo 59. 7-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 7-cloro-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i82**) (0,15 g, 0,738 mmoles) con ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,115 g, 1,108 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir 7-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,048 g, rendimiento 25%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28-7,39 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,63-8,78 (m, 2H), 9,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 12,46 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 265

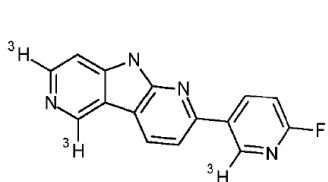
Ejemplo 60. N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-il)picolinamida:

Se hizo reaccionar 7-cloro-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i82**) (1 g, 3,9 mmoles) con ácido (2-cloropiridin-3-il)borónico (0,804 g, 5,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento C para producir N-metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-il)picolinamida (0,76 g, rendimiento 81%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,24 (brs, 2H) 6,66 (s, 1H) 7,48-7,66 (m, 4H) 7,69 (s, 1H) 7,76-7,85 (m, 1H) 8,43-8,53 (m, 1H) (3Hs fusionados en el pico de disolvente). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 240,00

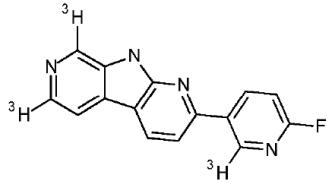
Ejemplo 61. 7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 7-cloro-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (**i82**) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,229 g, 1,108 mmoles) de acuerdo con el procedimiento D para producir 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (0,082 g, rendimiento 45%).¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (s, 3H) 7,28 (dd, J = 7,63, 4,86 Hz, 1H) 7,62 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,35 (s, 1H) 8,44 (dd, J = 5,09, 1,39 Hz, 1H) 8,55 (d, J = 7,40 Hz, 1H) 9,28 (s, 1H) 12,19 (s, 1H). EM (ESI) m/e (M + 1)⁺: 250,00

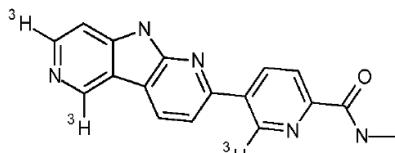
Preparación de los Ejemplos 62-65 radiomarcados con [³H]:



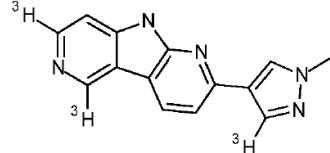
Ejemplo 62



Ejemplo 64



Ejemplo 64



Ejemplo 65

Ejemplo 62. 2-[6-fluoro(2-³H)piridin-3-il](5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

5 La 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina obtenida de acuerdo con el procedimiento C se hizo reaccionar con gas tritio de acuerdo con el procedimiento K para producir 2-[6-fluoro(2-³H)piridin-3-il](5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (RCP > 98%; SA: 30,3 Ci/mmol).

Ejemplo 63. 2-[6-Fluoro(2-³H)piridin-3-il](6,8-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina:

10 Se hizo reaccionar 2-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (ejemplo 54) con gas tritio de acuerdo con el procedimiento K para producir 2-[6-fluoro(2-³H)piridin-3-il](6,8-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (RCP > 98%; SA: 25,0 Ci/mmol).

Ejemplo 64. N-Metil-5-[(5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il](6-³H)piridina-2-carboxamida:

15 Se hizo reaccionar N-metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida (ejemplo 11) con gas tritio de acuerdo con el procedimiento K para producir N-metil-5-[(5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il](6-³H)piridina-2-carboxamida (RCP > 98%; SA: 20,2 Ci/mmol).

Ejemplo 65. 2-[1-Metil(3-³H)-1H-pirazol-4-il](5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina:

Se hizo reaccionar 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (ejemplo 4) con gas tritio de acuerdo con el procedimiento K para producir 2-[1-metil(3-³H)-1H-pirazol-4-il](5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (RCP > 98%; SA: 17,8 Ci/mmol).

20 Resultados biológicos de los compuestos, materiales y métodos

Preparación de fibrillas recombinantes de Tau K18/K19

Se clonaron K18 de Tau etiquetado con His (4 repeticiones de MTBR) y K19 de Tau etiquetado con His (3 repeticiones de MTBR) en un vector de expresión pET. Los vectores de expresión se transformaron en la cepa BL21 (DE3) de E. coli, se cultivaron e indujeron con IPTG. Las células recolectadas se lisaron usando lisis mecánica antes de la purificación con superflujo de Ni-NTA (Qiagen, Venlo, Holanda).

