



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-75144

EXPEDIENTE Nº

TÍTULO "NUEVOS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL"

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 417/04

SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

BOGOTÁ,D.C. 21 JUL 2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075144- -00000-0000

Fecha: 2008-07-21 16:41:14 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**
Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia
Lugar de Constitución: Suecia.
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: GRAVENFORS, Ylva; JONASSON, Catrin; MALMSTRÖM, Jonas; NORDVALL, Gunnar; PYRING, David; SLIVO, Can; SOHN, Daniel; STRÖM, Peter y WENSBO, David.
Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje y Respiratorius AB, Magistratsvägen 10, S-226 43 Lund.
Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000068 Fecha: 25/01/07
Publicación Internacional No. WO 2007/086800 A1 Fecha: 02/08/07

⑥

Título (54) "NUEVOS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 417/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

27/01/06

(31) Número de Solicitud

60/762,654

⑨

Comprobante de Pago No. 08 - 55,601

Fecha: Julio 11 de 2008

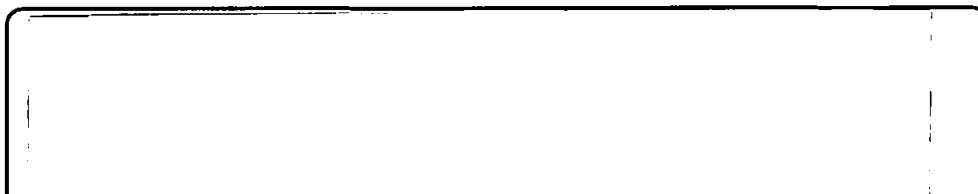
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, Dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Notificación de Cambio de Dirección del Inventor WENSBO, David.

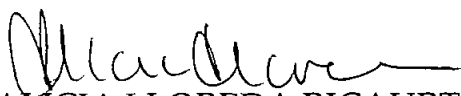
11

FIGURA CARACTERISTICA:



ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

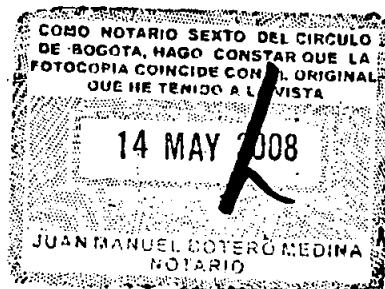
Certificación Notarial

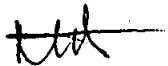
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

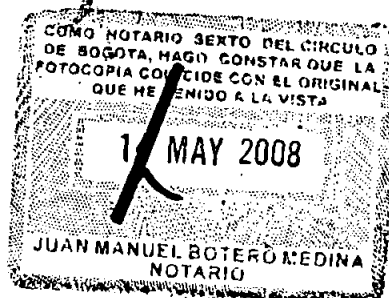
Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2



RECEIVED
MAY 12 2008
DEPT. OF TRANSPORTATION
WASHINGTON, D.C.

750168
Marta Arminieva
COTA FICHA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CONO NOTARIO JEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 MAY 2008
JUAN MANUEL ECHEGOYENA
NOTARIO

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

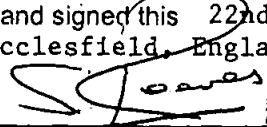
SE-15185 Sodertalje
Sweden

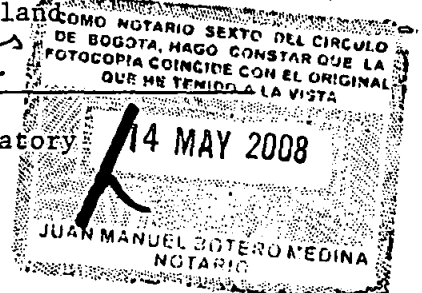
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

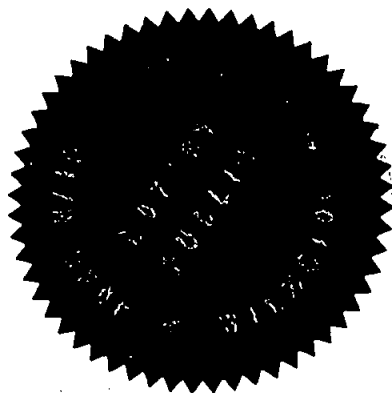
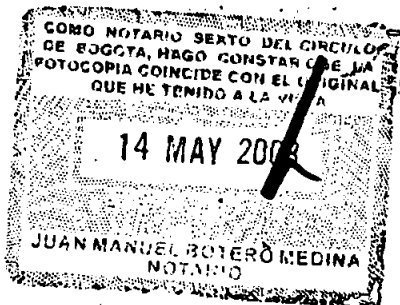
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

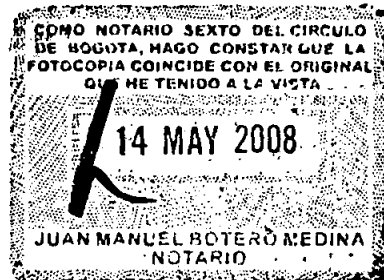
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

PBX. 326 4270 - 606 9700

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

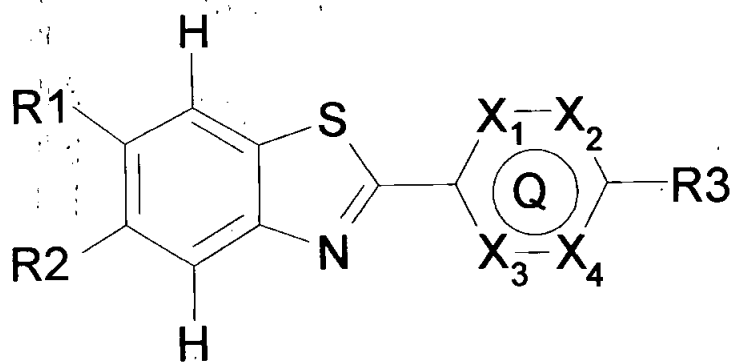
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/SE2007/000068

ARTE FINAL (1)



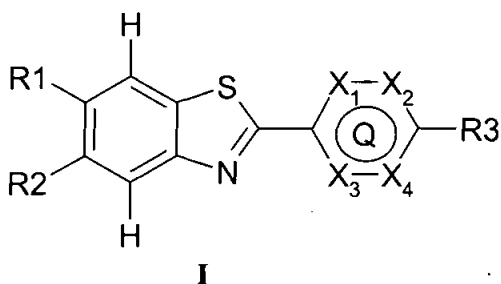
I

21) N° de solicitud: 08 - 75144	(51) Int Cl: C07D 417/004
22) Fecha de solicitud: 21-07-08	(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB
30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 60/762,654 27-01-06 US	(72) Inventor(es) GRAVENFORS, Ylva; JONASSON, Catrin; MALMSTRÖM, Jonas; NORDVALL, Gunnar; PYRING, David; SLIVO, Can; SOHN, Daniel; STRÖM, Peter y WENSBO, David
	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
35) Fecha limite inicio fase nacional: 27-08-08	(87) Publicación internacional
36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25/01/07 No. de solicitud PCT/SE2007/000068	Fecha: 02/08/07 N° publicación: WO 2007/086800 A1
54) Titulo: "NUEVOS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL"	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de acuerdo con la fórmula I

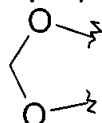


donde

R1 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₅ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), ciano y SO₂NH₂;

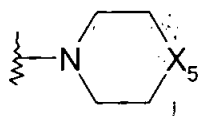
R2 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo) y ciano; o

R1 y R2 juntos forman un anillo;



R3 es seleccionado de fluoro, bromo, yodo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ fluoroalquil, trifluorometil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)G₂, N(C₀₋₁ alquil)N(C₀₋₁ alquil)₂, N(C₀₋₁ alquil)OC₀₋₁ alquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)G₂, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alcoxi,

(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenos), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenos), (CO)NH₂G₂, SO₂NH₂, SO₂NHC₁₋₃ alquil, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquil, SO₂N(C₁₋₃ alquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, ciano, SO₂C₁₋₆ alquil, SC₁₋₆ alquil, SC₁₋₆ fluoroalquil, N(C₄₋₆ alquilenos) y G₁, donde G₁ es;



G₁

X₅ es seleccionado de O, NH, NC₁₋₃ alquil y NC₁₋₃ fluoroalquil;

G₂ es fenil o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, bromo, yodo, metil y metoxi;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X₁, X₂, X₃ y X₄ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ es N y el resto es C, y si X₄ es C, dicho C es opcionalmente sustituido con fluoro o yodo;

y uno o más de los átomos de fórmula I es opcionalmente un isótopo detectable;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo, con la condición de que cuando R₁ y R₂ ambos son H, R₃ no es metil, hidroxil, amino, aminofenil, aminoacetil o metoxi.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 21/07/08

(51) Clasificación Internacional: C07D 417/04

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) GRAVENFORS, Ylva; JONASSON, Catrin; MALMSTRÖM, Jonas; NORDVALL, Gunnar; PYRING, David; SLIVO, Can; SOHN, Daniel; STRÖM, Peter y WENSBO, David.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/762,654

(32) **Fecha**
27-01-06

(33) **País**
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-08-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 02/08/07

Fecha de presentación de la solicitud: 25/01/07

N° publicación: WO 2007/086800 A1

No. de solicitud PCT/SE2007/000068

(54) Título: "NUEVOS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL"

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CHEM.ABS DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02051821 A1 (ASTRAZENECA AB), 4 July 2002 (04.07.2002), the claims --	1-15, 17-18, 39, 45-48
A	WO 2004101558 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 25 November 2004 (25.11.2004) -- -----	1-51

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2007

Date of mailing of the international search report

14 -05- 2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Carolina Gómez Lagerlöf/ELY

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

International patent classification (IPC)

C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **TENSICTAHO**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ SE2007/000068

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 41-44 and 49-51
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See next sheet.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ SE2007/000068

Box II

Box II.1

Claims 41-44 and 49-51 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

31/03/2007

International application No.
PCT/SE2007/000068

WO	02051821	A1	04/07/2002	EP	1345914 A	24/09/2003
				JP	2004524289 T	12/08/2004
				SE	0004825 D	00/00/0000
				US	7045539 B	16/05/2006
				US	20040102435 A	27/05/2004
				US	20060111408 A	25/05/2006
				SE	0004826 D	00/00/0000

WO	2004101558	A1	25/11/2004	AU	2004238508 A	25/11/2004
				BR	PI0410315 A	23/05/2006
				CA	2523959 A	25/11/2004
				CN	1780831 A	31/05/2006
				EP	1636217 A	22/03/2006
				JP	2006528215 T	14/12/2006
				KR	20060009928 A	01/02/2006
				MX	PA05012120 A	08/02/2006
				RU	2005138546 A	27/07/2006
				US	7122545 B	17/10/2006
				US	20040229862 A	18/11/2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/086800 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 417/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)

Peter [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). WENSBO, David [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000068

(22) International Filing Date: 25 January 2007 (25.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/762,654 27 January 2006 (27.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRAVENFORS, Ylva [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). JONASSON, Catrin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). MALMSTRÖM, Jonas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). NORDVALL, Gunnar [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). PYRING, David [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). SLIVO, Can [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). SOHN, Daniel [US/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). STRÖM,

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

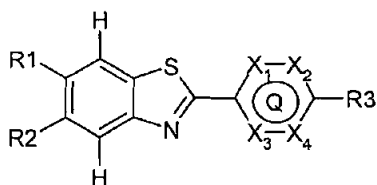
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL HETEROARYL SUBSTITUTED BENZOTHAZOLES



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to novel heteroaryl substituted benzothiazole derivatives, precursors thereof, and therapeutic uses for such compounds, having the structural formula (I) below: [Chemical formula should be inserted here. Please see paper copy] and to their pharmaceutically acceptable salt, compositions and methods of use. Furthermore, the invention relates to novel heteroaryl substituted benzothiazole derivatives that are suitable for imaging amyloid deposits in living patients, their compositions, methods of use and processes to make such compounds. More specifically, the present invention relates to a method of imaging amyloid deposits in brain *in vivo* to allow antemortem diagnosis of Alzheimer's disease as well as measuring clinical efficacy of Alzheimer's disease therapeutic agents.

WO 2007/086800 A1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA AB
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 04 June 2008 (04.06.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 102165-1 WO	
International application No. PCT/SE2007/000068	International filing date (day/month/year) 25 January 2007 (25.01.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address WENSBO, David AstraZeneca R & D Södertälje S-151 85 Södertälje Sweden		State of Nationality SE	State of Residence SE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address WENSBO, David Respiratorius AB Magistratsvägen 10 S-226 43 Lund Sweden		State of Nationality SE	State of Residence SE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☐ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned		
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned		
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Reyes Rosana e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
---	--

Facsimile No. +41 22 338 70 80

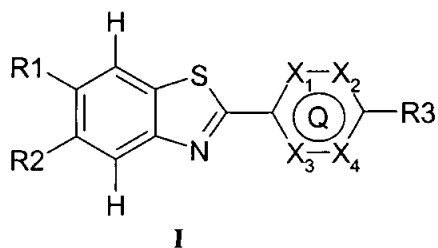
Form PCT/IB/306 (October 2005)

I/DOFZHM490

NUEVOS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con derivados de benzotiazol sustituidos con heteroaril novedosos, precursores de los mismos, y usos terapéuticos para tales compuestos, que tienen la fórmula I siguiente:



y con su sal farmacéuticamente aceptable, composiciones y métodos de uso. Adicionalmente, la invención se relaciona con derivados de benzotiazol sustituidos con heteroarilo que son adecuados para obtener imágenes de los depósitos de amiloide en pacientes vivos, sus composiciones, métodos de uso y procesos para hacer tales compuestos. Más concretamente, la presente invención se relaciona con un método de obtener imágenes de los depósitos de amiloide en el cerebro in vivo para permitir el diagnóstico antemortem de la enfermedad de Alzheimer, así como medir la eficacia clínica de los agentes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer.

NUEVOS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de benzotiazol sustituidos con heteroaril y los usos terapéuticos de tales compuestos. Por otra parte, la invención se relaciona con nuevos derivados de benzotiazol sustituidos con heteroaril que son adecuados para obtener imágenes de los depósitos de amiloide en pacientes vivos, sus composiciones, métodos de uso y procesos para hacer tales compuestos. Más concretamente, la presente invención se relaciona con un método de obtener imágenes de los depósitos de amiloide en el cerebro *in vivo* para permitir el diagnóstico antemortem de la enfermedad de Alzheimer, así como medir la eficacia clínica de los agentes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

La amiloidosis es una enfermedad metabólica incurable, progresiva, de causa desconocida caracterizada por depósitos anormales de proteína en uno o más órganos o sistemas del cuerpo. Las proteínas amiloides se fabrican, por ejemplo, por el mal funcionamiento de la médula ósea. La amiloidosis, que se produce cuando se acumulan depósitos de amiloide perjudica la función normal del cuerpo, puede ser la causa del fracaso de órganos o la muerte. Es una enfermedad poco frecuente, ocurriendo en cerca de ocho de cada 1,000,000 de personas. Afecta a hombres y mujeres por igual y generalmente se desarrolla después de los 40 años. Por lo menos 15 tipos de amiloidosis se han identificado. Cada uno se asocia con los depósitos de un tipo de proteína diferente.

Las principales formas de amiloidosis son la amiloidosis sistémica primaria, secundaria y familiar o hereditaria. También hay otra forma de amiloidosis asociada con la enfermedad de Alzheimer. La amiloidosis sistémica primaria por lo general se desarrolla entre las edades de 50 y 60. Con alrededor de 2,000 nuevos casos diagnosticados anualmente, la amiloidosis sistémica primaria es la forma más común de esta enfermedad en los Estados Unidos. También conocida como amiloidosis relacionada con la cadena ligera, puede también producirse en asociación con el mieloma múltiple (cáncer de médula ósea). La amiloidosis secundaria es el resultado de una infección crónica o enfermedad inflamatoria. A menudo se asocia con la fiebre Mediterránea Familiar (una infección bacteriana

caracterizada por escalofríos, debilidad, dolor de cabeza y fiebre recurrente), Ileitis granulomatosa (inflamación del intestino delgado), enfermedad de Hodgkin, Lepra, Osteomielitis y Artritis reumatoide.

- 5 La amiloidosis familiar o hereditaria es la única forma hereditaria de la enfermedad. Se produce en la mayoría de los miembros de grupos étnicos, y cada familia tiene un patrón distintivo de los síntomas y de participación de órganos. La amiloidosis hereditaria es sin embargo autosómica dominante, lo que significa que sólo una copia del gen defectuoso es necesaria para provocar la enfermedad. Un niño de un padre con amiloidosis familiar tiene
10 un riesgo 50–50 de desarrollar la enfermedad.

- La amiloidosis puede involucrar cualquier órgano o sistema del cuerpo. El corazón, los riñones, el sistema gastrointestinal, y el sistema nervioso son afectados con más frecuencia. Otros sitios de acumulación de amiloide incluyen el cerebro, las articulaciones, hígado,
15 bazo, páncreas, sistema respiratorio, y la piel.

- La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia, una enfermedad neurológica caracterizada por una pérdida de la capacidad mental lo suficientemente severa como para interferir con las actividades normales de la vida diaria, con una duración de al
20 menos seis meses, y que no está presente desde el nacimiento. La AD usualmente se produce en la vejez, y está marcada por una disminución de las funciones cognitivas como la memoria, el razonamiento y la planificación.

- Entre dos y cuatro millones de estadounidenses tienen AD; ese número se espera que
25 crezca a nada menos que 14 millones a mediados del siglo 21 ya que la población envejece en su conjunto. Aunque un pequeño número de personas entre los 40 y 50 años desarrolla la enfermedad, la AD afecta predominantemente a las personas de edad avanzada. La AD afecta a alrededor del 3% de todas las personas entre las edades 65 y 74, alrededor del 20% de aquellos entre 75 y 84, y alrededor de 50% de aquellas personas mayores de 85.
30 Ligeramente más mujeres que hombres se ven afectados con la AD, incluso si se considera que las mujeres tienden a vivir más tiempo, por lo que hay una mayor proporción de mujeres en la mayoría de los grupos de edad afectados.

La acumulación del péptido A β amiloide en el cerebro es un sello patológico de todas las formas de la AD. Es generalmente aceptado que la deposición del péptido A β amiloide cerebral es la influencia primaria que conduce a la patogénesis de la AD. (Hardy J y Selkoe D.J., Science. 297: 353–356, 2002).

Técnicas de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT), son efectivas para monitorear la acumulación de los depósitos de amiloide en el cerebro y correlacionarla con la progresión de la AD (Shoghi–Jadid y otros. The American journal of geriatric psychiatry 2002, 10, 24; Miller, Science, 2006, 313, 1376; Coimbra y otros. Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629; Nordberg, Lancet Neurol. 2004, 3, 519). La aplicación de estas técnicas requiere el desarrollo de radioligandos que rápidamente entran en el cerebro y se unen selectivamente a los depósitos de amiloide *in vivo*.

Existe una necesidad de compuestos de unión al amiloide que no sean tóxicos y puedan atravesar la barrera hematoencefálica, y por consiguiente puedan ser usados en los diagnósticos. Además, es importante ser capaz de monitorear la eficacia del tratamiento dado a los pacientes con AD, midiendo el efecto de dicho tratamiento mediante la medición de los cambios del nivel de la placa AD.

Propiedades de particular interés de un compuesto de unión amiloide detectable, además de la alta afinidad por los depósitos de amiloide *in vivo* y la alta y rápida entrada al cerebro, incluye una baja unión no específica al tejido normal y rápida aclaración desde el mismo. Estas propiedades son comúnmente dependientes de la lipofilia del compuesto (Coimbra y otros. Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629). Basado parcialmente en la relativamente alta aclaración del tejido normal del cerebro comparado con los análogos relacionados, [^{11}C]PIB fue seleccionado de entre estos para evaluaciones adicionales en sujetos humanos (Mathis y otros. J. Med. Chem. 2003, 46, 2740). Posteriormente, un estudio del uso de [^{11}C]PIB para la detección de depósitos de amiloide *in-vivo* en el humano por la técnica PET fue realizado (Klunk y otros. Ann Neurol. 2004, 55, 306). En este estudio, una retención más alta significativa de [^{11}C]PIB en regiones relevantes del cerebro, fue observada en sujetos con AD diagnosticado comparado con los controles sanos. Métodos y

derivados relacionados son descritos en WO 2002/16333 y WO 2004/083195.

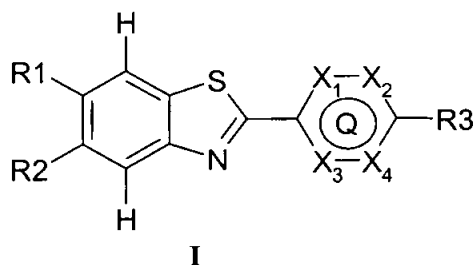
Hay una necesidad de mejorar los compuestos con el fin de obtener una relación señal – ruido lo suficientemente alta como para permitir la detección detallada de depósitos de amiloide a través de todas las regiones del cerebro, y proporcionar una fiabilidad mejorada en los estudios cuantitativos sobre la carga de la placa amiloide en relación con los tratamientos farmacológicos.

La presente invención proporciona derivados de benzotiazol sustituido con heteroaril que portan a dichas mejoras inesperadas por encima de los derivados de benzotiazol conocidos proporcionando, entre otras cosas, una baja unión no específica ventajosamente asociada y rápida aclaración del cerebro.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona métodos para medir los efectos de los compuestos de unión amiloide, mediante la medición de los cambios del nivel de la placa de AD.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



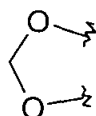
donde

R1 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₅ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃

fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃
 fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃
 fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃
 fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂,
 5 (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenos),
 (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenos), ciano y SO₂NH₂;

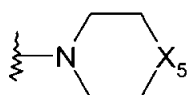
R₂ es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenosOC₁₋₃
 alquil, C₁₋₃ alquilenosOC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenosNH₂, C₁₋₃ alquilenosNHC₁₋₃ alquil,
 10 C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenosNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃
 fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆
 fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃
 fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃
 fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃
 15 fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃
 fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂,
 (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenos),
 (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenos) y ciano; o

20 R₁ y R₂ juntos forman un anillo;



R₃ es seleccionado de fluoro, bromo, yodo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ fluoroalquil, trifluorometil, C₁₋₃
 alquilenosOC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenosOC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenosNH₂, C₁₋₃
 alquilenosNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenosNHC₁₋₃ fluoroalquil,
 25 C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxilo,
 C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂,
 N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(C₀₋₃ alquilenos)G₂, N(C₀₋₁
 alquil)N(C₀₋₁ alquil)₂, N(C₀₋₁ alquil)OC₀₋₁ alquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃
 fluoroalquil, NH(CO)G₂, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃
 30 fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃

alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenos), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenos), (CO)NH₂G₂, SO₂NH₂, SO₂NHC₁₋₃ alquil, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquil, SO₂N(C₁₋₃ alquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, ciano, SO₂C₁₋₆ alquil, SC₁₋₆ alquil, SC₁₋₆ fluoroalquil, N(C₄₋₆ alquilenos) y G₁, donde G₁ es;



G1

X₅ es seleccionado de O, NH, NC₁₋₃ alquil y NC₁₋₃ fluoroalquil;

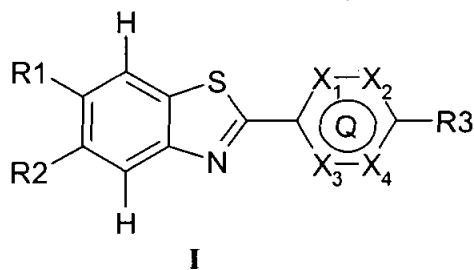
G₂ es fenil o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, bromo, yodo, metil y metoxi;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X₁, X₂, X₃ y X₄ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ es N y el resto es C, y si X₄ es C, dicho C es opcionalmente sustituido con fluoro o yodo;

y uno o más de los átomos de fórmula I es opcionalmente un isótopo detectable;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo, con la condición de que cuando R₁ y R₂ son H, R₃ no es metil, hidroxil, amino, aminofenil, aminoacetil o metoxi.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I



I

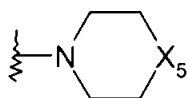
donde

R1 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₅ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo) y ciano;

R2 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo) y ciano;

R3 es seleccionado de fluoro, bromo, yodo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ fluoroalquil, trifluorometil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(C₀₋₃ alquilenoo)G₂, N(C₀₋₁ alquil)N(C₀₋₁ alquil)₂, N(C₀₋₁ alquil)OC₀₋₁ alquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃

fluoroalquil, NH(CO)G2, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenos), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenos), (CO)NH₂G2, SO₂NH₂, SO₂NHC₁₋₃ alquil,
 5 SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquil, SO₂N(C₁₋₃ alquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, ciano y G1, donde G1 es;



G1

X₅ es seleccionado de O, NH, NC₁₋₃ alquil y NC₁₋₃ fluoroalquil;

10 G2 es fenil o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, bromo, yodo, metil y metoxi;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X₁, X₂, X₃ y X₄ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X₁, X₂,
 15 X₃ y X₄ es N y el resto es C;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo, con la condición de que cuando R1 y R2 son H, R3 no es metil, hidroxil, amino, aminofenil, aminoacetil o metoxi.

20

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde R1 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₅ alquil, hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil y (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil.

25

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde R2 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₆ alquil, hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil y (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde R3 es seleccionado de fluoro, bromo, yodo, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, trifluorometil, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)NH₂, NH(C₀₋₃ alquilenos)G2, NH(CO)C₁₋₃ alquil y G1, donde X₅ es seleccionado de NH, O y NMe; G2 es fenil o piridil, dicho fenil o piridil opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, metil y metoxi.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde Q es un anillo de piridina, donde X₁ y X₂ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno de X₁ y X₂ es N y el resto de X₁, X₂, X₃ y X₄ son C.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde Q es un anillo de pirimidina, donde X₁ y X₂ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno de X₁ y X₂ es N; y donde X₃ y X₄ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno de X₃ y X₄ es N.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde R2 es seleccionado de hidrógeno, fluoro, bromo, yodo, amino, metil, hidroxilo, metoxi, NHMe y (CO)NH₂.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde R2 es seleccionado de hidrógeno, metoxi y amino.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde R1 es seleccionado de hidrógeno, fluoro, bromo, yodo, amino, metil, hidroxilo, metoxi, NHMe y (CO)NH₂.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde R3 es seleccionado de fluoro, metoxi, etoxi, trifluorometil, NHMe, amino, N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)NH₂, y G1, donde X₅ es seleccionado de NH, O y NMe.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde Q es un anillo de piridina, donde X₂ es N, y X₁, X₃ y X₄ son C.

- 5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde Q es un anillo de piridina, donde X₄ es N, y X₁, X₂ y X₃ son C.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde Q es un anillo de pirimidina, donde X₂ y X₄ son N; y X₁ y X₃ son C.