Se separó K18 de Tau etiquetado con His mediante escisión con proteasa TEV. Se utilizó Ni-NTA para eliminar la etiqueta escindida y TEV. El tampón K18 y K19 de Tau etiquetados con His se cambió por PBS, pH 7,4, se congeló instantáneamente y se almacenó a -80°C.

30 Se descongelaron y mezclaron K18 y K19-His de Tau (ambos a ~ 300 µM). La mezcla se filtró a través de una membrana de 0,22 µm. La muestra se agitó en un termomezclador (Eppendorf, Rotselaer, Bélgica) a 750 rpm, 37°C durante 96 horas. La mezcla de fibrillas se recuperó, se dividió en alícuotas y se almacenó a 4°C o -80°C.

Ensayos de unión *in vitro* de radioligando en proteína Tau recombinante y nativa

35 Los métodos de unión de los compuestos [³H] a la proteína Tau se adaptaron de Nobuyuki et al. (2013). Las muestras biológicas descritas anteriormente (0,2-50 µg de proteínas por ensayo) se incubaron durante 60 min a 25°C con compuesto [³H] en 0,2 mL de PBS que contenía 0,1% de albúmina de suero bovino (Sigma-Aldrich, Diegem, Bélgica). Al final del período de incubación, el radioligando unido a la proteína se recuperó mediante filtración a presión reducida a través de filtros de fibra de vidrio GF/F (GE Healthcare, Diegem, Bélgica) empapados previamente en polietilenimina al 0,1% (Sigma-Aldrich, Diegem, Bélgica). Los filtros se lavaron con al menos 4 veces el volumen de ensayo de PBS

enfriado con hielo (pH 7,4). La etapa de filtración completa no excedió los 10 segundos. Los filtros se secaron y la radiactividad se determinó mediante centelleo en fase líquida. Se llevaron a cabo ensayos de unión de saturación usando concentraciones crecientes de [³H]compuesto (0,5 a 100 nM). Los experimentos de unión por competición se llevaron a cabo a concentración constante de [³H]compuestos (15 nM) y concentraciones crecientes de compuestos competidores no marcados (10 puntos de datos de concentración de 10 µM a 0,1 nM). Los pIC₅₀ se corrigieron a pKi según Cheng y Prusoff (1973). En todos los experimentos, el NSB se definió como la unión residual de [³H]compuesto observada en presencia de T807 10 µM.

5 Perfil de selectividad

10 Se evaluó la selectividad del compuesto para la proteína Tau en comparación con un amplio panel de receptores, enzimas y canales iónicos. Se realizó un perfil de selectividad de compuestos 10 µM frente a un panel de 81 dianas ($n = 1$ con datos por duplicado). La afinidad de los compuestos por la enzima MAO-A de rata se evaluó en la corteza cerebral de rata mediante un experimento de competición para [³H]Ro 41-1049 10 nM y concentraciones crecientes de compuestos de ensayo. La afinidad de los compuestos por la enzima MAO-A humana (1 µg/ensayo, Sigma-Aldrich, Diegem, Bélgica) se evaluó mediante un experimento de unión por saturación realizado como se describió anteriormente con [³H]compuestos.

15 Análisis de datos vinculantes

El análisis de los datos de unión se realizó mediante ajuste de curvas computarizado (software Graphpad Prism®, versión 4.0, San Diego, CA) según las ecuaciones que describen la unión de saturación específica en uno o dos sitios y el modelo de unión competitiva.

20 Medición de la fracción libre de cerebro de rata (Fu)

La fracción libre cerebro se llevó a cabo por duplicado a una concentración única de 1 µM después de 4 h de diálisis de equilibrio.

Se preparó homogeneizado de cerebro de rata macho Sprague-Dawley (Harlan, Bresso, Italia) en PBS, pH 7,4 al 25% p/v usando un homogeneizador de tejidos Precellys 24-dual (BERTIN Technologies, Montigny-le-Bretonneux, Francia).

25 Se incubaron 200 µL de homogeneizado de cerebro con 1 µM de compuesto de ensayo o compuesto de referencia (propranolol, Sigma, St Louis, Estados Unidos) (1% DMSO final) durante al menos 30 min a 37°C con agitación antes de cargarlo en una cámara de retenido de un inserto RED Device (MWCO 8K, Thermo Scientific™ Pierce™ RED Device, Waltham, Estados Unidos). Se cargaron 350 µL de PBS pH 7,4 en la otra cámara del inserto. El inserto de conteo base reutilizable del dispositivo RED que contenía inserto tanto con muestras como con tampón se selló y se 30 incubó durante 4 h a 37°C, 300 rpm, en un agitador orbital.