10

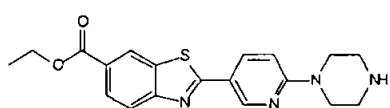
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, comprendiendo un átomo de ¹¹C, donde uno de R₁ y R₂ es hidroxilo o [¹¹C]metoxi, y el otro de R₁ y R₂ es H;

R₃ es seleccionado de amino, NHMe, NH¹¹CH₃ y N(Me)¹¹CH₃;

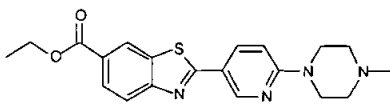
- 15 Q es un anillo de piridina, donde X₁ y X₂ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno de X₁ y X₂ es N y el resto de X₁, X₂, X₃ y X₄ son C.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, dicho compuesto siendo:

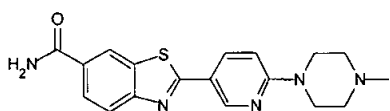
20



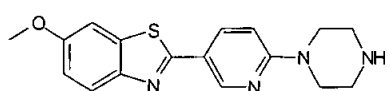
Etil 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato Trifluoroacetato



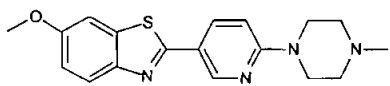
Etil 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato



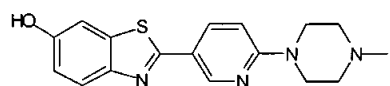
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida Acetato



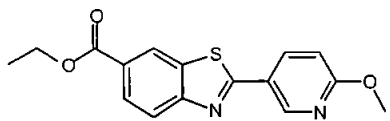
6-Metoxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



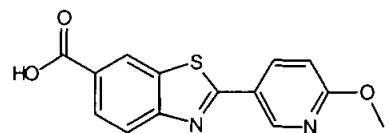
6-Metoxi-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol



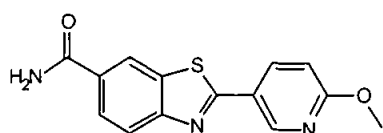
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol Acetato



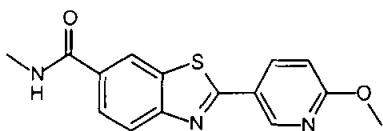
Etil 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato



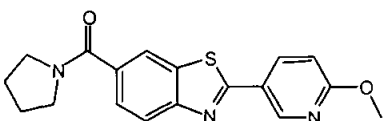
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico



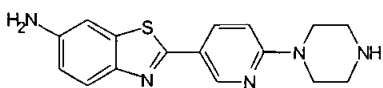
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



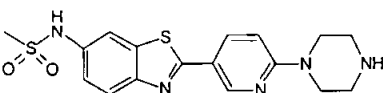
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



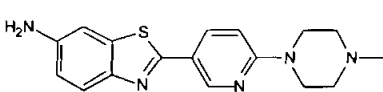
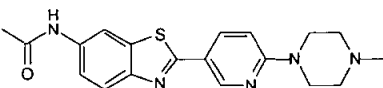
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol



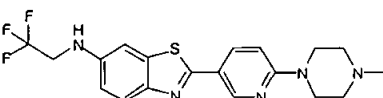
2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



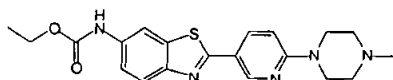
N-[2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metanosulfonamida

2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina
Trifluoroacetato

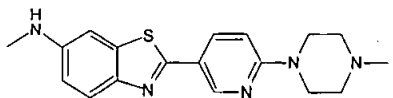
N-{2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}acetamida



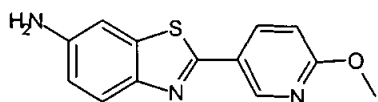
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzotiazol-6-amina



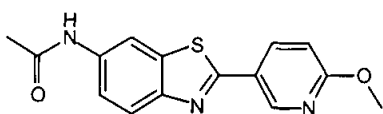
Etil {2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il} carbamato



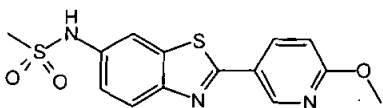
N-Metil-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



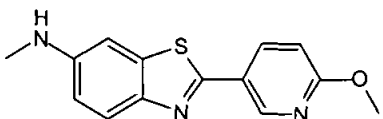
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



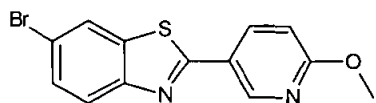
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]acetamida



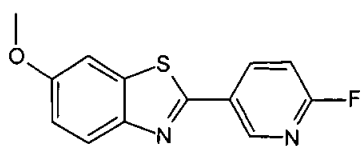
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metanosulfonamida



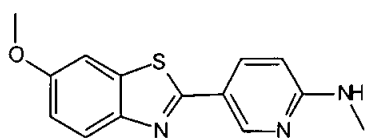
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-amina



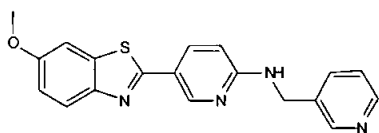
6-Bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)1,3-benzotiazol



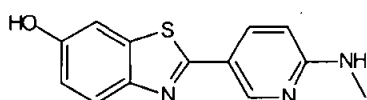
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-metoksi-1,3-benzotiazol



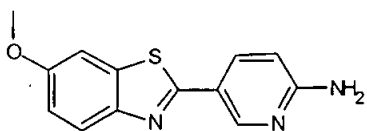
5-(6-Metoxi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N-
metilpiridin-2-amina



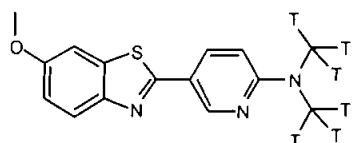
5-(6-Metoxi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N-(piridin-
3-ilmetil)piridin-2-amina



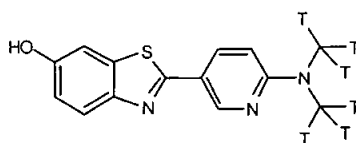
2[6-(Metilamino)piridin-3-
il]-1,3-benzotiazol-6-ol



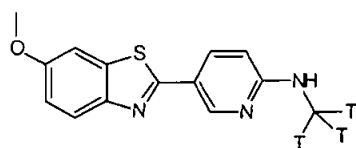
5-(6-Metoxi-1,3-
benzotiazol-2-il)piridin-2-
amina



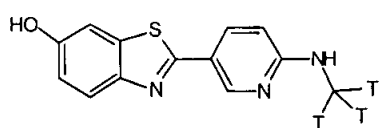
[N-Dimetil-3H6]-5-(6-
Metoxi-benzotiazol-2-il)-
piridin-2-il]-dimetil-amina



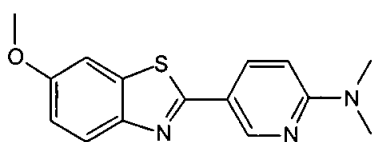
[N-Dimetil-3H6]-2-(6-
Dimetilamino-piridin-3-
il)-benzotiazol-6-ol



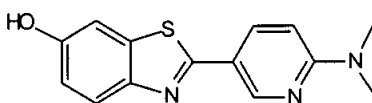
[N-Metil-3H3]-[5-(6-
Metoxi-benzotiazol-2-il)-
piridin-2-il]-metil-amina



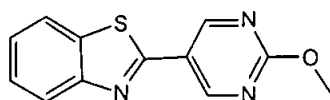
[N-Metil-3H3]-2-(6-
Metilamino-piridin-3-il)-
benzotiazol-6-ol



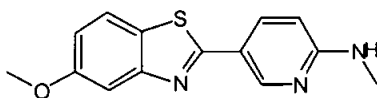
5-(6-metoxi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N,N-
dimetilpiridin-2-amina



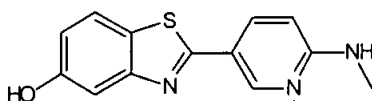
2-[6-(dimetilamino)piridin-
3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



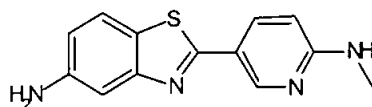
2-(2-metoxipirimidin-5-
il)-1,3-benzotiazol



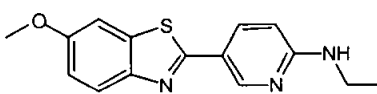
5-(5-metoxi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N-
metilpiridin-2-amina



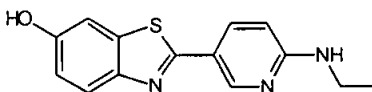
2-[6-(metilamino)piridin-
3-il]-1,3-benzotiazol-5-ol



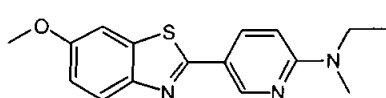
2-[6-(metilamino)piridin-3-
il]-1,3-benzotiazol-5-amina



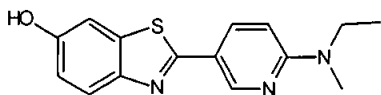
N-etil-5-(6-metoxi-1,3-
benzotiazol-2-il)piridin-2-
amina



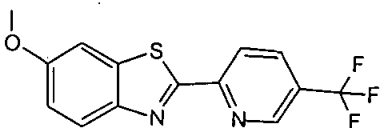
2-[6-(etilamino)piridin-3-il]-
1,3-benzotiazol-6-ol



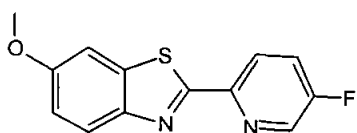
N-etil-5-(6-metoksi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



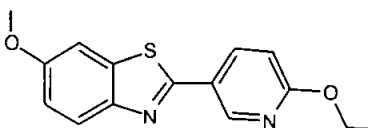
2-{6-[etil(metil)amino]piridin-3-il}-1,3-benzotiazol-6-ol



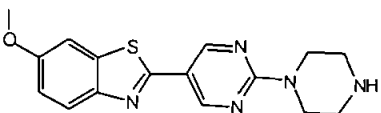
6-metoksi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



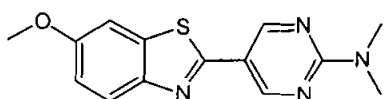
2-(5-fluoropiridin-2-il)-6-metoksi-1,3-benzotiazol



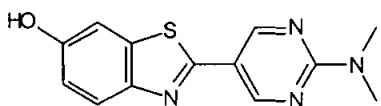
2-(6-etohipiridin-3-il)-6-metoksi-1,3-benzotiazol



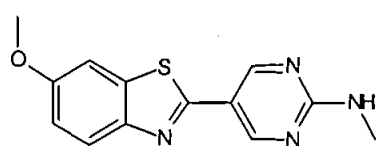
6-metoksi-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



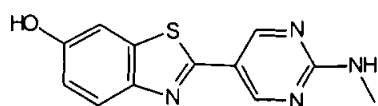
5-(6-metoksi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina



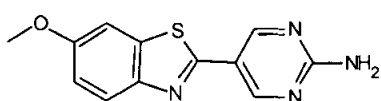
2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



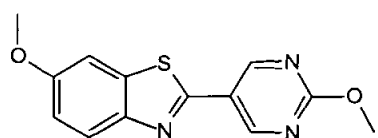
5-(6-metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N-
metilpirimidin-2-amina



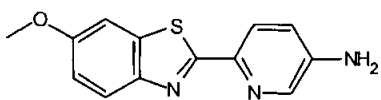
2-[2-(metilamino)pirimidin-
5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



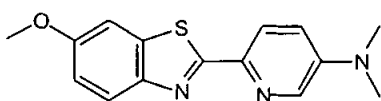
5-(6-metoksi-1,3-benzotiazol-
2-il)pirimidin-2-amina



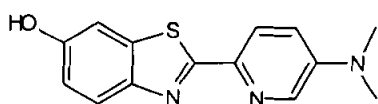
6-metoksi-2-(2-
metoxipirimidin-5-il)-1,3-
benzotiazol



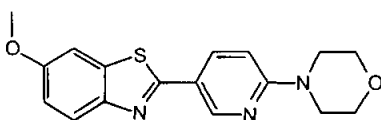
6-(6-metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)piridin-3-
amina



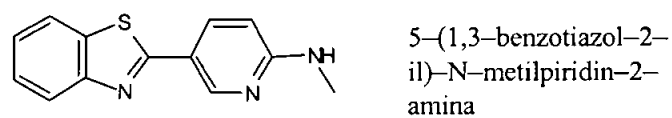
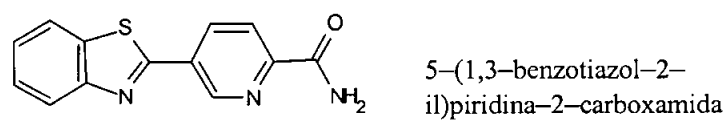
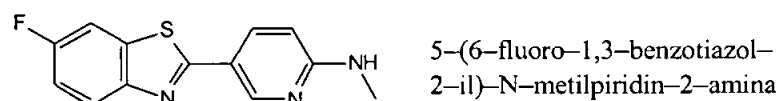
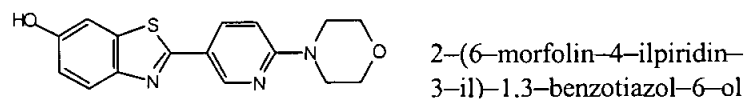
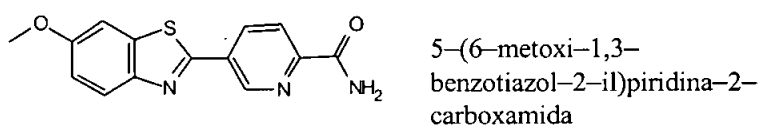
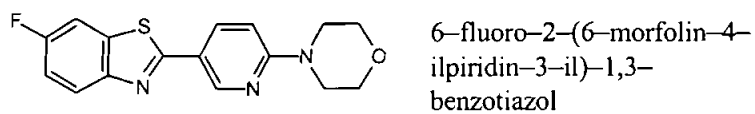
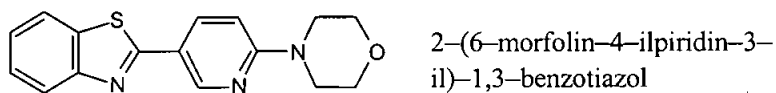
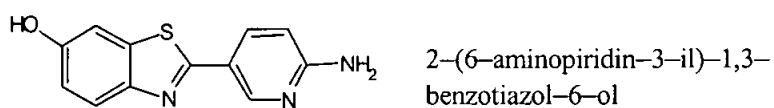
6-(6-metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N,N-
dimetilpiridin-3-amina

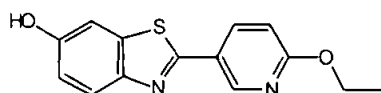
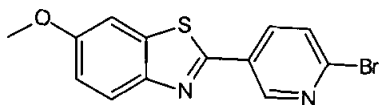
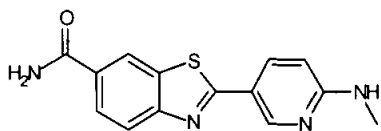
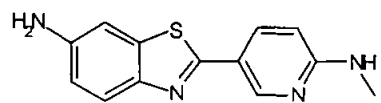
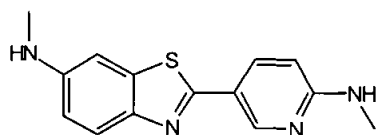
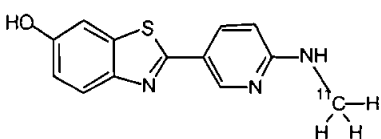


2-[5-(dimetilamino)piridin-
2-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



6-metoksi-2-(6-morfolin-4-
il)piridin-3-il)-1,3-
benzotiazol



2-(6-ethoxipiridin-3-il)-
1,3-benzotiazol-6-ol2-(6-bromopiridin-3-il)-
6-metoxi-1,3-benzotiazol2-[6-(metilamino)piridin-
3-il]-1,3-benzotiazol-6-
carboxamida2-[6-(metilamino)piridin-
3-il]-1,3-benzotiazol-6-
aminaN-metil-2-[6-
(metilamino)piridin-3-il]-
1,3-benzotiazol-6-amina[N-metil-11C]-2-(6-
Metilamino-piridin-3-il)-
benzotiazol-6-ol

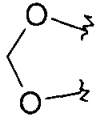
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde el X₄ de la fórmula I es un átomo de carbono sustituido con fluoro o yodo.

5

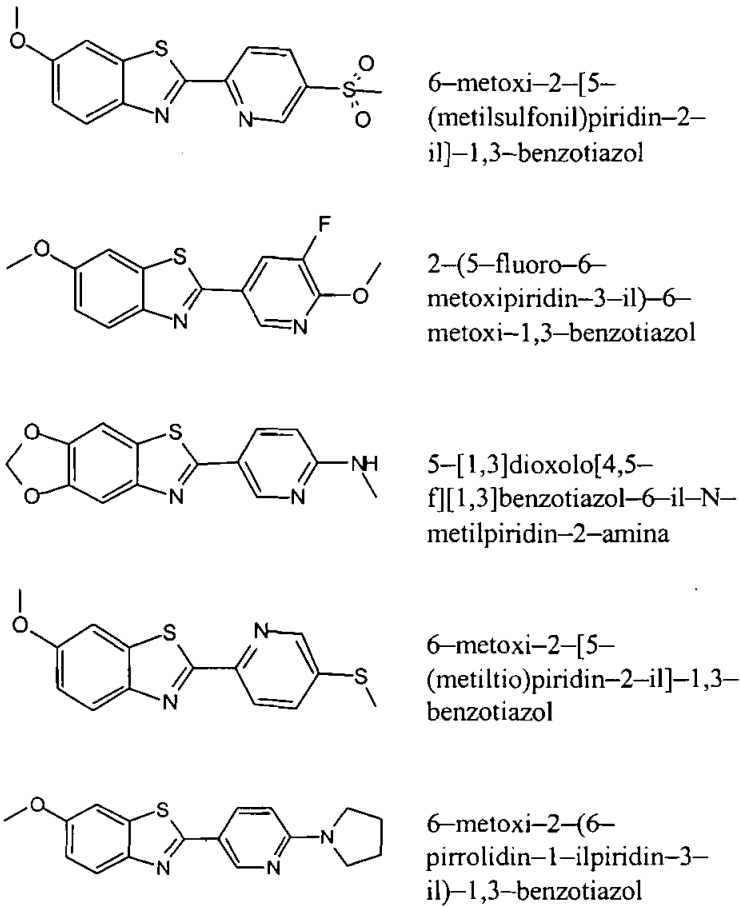
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde el R₃ de la fórmula I es seleccionado de SO₂C₁₋₆ alquil, SC₁₋₆ alquil, SC₁₋₆ fluoroalquil y N(C₄₋₆ alquilenos).

10 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

donde R1 y R2 juntos forman un anillo;



En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I,
5 dicho compuesto siendo:



En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I,
donde uno a tres de los átomos representa un isótopo detectable seleccionado de ^3H , ^{19}F y
10 ^{13}C , o donde uno de los átomos es un isótopo detectable seleccionado de ^{18}F , ^{11}C y ^{14}C .

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

donde uno o más de los átomos de R1 es un átomo radiomarcado.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde uno o más de los átomos de R2 es un átomo radiomarcado.

5

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde uno o más de los átomos de R3 es un átomo radiomarcado.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde dicho átomo radiomarcado es seleccionado de ^3H , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I .

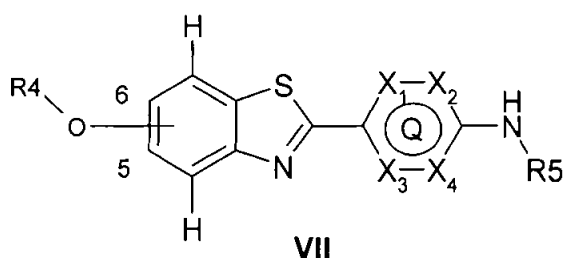
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde dicho átomo radiomarcado es seleccionado de ^3H , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{14}C y ^{123}I .

15

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde dicho átomo radiomarcado es seleccionado de ^{18}F y ^{11}C .

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula VII

20



donde

el residuo O-R4 está unido a la posición 6, y un átomo de hidrógeno está unido en la posición 5 del anillo de benzotiazol;

25

R4 es seleccionado de $\text{Si}(\text{G}3)_3$, $\text{CH}_2\text{G}4$, tetrahidropiranyl, 1-etoxietil, fenacil, 4-bromofenacil, ciclohexil, *t*-butil, *t*-butoxicarbonil, 2,2,2-tricloroetilcarbonil y trifenilmetil;

G3 es, independientemente uno de otro, seleccionado de C₁₋₄ alquil y fenil;

5 G4 es seleccionado de 2--(trimetilsilil)etoxi, C₁₋₃ alcoxi, 2-(C₁₋₃ alcoxi)etoxi, C₁₋₃ alquiltio, ciclopropil, vinil, fenil, *p*-metoxifenil, *o*-nitrofenil, y 9-antril;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X₁, X₂, X₃ y X₄ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ es N y el resto es C;

10

R5 es seleccionado de C₁₋₃ alquil e hidrógeno;
como una base libre o una sal, solvato o solvato de una sal del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula
15 VII, donde R4 es Si(G3)₃.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula VII, donde R4 es seleccionado de *t*-butildimetilsilil, 2-(trimetilsilil)etoximetil y etoximetil.

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula VII, donde R4 es seleccionado de *t*-butildimetilsilil y etoximetil.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula VII, donde R4 es *t*-butildimetilsilil.

25

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula VII, Q es un anillo de pirimidina, donde X₂ y X₄ son N, y X₁ y X₃ son C.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula
30 VII, donde Q es un anillo de piridina, donde X₂ es N, y X₁, X₃ y X₄ son C.

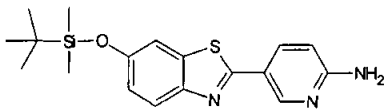
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula

VII, donde Q es un anillo de piridina, donde X₄ es N, y X₁, X₂ y X₃ son C.

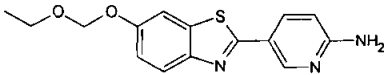
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula VII, donde R₅ es hidrógeno.

5

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula VII, dicho compuesto siendo:



5-(6-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-
1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-
amina

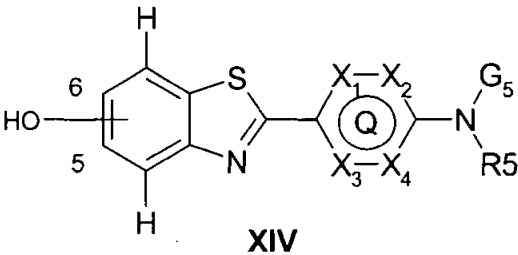


5-[6-(etoximetoxi)-1,3-benzotiazol-2-
il]piridin-2-amina

10

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula VII como precursor sintético en un proceso de preparación de un compuesto marcado de fórmula XIV

15



donde

20

OH está unido en la posición 6, y un átomo de hidrógeno está unido en la posición 5 del anillo de benzotiazol;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X₁,

X₂, X₃ y X₄ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ es N y el resto es C;

R₅ es seleccionado de C₁₋₃ alquil e hidrógeno;

5

G₅ es seleccionado de C₁₋₃ alquil y C₁₋₃ fluoroalquil, donde uno a tres de los átomos de G₅ es un isótopo detectable seleccionado de ³H, ¹⁹F y ¹³C, o donde uno de los átomos de G₅ es un isótopo detectable seleccionado de ¹⁸F, ¹¹C y ¹⁴C.

- 10 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 15 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para obtener imágenes *in vivo* de depósitos de amiloides, que comprende un compuesto radiomarcado de acuerdo con la fórmula I, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para medir los depósitos de amiloides en un sujeto *in vivo*, que comprende los pasos de: (a) administrar una cantidad detectable de una composición farmacéutica que comprende un compuesto radiomarcado de fórmula I, y detectar la unión del compuesto al depósito de amiloide en el sujeto. Dicha detección puede ser llevada a cabo por la obtención de una imagen gamma, obtención de una imagen por resonancia magnética o espectroscopía por resonancia magnética. Dicho
25 sujeto puede ser sospechoso de tener una enfermedad o síndrome seleccionado del grupo que consiste de la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer familiar, Síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína.

- 30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en terapia.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la

fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer familiar, Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), Síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína.

- 5 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

- 10 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS).

- 15 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer familiar, Síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo al hombre necesitado de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

- 20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo al hombre necesitado de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

- 25 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de prevención y/o tratamiento del Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), que comprende administrar a un mamífero, incluyendo al hombre necesitado de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

Definiciones

- 30 Como es usado aquí, “alquil”, “alquilenil” o “alquileno” usado solo o como un sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono o si un número especificado de

átomos de carbono es proporcionado entonces ese número específico sería propuesto. Por ejemplo "C₁₋₆ alquil" denota alquil que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que denota el grupo alquil es el número entero 0 (cero), un átomo de hidrógeno es propuesto como el sustituyente en la posición del grupo alquil. Por ejemplo, "N(C₀ alquil)₂" es equivalente a "NH₂" (amino). Cuando el número específico que denota el grupo alquilenil o alquileno es el número entero 0 (cero), se propone una unión para enlazar los grupos en los cuales el grupo alquilenil o alquileno es sustituido. Por ejemplo, "NH(C₀ alquileno)NH₂" es equivalente a "NHNH₂" (hidracino). Como es usado aquí, los grupos enlazados por un grupo alquileno o alquilenil son propuestos para ser unidos al primer y al último carbono del grupo alquileno o alquilenil. En el caso del metileno, el primer y último carbono es el mismo. Por ejemplo, "N(C₄ alquileno)", "N(C₅ alquileno)" y "N(C₂ alquileno)₂NH" es equivalente a pirrolidinil, piperidinil y piperazinil, respectivamente.

Ejemplos de alquil incluyen, pero no están limitados a, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, sec-butil, t-butil, pentil, y hexil.

Ejemplos de alquileno o alquilenil incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, propileno, y butileno.

Como es usado aquí, "alcoxi" o "alquiloxi" representan un grupo alquil como el definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquil como el definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre.

Como es usado aquí, "fluoroalquil", "fluoroalquileno" y "fluoroalcoxi", usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a grupos en los cuales uno, dos, o tres del(de los) hidrógeno(s) unido(s) al (a los) carbono(s) de los grupos alquil, alquileno y alcoxi correspondientes son remplazados por fluoro. Ejemplos de fluoroalquil incluyen, pero no están limitados a,

trifluorometil, difluorometil, fluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-fluoroetil y 3-fluoropropil.

Ejemplos de fluoroalquileo incluyen, pero no están limitados a, difluorometileno, fluorometileno, 2,2-difluorobutileno y 2,2,3-trifluorobutileno.

5

Ejemplos de fluoroalcoxi incluyen, pero no están limitados a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi y 2,2-difluoropropoxi.

Como es usado aquí, "aromático" se refiere a grupos hidrocarbonil que tienen uno o más
10 anillo(s) de carbono no saturados que tienen carácter aromático, (por ejemplo $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende hasta alrededor de 14 átomos de carbono. En adición "heteroaromático" se refiere a grupos que tienen uno o más anillos no saturados que contienen carbono y uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre que tienen carácter aromático (por ejemplo $4n + 2$ electrones deslocalizados).

15

Como es usado aquí, el término "aril" se refiere a una estructura del anillo aromático hecha de 5 hasta 14 átomos de carbono. Estructuras de anillos que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de anillo simple, por ejemplo, fenil. Estructuras de anillos que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14 serían policíclicas, por ejemplo naftil. El
20 anillo aromático puede ser sustituido en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes como se describió anteriormente. El término "aril" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos
25 pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos. Los términos orto, meta y para aplican para 1,2-, 1,3- y 1,4-bencenos disustituídos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimo.

30 Como es usado aquí, el término "cicloalquil" pretende incluir grupos de anillos saturados, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos de puente o fusionados. Los cicloalquilos preferidos tienen desde 3 hasta 10

átomos de carbono en su estructura del anillo, y más preferiblemente tienen 3, 4, 5, y 6 carbonos en la estructura del anillo. Por ejemplo, "C₃₋₆ cicloalquil" denota grupos tales como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, o ciclohexil.

- 5 Como es usado aquí, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo. "Contraión" es usado, por ejemplo, para representar una especie pequeña, negativamente cargada como cloro, bromo, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato, y similares.
- 10 Como es usado aquí, el término "heterociclil" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado, no saturado o parcialmente saturado, (a menos que se establezca lo contrario) que contiene 3 a 20 átomos de los cuales 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos del anillo son seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual puede, a menos que se especifique lo contrario, estar enlazado al carbono o nitrógeno, donde un
- 15 grupo -CH₂- es opcionalmente remplazado por un -C(O)-; y donde a menos que se establezca lo contrario un átomo de nitrógeno o azufre del anillo es opcionalmente oxidizado para formar el *N*-óxido o *S*-óxido(s) o un anillo de nitrógeno es opcionalmente cuaternizado; donde un anillo -NH es opcionalmente sustituido por acetil, formil, metil o mesil; y un anillo es opcionalmente sustituido por uno o más halo. Se entiende que cuando
- 20 el número total de átomos S y O en el heterociclil excede 1, entonces estos heteroátomos no están adyacentes uno del otro. Si dicho grupo heterociclil es bi- o tricíclico entonces al menos uno de los anillos puede opcionalmente ser un anillo aromático o heteroaromático a condición de que al menos uno de los anillos no sea heteroaromático. Si dicho grupo heterociclil es monocíclico entonces no debe ser aromático. Ejemplos de heterociclilos
- 25 incluyen, pero no están limitados a, piperidinil, *N*-acetilpiperidinil, *N*-metilpiperidinil, *N*-formilpiperazinil, *N*-mesilpiperazinil, homopiperazinil, piperazinil, azetidil, oxetanil, morfolinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinolinil, indolinil, tetrahidropiranil, dihidro-2*H*-piranil, tetrahidrofuranil y 2,5-dioxoimidazolidinil.
- 30 Como es usado aquí, "heteroaril" se refiere a un heterociclo heteroaromático que tiene al menos un miembro del anillo del heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Grupos heteroarilos incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen

2, 3 ó 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilos incluyen sin limitación, piridil (es decir, piridinil), pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil (es decir, furanil), quinolil, isoquinolil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, pirril, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benzotiazolil, isoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-
5 tiadiazolil, isotiazolil, benzotienil, purinil, carbazolil, bencimidazolil, indolinil, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroaril tiene desde 1 hasta alrededor de 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales desde alrededor de 3 hasta alrededor de 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroaril contiene de 3 hasta alrededor de 14, de 4 hasta alrededor de 14, de 3 hasta alrededor de 7, o de 5 a 6 átomos formando el
10 anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroaril tiene de 1 hasta alrededor de 4, de 1 hasta alrededor de 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroaril tiene 1 heteroátomo.

Como es usado aquí, la frase “grupo de protección” o “grupo protectivo” significa
15 sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas indeseadas. Ejemplos de tales grupos de protección incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. Un subgrupo de los grupos de protección son aquellos los cuales protegen un grupo hidroxil nucleofílico contra la alquilación y de esta forma permite la *N*-
20 alquilación selectiva de un grupo amino presente en la misma molécula bajo condiciones básicas. Ejemplos de tales grupos de protección incluyen, pero no están limitados a, metil, 2-(trimetilsilil)etoximetil, alcoximetil y *t*-butildimetilsilil.

Como es usado aquí, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los
25 compuestos descritos donde el compuesto madre es modificado haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tal como aminas; alcali o sales orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de
30 amonio cuaternario del compuesto madre formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como clorhídrico, fosfórico, y similares; y las

sales preparadas de ácidos orgánicos tal como láctico, maleico, cítrico, benzoico, metanosulfónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas del compuesto madre que contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos
5 convencionales. Generalmente, tales sales pueden ser preparadas reaccionando las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, medios no acuosos como éter, etil acetato, etanol, isopropanol, o acetonitrilo
10 son usados.

Como es usado aquí, “precursores hidrolizables *in vivo*” significa un éster hidrolizable *in vivo* (o escindido) de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi o un hidroxilo. Por ejemplo ésteres de amino ácido, ésteres de C₁₋₆ alcoximetil como metoximetil;
15 ésteres de C₁₋₆alkanoiloximetil como pivaloiloximetil; ésteres de C₃₋₆cicloalcoxicarboniloxi C₁₋₆alquil como 1-ciclohexilcarboniloxietil, acetoximetoxi, o ésteres cíclicos fosforamídicos.

Como es usado aquí, “tautómero” significa otros isómeros estructurales que existen en equilibrio como resultado de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo,
20 tautomerismo ceto-enol donde el compuesto resultante tiene las propiedades de ambos una cetona y un alcohol no saturado.

Como es usado aquí “compuesto estable” y “estructura estable” indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir
25 de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico o de diagnóstico eficaz.

Los compuestos de la invención incluyen además hidratos y solvatos.

30 La presente invención incluye los compuestos isotópicamente marcados de la invención. Un compuesto “isotópicamente marcado”, “radiomarcado”, “marcado”, “detectable” o “de unión amiloide detectable”, o un “radioligando” es un compuesto de la invención donde

uno o más átomos son remplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa típicamente encontrado en la naturaleza (es decir que existe de manera natural). Radionuclidos adecuados (es decir “isótopos detectables”) que pueden ser incorporados en compuestos de la presente
5 invención incluyen pero no están limitados a ^2H (también escrito como D por deuterio), ^3H (también escrito como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . Se entiende que un compuesto isotópicamente marcado de la invención necesita solamente ser enriquecido con un isótopo detectable a, o por encima, del grado que permite la detección con una técnica adecuada para la aplicación
10 particular, por ejemplo en un compuesto detectable de la invención marcado con ^{11}C , el átomo de carbono del grupo marcado del compuesto marcado puede estar constituido por ^{12}C u otros isótopos de carbono en una fracción de las moléculas. El radionuclido que está incorporado en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de esos compuestos radiomarcados. Por ejemplo, para el marcado del receptor o
15 placa *in vitro* y ensayos de competencia, compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , o ^{125}I serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de obtención de imágenes *in vivo* ^{11}C , ^{13}C , ^{18}F , ^{19}F , ^{120}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{75}Br , o ^{76}Br serán generalmente los más útiles.

En una realización de la invención los radionuclidos son representados por ^3H , ^{18}F , ^{19}F ,
20 ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I .

Ejemplos de una “cantidad efectiva” incluyen cantidades que permiten obtener imágenes de depósito(s) de amiloide(s) *in vivo*, que producen niveles de toxicidad y biodisponibilidad aceptables para uso farmacéutico, y/o prevenir la degeneración de la
25 célula y la toxicidad asociada con la formación fibril.

Esta invención proporciona benzotiazoles sustituidos con heteroaril radiomarcados como agentes de obtención de imágenes de amiloide y compuestos precursores sintéticos a partir de los cuales éstos son preparados.

30

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden ser usados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. De ahí que, los compuestos de la presente invención y sus

sales se espera que sean activos contra enfermedades relacionadas con la edad como el Alzheimer, así como otras patologías relacionadas con A β como el síndrome de Down y la angiopatía β -amiloide. Se espera que los compuestos de la presente invención probablemente sean más usados como agentes simples pero pudieran ser usados también en combinación con un amplio rango de agentes de mejoramiento del déficit cognitivo.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable in vivo del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I) es administrado concurrentemente, simultáneamente, secuencialmente o separadamente con otro compuesto farmacéuticamente activo o compuestos usados en las terapias del Alzheimer incluyendo por ejemplo donapezil, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

15 Métodos de uso

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para determinar la presencia, localización y/o cantidad de uno o más depósito(s) de amiloide(s) en un órgano o zona corporal, incluyendo el cerebro, de un animal. El (los) depósito(s) de amiloide(s), incluyen, sin limitación, depósito(s) de A β . Al permitir que la secuencia temporal de la deposición de amiloides sea continuada, los compuestos inventivos pueden además ser utilizados para correlacionar la deposición de amiloides con la aparición de síntomas clínicos asociados a una enfermedad, trastorno o condición. Los compuestos inventivos podrían en última instancia ser usados para tratar y diagnosticar una enfermedad, trastorno o condición caracterizada por la deposición de amiloides, como AD, AD familiar, síndrome de Down, amiloidosis y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína.

El método de esta invención determina la presencia y localización de depósitos de amiloides en un órgano o área del cuerpo, preferiblemente el cerebro, de un paciente. El presente método comprende la administración de una cantidad detectable de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de unión amiloide de la presente invención llamado un "compuesto detectable", o una sal soluble en agua

farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente. Una “cantidad detectable” significa que la cantidad del compuesto detectable que se administra es suficiente para permitir la detección de unión del compuesto al amiloide. Una “cantidad efectiva para la obtención de imágenes” significa que la cantidad del compuesto detectable que se administra es
5 suficiente para obtener la imagen de la unión del compuesto al amiloide.

La invención emplea sondas de amiloide que, en conjunto con técnicas de neuroimágenes no invasivas como la espectroscopía por resonancia magnética (MRS) o la obtención de imágenes (MINI), o la obtención de imágenes gamma como la tomografía por emisión de
10 positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT), Se usan para cuantificar la deposición de amiloides *in vivo*. El término “obtención de imágenes *in vivo*” se refiere a cualquier método que permita la detección de un derivado de benzotiazol sustituido con heteroaril marcado, tal como se describe en este documento.

Para la obtención de imágenes gamma, la radiación emitida desde el órgano o área que está
15 siendo examinada se mide y expresa como unión total o como una proporción en la cual la unión total en un tejido es normalizada para (por ejemplo, dividido por) la unión total en otro tejido del mismo sujeto durante el mismo procedimiento de obtención de imágenes *in vivo*. La unión total *in vivo* se define como la señal entera detectada en un tejido por una técnica de obtención de imágenes *in vivo* sin necesidad de corrección mediante una
20 segunda inyección de una cantidad idéntica del compuesto marcado junto con un gran exceso de un compuesto no marcado, pero químicamente idéntico. Un “sujeto” es un mamífero, preferentemente un ser humano, y lo más preferiblemente un ser humano sospechoso de tener demencia.

25 Para los propósitos de obtención de imágenes *in vivo*, el tipo de instrumento de detección disponible es un factor importante en la selección de una determinada etiqueta. Por ejemplo, los isótopos radiactivos y ^{19}F son especialmente adecuados para la obtención de imágenes *in vivo* en los métodos de la presente invención. El tipo de instrumento utilizado guiará la selección del radionuclido o del isótopo estable. Por ejemplo, el radionuclido
30 elegido debe tener un tipo de decaimiento detectable mediante un determinado tipo de instrumento.

Otra consideración se relaciona con la vida media de la radionuclido. La vida media debe ser lo suficientemente larga para que sea aún detectable en el momento de máxima absorción por el objetivo, pero lo suficientemente corta para que el huésped no sostenga una radiación perjudicial. Los compuestos radiomarcados de la invención pueden ser detectados usando obtención de imágenes gamma donde la radiación gamma emitida de la longitud de onda apropiada es detectada. Métodos de obtención de imágenes gamma incluyen, pero no están limitados a, SPECT y PET. Preferiblemente, para la detección SPECT, el radiomarcado elegido carecerá de una emisión de partículas, pero producirá un gran número de fotones en un rango de 140–200 keV.

Para la detección PET, el radiomarcado será un radionuclido que emite positrones tal como ^{18}F que se aniquilarán para formar dos rayos gamma de 511 keV que serán detectados por la cámara PET.

En la presente invención, los compuestos/sondas de unión amiloide son fabricados los que son útiles para la obtención de imágenes *in vivo* y la cuantificación de la deposición de amiloides. Estos compuestos son usados en conjunto con técnicas de neuroimágenes no invasivas tal como la espectroscopía por resonancia magnética (MRS) o la obtención de imágenes (MRI), tomografía de emisión de positrones (PET), y tomografía computarizada de emisión de un fotón simple (SPECT). De acuerdo con esta invención, los derivados de benzotiazol sustituidos con heteroaril pueden ser marcados con ^{19}F o ^{13}C por MRS/MRI mediante técnicas generales de la química orgánica conocidas en el arte. Los compuestos también pueden ser radiomarcados con ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ó ^{120}I por PET mediante técnicas bien conocidas en el arte y son descritas por Fowler, J. y Wolf, A. en POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND AUTORADIOGRAPHY 391–450 (Raven Press, 1986). Los compuestos pueden también ser radiomarcados con ^{123}I y ^{131}I por SPECT mediante cualquiera de las muchas técnicas conocidas en el arte. Ver, por ejemplo, Kulkarni, Int. J. Rad. Appl. & Inst. (Parte B) 18: 647 (1991). Los compuestos pueden también ser radiomarcados con radiomarcadores de metal conocidos, tal como Tecnecio- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La modificación de los sustituyentes para introducir ligandos que se unen a tales iones de metal puede ser efectuada sin experimentación indebida por una persona experta en el arte del radiomarcado. El compuesto de metal radiomarcado puede entonces

ser usado para detectar depósitos amiloides. La preparación de los derivados radiomarcados de Tc-99m es bien conocida en el arte. Ver, por ejemplo, Zhuang *y otros* Nuclear Medicine & Biology 26(2):217-24, (1999); Oya *y otros* Nuclear Medicine & Biology 25(2):135-40, (1998), y Hom *y otros* Nuclear Medicine & Biology 24(6):485-98, (1997). En adición, los compuestos pueden ser marcados con ^3H , ^{14}C y ^{125}I , por métodos bien conocidos por una persona experta en el arte, para la detección de la placa amiloide en muestras en *vitro* y post mortem.

Los métodos de la presente invención pueden utilizar isótopos detectables mediante espectroscopía por resonancia magnética nuclear para fines de imágenes *in vivo* y espectroscopía. Elementos de especial utilidad en la espectroscopía de resonancia magnética incluyen ^{19}F y ^{13}C .

Radioisótopos adecuados para los propósitos de esta invención incluyen emisores beta, emisores gamma, emisores de positrones, y emisores de rayos X. Estos radioisótopos son ^{120}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , y ^{76}Br . Isótopos estables adecuados para su uso en Obtención de Imágenes por Resonancia Magnética (MRI) o espectroscopía (MRS), de acuerdo con esta invención, incluyen ^{19}F y ^{13}C . Radioisótopos adecuados para la cuantificación *in vitro* de amiloide en homogeneizados de tejido de biopsia o post-mortem incluyen ^{125}I , ^{14}C y ^3H . Los radiomarcadores preferidos son ^{11}C o ^{18}F para su utilización en la obtención de imágenes por PET *in vivo*, ^{123}I para su uso en la obtención de imágenes por SPECT, ^{19}F para MRS/MRI, ^3H y ^{14}C o para los estudios *in vitro*. Sin embargo, cualquier método convencional para visualizar las sondas de diagnóstico pueden utilizarse de acuerdo con esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por cualquier medio conocido por una persona experta en el arte. Por ejemplo, la administración a los animales puede ser local o sistémica y realizada por vía oral, parenteral, por inhalación de aerosol, tópica, rectal, nasalmente, bucalmente, por vía vaginal, o mediante un reservorio implantado. El término "parenteral" como es usado aquí incluye inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrasternal, intracraneal, e intraósea y las técnicas de perfusión.

El protocolo de administración exacto variará dependiendo de diversos factores, entre ellos la edad, peso corporal, salud general, sexo y la dieta del paciente; la determinación de los procedimientos de administración específicos, serán los de rutina para una persona experta en el arte.

Niveles de dosis del orden de alrededor de 0.001 $\mu\text{g/kg/día}$ hasta alrededor de 10.000 mg/kg/día de un compuesto inventivo son útiles para los métodos inventivos. En una realización, el nivel de dosis es de alrededor de 0.001 $\mu\text{g/kg/día}$ hasta alrededor de 10 g/kg/día. En otra realización, el nivel de dosis es de alrededor de 0.01 $\mu\text{g/kg/día}$ hasta alrededor de 1.0 g/kg/día. En otra realización, el nivel de dosis es de alrededor de 0.1 mg/kg/día hasta alrededor de 100 mg/kg/día.

El nivel de dosis específica para cualquier paciente particular variará dependiendo de diversos factores, incluyendo la actividad y la posible toxicidad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y la dieta del paciente, el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; y la forma de administración. Normalmente, el efecto según la dosis *in vitro* resulta de proporcionar una orientación útil de las dosis adecuadas para la administración al paciente. Estudios en modelos animales también son de ayuda. Las consideraciones para determinar los niveles de dosis adecuados son bien conocidas en el arte y están dentro de las habilidades de un médico ordinario.

Cualquier régimen de administración conocido para regular el calendario y la secuencia de entrega de fármacos pueden ser usados y repetidos si fuese necesario para efectuar el tratamiento en los métodos inventivos.

El régimen puede incluir el tratamiento previo y/o la co-administración con agente(s) terapéutico(s) adicional(es).

En una realización, los compuestos inventivos se administran a un mamífero, incluyendo el hombre, que es sospechoso de tener o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad,

trastorno o condición caracterizada por deposición de amiloides. Por ejemplo, el animal puede ser un anciano humano.

En otra realización, se proporcionan compuestos y métodos para su preparación, útiles
5 como precursores. Tales precursores pueden ser usados como materiales sintéticos de partida para la incorporación de fragmentos moleculares marcados que conducen a los benzotiazoles sustituidos con heteroaril radiomarcados como agentes de obtención de imágenes de amiloides.

10 Método para la detección de Depósitos de amiloide *in vitro*

Esta invención proporciona además un método para la detección de depósito(s) de amiloide(s) *in vitro* que comprende: (i) contactar un tejido corporal con una cantidad efectiva de un compuesto inventivo, donde el compuesto se unirá a cualquier depósito(s)
15 de amiloide(s) en el tejido, y (ii) detectar la unión del compuesto al (a los) depósito(s) de amiloide(s) en el tejido.

La unión puede ser detectada por cualquier medio conocido en el arte. Ejemplos de medios de detección incluyen, sin limitación, las técnicas microscópicas, tales como de campo
20 brillante, fluorescencia, microscopía láser confocal y polarización cruzada.

Composiciones farmacéuticas

Esta invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende: (i) una
25 cantidad efectiva de al menos un compuesto inventivo, y (ii) un portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede comprender uno o más ingrediente farmacéuticamente aceptable adicionales, incluyendo pero sin limitación a uno o más agentes humectantes, agentes de
30 amortiguación, agentes de suspensión, agentes lubricantes, emulsionantes, desintegrantes, absorbentes, preservantes, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y agentes terapéuticos.

La composición puede formularse en forma sólida, líquida, gel o suspensión para: (1) la administración oral como, por ejemplo, un dosificador (solución o suspensión acuosa o no-acuosa), comprimido (por ejemplo, dirigida a la absorción sistémica, bucal o sublingual),
5 bolo, en polvo, gránulo, pasta para su aplicación en la lengua, cápsula de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, atomizador para la boca, emulsión y microemulsión; (2) administración parenteral por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución estéril, suspensión o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica como, por ejemplo, una crema, pomada, parches o atomizadores de
10 liberación controlada aplicados sobre la piel; (4) administración intravaginal o intrarectal como, por ejemplo, un pesario, crema o espuma; (5) administración sublingual; (6) administración ocular; (7) administración por vía transdérmica; o (8) administración nasal.

En una realización, la composición se formula para la administración intravenosa y el
15 portador incluye un fluido y/o un nutriente rellenedor. En otra realización, la composición es capaz de unirse específicamente al amiloide *in vivo*, es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, no es tóxica a niveles de dosis adecuadas y/o tiene una duración satisfactoria del efecto. En aún otra realización, la composición comprende alrededor de 10 mg de albúmina sérica humana y alrededor de 0.0005 a 500 mg de un compuesto de la
20 presente invención por mL de buffer de fosfato que contiene NaCl.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 La presente invención proporciona además métodos para tratar o prevenir una patología relacionada con A β en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula I para su uso como
30 un medicamento.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula I para la fabricación

de un medicamento.

Algunos compuestos de fórmula I pueden tener centros estereogénicos y/o centros isoméricos geométricos (isómeros *E*- y *Z*-), y se entiende que la invención abarca todos
5 los isómeros ópticos, enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros e isómeros geométricos.

La presente invención se relaciona con el uso de compuestos de fórmula I como los definidos anteriormente así como con las sales de los mismos. Sales para uso en
10 composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden ser usados como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, o sales
15 farmacéuticamente aceptables, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* de los mismos, para su uso como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona los compuestos descritos aquí para su uso como medicamentos para tratar o prevenir una patología relacionada con A β . En algunas realizaciones adicionales, la patología relacionada con A β es el síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide,
20 angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), la enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixta, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia
25 senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

La invención se relaciona además con nuevas terapias para el tratamiento de:
Los trastornos neurodegenerativos, incluyendo pero no limitados a la Demencia, Déficit
30 Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), Deterioro Cognitivo Leve (MCI), Deterioro de la Memoria asociado con la Edad (AAMI), Declinación Cognitiva relacionada con la edad (ARCD), Deterioro Cognitivo Sin Demencia (CIND), Esclerosis Múltiple, Enfermedad de

Parkinson (PD), parkinsonismo postencefalítico, Enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades neuro motoras (MND), Atrofia del Sistema Múltiple (MSA), Degeneración Corticobasal, Paresia Supranuclear Progresiva, Síndrome de Guillain–Barré (GBS), y Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP).

- 5 La demencia incluye, pero no se limita a, síndrome de Down, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia VIH, demencia Frontotemporal de Tipo Parkinson (FTDP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann–Pick, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob y enfermedades priónicas.

10

Métodos de preparación

- La presente invención también se relaciona con procesos para preparar el compuesto de fórmula I como un ácido, base libre, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. A través de la siguiente descripción de esos procesos se entiende que, donde sea apropiado,
- 15 grupos de protección adecuados serán adicionados a, y posteriormente eliminados de, los diferentes reactivos e intermediarios de una manera que sea fácilmente comprendido por una persona experta en el arte de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos de protección así como ejemplos de grupos de protección adecuados son descritos, por ejemplo, en “Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Green,
- 20 P.G.M. Wuts, Wiley–Interscience, Nueva York, (1999). También es entendido que una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante manipulación química puede ser realizada en cualquier intermediario o producto final en la vía sintética hacia el producto final, en el cual el tipo posible de transformación está limitado solamente por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por
- 25 la molécula en ese estado a las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Esas incompatibilidades inherentes, y vías de evitarlas llevando a cabo transformaciones apropiadas y pasos sintéticos en un orden adecuado, serán fácilmente comprendidos por la persona experta en el arte de la síntesis orgánica. Ejemplos de transformaciones son dados a continuación, y será entendido que las transformaciones descritas no están limitadas
- 30 solamente a los sustituyentes o grupos genéricos para los que las transformaciones son ejemplificadas. Referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas son dadas en “Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group

Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas son descritas en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, “Advanced Organic Chemistry”, marzo 4ta ed. McGraw Hill (1992) u, “Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994). Las técnicas para la purificación de

5 intermediarios y productos finales incluyen por ejemplo, cromatografía de fase inversa y lineal en columna o placa rotatoria, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, las que serán fácilmente comprendidas por una persona experta en el arte. Las definiciones de sustituyentes y grupos son como en la fórmula I excepto donde se defina diferente. Los términos “temperatura del local” y “temperatura ambiente”

10 significarán, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25°C. El término “reflujo” significará, a menos que se establezca lo contrario, con referencia a un solvente empleado usar una temperatura a o ligeramente por encima del punto de ebullición del solvente nombrado. Se entiende que microondas pueden ser usadas para calentar las mezclas de reacción. Los términos “cromatografía flash” o “cromatografía

15 flash en columna” significará una cromatografía preparativa sobre sílice usando un solvente orgánico, o mezclas de los mismos, como fase móvil.

Abreviaturas

	atm	atmósfera;
20	ac.	acuoso;
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
	DBA	dibencilidenoacetona;
	DCM	diclorometano;
	DME	1,2-dimetoxietano;
25	DMF	dimetilformamida;
	DMSO	dimetil sulfóxido;
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
	EA	etil acetato;
	EtOAc	etil acetato;
30	EtOH	etanol;
	h	hora;
	hep	heptano;

	hex	hexano(s);
	LAH	hidruro de litio aluminio;
	MeCN	acetonitrilo;
	MeOH	metanol;
5	min	minutos;
	NaHMDS	sodio hexametil disilazida;
	o.n. u on	toda la noche;
	Pd(dppf)Cl ₂ *DCM o Pd(dppf)Cl ₂ *CH ₂ Cl ₂ .	
	aducto de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) cloro diclorometano;	
10	prep. HPLC	HPLC preparativa;
	r.t. o rt	temperatura ambiente;
	r.m.	mezcla de reacción;
	sat.	saturado;
	TBAF	tetra- <i>N</i> -butilamonio fluoruro
15	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil;
	TFA	ácido trifluoroacético;
	THF	tetrahidrofurano;
	NEt ₃	triethylamina;
	Otf	tiometil.

20

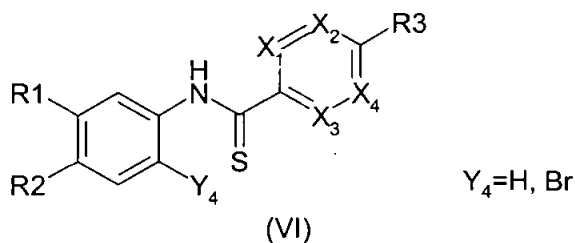
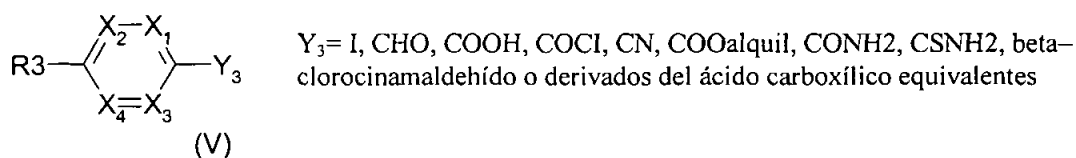
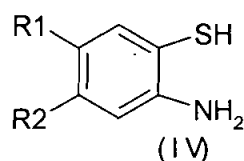
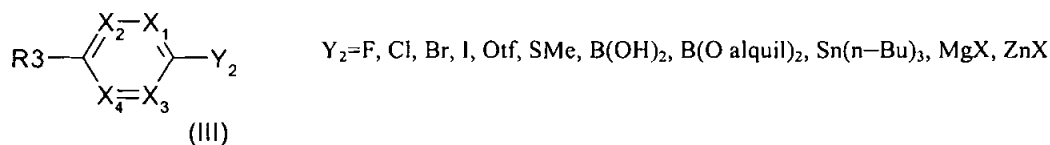
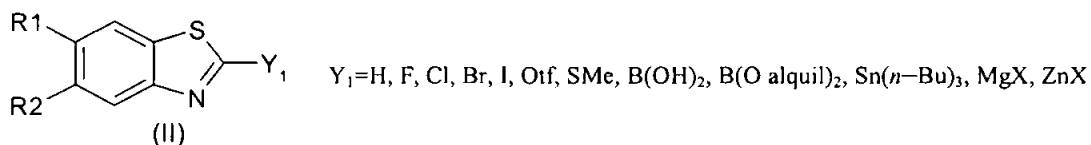
Preparación de Intermediarios

Los compuestos de fórmula II, III, IV V y VI son intermediarios útiles en la preparación del compuesto de fórmula I. R1, R2, R3, y X1 a X4 son definidos como en la fórmula I.