Al final de la incubación, todas las muestras de cerebro se diluyeron 1:1 con PBS y las muestras de PBS se diluyeron 1:1 con homogeneizado de cerebro testigo. A continuación, todas las muestras se diluyeron 1:3 con un patrón interno (dextrometorfano 10 ng/mL en acetonitrilo, Sigma, St Louis, Estados Unidos), se mezclaron y se centrifugaron 5 min a 3000 rpm a 4°C. El sobrenadante se diluyó 1:2 con ácido fórmico al 0,1% en agua (Biosolve, Dieuze, Francia) antes del análisis por LC/MS/MS. El sistema LC utilizado fue un Agilent 1290 (Agilent, Santa Clara, Estados Unidos) acoplado a un espectrómetro de masas API5000 (ABSciex, Framingham, Estados Unidos). El software fue analista 1.5.2. (Agilent, Santa Clara, Estados Unidos), la columna analítica fue una Aquity UPLC HSS T3 (30x2,1 mm, 1,8 µm, Waters, Saint-Quentin, Francia) operada a 40°C. Los análisis se realizaron en el gradiente que se describe a continuación. Gradiante utilizado para LC MS/MS:

Tiempo total (min)	Caudal (µL/min)	B (%)
0,00	1000	5
0,50	1000	5
1,96	1000	70
1,97	1000	95
2,50	1000	95
2,51	1000	5
3,00	1000	5

40

Donde el eluyente A era ácido fórmico al 0,1% en H₂O (Biosolve, Dieuze, Francia), el eluyente B era ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (Biosolve, Dieuze, Francia).

El flujo se inyectó directamente en la fuente de electropulverización.

El cerebro Fu (%) se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Cerebro Fu (\%)} = \left(\frac{1}{1} + \left(\frac{1}{\text{(homogeneizado Fu)}} - 1 \right) \times D \right) \times 100$$

Donde homogeneizado Fu = relación de área de picos en tampón/relación de área de picos en cerebro y D = factor de dilución del homogeneizado.

5

Tabla 1

RESULTADOS de UNIÓN			
Unión de tau y fracción libre de cerebro de rata			
EJEMPLO nº	NOMBRE IUPAC	pIC50 TAU_K18K19 (-log M)	Cerebro Fu de rata (%)
1	2-(Piridin-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,0	
2	2-(2-Metoxipiridin-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,7	0,9
3	2-(Piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,0	
4	2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,4	7,5
5	2-(6-Metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,8	0,6
6	5-(9H-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	7,2	9,8
7	2-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,6	0,5
8	2-(Furan-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,5	
9	2-(1H-Pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,6	3,6
10	2-[2-(Morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,8	1,1
11	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	8,0	2,8
12	3-Fluoro-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina	7,8	0,5
13	2-[4-(Pirimidin-2-il)piperazin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,0	1,1
14	2-[4-(Piridin-4-il)piperazin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,1	1,9
15	2-(1H-Pirazol-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,5	5,6
16	4-(9H-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina	7,4	
17	4-(9H-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	7,4	
18	2-(5-Fluoropiridin-2-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,0	
19	2-Fluoro-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-amina	7,1	
20	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina	7,5	
21	2-[6-(Morfolin-4-il)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,6	0,5

22	N-(2-Metoxietil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina	7,5	
23	2-[2-(Piperazin-1-il)pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,4	
24	2-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,6	2,0
25	2-[1-(2-Fluoroetyl)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,3	8,7
26	N-Metil-2-[4-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida	7,0	
27	N-Metil-6-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-carboxamida	7,6	
28	N,N-Dimetil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	7,4	
29	N-(2-Fluoroetyl)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	7,4	
30	N-(2-Metoxietil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridina-2-carboxamida	7,4	
31	2-(4-Metoxi-1H-pirazol-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,4	0,7
32	2-[2-(Morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,6	0,5
33	1-{4-[5-(9H-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-il]}piperazin-1-il}etanona	7,1	
34	6-Fluoro-N-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-carboxamida	7,2	
35	6-(Metilamino)-N-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-carboxamida	7,2	0,5
36	2-(6-Fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,5	0,5
37	5-(7-Metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida	8,0	
38	7-Metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,4	
39	7-Metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,5	
40	6-(7-Metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilpiridin-3-carboxamida	7,4	
41	5-(7-Metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo	7,7	
42	2-(6-Fluoropiridin-3-il)-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina	7,5	
43	5-[7-(Dimetilamino)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida	7,7	
44	N,N-dimetil-2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina	7,2	