Los compuestos de fórmula II-VI son comercialmente disponibles, o pueden ser

25 preparados a partir de los comercialmente disponibles, o de los compuestos descritos en la literatura. Por ejemplo, los compuestos en los cuales uno o más de Y1, Y2, Y3, Y4, R1, R2 y R3 no corresponden a las definiciones de fórmula II -VI, pueden ser usados para la preparación de compuestos de fórmula II-VI por transformaciones o introducción de sustituyentes o grupos. Tales ejemplos son dados a continuación:

30



5

1) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los cuales Y_1 y Y_2 , respectivamente es B(Oalquil)_2 , B(OH)_2 , MgX o ZnX :

- 10 a) A partir de los cloruros, bromuros, yoduros o triflatos correspondientes a través de la borilación catalizada con paladio por ejemplo bis(pinacolato)diboran usando por ejemplo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, o $\text{Pd}(\text{dba})_2$ con triciclohexilfosfina adicionada como catalizador, junto con cantidades estequiométricas de una base tal como KOAC y NEt_3 en solventes como

DMSO, DMF, DMA o dioxano a una temperatura desde r.t. a 80°C, alternativamente seguido posteriormente de hidrólisis ácida (Ishiyama *y otros* Tetrahedron 2001, 57, 9813; Murata *y otros* J. Org. Chem. 2000, 65, 164).

- 5 b) A partir de los cloruros, bromuros o yoduros correspondientes por conversión inicial en un arilmagnesio (Y_1 o $Y_2 = MgX$) o reactivo de litio por tratamiento con por ejemplo $nBuLi$, nBu_3MgLi o Mg , seguido por la captura con por ejemplo triisopropil borato o similares y alternativamente hidrólisis ácida posterior para dar los compuestos borilados correspondientes, o con polvo de zinc para dar los compuestos de Zn orgánicos
- 10 correspondientes.

2) Preparación de compuestos de fórmula II en los cuales Y_1 es un haluro:

- a) A partir del benzotiazol no sustituido correspondiente ($Y_1=H$) mediante la metalación
- 15 con un reactivo de litio tal como $nBuLi$, seguido por un intercambio metal-halógeno usando fuentes de halógeno tal como CCl_4 , CBr_4 o I_2 (Boga *y otros* J. Organometallic Chem 2000, 601, 233).
- b) A partir de la amina correspondiente mediante una reacción de Sandmeyer iniciada mediante la conversión de la amina en una sal de diazonio seguido por tratamiento con
- 20 cloruro cuproso o bromuro cuproso (Das *y otros* Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2587).

3) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los cuales Y_1 y Y_2 respectivamente es un triflato:

25

A partir del alcohol correspondiente por conversión en el triflato usando $O(SO_2CF_3)_2$ y una base tal como trietilamina y piridina.

- 4) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los cuales Y_1 y Y_2 respectivamente es
- 30 una tioéter, tal como tiometil:

A partir del tiol correspondiente por tratamiento con metil yoduro en un solvente tal como

DMF, MeCN o DCM bajo condiciones básicas (Karlsson y *otros* Bioorg. & Med. Chem. 2004, 12, 2369).

- 5 5) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los cuales Y_1 y Y_2 respectivamente es $Sn(nBu)_3$ o $Sn(Me)_3$, $Sn(Ph)_3$ o ZnX :

10 A partir de benzotiazoles no sustitutos correspondientes ($Y_1=H$) mediante la metalación con un reactivo de litio, tal como MeLi o $nBuLi$, seguido por la transmetalación usando cloruros organoestañosos tal como Me_3SnCl o nBu_3SnCl , o una sal de zinc (Molloy y *otros* J. Organometallic Chem 1989, 365, 61).

6) Preparación del Intermediario IV

15 a) A partir de los 2-amino-benzotiazoles correspondientes por hidrólisis básica usando una base tal como KOH, NaOH ac. en un solvente como etileno glicol, etanol y agua bajo temperaturas elevadas. (Mathis y *otros* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Inoue y *otros* Chem. Pharm. Bull. 1997, 45, 1008).

20 b) A partir del benzotiazol correspondientes mediante hidracinólisis usando hidracina en un solvente tal como etanol a temperaturas elevadas. (Tsuruoka y *otros* Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 623).

7) Preparación del Intermediario VI

25 Una anilina adecuadamente sustituida es transformada en una benzoilamida por el acoplamiento con un cloruro ácido apropiado. La benzoilamida es posteriormente convertida en la benzoiltioamida correspondiente usando el reactivo de Lawesson en un solvente como HMPA o clorobenceno. (Shi y *otros* J. Med. Chem. 1996, 39, 3375; Mathis y *otros* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Hutchinson y *otros* J. Med. Chem. 2001, 44, 1446).

30

Métodos de Preparación de compuestos no marcados de fórmula I

Ejemplos no limitativos de métodos para la preparación de los compuestos de fórmula I son dados a continuación:

1) Preparación por reacciones de acoplamiento cruzado catalizada con Pd o Ni de los intermediarios II y III:

a) Acoplamiento Suzuki catalizado con paladio de aril haluros, o pseudo-haluros, de intermediarios de fórmula II y III (por ejemplo Y_1, Y_2 = cloruro, bromuro, yoduro o triflatos) con ácidos borónicos o ésteres de fórmula III o II (Y_1, Y_2 = $B(OH)_2$, $B(Oalquil)_2$), respectivamente. Un catalizador de paladio, tal como $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd_2(dba)_3$, son usados en combinación con cantidades estequiométricas de una base, tal como K_2CO_3 (ac.), K_3PO_4 , $NaOH$ (ac.) o $NaHCO_3$ (ac.), en solventes, tales como DME, DMF, THF, tolueno o dioxano, a una temperatura desde r.t. hasta 120°C (Kumar y otros J. Label Compd. Radiopharm. 2003, 46, 1055; Majo y otros Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8535; Arterburn y otros Chem. Commun. 2003, 1890).

b) Acoplamiento cruzado mediado por cobre (I) y catalizado con paladio de tioéteres de intermediarios de fórmula II y III (por ejemplo Y_1, Y_2 = SMe) con ácidos borónicos o ésteres o estanos de fórmula III o II (por ejemplo Y_1, Y_2 = $B(OH)_2$, $B(Oalquil)_2$, $Sn(n-Bu)_3$), respectivamente. Un catalizador de paladio tal como $Pd(dba)_2$, junto con aditivos, tales como tris(2-furil)fosfina y $ZnOAc$, pueden ser usados en un solvente, tal como THF, en el caso de acoplamiento de ácidos borónicos o ésteres (Liebeskind y otros Org. Lett. 2002, 4, 979). En el caso de acoplamiento de estanos, un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$ o $PdCl(PPh_3)_2(CH_2Ph)$, pueden ser usados en un solvente, tal como THF (Liebeskind y otros Org. Lett. 2003, 5, 801).

c) Acoplamiento de Stille catalizado con paladio de aril haluros, o pseudo-haluros, de intermediarios de fórmula II y III (por ejemplo Y_1, Y_2 = cloruro, bromuro, yoduro o triflatos) con aril estanos de fórmula III o II (por ejemplo Y_1, Y_2 = $Sn(n-Bu)_3$), respectivamente. Un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, o $Pd_2(dba)_3$ junto con aditivos, tales como CuI , tri-fenilarsina, tri-2-furilfosfina, pueden ser usados en solventes, tales como DMF, THF, tolueno o xileno, a una temperatura desde r.t. hasta 120°C (Benhida y otros Tetrahedron Lett. 1999, 40, 5701).

- d) Acoplamiento cruzado catalizado con níquel de haluros de intermediarios de fórmula II y III (por ejemplo $Y_1, Y_2 = Cl, Br, I$) con reactivos de Grignard de fórmula III o II (por ejemplo $Y_1, Y_2 = MgBr$), respectivamente. Un catalizador de níquel, tales como
5 $NiCl_2(PPh_3)_2$, $NiCl_2(PPh_3)_2$ o $NiCl_2(Ph_2PCH_2CH_2CH_2PPh_2)$, pueden ser usados en solventes, tal como THF, a elevadas temp. (Babudri y otros Tetrahedron 1983, 39, 1515).
- e) Acoplamiento cruzado mediado con cobre(I) y catalizado con paladio de benzotiazoles II ($Y_1 = H$) con bromuros de fórmula III ($Y_2 = Br$). Un catalizador de paladio, tal como
10 $Pd(OAc)_2$, junto con un co-catalizador, tal como CuBr, y aditivos, tales como el ligando $P(t-Bu)_3$, y la base Cs_2CO_3 , pueden ser usados en un solvente, tal como DMF, a una temperatura elevada (Yokooji y otros Tetrahedron 2003, 59, 5685 y Alagille y otros Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1349).
- 15
- 2) Preparación mediante el empleo de compuestos IV y V como materiales de partida:
- (a) Condensación del *orto*-amino tiofenol IV con el intermediario V en el cual Y_3 es aldehído, ácido carboxílico, cloruro ácido, nitrilo, éster fenólico, anhídrido, amida, tioamida o derivados del ácido carboxílico equivalentes en solventes, tales como DMSO,
20 EtOH, tolueno, $CHCl_3$, piridina o en líquidos iónicos, a una temperatura desde r.t. a 220°C por calentamiento convencional, o con irradiación por microondas. Un aditivo, tal como ácido polifosfórico, triflato de escandio, nitrato de amonio cérico o sílice, es usado para facilitar la reacción (Mathis y otros J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Kodomari y otros Synth. Commun. 2004, 34, 3029; Hein y otros J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 427; Karlsson y otros Bioorg. & Med. Chem. 2004, 12, 2369; Tale Org. Lett. 2002, 4, 1641; Chakraborti y otros Synlett 2004, 1533; Matsushita y otros Tetrahedron Lett. 2004, 45, 313; Dyes and Pigments 1990, 12, 243–8; Archiv der Pharmazie 1991, 324, 185).
- (b) Reaccionar *orto*-amino tiofenoles IV con intermediarios V en los que Y_3 es un haluro a
30 través de la carbonilación catalizada con paladio bajo alta presión en presencia de 2,6-lutidina en solventes tal como dimetil acetamida. (Perry y otros Organometallics 1994, 13, 3346).

(c) Reacción mediada con microonda de *o*-amino tiofenoles IV con intermediario V en el cual Y₃ es un β-clorocinamaldehído en presencia de *p*-TsOH (Paul y otros Synth. Commun 2002, 32, 3541).

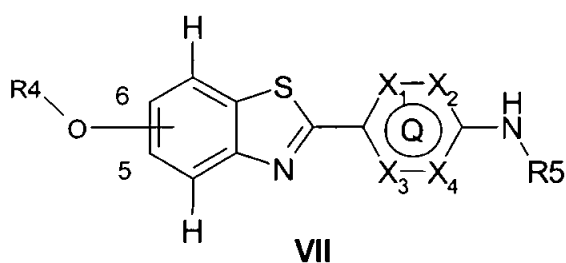
5

3. Las otras rutas siguientes pueden ser usadas para la síntesis de compuestos de fórmula I comenzando a partir de los intermediarios de fórmula VI:

- a) Por el método de Jacobson a través de la ciclización radical oxidativa de tioanilidas VI (Y₃=H) mediante tratamiento con exceso de potasio ferricianida a temperatura elevada bajo condiciones básicas (Mathis y otros J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Hutchinson y otros J. Med. Chem. 2001, 44, 1446; Shi y otros J. Med. Chem. 1996, 39, 3375; Zeitschrift fuer Chemie 1985, 25, 23).
- b) A través de la ciclización intramolecular de tioanilidas sustituidas con *o*-bromo VI (Y₄ = Br) bajo condiciones básicas, por ejemplo con NaH como base en NMP como solvente (Hutchinson y otros Tetrahedron Lett 2000, 41, 425; Hutchinson y otros J. Med. Chem. 2001, 44, 1446), o por medio de la catálisis del paladio (Benedi y otros Tetrahedron Lett 2003, 44, 6073).

20

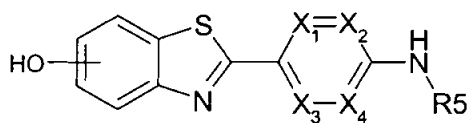
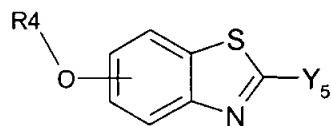
Métodos de preparación de precursores de fórmula VII



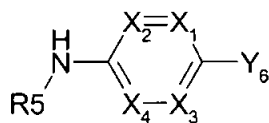
- 25 Ejemplos no limitantes de métodos para la preparación de precursores de fórmula VII son dados a continuación. Los compuestos de fórmula VII son precursores útiles para la preparación de compuestos [¹¹C]metil marcados de fórmula I.

Preparación de intermediarios útiles para la preparación de precursores VII

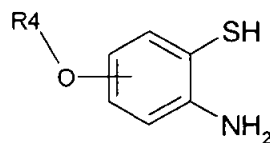
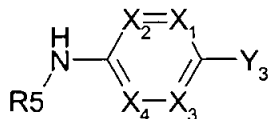
- Los compuestos de fórmula VIII, IX, X, XI, XII y XIII son intermediarios útiles en la preparación de precursores de fórmula VII. R4, R5 y X₁ a X₄ son definidos como en la fórmula VII. Los compuestos de fórmula VIII–XIII están comercialmente disponibles, o
- 5 pueden ser preparados a partir de muestras comercialmente disponibles, o métodos no limitativos para su preparación son descritos aquí, o en la literatura. Por ejemplo, compuestos en los cuales uno o más de Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, R4 o R5 no corresponden a las definiciones de fórmula VIII–XIII, pueden ser usados para la preparación de compuestos de fórmula VIII–XIII mediante transformaciones o introducción de sustituyentes o grupos.
- 10 Tales ejemplos son dados a continuación:

**VIII**

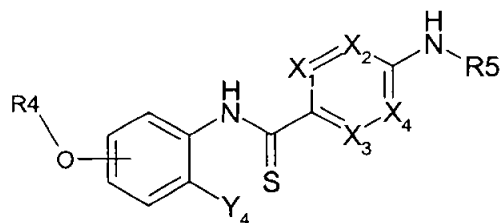
$Y_5 = \text{Cl, Br, I, OTf, B(OH)}_2, \text{B(Oalquil)}_2, \text{Sn(n-Bu)}_3, \text{MgX}$

IX

$Y_6 = \text{Cl, Br, I, OTf, B(OH)}_2, \text{B(Oalquil)}_2, \text{Sn(n-Bu)}_3, \text{MgX}$

X**XI**

$Y_3 = \text{i, CHO, COOH, COCl, CN, COOalquil, CONH}_2, \text{CSNH}_2, \text{beta-clorocinamaldehydo o derivados del ácido carboxílico equivalentes}$

XII

$Y_4 = \text{H, Br}$

XIII

1) Preparación de compuestos de fórmula VIII:

- 5 a) Acoplamiento Suzuki catalizado con paladio de aril haluros, o pseudo-haluros, de

- intermediarios de fórmula II (R_1 o $R_2 = OH$) y X (por ejemplo $Y_5, Y_6 =$ cloruro, bromuro, yoduro o triflatos) con ácidos borónico o ésteres de fórmula X o II (R_1 o $R_2 = OH, Y_5, Y_6 = B(OH)_2$ o $B(Oalquil)_2$), respectivamente, de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de compuestos I. Cuando R_1 o R_2 de la fórmula II es un grupo hidroxiprotegido, y el grupo protector empleado no es estable bajo condiciones Suzuki acuosas básicas estándares, como en el caso de por ejemplo grupos hidroxiprotegidos con *t*-butildimetilsilil, serán normalmente escindidos durante la reacción para generar un producto en el cual el grupo hidroxiprotegido anterior es encontrado como el hidroxilibre.
- 10 **b)** Acoplamiento de Stille catalizado con paladio de aril haluros, o pseudo-haluros, de intermediarios de fórmula II (R_1 o $R_2 = OH$) y X (por ejemplo $Y_5, Y_6 =$ cloruro, bromuro, yoduro o triflatos) con aril estannanos de fórmula X o II (R_1 o $R_2 = OH, Y_5, Y_6 =$ por ejemplo $Sn(n-Bu)_3$), respectivamente, de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación de compuestos I.
- 15 **c)** Mediante el empleo de compuestos XI y XII como materiales de partida en analogía a los métodos descritos para la preparación de los compuestos I comenzando a partir de IV y V.
- 20 **d)** Comenzando a partir de los intermediarios XIII en analogía a la síntesis de I de VI.
- 2)** Preparación de IX y X, en el cual Y_5 y Y_6 es un haluro, un triflato, $B(Oalquil)_2, B(OH)_2, Sn(n-Bu)_3$ o MgX , puede ser hecho por los mismos procedimientos descritos para la preparación de los compuestos II correspondientes, en los cuales R_1 o R_2 es O- R_4 , donde R_4 es un grupo protector adecuado compatible con las condiciones de reacción respectivas empleadas bien conocidas por una persona experta en el arte.
- 25 **3)** Los compuestos XI y XIII pueden ser preparados de acuerdo con la síntesis de intermediarios IV y VI.

30

Métodos de preparación de precursores de fórmula VII

En la síntesis de precursores VII, el grupo protector R_4 puede ser introducido en un

derivado de benzotiazol antes del acoplamiento de los intermediarios IX producidos de aquí con intermediarios X, o después de la fusión de derivados de benzotiazol con heterociclos X, es decir en estructuras VIII. Todos los grupos protectivos que representan R4 pueden ser introducidos por procedimientos convencionales. Ejemplos no limitativos de métodos para la preparación de precursores de fórmula VII son dados a continuación:

1) Reaccionar los intermediarios VIII con un agente sililante, tal como *t*-butildimetilsililcloruro, en presencia de una base, tal como imidazol o trietilamina, en un solvente, tal como DMF o DCM, a una temperatura desde 0°C a rt.

2) Los intermediarios VIII pueden ser tratados con 2-(trimetilsilil)etoximetilcloruro y una base, por ejemplo (*i*-Pr)₂NEt, NaH o Et₃N en presencia de DMAP, en un solvente, tal como DCM, DMF o benceno, a rt o temperatura elevada.

3) Mediante el tratamiento de VIII con *p*-metoxibencilbromuro y una base tal como (*i*-Pr)₂NEt en DCM a temperatura ambiente.

4) Acoplamientos cruzados catalizados con metales de transición de intermediarios IX y X:

Los precursores VII pueden ser preparados a partir de los intermediarios IX y X mediante las reacciones de acoplamiento cruzado catalizado con metal descritos para la preparación de compuestos I por acoplamiento II (R1 o R2 = OH) y III a condición de que la fracción R4 sea estable bajo las condiciones empleadas.

5) La preparación de los precursores de fórmula VII puede ser hecha a través de reacciones intermoleculares entre los intermediarios XI y XII, o alternativamente, a través de reacciones intramoleculares de XIII, de acuerdo a los métodos 1c y 1d, respectivamente, como se describió para las síntesis de VIII.

Métodos de Preparación de compuestos marcados de fórmula I

En general, las mismas reacciones sintéticas usadas para reagrupar compuestos no marcados de fórmula I a partir de reactivos o intermediarios no marcados, puede ser

empleada para la incorporación análoga de un isótopo detectable por el uso de los reactivos o intermediarios marcados correspondientes.

Se prefiere introducir el marcado en una etapa posterior de la síntesis hacia los compuestos de fórmula I, especialmente si la marca es un isótopo con relativamente corta vida media, tal como ^{11}C . Lo más preferido es hacer esta introducción como el último paso sintético.

Varios reactivos, sintones o intermediarios útiles marcados con isótopos no radioactivos o de larga vida, incluyendo por ejemplo $[^{2/3}\text{H}]\text{H}_2$, $[^{2/3}\text{H}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CN}^-$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CO}_2$ están comercialmente disponibles y pueden, si se necesita, ser además sintéticamente transformados por métodos sintéticos convencionales. Reactivos marcados con más isótopos de corta vida, tal como ^{11}C y ^{18}F , son generados por un ciclotrón, seguido de una captura adecuada y opcionalmente otras manipulaciones sintéticas para proporcionar el reactivo deseado. La generación y las manipulaciones sintéticas de los reactivos e intermediarios marcados, y el uso y las químicas de estos precursores para la síntesis de moléculas marcadas más complejas, son bien conocidos por una persona experta en el arte de la radio-síntesis y marcado y revisado en la literatura (Långström y otros Acta Chem. Scand. 1999, 53, 651). Para referencias adicionales ver por ejemplo: Ali y otros Synthesis 1996, 423 para marcado con halógenos; Antoni G., Kihlberg T., y Långström B. (2003) Handbook of nuclear chemistry, editado por Vertes A., Nagy S., y Klenscar Z., Vol. 4, 119–165 para marcado para aplicaciones PET; Saljoughian y otros Síntesis 2002, 1781 para marcado con ^3H ; McCarthy y otros Curr. Pharm. Des. 2000, 6, 1057 para marcado con ^{14}C .

Isótopos detectables, útiles para el marcado de compuestos de fórmula I como los definidos aquí incluyen, para uso en PET: ^{11}C , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br y ^{120}I , para uso en SPECT: ^{123}I y ^{131}I , para aplicaciones MRI: ^{19}F y ^{13}C , para detección en muestras *in-vitro* y *post-mortem*: ^3H , ^{14}C y ^{125}I . Los isótopos más útiles para el marcado son ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{19}F , ^3H y ^{14}C .

A continuación siguen descripciones no limitativas de los procesos para la preparación de los compuestos marcados de fórmula I:

Compuestos de fórmula I, en los cuales tanto R1, R2, o R3 es hidroxil, amino o aminoalquil son precursores útiles para la *O*- y *N*-alquilación, respectivamente, con un agente alquilante de marcado, tal como [^{11}C]metil yoduro o triflato, como se describió en por ejemplo Solbach y otros Applied Radiation and Isotopes 2005, 62, 591 y Mathis y otros J. Med. Chem. 2003, 46, 2740, [^3H]-metil yoduro, o [^{14}C]-metil yoduro.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula I en los cuales R1 o R2 es hidroxil (el otro es hidrógeno), X1 o X2 es nitrógeno (el otro es carbono), X3 y X4 es carbono, y R3 es amino o aminometil, constituyen precursores adecuados para el marcado. El tratamiento de un exceso de esos precursores con ^{11}C -metil triflato, en un solvente tal como acetona sin base añadida, resulta en una *N*-alquilación selectiva y de ahí en la formación de los compuestos marcados ^{11}C correspondientes de fórmula I en los cuales R3 es transformado en $\text{NH}[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$ (a partir del amino) y $\text{NCH}_3[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$ (a partir del aminometil), respectivamente. Sin embargo, cuando los mismos precursores mencionados antes, son tratados con [^{11}C]metil yoduro bajo condición básica, tal como en presencia de carbonato de potasio, en un solvente tal como DMSO, la *O*-alquilación selectiva ocurre debido al uso de relativamente mayor reactividad del átomo de oxígeno después de la desprotonación, y por lo tanto en la formación de compuestos de fórmula I en los cuales el grupo OH (R1 o R2) es transformado en el grupo $\text{O}[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$.

Los precursores más adecuados y preferidos para el marcado por introducción selectiva de un grupo ^{11}C -metil mediante *N*-alquilación, son compuestos en los cuales la reactividad para la alquilación, de un grupo funcional nucleofílico competente presente, tal como hidroxil, es disminuida o bloqueada por un grupo protector adecuado. La función del grupo protector es en este contexto proteger el grupo funcional nucleofílico contra la alquilación y podrá ser preferiblemente estable bajo condiciones básicas no acuosas, bajo las cuales la *N*-alquilación deseada es facilitada, pero fácilmente eliminado por otros medios después del cumplimiento de su tarea. Tales grupos protectivos, y métodos para su introducción y eliminación, son bien conocidos por una persona experta en el arte. Ejemplos de grupos protectivos útiles para la protección de grupos hidroxil aromáticos contra la alquilación competente incluyen, pero no se limitan a, metil, 2-(trimetilsilil)-etoximetil, alcoximetil y *t*-butildimetilsilil. La eliminación de tal grupo protector después

de la alquilación es bien conocido por una persona experta en el arte e incluye, en el caso de grupos los protectivos basados en silil tal como *t*-butildimetilsilil, por ejemplo el tratamiento con una fuente de ión fluoruro, tal como TBAF, o tratamiento con agua bajo condiciones básicas en un solvente adecuado, tal como DMSO en presencia de KOH a rt.

5

Compuestos de fórmula I, en los cuales tanto R1, R2, o R3 es amino, son precursores útiles para el marcado mediante diazotación inicial, cuando sea apropiado seguido por conversión en el derivado de triazina correspondiente, antes del tratamiento posterior con reactivos nucleofílicos de marcado de acuerdo con reacciones estándares. Isótopos detectables que pueden ser introducidos de esta manera incluyen, pero no están limitados a ¹⁸F, ⁷⁵Br, ¹²³I, ¹²⁵I y ¹³¹I como se describió en por ejemplo Zhu y otros J. Org. Chem. 2002, 67, 943; Maeda y otros J. Label Compd Radiopharm 1985, 22, 487; Berridge y otros J. Label Compd Radiopharm 1985, 22, 687; Suehiro y otros J. Label Compd Radiopharm 1987, 24, 1143; Stroupbauer y otros Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1984, 35, 787; Kortilevich y otros J. Label Compd Radiopharm 1994, 34, 1129; Khalaj y otros J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 235 y Rzczotarski y otros J. Med. Chem. 1984, 27, 156.

En los compuestos de fórmula I, donde R1, R2, o R3 es un grupo trialquilestaño, la halogenación con reactivos de marcado resulta en el desplazamiento del grupo trialquilestaño como se describió en por ejemplo Staelens y otros J. Label Compd Radiopharm 2005, 48, 101; Hocke y otros Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3963; Zhuang y otros J. Med. Chem. 2003, 46, 237; Füchtner y otros Appl. Rad. Isot. 2003, 58, 575 y Kao y otros J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 889. Los mismos precursores son también útiles para la conversión catalizada con paladio en las cetonas ¹¹C-marcadas correspondientes y derivados de metil como se describió en por ejemplo Lidström y otros J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 2701 y Tarkiainen y otros J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 1013. Los compuestos de trialquilestaño sustituidos, a su vez, son preferiblemente preparados a partir de los haluros o pseudo-haluros correspondientes, tal como los triflatos, por métodos bien conocidos que emplean paladio como catalizador en la reacción con el distanano correspondiente. Cuando esta metodología es usada, el grupo trialquilestaño es preferiblemente trimetilestaño o tributilestaño.

30

Cuando R1, R2, o R3, en un compuesto de fórmula I, es un grupo de abandono adecuado para la sustitución aromática nucleofílica, un nucleófilo marcado, tal como un halogenoide o cianuro, puede ser introducido por tal desplazamiento, resultando en un compuesto marcado de fórmula I como se describió en por ejemplo Zhang *y otros* Appl. Rad. Isot.

5 2002, 57, 145. El anillo aromático en el cual el desplazamiento tiene lugar es preferiblemente relativamente pobre en electrones para una reacción fácil, y podría por lo tanto necesitar ser sustituido con un grupo activador de retiro de electrones tal como ciano, carbaldehído o nitro. Reacciones útiles, estrechamente relacionadas a las sustituciones aromáticas nucleofílicas y bien conocidas para una persona experta en el arte, incluyen el
10 empleo de cantidades estequiométricas de sales de cobre para la introducción de un átomo de yodo marcado, y el uso de catálisis con paladio para la introducción de un grupo ciano ^{11}C marcado, como es descrito en por ejemplo Musacio *y otros* J. Label Compd Radiopharm 1997, 34, 39 y Andersson *y otros* J. Label Compd Radiopharm 1998, 41, 567 respectivamente.

15 Si el anillo aromático en el cual el grupo de abandono está posicionado es más deficiente en electrones comparado con el benceno, tal como Q de fórmula I como se definió aquí, generalmente no es necesario emplear grupos de activación para que la sustitución aromática electrofílica tenga lugar. Los compuestos de fórmula I, donde R3 es de los
20 grupos de abandono fluoro, cloro, bromo, yodo, o un éster sulfonato, y tanto o ambos de X2 y X4 es nitrógeno, son precursores adecuados para el marcado a través de la sustitución aromática nucleofílica de R3. Es además generalmente preferible usar un grupo de abandono que es químicamente diverso del grupo introducido por la reacción con el nucleófilo marcado, para facilitar la separación cromatográfica del producto de reacción
25 marcado a partir del precursor no consumido.

Métodos útiles adicionales, bien conocidos por una persona experta en el arte, para la preparación de compuestos marcados de fórmula I por transformaciones del grupo funcional de precursores adecuados incluye la *N*-acilación de aminas con $[^{11}\text{C}]$, $[^{14}\text{C}]$, o
30 $[^3\text{H}]$ acil cloruros, cianación $[^{11}\text{C}]$ o $[^{14}\text{C}]$ catalizada con paladio de cloruros, bromuros o yoduros aromáticos, sustitución catalizada con un metal de transición de haluros adecuados para ^3H en presencia de $[^3\text{H}]\text{H}_2$, y carbonilaciones catalizadas con paladio con $[^{11/14}\text{C}]\text{CO}$

(Perry y otros Organometallics 1994, 13, 3346).

Ejemplos de Compuestos

A continuación sigue un número de ejemplos no limitativos de compuestos de la
5 invención. Todos los compuestos ejemplificados a continuación bajo el párrafo “Ejemplos de Compuestos”, o sus análogos no marcados correspondientes, exhiben una IC₅₀ de menos de 20 µM en el ensayo de unión de competencia descrito aquí.

Métodos Generales

10 Todos los solventes usados fueron de grado analítico y solventes anhidros comercialmente disponibles fueron rutinariamente usados para las reacciones. Las reacciones fueron típicamente corridas bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

Los espectros ¹H fueron registrados en un espectrómetro Bruker av400 NMR, que opera a
15 400 MHz por protón, equipado con una cabeza de sonda SEI ¹H/D-¹³C de inyección de flujo de 3mm con gradientes Z, usando un manipulador de líquido BEST 215 para la inyección de la muestra, o en un espectrómetro Bruker DPX400 NMR, que opera a 400 MHz para protón, equipado con una cabeza de sonda de 4 núcleos de 5 mm equipada con gradientes Z.

20 A menos que específicamente se haga notar en los ejemplos, los espectros ¹H fueron registrados a 400 MHz en DMSO-d₆ como solvente. La señal del solvente residual fue usada como referencia. Las señales de referencia siguientes fueron usadas: la línea media de DMSO-d₆ δ 2.50; la línea media de CD₃OD δ 3.31; CDCl₃ δ 7.26. En aquellos
25 ejemplos donde el espectro fuera corrido en una mezcla de CDCl₃ y CD₃OD, la referencia fue establecida a 3.31 ppm. Todos los cambios químicos son en ppm en la escala delta (δ) y la fina división de las señales como aparece en los registros (s: singlete, br. s: singlete amplio, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, m: multiplete).

30 Los espectros ³H fueron registrados en un espectrómetro Bruker DRX600 NMR, que opera a 640 MHz para el tritio y a 600 MHz para el protón, equipado con una cabeza de sonda ³H/¹H SEX de 5mm con gradientes Z. Los espectros ³H desacoplados de ¹H fueron

registrados en muestras disueltas en CD₃OD. Para la referenciación de los espectros ³H NMR, una frecuencia de referencia fantasma fue usada, calculada multiplicando la frecuencia del TMS interno en un espectro ¹H con la proporción de frecuencia Larmor entre ³H y ¹H (1.06663975), de acuerdo con la descripción en Al-Rawi y otros **J. Chem. Soc. Perkin Trans. II** 1974, 1635.

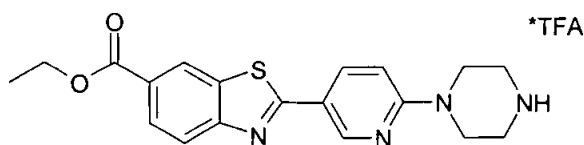
Los espectros de masa fueron registrados en un Waters LCMS que consiste de una Alliance 2795 (LC), Waters PDA 2996, y detector ELS (Sedex 75) y un espectrómetro de masa cuadrúpolo simple ZMD. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones de electrospray (ES) operada en un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar fue 3 kV y con el voltaje del cono fue 30 V. El espectrómetro de masa fue escaneado entre *m/z* 100–600 con un tiempo de escaneo de 0.7s. La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C. Un gradiente lineal fue aplicado comenzando a 100% A (A: 10 mM NH₄OAc en 5% MeCN) y terminando a 100% B (B: MeCN). La columna usada fue una X-Terra MS C8, 3.0 x 50; 3.5 μm (Waters) corrida a 1.0 mL/min.

La cromatografía preparativa (prep. HPLC) fue corrida en una HPLC de autopurificación Waters con un detector con arreglo de diodos. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 μm. Gradientes estrechos con MeCN/(95:5 0.1M NH₄OAc:MeCN) fueron usados a una tasa de flujo de 20 ml/min.

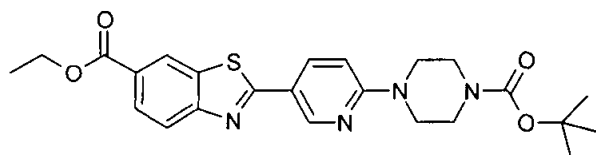
El calentamiento con microondas fue realizado en una cavidad del microonda en modo simple del Sintetizador Smith, Creador o Initiator produciendo irradiación continua a 2450 MHz.

Ejemplo 1

Etil 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato Trifluoroacetato



(a) Etil Éster del Ácido 2-[6-[4-[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazolcarboxílico



5

Una mezcla de etil éster de ácido 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (Ver WO 95/25108) (0.74 g, 2.57 mmol), tert-butil éster del ácido 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piperazina-1-carboxílico (1.0 g, 2.57 mmol), carbonato de sodio (0.820 g, 7.71 mmol) y Pd(dppf)Cl₂*DCM (0.094 g, 0.13 mmol) en THF/agua (9:1, 15 mL) fue agitada a reflujo o.n.. Pd(dppf)Cl₂*DCM (20 mg) adicional fue añadido y la reacción fue refluida durante un día más. La r.m. fue concentrada *al vacío* y al residuo fue añadido DCM y agua. La capa acuosa fue extraída tres veces con DCM, secada (MgSO₄), filtrada y evaporada *al vacío*. El producto fue purificado por cromatografía en columna flash (35% etil acetato en hexano), dando el compuesto del título (0.85 g) como un sólido.

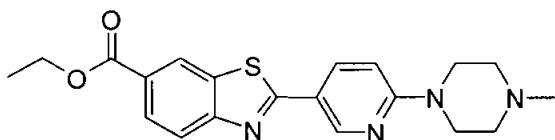
¹H NMR δ 8.83 (d, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.19 (dd, 1 H) 8.04 (s, 2 H) 7.00 (d, 1 H) 4.36 (q, 2 H) 3.65 – 3.72 (m, 4 H) 3.42 – 3.50 (m, 4 H) 1.43 (s, 9 H) 1.36 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 469.

(b) Etil 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato Trifluoroacetato (compuesto del título)

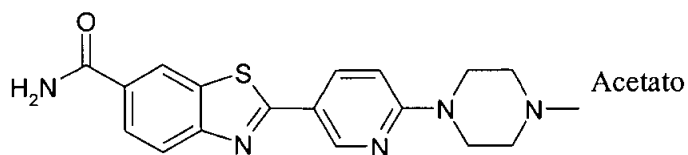
Etil éster del ácido 2-[6-[4-[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazolcarboxílico (0.42 g, 0.90 mmol) fue disuelto en DCM (35 mL) y TFA (2 mL) fue añadido. La reacción fue agitada a r.t. durante 3 días. Hidrogenocarbonato de sodio sat. fue añadido a la mezcla. El precipitado fue recogido, seguido por lavado con DCM y agua, antes de secar *al vacío* sobre P₂O₅ para dar el compuesto del título (0.34 g) como un sólido amarillo.

¹H NMR δ 8.82 – 8.93 (m, 3 H) 8.76 (s, 1 H) 8.27 (dd, 1 H) 8.07 (d, 2 H) 7.11 (d, 1 H) 4.37 (q, 2 H) 3.84 – 3.95 (m, 4 H) 3.23 (br. s., 4 H) 1.36 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 369.

25

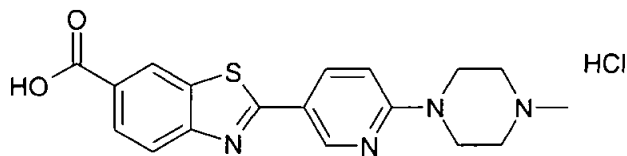
Ejemplo 2**Etil 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato**

- 5 Formaldehído (37% ac., 0.212 mL, 2.61 mmol) fue añadido a una suspensión de etil 2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato trifluoroacetato (0.315 g, 0.65 mmol) en metanol (10 mL). Cianoborohidruro de sodio (74 mg, 1.17 mmol) fue añadido y la mezcla resultante fue agitada a r.t. durante 1h. La r.m. fue luego mantenida a -10°C o.n. El sólido formado fue recogido, lavado con metanol frío y secado para dar el compuesto
- 10 del título. El licor madre fue evaporado *al vacío* y el residuo fue particionado entre DCM e hidrogenocarbonato de sodio sat.. La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM, secada (Na₂SO₄), filtrada, y evaporada *al vacío*, dando junto con el sólido filtrado el compuesto del título (0.20 g) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ ppm 8.83 (d, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.17 (dd, 1 H) 8.05 (s, 2 H) 7.01 (d, 1 H) 4.36 (q, 2 H) 3.70 (br. s., 4 H) 3.32 (s, 4 H) 2.29 (s, 3
- 15 H) 1.36 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 383.

Ejemplo 3**2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida Acetato**

20

(a) Ácido 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico
Hidrocloreuro



- 25 Etil 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato (46 mg,

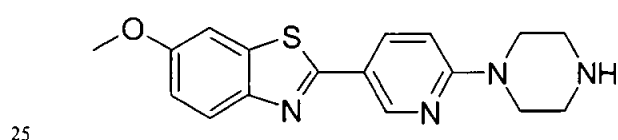
0.12 mmol) fue calentada a 110°C en 6 M HCl (2 mL) durante 3h. El solvente fue evaporado *al vacío*, antes de la co-evaporación con tolueno tres veces, para dar el compuesto del título (46 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ 10.90 (br. s., 1 H) 8.88 (d, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.28 (dd, 1 H) 8.05 (s, 2 H) 6.97 – 7.40 (m, 2 H) 4.59 (d, 2 H) 3.51 (d, 2 H) 3.33 – 3.45 (m, 2 H) 3.02 – 3.16 (m, 2 H) 2.80 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 355, (M–H) 353.

(b) 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida Acetato (compuesto del título)

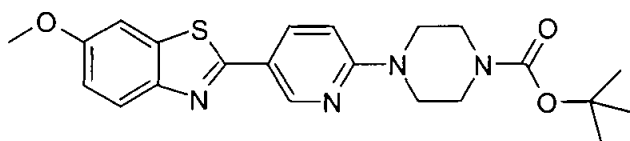
10 Ácido 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico ácido clorhídrico (46 mg, 0.12 mmol) fue añadido a tionil cloruro (3 mL), seguido por 3 gotas de DMF, antes de calentar a 70°C o.n. El solvente fue posteriormente evaporado *al vacío* y una vez con tolueno para dar 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carbonil cloruro crudo. Hidróxido de amonio (conc., 3 mL) fue añadido en forma de
15 gotas a este producto crudo y la mezcla fue posteriormente agitada durante 1h a r.t. La r.m. fue extraída dos veces con DCM, secada (Na₂SO₄), y evaporada *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado por HPLC prep. para dar el compuesto del título (7 mg) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR δ 8.81 (d, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.16 (dd, 1 H) 8.07 (br. s., 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.45 (br. s., 1 H) 7.00 (d, 1 H) 3.61 – 3.71 (m, 4 H) 2.37 – 2.46 (m, 4 H) 2.23
20 (s, 3 H) 1.89 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 354.

Ejemplo 4

6-Metoxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



(a) *Tert*-butil 4-[5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato

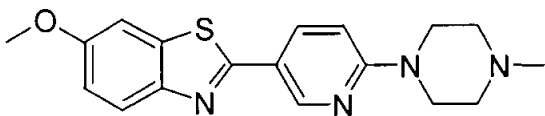


Tert-butil 4-[5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato fue preparado de acuerdo con el método usado para la preparación de etil éster del ácido 2-[6-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazolcarboxílico, a partir de 2-bromo-6-metoxibenzotiazol (Yang y otros J. Biological Chem. 1989, 2, 891-898) (0.20 g), y obtenido como un sólido (0.23 g). ¹H NMR δ 8.74 (s, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 7.87 (d, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.09 (dd, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.64 (br. s., 4 H) 3.45 (br. s., 4 H) 1.43 (s, 9 H); MS m/z M+H 427.

(b) 6-Metoxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol (compuesto del título) 6-Metoxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol fue preparado de acuerdo con el método usado para la preparación de etil 2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato trifluoroacetato, a partir de tert-butil 4-[5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato (0.22 g), con la excepción de que el hidróxido de sodio fue usado en lugar de hidrogenocarbonato de sodio sat. después del completamiento de la reacción, y que el producto fue tomado en DCM posteriormente. El compuesto del título fue obtenido como un sólido (0.15 g) después del secado y la concentración. ¹H NMR δ 8.71 (d, 1 H) 8.07 (dd, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.09 (dd, 1 H) 6.93 (d, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.47 - 3.64 (m, 4 H) 2.65 - 2.89 (m, 4 H); MS m/z (M+H) 327.

Ejemplo 5

6-Metoxi-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol

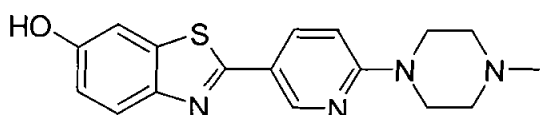


El compuesto del título fue obtenido como un sólido (70 mg) después de la preparación de acuerdo con el método usado para la preparación de etil 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato, a partir de 6-metoxi-2-(6-piperazin-1-

ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol (0.13 g), con las siguientes excepciones: Tres gotas de ácido acético fueron añadidas a la mezcla de reacción y la reacción fue agitada a r.t. o.n. El producto fue filtrado y lavado con metanol. ¹H NMR δ 8.72 (d, 1 H) 8.08 (dd, 1 H) 7.86 (d, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 7.09 (dd, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.53 – 3.69 (m, 4 H) 2.36 – 2.45 (m, 4 H) 2.22 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 341.

Ejemplo 6

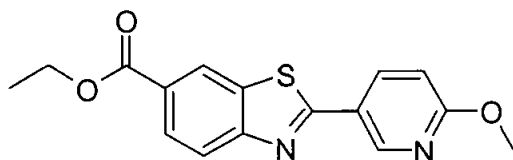
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol Acetato



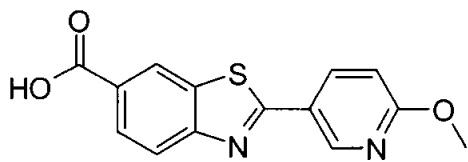
10

6-Metoxi-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol (0.050 g, 0.15 mmol) fue disuelto en DCM (20 mL). La mezcla se hizo ácida por la adición de HCl en dietil éter. El solvente fue eliminado por concentración *al vacío* y el residuo fue suspendido en DCM (5 mL). Tribromuro de boro (0.05 mL, 0.54 mmol) en DCM (1 mL) fue posteriormente añadido en forma de gotas a 0°C, seguido por agitación a r.t. o.n. DCM adicional (5 mL) y tribromuro de boro (0.05 mL) fue añadido y la reacción se continuó agitando a r.t. durante 3 días. La r.m. fue luego particionada entre DCM e hidrogenocarbonato de sodio sat.. La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM, y los productos orgánicos combinados secados (Na₂SO₄), filtrados y evaporados *al vacío*. El producto crudo fue purificado por HPLC prep. para dar el compuesto del título (11 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR δ 9.94 (br. s., 1 H) 8.69 (d, 1 H) 8.06 (dd, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.37 (d, 1 H) 6.84 – 7.06 (m, 2 H) 3.50 – 3.73 (m, 4 H) 2.35 – 2.45 (m, 4 H) 2.22 (s, 3 H) 1.90 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 327, (M-H) 325.

25

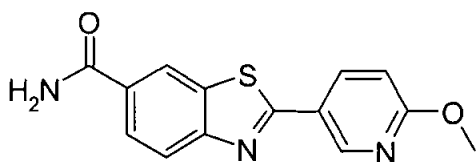
Ejemplo 7**Etil 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método usado para la preparación
5 de etil éster del ácido 2-[6-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-
benzotiazolcarboxílico, a partir del ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (0.48 g, 3.14
mmol), y obtenido como un sólido (0.29 g) después de la purificación por cromatografía en
columna flash usando 15% etil acetato en hexano. ¹H NMR δ 8.94 (d, 1 H) 8.81 (s, 1 H)
8.40 (dd, 1 H) 8.00 – 8.19 (m, 2 H) 7.04 (d, 1 H) 4.37 (q, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 1.36 (t, 3 H);
10 MS m/z (M+H) 315.

Ejemplo 8**Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico**

15 Etil 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato (0.28 g, 0.89 mmol) fue
suspendido en una mezcla de etanol (6 mL) y THF (2 mL). 2M NaOH (1.3 mL) fue
posteriormente añadido y la reacción fue agitada a r.t. durante 6 h, antes de calentar
durante 5 minutos con una pistola de calentamiento para dar una solución clara. La
solución fue evaporada *al vacío*, agua fue añadida y la mezcla fue filtrada. El filtrado se
20 hizo ácido con 3M HCl. El sólido precipitado fue recogido, lavado con agua, secado (*al*
vacío sobre P₂O₅) para dar el compuesto del título (0.23 g) como un sólido blanco. ¹H
NMR δ 13.13 (s, 1 H) 8.93 (d, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 7.95 – 8.21 (m, 2 H) 7.04
(d, 1 H) 3.97 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 287, (M-H) 285.

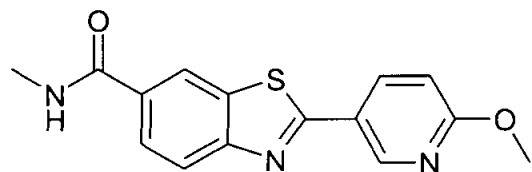
Ejemplo 9**2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida**



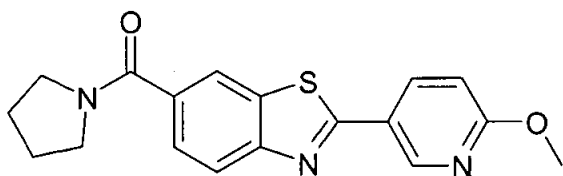
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (30 mg, 0.10 mmol) fue mezclado con tionil cloruro (0.8 mL) y agitado a r.t. durante 3 h, luego calentado hasta 50°C durante 1h. El solvente fue evaporado *al vacío* para dar el producto intermedio 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbonil cloruro como un producto crudo. Este cloruro ácido fue disuelto en DCM (3 mL) y añadido al hidróxido de amonio (conc., 2 mL). La reacción fue agitada a r.t. sin tapón toda la noche. El sólido formado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado (*al vacío* sobre P₂O₅) para dar el compuesto del título (23 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ 8.93 (d, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.39 (dd, 1 H) 7.95 – 8.19 (m, 3 H) 7.50 (s, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 3.97 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 286, (M-H) 284.

Ejemplo 10

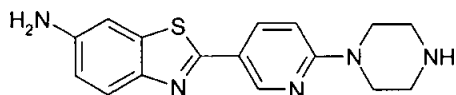
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



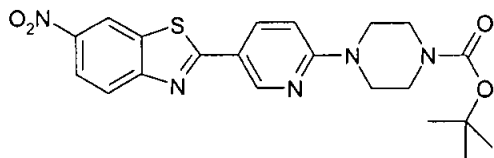
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (40 mg, 0.14 mmol) fue mezclado con tionil cloruro (1 mL) y agitado a r.t. durante 3 h, luego calentado hasta 50°C durante 1h. El solvente fue evaporado *al vacío* para dar el producto intermedio 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbonil cloruro como un producto crudo. Este cloruro ácido fue disuelto en DCM (3 mL) y añadido a metilamina (40% en metanol, 2 mL). La reacción fue agitada a r.t. sin tapón toda la noche. El sólido formado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado (*al vacío* sobre P₂O₅) para dar el compuesto del título (35 mg) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR δ 8.92 (d, 1 H) 8.51 – 8.68 (m, 2 H) 8.39 (dd, 1 H) 8.09 (d, 1 H) 7.98 (d, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 2.83 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 300, (M-H) 298.

Ejemplo 11**2-(6-Metoxipiridin-3-il)-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol**

Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (40 mg, 0.14 mmol) fue
mezclado con tionil cloruro (1 mL) y agitado a r.t. durante 3 h, luego calentado hasta 50°C
durante 1h. El solvente fue evaporado *al vacío* para dar el producto intermedio, 2-(6-
metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbonil cloruro como un producto crudo. Este
cloruro ácido fue disuelto en DCM (3 mL) y añadido a pirrolidina (0.5 mL) en CH₂Cl₂ (1.5
mL). La reacción fue agitada a r.t. durante 1h. Agua fue añadida y la mezcla de reacción
fue extraída, dos veces, con DCM, secada (MgSO₄), filtrada y el solvente fue evaporado.
El sólido fue secado (*al vacío* sobre P₂O₅) para dar el compuesto del título (45 mg) como
un sólido blanco opaco. ¹H NMR δ 8.92 (d, 1 H) 8.39 (dd, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.07 (d, 1 H)
7.67 (d, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.51 (t, 2 H) 3.45 (t, 2 H) 1.78 – 1.95 (m, 4 H); MS
m/z (M+H) 340.

Ejemplo 12**2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina**

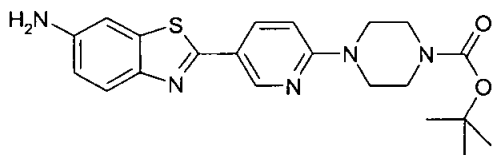
(a) *tert*-Butil 4-[5-(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato



El compuesto *tert*-butil 4-[5-(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-
carboxilato fue preparado de acuerdo con el método usado para la preparación de etil éster

del ácido 2-[6-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazolcarboxílico, a partir de 2-bromo-6-nitrobenzotiazol (0.55 g, 2.14 mmol), con las siguientes modificaciones: En la preparación el sólido fue filtrado y lavado con THF/agua (9:1), seguido por agua. El producto sólido fue secado (*al vacío* sobre P₂O₅). El filtrado fue extraído tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas *al vacío*. El sólido crudo combinado fue purificado por cromatografía en columna flash (heptano:etil acetato; 80:20 a 60:40) para dar el compuesto del título (0.47 g) como un sólido. MS m/z (M+H) 442.

(b) *tert*-butil éster del ácido 4-[5-(6-Amino-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-piperazina-1-carboxílico



tert-Butil 4-[5-(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato (90 mg, 0.2 mmol) fue disuelto en metanol (8 mL). Después de la adición de 7M NH₃ en metanol (2 mL), paladio sobre carbón (10%, 10 mg) fue añadido y el matrás fue evacuado y llenado con gas hidrógeno. La mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla fue posteriormente filtrada a través de tierra dioatómica y evaporada *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (heptano:etil acetato; 70:30 to 35:65), para dar el compuesto del título (38 mg) como un sólido. MS m/z (M+H) 412.

(c) 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina (compuesto del título)

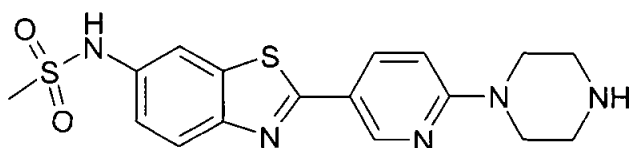
Tert-butil éster del ácido 4-[5-(6-Amino-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-piperazina-1-carboxílico (13 mg, 0.032 mmol) fue disuelto en DCM (1 mL), seguido por la adición de TFA (70 µL). La r.m. fue posteriormente agitada durante 4 hrs a r.t. Después de la adición de HCl (1 M; 1 mL), las dos capas fueron separadas. La capa orgánica fue extraída con HCl (1M). Las capas acuosas combinadas se hicieron básicas (pH 9-10) con NaOH (2 M) y extraídas con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera,

secadas (Na_2SO_4), filtradas y el solvente fue evaporado para dar el compuesto del título (10 mg) como un sólido coloreado opaco. ^1H NMR δ 8.70 (d, 1 H) 8.07 (dd, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 7.13 (d, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 6.81 (dd, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 3.53 – 3.66 (m, 4 H) 2.77 – 2.92 (m, 4 H); MS m/z (M+H) 311.