ES 2 875 734 T3

45	2-(6-Fluoropiridin-3-il)-7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,4	1,1
46	N-Metil-5-(7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	7,6	
47	7-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,4	2,8
48	2-(6-Fluoropiridin-3-il)-7-(metoximetil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,6	
49	5-[7-(Metoximetil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida	7,3	
50	7-(Metoximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,6	4,0
51	2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	7,6	4,5
52	2-(1H-Pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	7,4	2,6
53	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	7,5	1,5
54	2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	7,6	1,9
55	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina	7,8	0,5
56	2-(4-Metoxi-1H-pirazol-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	7,5	
57	2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina	7,3	1,3
58	2-[4-(3-Fluoropropil) piperidin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina	7,3	
59	7-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,3	
60	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-il)piridin-2-carboxamida	7,6	0,5
61	7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7,1	

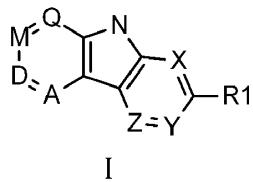
Tabla 2

Resultados de unión a MAO-A de rata			
Ejemplo nº	NOMBRE IUPAC	Unión de MAO-A de rata a INHIB 10 nM (%)	Unión de MAO-A de rata a INHIB 100 nM (%)
4	2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	21	50
5	2-(6-Metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	8	39
9	2-(1H-Pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	-5	7
11	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	-12	-7

12	3-Fluoro-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina	8	13
22	N-(2-Metoxietil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina	8	15
24	2-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7	9
25	2-[1-(2-Fluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	13	2
29	N-(2-Fluoroetil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	8	23
30	N-(2-Metoxietil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	2	9
31	2-(4-Metoxi-1H-pirazol-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	16	39
32	2-[2-(Morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	7	46
44	N,N-dimetil-2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina	2	9
46	N-Metil-5-(7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	11	12
47	7-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	-1	10
49	5-[7-(Metoximetil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida	-9	-4
50	7-(Metoximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina	1	7
51	2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	3	6
53	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida	-10	-13
54	2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	10	12
55	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina	6	9
57	2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina	1	8
60	N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-il)piridin-2-carboxamida	-3	-1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo,



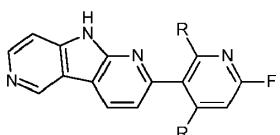
5 en donde

R1 es pirazol, tiazol, piridina o pirimidina, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor; metilo o etilo o propilo, opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; ciano; amino opcionalmente sustituidos con metilo o fluoro-etilo; C(O)N-metilo, o -etilo o -propilo, opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi, opcionalmente sustituidos con flúor o metoxi; morfolina o piperazina o 10 piperidina, opcionalmente sustituidas con flúor o fluorometilo;

X es N, Y es CH y Z es CH; o X es CH, Y es N y Z es CH; y

A es CH, D es N, M es C-R3 y Q es CH; o A es CH, D es N, M es CH y Q es C-R3; o A es CH, D es C-R3, M es N y Q es CH; o A es CH, D es CH, M es C-R3 y Q es N; y

15 R3 es H; flúor; metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; metoxi o etoxi o propoxi opcionalmente sustituidos con flúor o hidroxilo o metoxi; di-metil-amino; NH-metilo o etilo o propilo opcionalmente sustituidos con flúor, hidroxi o metoxi; y en donde cualquier H de la fórmula es H o su isótopo ²H o ³H; cualquier C de la fórmula general es C o su isótopo radiactivo ¹⁴C o ¹¹C ; cualquier F de la fórmula es F o su isótopo radiactivo ¹⁸F siempre que el compuesto de fórmula I no sea un compuesto de fórmula general Ro I



Ro I

20

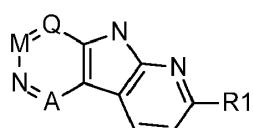
en donde

R es hidrógeno o tritio;

F es flúor o ¹⁸fluoro;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo

25 2. Un compuesto de fórmula I-A, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo, según la reivindicación 1,



I-A

en donde

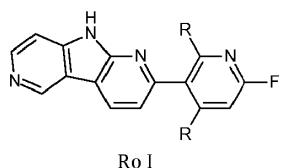
A es CH, M es C-R3 y Q es CH; o A es CH, M es CH y Q es CR3; y

30 R1 y R3 son como se definen en la reivindicación 1;

y

en donde cualquier H de la fórmula es H o su isótopo ²H o ³H; cualquier C de la fórmula general es C o su isótopo radiactivo ¹⁴C o ¹¹C; cualquier F de la fórmula es F o su isótopo radiactivo ¹⁸F,

siempre que el compuesto de fórmula I-A no sea un compuesto de fórmula general Ro I