5

Ejemplo 13

N-[2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metanosulfonamida



10

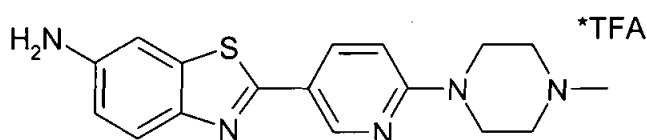
A *tert*-butil éster del ácido 4-[5-(6-amino-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-piperazina-1-carboxílico (12.7 mg, 0.031 mmol) en DCM (1 mL) fue añadido metanosulfonil cloruro (3 μL , 0.034 mmol) seguido por piridina (3 μL , 0.034 mmol). La r.m. fue agitada o.n. a r.t. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía en columna flash (heptano:etil acetato;

15 50:50 a 40:60), para dar el producto intermedio *tert*-butil 4-(5-{6-[(metilsulfonil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (7.4 mg) como un sólido. MS m/z (M+H) 490, (M-H) 488. Este producto intermedio fue disuelto en DCM (1 mL) y TFA (300 μL) fue añadido. La mezcla de reacción fue posteriormente agitada durante tres horas a r.t. El solvente fue eliminado en una corriente de nitrógeno y el residuo fue disuelto en
20 DMF (400 μL) y purificado por HPLC prep., para dar el compuesto del título (3 mg) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 8.71 (d, 1 H) 8.09 (dd, 1 H) 7.72 – 7.86 (m, 2 H) 7.27 (dd, 1 H) 6.88 (d, 1 H) 3.63 – 3.77 (m, 4 H) 2.95 – 3.08 (m, 4 H) 2.90 (s, 3 H); MS m/z M+H 390, M-H 388.

25

Ejemplo 14

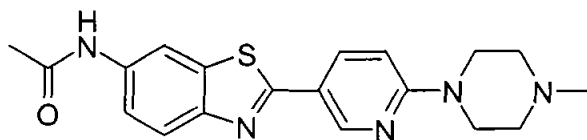
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina Trifluoroacetato



A *tert*-butil 4-[5-(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato (0.29 g) en DCM (15 mL) fue añadido TFA (1.5 mL) antes de la agitación o.n. a r.t. El solvente fue posteriormente eliminado por soplado con nitrógeno y el residuo, 6-nitro-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol crudo (MS m/z [M+H] 342.), fue usado directamente en el próximo paso. A este residuo en metanol (3 mL), fue añadido formaldehído (37% ac., 0.25 mL) y cianoborohidruro de sodio (74 mg), seguido por el calentamiento a 70°C durante 5 minutos. Un sólido grueso se formó y metanol adicional (3 mL) fue añadido. La mezcla fue agitada a r.t. durante 1 h, luego filtrada. El sólido fue lavado con metanol helado y fue luego secado al vacío sobre P₂O₅, para dar el producto intermedio 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-6-nitro-1,3-benzotiazol trifluoroacetato (0.26 g) como un sólido. MS m/z (M+H) 356. Este producto intermedio (0.26 g) fue disuelto en metanol (8 mL) y amoniaco (7M en metanol, 2 mL) fue añadido. El matríz fue evacuado e inundado con argón. Paladio (10% sobre carbón, 30 mg) fue añadido y el matríz fue evacuado y llenado con gas hidrógeno. La mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno o.n. a r.t. La mezcla fue posteriormente filtrada a través de tierra dioatómacea y evaporada *al vacío*, para dar el compuesto del título (0.22 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.67 (d, 1 H) 8.05 (dd, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 6.74 (dd, 1 H) 6.63 (d, 1 H) 3.33 – 4.01 (m, 6 H) 2.42 – 2.55 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 326.

Ejemplo 15

N-{2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}acetamida

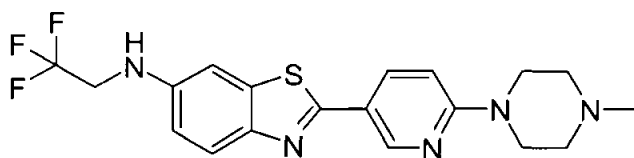


2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina trifluoroacetato (40 mg, 0.09 mmol) fue particionado entre DCM e hidrogenocarbonato de sodio sat. y la capa

acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas *al vacío*, dando la amina libre. A la amina libre en DCM (2 mL) fue añadido acetil cloruro (0.01 mL) y piridina (0.01 mL) y la mezcla fue agitada a r.t. durante 1 h. El solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC prep., dando el compuesto del título (20 mg) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.72 (d, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.07 (dd, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.13 – 7.23 (m, 1 H) 6.63 (d, 1 H) 3.57 – 3.71 (m, 4 H) 2.43 – 2.54 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 368, (M-H) 366.

10 Ejemplo 16

2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzotiazol-6-amina



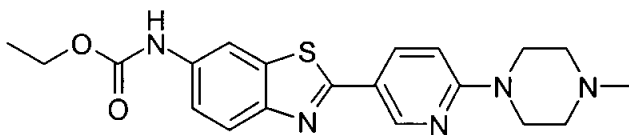
15 Una mezcla de 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina trifluoroacetato (0.12 g, 0.27 mmol), etil cloroformiato (36 μL , 0.38 mmol) y diisopropiletilamina (0.238 mL, 1.44 mmol) en DCM/THF (1:1, 7 mL) fue agitada a r.t. durante la noche. DCM adicional fue añadido antes de lavar la sol. con hidrogenocarbonato de sodio sat. y luego salmuera. La sol. fue luego secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada *al vacío*. El residuo fue purificado por HPLC prep., para dar el producto intermedio 2,2,2-trifluoro-N-{2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}acetamida (43 mg). MS m/z (M+H) 422, (M-H) 420. A este producto intermedio (43 mg) en THF (5 mL) fue añadido hidruro de aluminio de litio (12 mg, 0.3 mmol). La r.m. fue refluida durante 1.5 h luego se dejó llegar a la r.t. Dos gotas de Na_2SO_4 sat., seguido por etil acetato fue añadido y la mezcla fue agitada durante algunos minutos. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC prep. para producir el compuesto del título (25 mg) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (MeOH- D_4) δ 8.59 (d, 1 H) 7.97 (dd, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 7.11 (d, 1 H) 6.75 – 6.87 (m, 2 H) 3.80 (q, 2 H) 3.55 – 3.70 (m, 4 H) 2.50 – 2.61 (m, 4 H) 2.33 (s, 3

H); MS m/z (M+H) 408, (M-H) 406.

Ejemplo 17

Etil {2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}carbamato

5

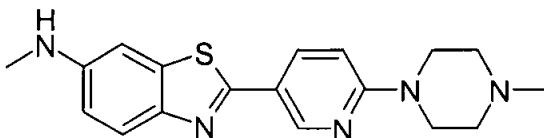


2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina trifluoroacetato (40 mg, 0.09 mmol) fue particionado entre DCM e hidrogenocarbonato de sodio sat. y la capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas *al vacío*, dando la amina libre. A la amina libre en CH₂Cl₂/THF (1:1, 4 mL) fue añadido etil cloroformiato (15 µL, 0.15 mmol) y diisopropiletilamina (97 µL, 0.59 mmol) antes de agitar la r.m. a r.t. durante la noche. DCM adicional fue luego añadido y la capa orgánica fue lavada con hidrogenocarbonato de sodio sat. y salmuera, luego secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada *al vacío*, para dar el compuesto del título (37 mg) como un sólido blanco opaco. ¹H NMR δ 9.81 (s, 1 H) 8.67 (d, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 8.02 (dd, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.42 (dd, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 4.09 (q, 2 H) 3.50 – 3.64 (m, 4 H) 2.30 – 2.38 (m, 4 H) 2.16 (s, 3 H) 1.20 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 398, (M-H) 396.

20

Ejemplo 18

N-Metil-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



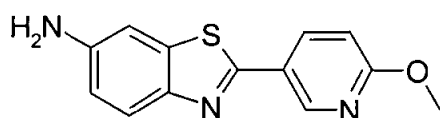
25

El compuesto del título (11 mg, 38%) fue preparado por reducción de acuerdo con el método descrito para la preparación de 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-

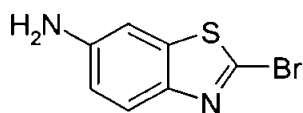
(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzotiazol-6-amina por el uso de etil {2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il} carbamato (37 mg, 0.088 mmol) como material de partida, e hidruro de aluminio de litio (10 mg, 0.26 mmol) como reactivo, con la siguiente modificación: La mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 1 h luego a r.t. o.n. El
5 crudo fue purificado por HPLC prep., para dar el compuesto del título (11 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (MeOH-D₄) δ 8.59 (d, 1 H) 7.98 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 6.93 (d, 1 H) 6.82 (d, 1 H) 6.73 (dd, 1 H) 3.55 – 3.69 (m, 4 H) 2.74 (s, 3 H) 2.48 – 2.60 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 340.

10 Ejemplo 19

2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



15 (a) *2-Bromo-1,3-benzotiazol-6-amina*



Hierro (0.53 g, 9.45 mmol) fue añadido a una sol. de 2-bromo-6-nitrobenzotiazol (0.5 g, 1.93 mmol) en ácido acético (10 mL) a r.t. Después de una agitación vigorosa durante 1.5 h, hierro adicional (0.3 g) y ácido acético (6 mL) fue añadido. Después de 5 h, la mezcla
20 fue filtrada y lavada con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (20 a 50% etil acetato en heptano), para dar el compuesto del título (0.12 g) como un sólido rosado pálido. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 7.74 (d, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 6.80 (dd, 1 H) 3.85 (s, 2 H); MS m/z (M+H) 229, 231.

25

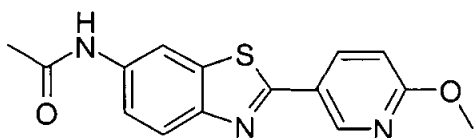
(b) *2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina (compuesto del título)*

Una mezcla de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-amina (53 mg, 0.23 mmol), ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (50 mg, 0.327 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (8 mg, 0.01 mmol) y

carbonato de sodio (0.1 g, 1 mmol) en THF/agua (9:1, 3 mL) fue calentada a 140°C durante 10 minutos en un reactor de microondas bajo una atmósfera de argón. La mezcla fue filtrada y lavada con THF/agua (9:1). Después de haber añadido DCM al filtrado, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (20 a 70% etil acetato en heptano), para producir el compuesto del título (57 mg) como un sólido blanco opaco. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.68 (d, 1 H) 8.16 (dd, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.06 (d, 1 H) 6.70 – 6.81 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.77 (s, 2 H); MS m/z (M+H) 258.

10 Ejemplo 20

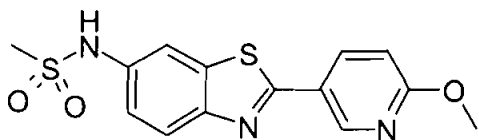
***N*-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]acetamida**



15 Acetilcloruro (3 µL, 0.037 mmol) y piridina (3 µL, 0.037 mmol) fueron añadidos a una sol. de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina (9 mg, 0.034 mmol) en DCM (1 mL). La r.m. fue agitada a r.t. o.n. La mitad del solvente fue destilado *al vacío* y algunas gotas de hexano fueron añadidas. El sólido precipitado fue recogido y secado *al vacío*, para dar el compuesto del título (4 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR δ 10.30 (s, 1 H) 8.91 (d, 1 H) 8.57 (d, 1 H) 8.39 (dd, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 7.63 (dd, 1 H) 7.08 (d, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 300, (M-H) 298.

Ejemplo 21

***N*-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metanosulfonamida**

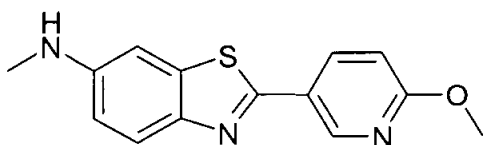


Mesilcloruro (3 µL, 0.037 mmol) y piridina (3 µL, 0.037 mmol) fueron añadidos a una sol.

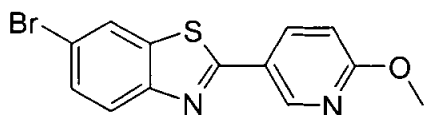
2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina (9 mg, 0.034 mmol) en DCM (1 mL). La r.m. fue agitada a r.t. durante 6 días. Algunas gotas de hexano fueron añadidas y el sólido precipitado fue recogido y secado *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (20 a 100% etil acetato en heptano), para dar el compuesto del título (8 mg) como un sólido blanco opaco. ¹H NMR δ 9.84 (s, 1 H) 8.63 (d, 1 H) 8.11 (dd, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.71 (d, 1 H) 7.14 (dd, 1 H) 6.79 (d, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 336, (M-H) 334.

Ejemplo 22

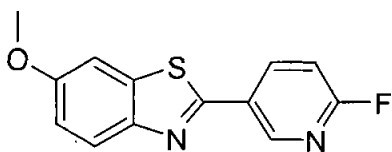
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-amina



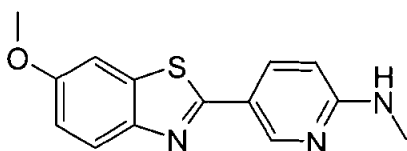
A 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina (57 mg, 0.22 mmol) en DCM/THF (1:1, 5 mL), fue añadido etil cloroformiato (22.5 µL, 0.24 mmol) y diisopropiletilamina (0.147 mL, 0.89 mmol), antes de agitar la r.m. a r.t. o.n. DCM adicional fue luego añadido y la capa orgánica fue lavada con hidrogenocarbonato de sodio sat. y salmuera, luego secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada *al vacío*, para dar el producto intermedio etil [2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]carbamato (70 mg) como un sólido. MS m/z (M+H) 330, (M-H) 328. Este producto intermedio (70 mg) fue reaccionado con hidruro de aluminio de litio (24 mg, 0.63 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzotiazol-6-amina. El producto crudo obtenido fue purificado por HPLC prep. para dar el compuesto del título (2 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.60 (d, 1 H) 8.08 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.69 (d, 1 H) 6.63 (dd, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.77 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 272.

Ejemplo 23**6-Bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol**

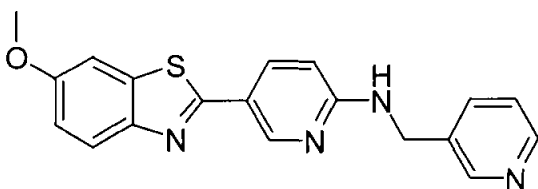
Una mezcla de 2,6-dibromo-benzotiazol (0.29 g, 1.0 mmol), ácido 2-metoxi-5-
piridinaborónico (0.17 g, 1.1 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (41 mg, 0.05 mmol) y carbonato
de sodio (0.382 g, 3.6 mmol) en THF/agua (9:1, 4 mL) fue calentada a 140°C durante 10
minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción fue posteriormente filtrada a
través de un tapón de sílice usando DCM como eluyente. El filtrado fue concentrado y el
producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (10% etil acetato en
heptano), seguido por la recristalización a partir de etil acetato, para dar el compuesto del
título (61 mg) como un sólido. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.83 (d, 2 H) 8.27 (dd, 1
H) 8.03 (d, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.60 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 4.03 (s, 3 H); MS m/z (M+H)
321.

Ejemplo 24**2-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol**

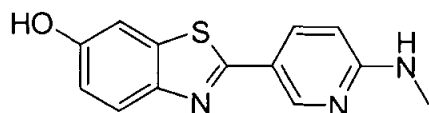
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método descrito para la
preparación de 6-bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol, reaccionando 2-
bromo-6-metoxi-benzotiazol (1.09 g, 4.46 mmol) con ácido 2-fluoropiridina-5-borónico
(0.692 g, 4.9 mmol). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash
(0 a 2% metanol en DCM), para dar el compuesto del título (0.57 g). ¹H NMR δ 8.88 (d, 1
H) 8.58 (td, 1 H) 7.98 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.38 (dd, 1 H) 7.16 (dd, 1 H) 3.86 (s, 3 H); MS
m/z (M+H) 261.

Ejemplo 25**5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina**

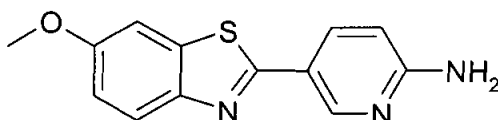
- 5 Una mezcla de 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (0.20 g, 0.77 mmol) en metilamina (8M en etanol, 5 mL) fue calentada a 100°C durante 5 minutos en un reactor de microondas. La mezcla fue diluida con agua y el producto sólido fue recogido por filtración y secado *al vacío*, para producir el compuesto del título (0.17 g) como un sólido.
- ¹H NMR δ 8.64 (d, 1 H) 7.97 (dd, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 7.21 (d, 1 H) 7.07 (dd, 1 H) 6.58 (d, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2.85 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 271.9.
- 10

Ejemplo 26**5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-amina**

- 15 Una mezcla de 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (0.10 g, 0.38 mmol) y 3-(aminometil)piridina (1.0 mL, 9.5 mmol) en etanol (4 mL) fue calentada a 100°C durante 9 minutos en un reactor de microondas. La mezcla fue diluida con agua, luego enfriada a r.t. y el precipitado formado fue recogido por filtración y secado. El producto crudo fue purificado por HPLC prep. para dar el compuesto del título (71 mg) como un sólido.
- ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.75 (d, 1 H) 8.66 (d, 1 H) 8.56 (dd, 1 H) 8.11 (dd, 1 H) 7.89 (d, 1 H) 7.66 – 7.76 (m, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.26 – 7.31 (m, 2 H) 7.07 (dd, 1 H) 6.50 (d, 1 H) 5.18 (t, 1 H) 4.67 (d, 2 H) 3.90 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 348.9.
- 20

Ejemplo 27**2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol**

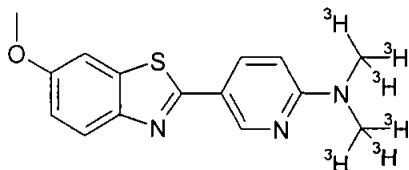
- 5 Una mezcla de 5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina (50 mg, 0.18 mmol) y tetrabutilamonio bromuro (cantidad catalítica) en bromuro de hidrógeno (48% ac., 2 mL) fue calentada a 120°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La solución fue neutralizada con hidrogenocarbonato de sodio y la capa acuosa fue extraída dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas fueron evaporadas *al vacío*, y el producto
- 10 crudo fue purificado por HPLC prep. para dar el compuesto del título (22 mg) como un sólido. ¹H NMR δ 9.78 (s, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 7.94 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.35 (d, 1 H) 7.17 (q, 1 H) 6.93 (dd, 1 H) 6.57 (d, 1 H) 2.85 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 357.9.

Ejemplo 28**5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina**

- Una mezcla de 2-bromo-6-metoxi-benzotiazol (1.14 g), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1.23g, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂*DCM (170 mg, 0.05 eq.) y 2.0 M ac. K₂CO₃ (10 ml, 4 eq.) en DMF(20 ml) fue calentada a 80°C durante 2 h bajo argón mientras se agita. Etil acetato (200 ml) fue posteriormente añadido antes de
- 20 concentrar la sol. sobre tierra dioatómica *al vacío*. La purificación por cromatografía flash (DCM:metanol, 99:1 to 95:5) proporcionó el compuesto del título (730 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ 8.56 (d, 1 H) 7.96 (dd, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 7.07 (dd, 1 H) 6.67 (br. s, 2 H) 6.55 (d, 1 H) 3.83 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 258.1.
- 25

Ejemplo 29

[*N*-Dimetil-³H₆]-[5-(6-Metoxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina



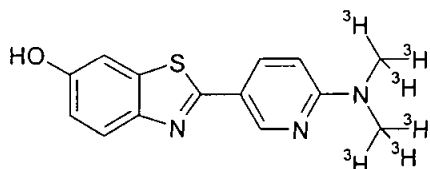
5

5-(6-Metoxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (0.7 mg, 2.7 μ mol) fue mezclada con [³H]metil yoduro (100 mCi, 1.2 μ mol) en DMF (0.4 mL) con hidruro de sodio (4 mg) como base y calentada hasta 50°C durante 1h. La mezcla de reacción fue purificada por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (8.4 mCi, 8%). MS m/z (M+H) 298.

10

Ejemplo 30

[*N*-Dimetil-³H₆]-2-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol



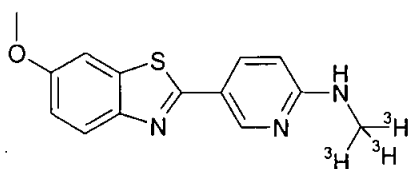
15

[*N*-Dimetil-³H₆]-[5-(6-Metoxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina (5 mCi, 0.06 μ mol) fue mezclada con tiofenóxido de sodio (4 mg) en *N*-metil pirrolidinona (0.4 mL) y calentada hasta 250°C durante 10 min por medio de un reactor de microondas. La mezcla de reacción fue purificada por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (4.6 mCi, 92%). MS m/z M+H 284; ³H NMR (protón desacoplado en CD₃OD) δ 2.90 (s, CHT₂) 2.88 (s, CT₃) con las intensidades relativas 1:9.1.

20

Ejemplo 31

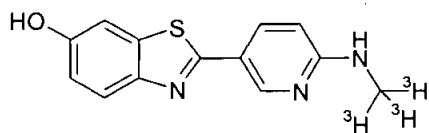
[*N*-Metil-³H₃]-[5-(6-Metoxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina



5-(6-Metoxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (3.6 mg, 14 μmol) fue mezclada con
5 [3H]metil yoduro (30 mCi, 0.35 μmol) en dimetilformamida (0.4 mL) con hidruro de sodio
(24 mg) como base y calentada hasta 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción fue
purificada por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (17 mCi,
57%). MS m/z M+H 278.

10 Ejemplo 32

[*N*-Metil-³H₃]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol

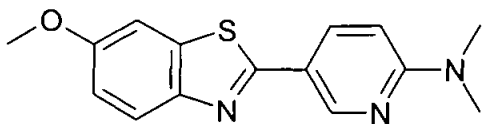


[*N*-Metil-³H₃]-[5-(6-Metoxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina (12.7 mCi,
15 0.15 μmol) fue mezclada con tioenóxido de sodio (4.4 mg) en *N*-metil pirrolidinona (0.4
mL) y calentada hasta 250°C durante 20 min por medio de un reactor de microondas. La
mezcla de reacción fue purificada por HPLC de fase inversa para proporcionar el
compuesto del título (11 mCi, 87%). MS m/z M+H 264; ³H NMR (protón desacoplado en
CD₃OD) δ 3.14 (s, CHT₂) 3.11 (s, CT₃) con las intensidades relativas 1:9.6.

20

Ejemplo 33

5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina



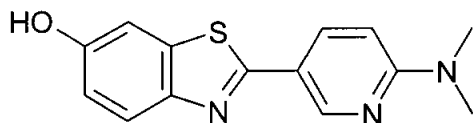
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (0.201 g) y 2 M dimetilamina en THF
25 (5 mL) fueron calentados en un horno de microondas a 100°C durante 5 min. Agua fue

añadida y el producto precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado en un desecador sobre P_2O_5 para producir 0.193 g del producto como un sólido beige pálido. ^1H NMR δ ppm 8.71 (d, 1 H) 8.07 (dd, 1 H) 7.84 (d, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 7.08 (dd, 1 H) 6.77 (d, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.12 (s, 6 H); MS m/z (M+H) 286.

5

Ejemplo 34

2-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol

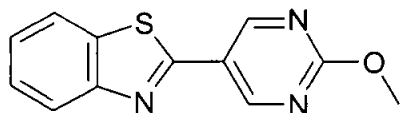


5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina (131 mg) fue sometida al procedimiento usado para la preparación de 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. Después de la neutralización, la fase ac. fue extraída con diclorometano (3x), secada ($MgSO_4$), filtrada y el solvente eliminado al vacío. La recristalización a partir de metanol dio el compuesto del título (75 mg) como un sólido beige pálido. ^1H NMR δ ppm 9.75 (s, 1 H) 8.68 (d, 1 H) 8.04 (dd, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.36 (d, 1 H) 6.93 (dd, 1 H) 6.77 (d, 1 H) 3.12 (s, 6 H); MS m/z (M+H) 272.

15

Ejemplo 35

2-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



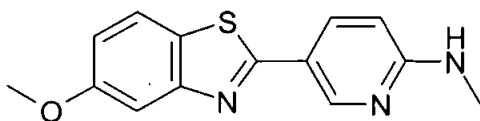
20 A 1,3-benzotiazol (0.100 g, 0.74 mmol) en DMF seco (3.5 mL) fueron añadidos 5-bromo-2-metoxipirimidina (0.168 g, 0.89 mmol), $Cu(I)Br$ (23 mg, 0.16 mmol), carbonato de cesio (0.242 g, 0.74 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfino) paladio (0) (38 mg, 0.075 mmol) y la reacción fue calentada en un tubo sellado bajo argón a 150°C durante 1h. Agua y diclorometano fueron añadidos y las capas separadas. La capa acuosa fue extraída con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas ($MgSO_4$), filtradas y el solvente fue eliminado al vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía flash (Heptano/ $EtOAc$ 1:1) para dar el compuesto del título (71 mg) como un sólido marrón pálido. ^1H NMR δ ppm 9.26 (s, 2 H) 8.20 (d, 1 H) 8.09 (d,

25

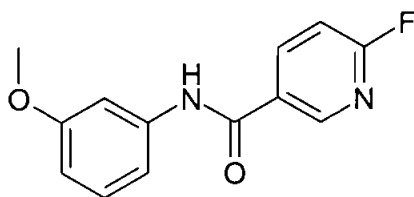
1 H) 7.55–7.61 (m, 1 H) 7.46–7.53 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 244.

Ejemplo 36

5-(5-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



(a) 6-Fluoro-N-(3-metoxifenil)nicotinamida



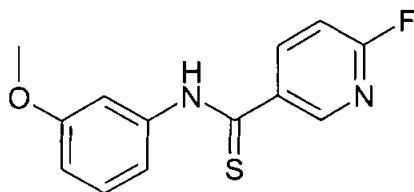
A una solución de 3-metoxianilina (3.00 g, 24.4 mmol), ácido 6-fluoronicotínico (4.41 g, 31.3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0.298 g, 2.44 mmol) en diclorometano

(210 mL) fue añadida, bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (6.48 g, 31.4 mmol) en DCM (60 mL) en forma de gotas a 0°C.

La solución se dejó luego calentar hasta rt y agitada durante 1 h. La mezcla de reacción fue filtrada y la fase orgánica fue lavada con NaHCO₃ sat. ac., agua y salmuera. La fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y el solvente eliminado al vacío para dar el

compuesto del título (cuant.) como un sólido naranja que fue tomado para el próximo paso sin purificación adicional. MS m/z (M+H) 247.