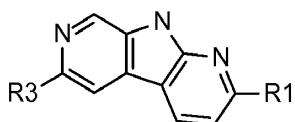
en donde

R es hidrógeno o tritio;

F es flúor o ^{18}F luoro;

- 5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de fórmula I-B, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo, según la reivindicación 1,



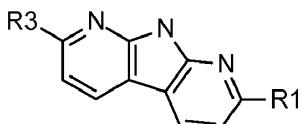
I-B

en donde

- 10 R1 y R3 son como se definen en la reivindicación 1; y

en donde cualquier H de la fórmula es H o su isótopo ^2H o ^3H ; cualquier C de la fórmula general es C o su isótopo radiactivo ^{14}C o ^{11}C ; cualquier F de la fórmula es F o su isótopo radiactivo ^{18}F .

4. Un compuesto de fórmula I-C, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo, según la reivindicación 1,



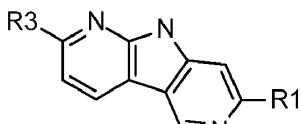
I-C

en donde

R1 y R3 son como se definen en la reivindicación 1; y

donde cualquier H de la fórmula es H o su isótopo ^2H o ^3H ; cualquier C de la fórmula general es C o su isótopo radiactivo ^{14}C o ^{11}C ; cualquier F de la fórmula es F o su isótopo radiactivo ^{18}F .

- 20 5. Un compuesto de fórmula I-D, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo, según la reivindicación 1,



I-D

en donde

R1 y R3 son como se definen en la reivindicación 1; y

- 25 en donde cualquier H de la fórmula es H o su isótopo ^2H o ^3H ; cualquier C de la fórmula general es C o su isótopo radiactivo ^{14}C o ^{11}C ; cualquier F de la fórmula es F o su isótopo radiactivo ^{18}F .

6. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que C de la fórmula general es un metilo bencílico o un metoxi es C o es su isótopo radiactivo ^{14}C o ^{11}C .

7. Un compuesto según la reivindicación 2, que se selecciona del grupo que consiste en
- 2-(Piridin-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-(2-Metoxipiridin-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-(Piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 5 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 5-(9H-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona
 2-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-(1H-Pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 10 2-[2-(Morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida
 3-Fluoro-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina
 2-(1H-Pirazol-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 4-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina
- 15 4-(9H-Pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona
 2-(5-Fluoropiridin-2-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-Fluoro-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-3-amina
 N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina
 2-[6-(Morfolin-4-il)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 20 N-(2-Metoxietil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidin-2-amina
 2-[2-(Piperazin-1-il)pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-[1-(2-Fluoroethyl)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 N-Metil-6-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridina-3-carboxamida
- 25 N,N-Dimetil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridina-2-carboxamida
 N-(2-Fluoroethyl)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridina-2-carboxamida
 N-(2-Metoxietil)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridina-2-carboxamida
 2-(4-Metoxi-1H-pirazol-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 2-[2-(Morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 30 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 5-(7-Metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilpiridina-2-carboxamida
 7-Metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 7-Metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
 6-(7-Metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)-N-metilpiridin-3-carboxamida
- 35 5-(7-Metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo
 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-N,N-dimetil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina
 5-[7-(Dimetilamino)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida

- N,N-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-amina
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
N-Metil-5-(7-metil-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il)piridin-2-carboxamida
7-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
- 5 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-7-(metoximetil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
5-[7-(Metoximetil)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida
7-(Metoximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina
N-Metil-5-[(5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-2-il](6-³H)piridina-2-carboxamida y
2-[1-Metil(3-³H)-1H-pirazol-4-il](5,7-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina.
- 10 8. Un compuesto según la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina
N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-2-il)piridin-2-amina
2-(1H-Pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina
2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina
- 15 15 N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-2-il)piridina-2-carboxamida
2-(4-Metoxi-1H-pirazol-1-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina, y
2-[6-Fluoro(2-³H)piridin-3-il](6,8-³H₂)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina.
9. Un compuesto según la reivindicación 4, que se selecciona del grupo que consiste en
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina, y
- 20 20 2-[4-(3-Fluoropropil)piperidin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina.
10. Un compuesto según la reivindicación 5, que se selecciona del grupo que consiste en
7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina,
7-(6-Fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina, y
N-Metil-5-(9H-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridin-7-il)piridina-2-carboxamida.
- 25 11. Un compuesto radiomarcado que contiene un isótopo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como herramienta de diagnóstico y monitorización de imágenes de agregados de tau en el cerebro.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
- 30 14. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, así como excipientes farmacéuticamente aceptables.