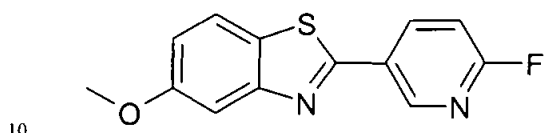
(b) 6-Fluoro-N-(3-metoxifenil)piridina-3-carbotioamida



6-Fluoro-N-(3-metoxifenil)nicotinamida (1.00 g, 4.07 mmol) fue dispersada en tolueno (20 mL), y hexametildisiloxano (1.65 mL, 7.73 mmol) fue añadido con agitación bajo argón. La mezcla de reacción fue calentada hasta 60°C y pentasulfuro de fósforo (2.23 g) fue añadido con tolueno adicional (7 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C

durante 3.5 h. Después de enfriar hasta la rt, el tolueno fue eliminado al vacío y agua y DCM fueron añadidos y las capas separadas. La fase acuosa fue extraída con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas (MgSO₄), filtradas y el solvente eliminado al vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna (heptano/EtOAc 60:40) para dar el compuesto del título (0.337 g) como un aceite amarillo. ¹H NMR δ ppm 11.98 (s, 1 H) 8.64 (d, 1 H) 8.31–8.46 (m, 1 H) 7.58 (t, 1 H) 7.23–7.49 (m, 3 H) 6.89 (dd, 1 H) 3.78 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 263.

(c) 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-5-metoxi-1,3-benzotiazol



6-Fluoro-N-(3-metoxifenil)piridina-3-carbotioamida (0.317 g, 1.21 mmol) fue primero humedecida con etanol, y NaOH (30% ac, 0.30 mL) fue añadido. La mezcla fue diluida con agua para proporcionar una suspensión final de 10% NaOH. Alícuotas de esta mezcla fueron añadidas a intervalos de 1 min a una solución agitada de hexacianoferrato(III) de potasio (1.59 g, 4.84 mmol) en agua (3.2 mL) a 85°C. La mezcla de reacción fue luego calentada a 85°C por otros 45 minutos. Después de enfriada hasta rt, agua y DCM fueron añadidos y las capas separadas. La fase acuosa fue extraída con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y el solvente eliminado al vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna (DCM) para dar el compuesto del título (61 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.89 (d, 1 H) 8.44–8.52 (m, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 7.04–7.12 (m, 2 H) 3.92 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 261.

(d) 5-(5-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina (compuesto del título)

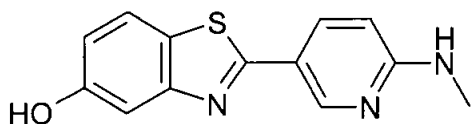
25 A 2-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metoxi-1,3-benzotiazol (59.2 mg, 0.227 mmol) fue añadido metilamina en etanol (8 M, 2 mL) y la mezcla de reacción fue calentada en un horno de microondas a 100°C durante 5 min. Agua y diclorometano fueron añadidos y las capas separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas (MgSO₄), filtradas y el solvente eliminado al vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna (heptano/EtOAc

30

60:40 a 50:50) para dar el compuesto del título (39 mg) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR δ ppm 8.68 (d, 1 H) 7.98 (dd, 1 H) 7.91 (d, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.27 (q, 1 H) 7.01 (dd, 1 H) 6.59 (d, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 2.86 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 272.

5 Ejemplo 37

2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-5-ol

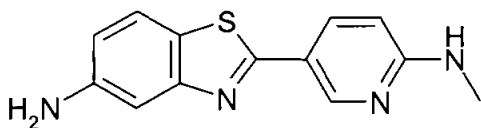


5-(5-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N*-metilpiridin-2-amina (29.6 mg, 0.109 mmol) fue sometida al procedimiento usado para la preparación de 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. Después de la neutralización, el producto precipitado fue filtrado,
10 lavado con agua y EtOAC y secado al vacío para proporcionar el compuesto del título (23 mg) como un sólido amarillo. ^1H NMR δ ppm 9.57 (br s, 1 H) 8.45 (d, 1 H) 7.78 (dd, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 6.98–7.16 (m, 2 H) 6.67 (dd, 1 H) 6.38 (d, 1 H) 2.66 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 258.

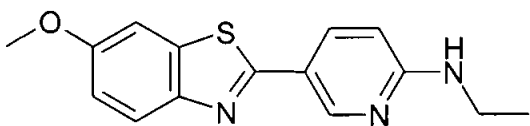
15

Ejemplo 38

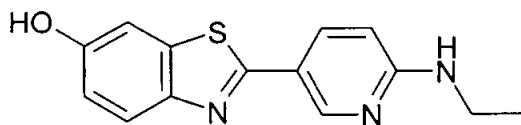
2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-5-amina



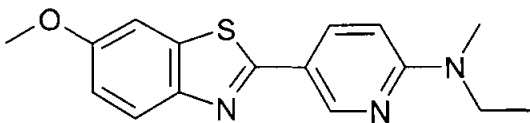
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método usado para la preparación
20 de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol, ahora comenzando a partir de 1,3-benzotiazol-5-amina (50 mg, 0.33 mmol) y 5-bromo-*N*-metilpiridin-2-amina (75 mg, 0.40 mmol). El material crudo fue purificado en una HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12 mg) como un sólido beige pálido. ^1H NMR δ ppm 8.62 (d, 1 H) 7.95 (dd, 1 H) 7.61 (d, 1 H) 7.19 (q, 1 H) 7.07 (d, 1 H) 6.69 (dd, 1 H) 6.56 (d, 1 H) 5.24 (s,
25 2 H) 2.85 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 257.

Ejemplo 39***N*-Etil-5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina**

En un frasco de un microondas fueron añadidos 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (75 mg, 0.289 mmol), agua (1.2 mL) y etilamina en agua (70%, 1.2 mL) y la reacción fue calentada en un horno de microondas a 100°C durante 5 min. El producto precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado en un desecador sobre P₂O₅ para producir el producto (67 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR δ ppm 8.62 (d, 1 H) 7.95 (dd, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 7.23 (t, 1 H) 7.07 (dd, 1 H) 6.57 (d, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.33–3.40 (m, 2 H) 1.16 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 286.

Ejemplo 40**2-[6-(Etilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol**

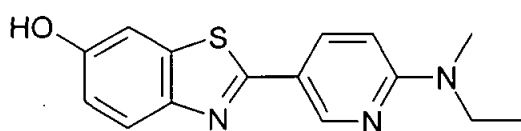
A *N*-etil-5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina (52.8 mg, 0.185 mmol) en diclorometano (2 mL) fue añadido BBr₃ en diclorometano (1 M, 925 µL) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La reacción fue entonces agitada a 0°C durante 3h antes de que fuera neutralizada con NaHCO₃ (sat ac). El producto precipitado fue filtrado, lavado con agua y DCM y secado. La recristalización a partir de (MeOH/tolueno) dio el compuesto del título (11 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR δ ppm 9.75 (br s, 1 H) 8.58 (d, 1 H) 7.93 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.19 (t, 1 H) 6.92 (dd, 1 H) 6.56 (d, 1 H) 3.32–3.38 (m, 2 H) 1.16 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 272.

Ejemplo 41***N*-Etil-5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N*-metilpiridin-2-amina**

En un frasco de un microondas fueron añadido 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (75 mg, 0.289 mmol), agua (2.0 mL) y etilmetilamina (0.50 mL) y la reacción fue calentada en un horno de microondas a 100°C durante 5 min. El producto precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado en un desecador sobre P₂O₅ para producir el
5 producto (70 mg) como un sólido beige. ¹H NMR δ ppm 8.71 (d, 1 H) 8.06 (dd, 2.53 Hz, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.08 (dd, 1 H) 6.76 (d, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.64 (q, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 1.12 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 300.

Ejemplo 42

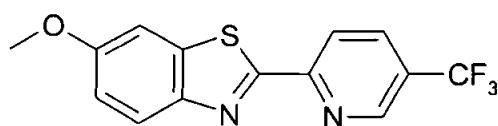
10 2-{6-[Etil(metil)amino]piridin-3-il}-1,3-benzotiazol-6-ol



N-Etil-5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N*-metilpiridin-2-amina (55.4 mg, 0.185 mmol) fue sometida al procedimiento descrito para 2-[6-(etilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. La recrystalización a partir de metanol dio 23.7 mg del compuesto del
15 título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR δ ppm 9.75 (s, 1 H) 8.67 (d, 1 H) 8.03 (dd, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.35 (d, 1 H) 6.93 (dd, 1 H) 6.75 (d, 1 H) 3.63 (q, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 1.11 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 286.

Ejemplo 43

20 6-Metoxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol

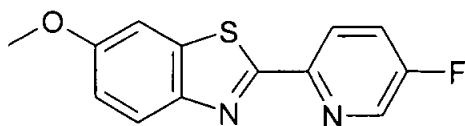


6-Metoxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0.21 mmol) y 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (1.1 equiv) fueron disueltos en DMF desgasificado, seco (1.5 mL). Carbonato de cesio (72.5 mg, 0.22 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfino) paladio (0) (5.5 mg, 0.011 mmol) fueron añadidos
25 y la reacción fue calentada bajo argón a 150°C durante 3h. Después de enfriar hasta alrededor de 40°C, la mezcla de reacción fue filtrada, y el filtro fue lavado con DMF. El filtrado fue concentrado en una centrifuga, y el residuo fue tomado en DMSO y purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (11 mg) como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.88–8.95 (m, 1 H) 8.44 (d, 1 H) 8.06 (dd, 1 H) 8.00 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.15 (dd, 1 H) 3.93 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 311.

Ejemplo 44

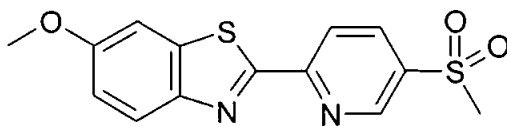
5 2-(5-Fluoropiridin-2-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol



6-Metoxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0.21 mmol) y 2-bromo-5-fluoropiridina (1.1 equiv) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 6-metoxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Esto dio el compuesto del
10 título (6 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.52 (d, 1 H) 8.35 (dd, 1 H) 7.96 (d, 1 H) 7.51–7.59 (m, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.12 (dd, 1 H) 3.92 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 261.

Ejemplo 45

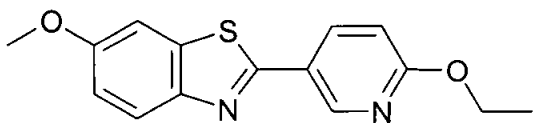
15 6-Metoxi-2-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



6-Metoxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0.21 mmol) y 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina (1.1 equiv) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 6-metoxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Esto dio el compuesto del
20 título (3 mg) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 9.11 (d, 1 H) 8.46 (d, 1 H) 8.34 (dd, 1 H) 7.96 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.13 (dd, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 321.

Ejemplo 46

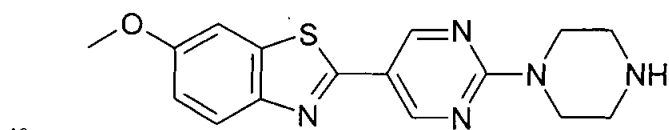
25 2-(6-Etoxipiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol



6-Metoxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0.21 mmol) y 2-bromo-5-etoxipiridina (1.1 equiv) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 6-metoxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Esto dio el compuesto del título (17 mg) como un sólido beige pálido. ¹H NMR δ ppm 8.81 (d, 1 H) 8.30 (dd, 1 H) 7.93 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.13 (dd, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 4.40 (q, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 1.36 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 287.

Ejemplo 47

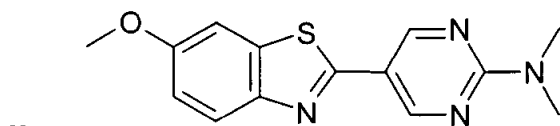
6-Metoxi-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



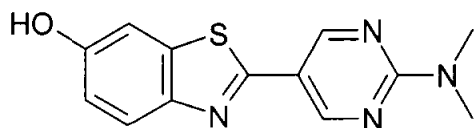
6-Metoxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0.21 mmol) y 5-bromo-2-piperazin-1-ilpirimidina (1.1 equiv) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 6-metoxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Esto dio el compuesto del título (3 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 8.84 (s, 2 H) 7.83 (d, 1 H) 7.30 (d, 1 H) 7.04 (dd, 1 H) 3.87-3.94 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 2.90-2.99 (m, 4 H); MS m/z (M+H) 328.

Ejemplo 48

5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina

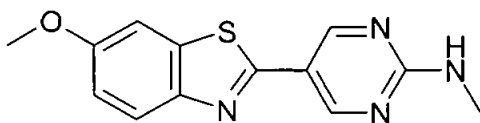


6-Metoxi-1,3-benzotiazol (0.165 g, 1.00 mmol) y 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (0.242 g, 1.20 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol con la excepción de que la reacción fue calentada a 170°C en un reactor de microondas durante 3 h. La purificación por cromatografía flash (gradiente Heptano/EtOAc) seguido por recristalización a partir de acetonitrilo dio el compuesto del título (10 mg) como cristales agujas incoloros. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.92 (s, 2 H) 7.90 (d, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.08 (dd, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.29 (s, 6 H); MS m/z (M+H) 287.

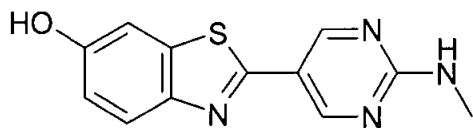
Ejemplo 49**2-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol**

- 5 A una lechada agitada de 5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N,N*-dimetilpirimidin-2-amina (0.196 mg, 0.68 mmol) en DCM (2 mL) a 0°C bajo argón, fue añadido BBr₃ (1 M en DCM, 4.1 mL) de una jeringuilla. Después de 5 min de agitación, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la rt durante 6.5 h, mientras era agitada bajo un tubo de secado (CaCl₂). Luego NaHCO₃ sat. ac. fue cuidadosamente añadido y la mezcla fue agitada
- 10 vigorosamente a rt antes de que fuera concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en MeOH, concentrado sobre y filtrado a través de sílice (EtOAc/MeOH 10:1). La purificación por HPLC dio el compuesto del título (12 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ 8.89 (s, 2H) 7.79 (d, 1H) 7.39 (d, 1H) 6.96 (dd, 1H) 3.22 (s, 6H); MS m/z (M+H) 273.

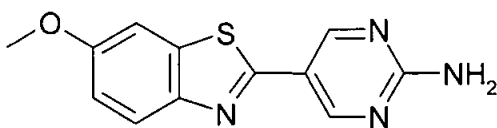
15

Ejemplo 50**5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N*-metilpirimidin-2-amina**

- 6-Metoxi-1,3-benzotiazol (0.100 g, 0.61 mmol) y 5-bromo-*N*-metilpirimidin-2-amina
- 20 (0.171 g, 0.91 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol con la excepción de que la reacción fue calentada a 170°C en un reactor de microondas durante 1.5 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y agua y la mezcla fue filtrada. Las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (3×). La fase orgánica fue lavada con salmuera
- 25 (2×), secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. La cromatografía flash (gradiente Heptano/EtOAc) dio el compuesto del título (54 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.93 (s, 2 H) 7.91 (d, 1 H) 7.35 (d, 1 H) 7.10 (dd, 1 H) 5.53 (br s, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.11 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 273.

Ejemplo 51**2-[2-(Metilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol**

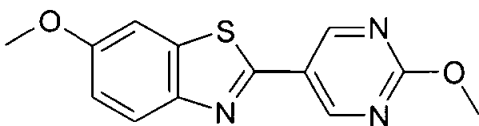
- 5 5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N*-metilpirimidin-2-amina (0.146 g, 0.54 mmol) fue reaccionada de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. El residuo obtenido después de la evaporación fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título (11 mg). ¹H NMR δ 8.96 (br s, 1H) 8.86 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 7.81-7.76 (m, 2H) 7.39 (d, 1H) 6.95 (dd, 1H) 2.88 (d, 3H); MS m/z (M+H) 259.
- 10

Ejemplo 52**5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina**

- 15 Una mezcla de 2-bromo-6-metoxi-1,3-benzotiazol (0.300 g, 1.23 mmol), 5-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0.326 g, 1.47 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (50 mg, 0.061 mmol) y 2 M ac. K₂CO₃ (3 mL) en DMF (7 mL) fue agitada bajo argón a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la rt y fue filtrada a través de sílice. La torta del filtro fue lavada con DCM y DMF. El filtrado fue
- 20 concentrado al vacío. La cromatografía flash (gradiente Heptano/EtOAc) del residuo dio el compuesto del título (0.171 g) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ ppm 8.83 (s, 2 H) 7.87 (d, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.35 (br s, 2 H) 7.11 (dd, 1 H) 3.84 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 259.

Ejemplo 53

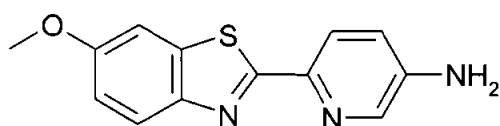
- 25 **6-Metoxi-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**



6-Metoxi-1,3-benzotiazol (30 mg, 0.18 mmol) y 5-bromo-2-metoxipirimidina (41 mg, 0.22 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol con la excepción de que la reacción fue calentada a 150°C en un reactor de microondas durante 15 min. La purificación por cromatografía flash (Heptano/EtOAc 3:1) dio el compuesto del título (13 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 9.13 (s, 2 H) 7.97 (d, 1 H) 7.38 (d, 1 H) 7.13 (dd, 1 H) 4.12 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H); MS *m/z* (M+H) 274.

Ejemplo 54

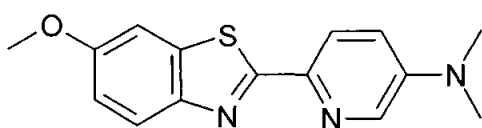
10 6-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-3-amina



6-Metoxi-1,3-benzotiazol (60 mg, 0.36 mmol) y 6-bromopiridin-3-amina (76 mg, 0.44 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol con la excepción de que la reacción fue calentada a 170°C en un reactor de microondas durante 1.5 h. Agua y EtOAc fueron añadidos y la mezcla fue filtrada. Las fases del filtrado fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (3×). La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. La purificación por cromatografía flash (Heptano/EtOAc) seguida por HPLC preparativa dio el compuesto del título (22 mg) como un sólido blanco opaco. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.16–8.11 (m, 2H) 7.91 (d, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.11–7.05 (m, 2H) 4.01 (br s, 2H) 3.91 (s, 3H); MS *m/z* (M+H) 258.

Ejemplo 55

6-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-amina

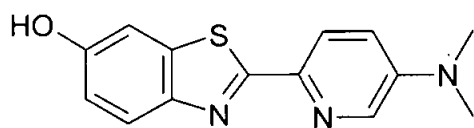


6-Metoxi-1,3-benzotiazol (0.136 g, 0.82 mmol; M. A. Matulenko y otros *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3705.) y 6-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-3-amina (0.199 g, 0.99 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 6-

metoxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol, con las siguientes excepciones: 10 % mol bis(tri-*t*-butilfosfino) paladio (0) fue usado, la cantidad de DMF fue reducida (2 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a 150°C durante 4.5 h antes de que fuera filtrada a través de un tapón corto de sílice que fue enjuagado con DCM y DMF. Los solventes
5 fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue sometido a cromatografía flash (gradiente Heptano/EtOAc). El compuesto del título (0.100 g) fue aislado como un sólido amarillo. ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.19–8.15 (m, 2H) 7.90 (d, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.09–7.04 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 3.10 (s, 6H); MS *m/z* (M+H) 286.

10 Ejemplo 56

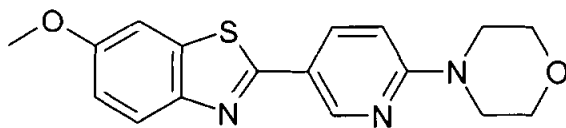
2-[5-(Dimetilamino)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



A una solución agitada de 6-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-
amina (61 mg, 0.21 mmol) en DCM (1 mL) a 0°C bajo argón, fue añadido BBr₃ (1 M en
15 DCM, 1.1 mL) desde una jeringuilla. Después de 5 min de agitación, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la rt toda la noche mientras era agitada bajo un tubo de secado (CaCl₂).
Luego NaHCO₃ sat. ac. fue cuidadosamente añadido y la mezcla fue agitada
vigorosamente durante otras 4 h a rt. DCM fue evaporado bajo presión reducida y la fase
acuosa fue extraída de manera continua con EtOAc toda la noche. La capa orgánica fue
20 concentrada para dar el compuesto del título (15 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ
ppm 9.74 (s, 1 H) 8.16 (d, 1 H) 8.01 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.33 (d, 1 H) 7.21 (dd, 1 H) 6.93
(dd, 1 H) 3.04 (s, 6 H); MS *m/z* (M+H) 272.

Ejemplo 57

25 **6-Metoxi-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol**

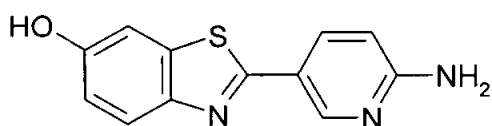


2-Bromo-6-metoxi-1,3-benzotiazol (49 mg, 0.20 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (70 mg, 0.24 mmol) fueron reaccionados de

acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina, con las siguientes excepciones: La reacción fue calentada durante 4 h antes de que el solvente fuera evaporado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en MeOH/DCM 1:1 y filtrado a través de sílice. El filtrado fue concentrado y el producto
5 crudo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0.6 mg). ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*) δ 8.79 (d, 1 H) 8.18 (dd, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.35 (d, 1 H) 7.08 (dd, 1 H) 6.71 (d, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.87–3.83 (m, 4H) 3.67–3.63 (m, 4H); MS m/z (M+H) 328.

10 Ejemplo 58

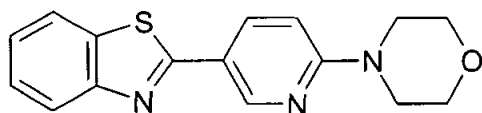
2-(6-Aminopiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina (190 mg, 0.74 mmol) fue sometido al procedimiento usado para la preparación de 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-
15 benzotiazol-6-ol. Después de la neutralización, el precipitado fue filtrado y lavado con agua. El sólido crudo fue hecho una pasta en EtOAc/MeOH 95:5 caliente y filtrado. El filtrado fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue sometido a la cromatografía flash (EtOAc/MeOH 95:5) para dar un producto al que se le aplicó la cromatografía una vez más (DCM/MeOH 95:5) para producir el compuesto del título (65 mg). ¹H NMR δ
20 9.74 (s, 1 H) 8.53 (d, 1 H) 7.93 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.35 (d, 1 H) 6.93 (dd, 1 H) 6.61 (br s, 2 H) 6.55 (d, 1 H); MS m/z (M+H) 244.

Ejemplo 59

2-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



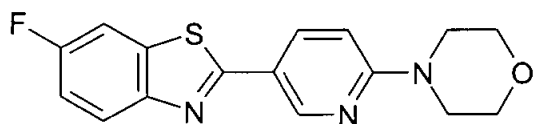
25 2-Bromo-1,3-benzotiazol (100 mg, 0.47 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (163 mg, 0.56 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-

2-il)pirimidin-2-amina. La cromatografía flash (Heptano/EtOAc 1:1) suministró el compuesto del título (73 mg) como un sólido blanco opaco. ^1H NMR δ 8.81 (d, 1 H) 8.18 (dd, 1 H) 8.10 (d, 1 H) 7.98 (d, 1 H) 7.54–7.48 (m, 1 H) 7.44–7.38 (m, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 3.74–3.70 (m, 4 H) 3.65–3.60 (m, 4 H); MS m/z (M+H) 298.

5

Ejemplo 60

6-Fluoro-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol

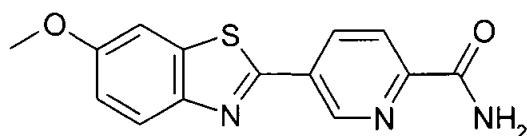


2-Bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol (100 mg, 0.43 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-
1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (150 mg, 0.52 mmol) fueron reaccionados
de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 5-(6-metoxi-1,3-
benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina. La cromatografía flash (Heptano/EtOAc 1:1)
suministró el compuesto del título (126 mg) como un sólido blanco opaco. ^1H NMR δ 8.79
(d, 1 H) 8.15 (dd, 1 H) 8.05–7.97 (m, 2 H) 7.40–7.34 (m, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 3.73–3.69 (m,
4 H) 3.64–3.60 (m, 4 H); MS m/z (M+H) 316.

15

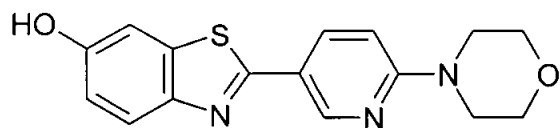
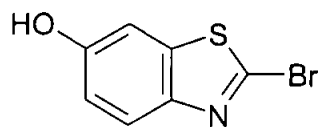
Ejemplo 61

5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridina-2-carboxamida



6-Metoxi-1,3-benzotiazol (0.100 g, 0.61 mmol) y 5-bromopiridina-2-carboxamida
(0.146 g, 0.73 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la
preparación de 6-metoxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol, con las
siguientes excepciones: 10 % mol bis(tri-*t*-butilfosfino) paladio (0) fue usado y la cantidad
de DMF fue reducida (3 mL). La mezcla de reacción fue concentrada y la cromatografía
flash del residuo dio el compuesto del título (10 mg) como un sólido blanco opaco. ^1H
NMR δ 9.25 (dd, 1 H) 8.56 (dd, 1 H) 8.23 (br s, 1 H) 8.19 (dd, 1 H) 8.04 (d, 1 H) 7.81 (d, 1
H) 7.78 (br s, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 3.88 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 286.

25

Ejemplo 62**2-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol***(a) 2-Bromo-1,3-benzotiazol-6-ol*

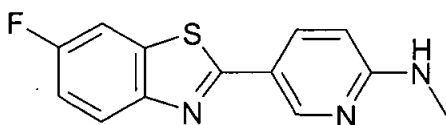
5

2-Bromo-6-metoxi-1,3-benzotiazol (0.832 g, 3.41 mmol) fue sometido al procedimiento usado para la preparación de 2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol, con las siguientes excepciones: solución de BBr₃ 4.4 equiv fue usada, y después de ser agitada toda la noche, la mezcla fue vertida en MeOH y luego concentrada bajo presión reducida. Una solución agitada de este residuo en EtOAc fue filtrada a través de sílice y eluida con EtOAc/DCM/MeOH 10:10:1 y DCM/MeOH 9:1. El producto crudo fue recristalizado a partir de EtOAc para dar 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-ol (0.602 g). ¹H NMR δ 10.00 (br s, 1H) 7.77 (d, 1H) 7.39 (d, 1H) 6.97 (dd, 1H).

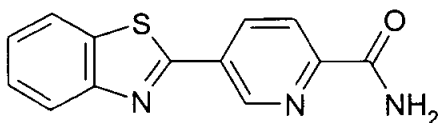
(b) 2-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol (compuesto del título)

2-Bromo-1,3-benzotiazol-6-ol (40 mg, 0.17 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (61 mg, 0.21 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la rt y concentrada. La cromatografía flash (Heptano/EtOAc 1:1) dio el compuesto del título (21 mg) como un sólido blanco opaco. ¹H NMR δ 9.80 (br s, 1 H) 8.71 (d, 1 H) 8.09 (dd, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.37 (d, 1 H) 6.98-6.93 (m, 2 H) 3.73-3.69 (m, 4 H) 3.61-3.56 (m, 4 H); MS m/z (M+H) 314.

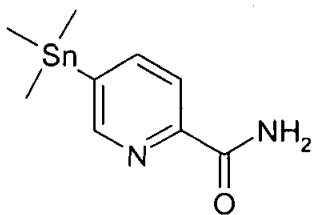
20

Ejemplo 63**5-(6-Fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina**

- 5 Una mezcla de 5-bromo-N-metilpiridin-2-amina (50 mg, 0.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (75 mg, 0.30 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (6.5 mg, 0.008 mmol) y KOAc (79 mg, 0.80 mmol) en DMF (2 mL) fue calentada a 150°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego 2-bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol (93 mg, 0.40 mmol), otro lote de Pd(dppf)Cl₂*DCM (6.5 mg, 0.008 mmol) y 2 M ac. K₂CO₃ (0.5 mL) fueron
- 10 añadidos y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 5 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar y fue particionada entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera y fue secada (Na₂SO₄). La concentración al vacío y la purificación por HPLC dio el compuesto del título (8 mg). ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*: CD₃OD) δ 8.61 (d, 1 H) 8.02 (dd, 1 H) 7.87 (dd, 1 H) 7.57 (dd, 1 H) 7.22–7.15 (m, 1 H) 6.55 (d, 1 H) 2.94 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 260, (M-H) 258.
- 15

Ejemplo 64**5-(1,3-Benzotiazol-2-il)piridina-2-carboxamida**

20

(a) 5-(Trimetilestanil)piridina-2-carboxamida

Una mezcla de 5-bromo-2-piridinacarboxamida (0.100 g, 0.50 mmol), hexametildiestaño (0.21 mL, 1.0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (57 mg, 0.05 mmol) en dioxano

(2 mL) fue calentada en un reactor de microondas a una potencia de 300 W durante 10 min. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada bajo presión reducida. La cromatografía flash (gradiente Heptano/EtOAc) dio 5-(trimetilestanil)piridina-2-carboxamida (98 mg) como un sólido blanco. MS m/z (M+H) 287.

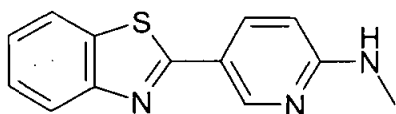
5

(b) 5-(1,3-Benzotiazol-2-il)piridina-2-carboxamida (compuesto del título)

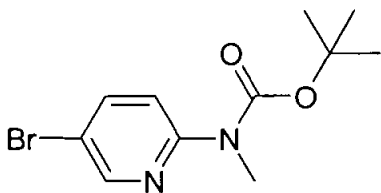
Una mezcla de 2-cloro-1,3-benzotiazol (38 µL, 0.31 mmol), 5-(trimetilestanil)piridina-2-carboxamida (97 mg, 0.34 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) en dioxano seco (2 mL) fue calentada bajo argón hasta 160°C durante 30 min en un reactor de microondas. El precipitado fue filtrado. La cromatografía flash (DCM/MeOH 99:1 → DCM/Acetona 1:1) dio el compuesto del título (23 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR δ 9.31 (dd, 1 H) 8.63 (dd, 1 H) 8.27 (br s, 1 H) 8.26–8.19 (m, 2 H) 8.16 (d, 1 H) 7.83 (br s, 1 H) 7.64–7.59 (m, 1 H) 7.57–7.52 (m, 1 H); MS m/z (M+H) 256.

15 Ejemplo 65

5-(1,3-Benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



(a) *tert*-Butil (5-bromopiridin-2-il)metilcarbamato



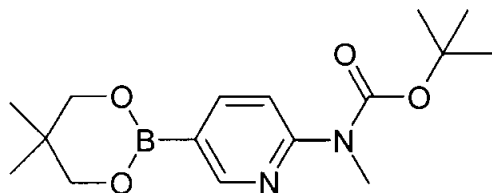
20

NaHMDS (88 mL, 1 M en THF) fue añadido en forma de gotas a 5-bromo-N-metilpiridin-2-amina (15.0 g, 80.2 mmol) y di-*tert*-butil dicarbonato (21.0 g, 96.2 mmol) en THF (50 mL) a °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la rt y fue agitada durante 3 h antes de que fuera concentrada bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre EtOAc y NaHCO₃ sat. ac.. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y concentradas. La

25

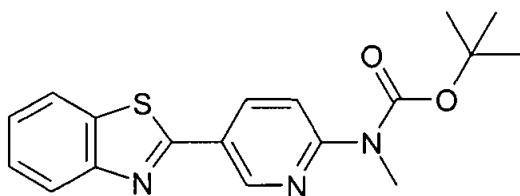
filtración a través de sílice, eluyendo con Heptano/EtOAc 9:1, dio *tert*-butil (5-bromopiridin-2-il)metilcarbamato (22.7 g) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR δ 8.48 (d, 1 H) 7.96 (dd, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H).

5 (b) *tert*-Butil [5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato



n-BuLi (27 mL, 2.5 M) fue lentamente añadido a una solución agitada de *tert*-butil (5-bromopiridin-2-il)metilcarbamato (17.7 g, 61.6 mmol) en THF (280 mL) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Después de 5 min a -78°C , triisopropilborato (28.5 mL, 123 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a -78°C durante 1 h. Neopentil glicol (6.4 g, 61.4 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la rt y fue agitada durante 2.5 d. La reacción fue apagada con agua (300 mL). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. La capa orgánica fue concentrada y el residuo fue purificado por dos cromatografías flash sucesivas (Heptano/EtOAc 9:1 $\rightarrow$ 1:4 y DCM/MeOH 24:1 respectivamente) para dar el producto (2.23 g) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 8.57 (dd, 1 H) 7.94 (dd, 1 H) 7.65 (dd, 1 H) 3.76 (s, 4 H) 3.30 (s, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 0.96 (s, 6 H).

(c) *tert*-Butil [5-(1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato



20 2-Clorobenzotiazol (31 μL , 0.25 mmol) y *tert*-butil [5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato (80 mg, 0.25 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina. Después de 1 h a 80°C , la mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue particionado entre DCM y H_2O . La fase orgánica fue

25

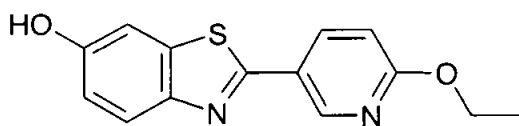
concentrada. La cromatografía flash (gradiente Heptano/EtOAc) dio el producto (53 mg) como un sólido blanco. MS m/z (M+H) 342.

(d) 5-(1,3-Benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina (compuesto del título)

5 tert-Butil [5-(1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato (40 mg, 0.12 mmol) fue disuelto en DCM (5 mL). TFA (0.5 mL) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a rt durante 4 h. La mezcla fue concentrada y el residuo fue particionado entre EtOAc y NaHCO₃ sat. ac.. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (Na₂SO₄) y concentrada bajo presión reducida. La purificación por HPLC dio el compuesto del título (18 mg) como
10 un sólido blanco. ¹H NMR δ 8.70 (d, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.02 (dd, 1 H) 7.94 (dd, 1 H) 7.46–7.51 (m, 1 H) 7.40–7.35 (m, 1 H) 7.29 (br q, 1 H) 6.59 (d, 1 H) 2.86 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 242, (M–H) 240.

Ejemplo 66

15 **2-(6-Etoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol**

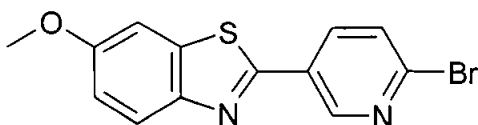


2-(6-Etoxipiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (23 mg, 80 μmol) fue reaccionado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol, con las siguientes excepciones: La mezcla de reacción se dejó
20 alcanzar la rt toda la noche. NaHCO₃ sat. ac. fue añadido y la mezcla fue extraída con EtOAc. La fase orgánica fue secada y concentrada bajo presión reducida. La HPLC preparativa del residuo dio el compuesto del título (4 mg). ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*: CD₃OD) δ 8.69 (d, 1 H) 8.20 (dd, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 7.29 (d, 1 H) 6.99 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 4.39 (q, 2 H) 1.41 (t, 3 H); MS m/z (M+H) 273.

25

Ejemplo 67

2-(6-Bromopiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol

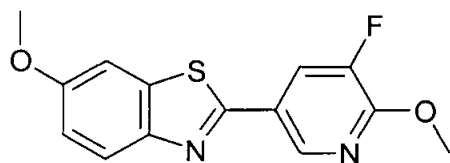


117

2-Bromo-6-metoxi-1,3-benzotiazol (49 mg, 0.20 mmol) y 2-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (68 mg, 0.24 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina, con las siguientes excepciones: La reacción fue agitada durante 2 h y entonces se dejó alcanzar la rt toda la noche. La mezcla fue filtrada a través de un tapón de sílice y Na₂SO₄, eluyendo con DCM. El volumen del filtrado fue reducido en una centrifuga y el resto fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título (4.2 mg). ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*: CD₃OD) δ 8.93 (d, 1 H) 8.21 (dd, 1 H) 7.92 (d, 1 H) 7.68 (d, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 7.12 (dd, 1 H) 3.89 (s, 3 H).

Ejemplo 68

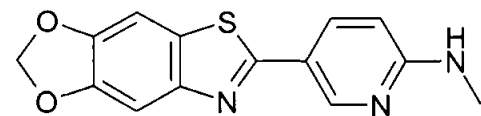
2-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-benzotiazol



2-Bromo-6-metoxi-1,3-benzotiazol (49 mg, 0.20 mmol) y ácido (5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)borónico (45 mg, 0.24 mmol) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 2-(6-bromopiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol para dar el compuesto del título (0.2 mg). ¹H NMR (CLOROFORMO-*d*: CD₃OD) δ 8.51 (d, 1 H) 8.03 (dd, 1 H) 7.87 (d, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 7.10 (dd, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 291.

Ejemplo 69

5-[1,3]Dioxolo[4,5-*f*][1,3]benzotiazol-6-il-N-metilpiridin-2-amina



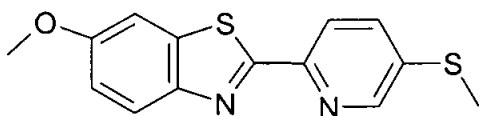
[1,3]Dioxolo[4,5-*f*][1,3]benzotiazol (98 mg, 0.55 mmol) y 5-bromo-N-metilpiridin-2-amina (112 mg, 0.60 mmol) fueron sometidos al procedimiento usado para la preparación de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol, con las siguientes excepciones: 5 % mol bis(tri-*t*-butilfosfino) paladio (0) fue usado y la reacción fue calentada bajo argón a 170°C

en un horno de microondas durante 30 min. El material crudo fue purificado por cromatografía flash (Heptano/EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (56 mg) como un sólido amarillo. ^1H NMR δ 8.62 (d, 1 H) 7.94 (dd, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.19 (q, 1 H) 6.57 (d, 1 H) 6.13 (s, 2 H) 2.85 (d, 3 H); MS m/z (M+H) 286.

5

Ejemplo 70

6-Metoxi-2-[5-(metiltio)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol

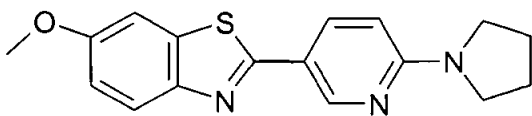


6-Metoxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0.21 mmol) y 2-bromo-5-(metiltio)piridina (1.1 equiv) fueron reaccionados de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 6-metoxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Esto dio el compuesto del título (1 mg) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ 8.52 (d, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 7.95 (d, 1 H) 7.67 (dd, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.11 (dd, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H); MS m/z (M+H) 289.

15

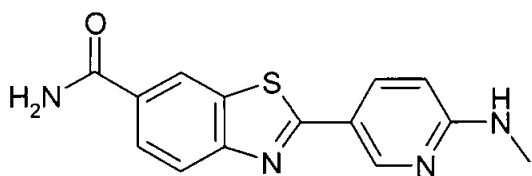
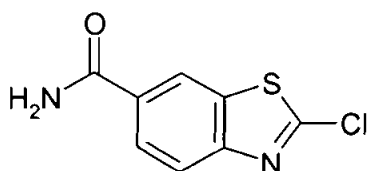
Ejemplo 71

6-Metoxi-2-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



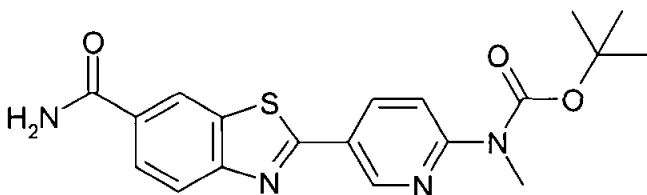
En un frasco de un microondas fueron añadidos 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (75 mg, 0.29 mmol), agua (2.5 mL) y pirrolidina (0.50 mL) y la reacción fue calentada en un horno de microondas a 100°C durante 5 min. El producto precipitado fue filtrado, lavado con agua y metanol y secado en un desecador sobre P_2O_5 para dar el compuesto del título (76 mg) como un sólido blanco. ^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ 8.77 (d, 1 H) 8.13 (dd, 1 H) 7.87 (d, 1 H) 7.33 (d, 1 H) 7.05 (dd, 1 H) 6.44 (d, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.63-3.46 (m, 4 H) 2.11-1.98 (m, 4 H); MS m/z (M+H) 312.

25

Ejemplo 72**2-(6-Metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-carboxamida**5 *a) 2-Cloro-1,3-benzotiazol-6-carboxamida*

Ácido 2-Bromo-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (100 mg, 0.39 mmol) y tionil cloruro (2 mL) fueron mezclados y agitados a rt durante 1 h luego a 60°C durante 30 min. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en CHCl₃ (3 mL). Esta
10 solución fue añadida en forma de gotas a NH₃ (alrededor de 7 N en MeOH, 5 mL) a 0°C. La mezcla fue agitada a rt durante 1 h antes de que fuera concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue particionado entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa fue extraída con EtOAc y la fase orgánica fue secada (Na₂SO₄) y concentrada para dar el producto (77 mg) como un sólido blanco. MS m/z (M+H) 213, (M-H) 211.

15

b) tert-Butil [5-(6-carbamoi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato

Una mezcla de 2-cloro-1,3-benzotiazol-6-carboxamida (77 mg, 0.36 mmol), *tert*-butil
[5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato (0.174 g, 0.54
20 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (30 mg, 0.036 mmol) y 2 M ac. K₂CO₃ (0.8 mL) en DMF (2 mL) fue agitada bajo argón a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue particionado entre EtOAc y H₂O. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y

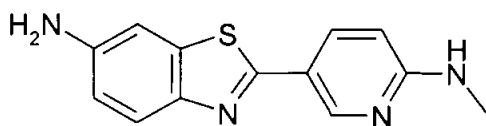
concentradas. La cromatografía flash (gradiente Heptano/EtOAc) dio el producto (66 mg) como un sólido blanco. MS m/z (M-H) 383.

c) 2-(6-Metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-carboxamida (compuesto del título)

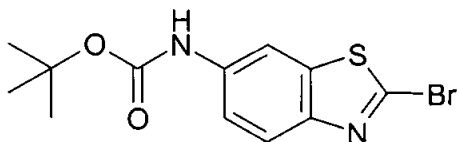
- 5 A una lechada agitada de *tert*-butil [5-(6-carbamoyl-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato (10 mg, 0.026 mmol) en DCM (1 mL) fue añadido TFA (1 mL) en forma de gotas a 0°C, y la mezcla de reacción fue agitada a rt toda la noche. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. HPLC preparativa del residuo dio el compuesto del título (6 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR δ 8.74 (d, 1H) 8.56 (s, 1H) 8.11–7.94 (m, 10 4H) 7.50–7.36 (m, 2H) 6.60 (d, 1H) 2.87 (d, 3H); MS m/z (M+H) 285.

Ejemplo 73

2-(6-Metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-amina

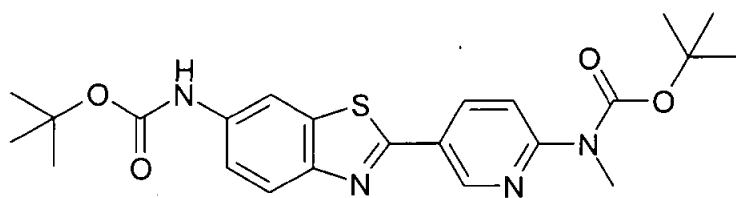


- 15 a) *tert*-Butil (2-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)carbamato



- Trietilamina (1.94 mL, 13.9 mmol) y difenilfosforil azida (2.76 mL, 12.8 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (3.0 g, 11.6 mmol) en *tert*-butanol (100 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 4 h. El 20 solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue sometido a la cromatografía flash (gradiente Heptano/EtOAc) para dar *tert*-butil (2-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)carbamato (1.1 g) como un sólido blanco. MS m/z (M+H) 329, 331.

- b) *tert*-butil (5-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato 25



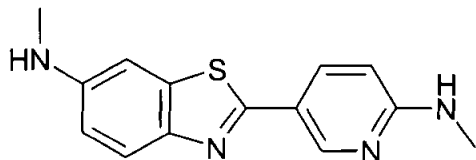
tert-Butil (2-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)carbamato (100 mg, 0.30 mmol) y *tert*-butil [5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato (0.146 g, 0.46 mmol) fueron sometidos al procedimiento usado para la preparación de *tert*-butil [5-(6-carbamoil-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato. Esto dio el producto (110 mg) como un sólido blanco. MS m/z (M-H) 455.

c) 2-(6-Metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-amina (compuesto del título)

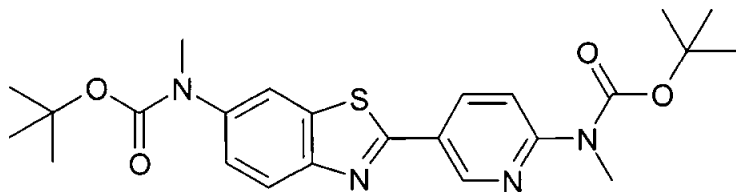
TFA (1.5 mL) fue añadido a una solución de *tert*-butil (5-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato (40 mg, 0.088 mmol) en DCM (1.5 mL) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a rt toda la noche. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. HPLC preparativa del residuo dio el compuesto del título (12 mg) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 8.55 (d, 1H) 7.90 (dd, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.12 (br q, 1H) 7.05 (s, 1H) 6.74 (dd, 1H) 6.55 (d, 1H) 5.37 (br s, 2H) 2.83 (d, 3H); MS m/z (M+H) 257, (M-H) 255.

Ejemplo 74

***N*-Metil-2-(6-metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-amina**



(a) *tert*-Butil (5-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato



NaH (95%, 4.5 mg, 0.18 mmol) fue añadido a una solución de *tert*-butil (5-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato (66 mg, 0.14 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y MeI (10 µL, 0.16 mmol) fue añadido. La reacción fue agitada a rt toda la noche. Agua fue añadida y la mezcla fue
5 extraída con EtOAc (3×). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas. La cromatografía flash (Heptano/EtOAc gradiente) dio el producto (60 mg) como un sólido blanco. MS m/z (M+H) 471.

(b) *N*-Metil-2-(6-metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-amina (compuesto del título)

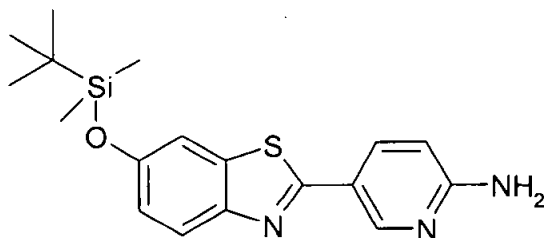
10 *tert*-Butil (5-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato (53 mg, 0.11 mmol) fue reaccionado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de 2-(6-metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-amina. Esto dio el compuesto del título (20 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ 8.56 (d, 1H) 7.91 (dd, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.12 (br q, 1H) 7.00 (d, 1H) 6.75 (dd, 1H) 6.55 (d, 1H) 5.99 (br q, 1H)
15 2.84 (d, 3H) 2.73 (d, 3H); MS m/z (M+H) 271.

Ejemplos de Precursores

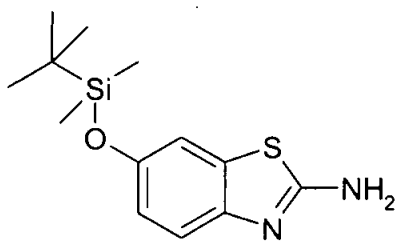
A continuación sigue un número de ejemplos de compuestos de la invención no limitativos. Los compuestos ejemplificados a continuación son útiles como precursores
20 para la preparación de compuestos marcados con [¹¹C]metil de la invención. Los métodos generales usados para la preparación de estos precursores fueron los mismos que aquellos usados aquí para la preparación de los ejemplos de compuestos.

Ejemplo de Precursor 1

25 5-(6-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina

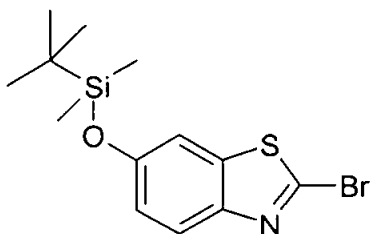


a) 6-{{tert-Butil(dimetil)silil}oxi}-1,3-benzotiazol-2-amina



Una solución de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (5.00 g, 30.1 mmol), TBDMSCl (5.40 g, 1.2 equiv) e imidazol (2.46 g, 1.2 equiv) en DMF (160 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción fue luego particionada entre agua y etil acetato. La fase acuosa fue extraída dos veces con etil acetato y los productos orgánicos combinados secados (MgSO₄) y concentrados *al vacío*. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente (*n*-heptano:etil acetato) para producir 3.0 g del compuesto del título como un sólido amarillento. ¹H NMR δ 7.23 (br s, 2H) 7.18 (d, 1H) 7.16 (d, 1H) 6.70 (dd, 1H) 0.95 (s, 9H) 0.16 (s, 6H); MS m/z (M+H) 281.

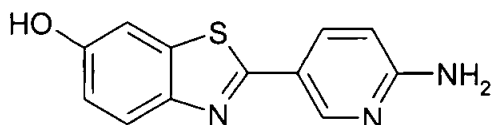
(b) 2-Bromo-6-{{tert-butil(dimetil)silil}oxi}-1,3-benzotiazol



A una suspensión fría (0°C) de 6-{{tert-butil(dimetil)silil}oxi}-1,3-benzotiazol-2-amina (2.00 g, 7.13 mmol) y bromuro de cobre(II) (2.40 g, 1.5 equiv) en acetonitrilo (70 ml), fue añadido *tert*-butil nitrito (1.27 ml, 1.5 equiv) en una porción. La mezcla de reacción luego se dejó llegar a la temperatura ambiente y fue agitada durante otras 5 h antes de particionarla entre agua y etil acetato. La fase acuosa fue extraída dos veces con etil acetato y los productos orgánicos combinados fueron lavados sucesivamente con agua y salmuera antes del secado (MgSO₄) y la concentración *al vacío*. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente (*n*-heptano:etil acetato) para producir 1.95 g del compuesto del título como un aceite rojo. ¹H NMR δ 7.85

(d, 1H) 7.62 (d, 1H) 7.03 (dd, 1H) 0.96 (s, 9H) 0.22 (s, 6H); MS m/z (M+H) 344, 346.

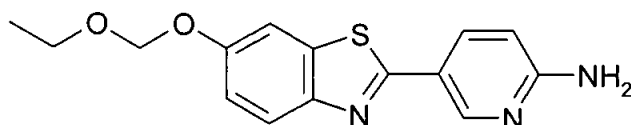
(c) 2-(6-Aminopiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



- 5 Una mezcla de 2-bromo-6-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1,3-benzotiazol (500 mg, 1.45 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (383 mg, 1.2 equiv), carbonato de potasio acuoso (2.0 M, 2.9 ml, 4.0 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (119 mg, 0.10 equiv) en DMF (6.0 ml) fue agitada a 80°C bajo argón durante 2 h. La mezcla fue luego añadida a DCM (100 ml), secada (Na₂SO₄) y concentrada *al vacío*. El crudo así obtenido
- 10 fue purificado por cromatografía en gel de sílice por elución en gradiente (*n*-heptano:etil acetato) para producir 237 mg del compuesto del título. ¹H NMR δ 9.74 (s, 1H) 8.53 (d, 1H) 7.94 (dd, 1H) 7.73 (d, 1H) 7.35 (d, 1H) 6.93 (dd, 1H) 6.61 (s, 2H) 6.55 (d, 1H); MS m/z (M+H) 244.

- 15 (d) 5-(6-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amin (compuesto del título)

- Una solución de 2-(6-aminopiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol (177 mg, 0.73 mmol), TBDMSCl (121 mg, 1.1 equiv) e imidazol (124 mg, 2.5 equiv) en DMF (2.0 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue luego particionada
- 20 entre agua y etil acetato. La fase acuosa fue extraída dos veces con etil acetato y los productos orgánicos combinados secados (MgSO₄) y concentrados *al vacío*. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice, usando una mezcla de DCM y metanol (95:5) como eluyente, para producir 200 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR δ 8.56 (d, 1H) 7.96 (dd, 1H) 7.80 (d, 1H) 7.54 (d, 1H) 6.98 (dd,
- 25 1H) 6.67 (s, 2H) 6.56 (d, 1H) 0.97 (s, 9H) 0.22 (s, 6H); MS m/z (M+H) 358.

Ejemplo de Precursor 2**5-[6-(Etoximetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]piridin-2-amina**

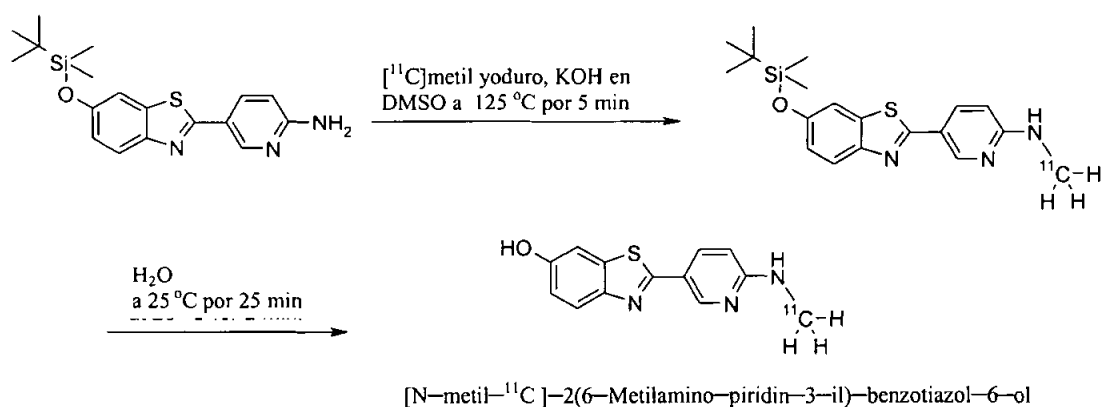
- 5 Clorometil etil éter (0.24 mL) fue añadido en una porción a una solución rápidamente agitada de 2-(6-aminopiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol (0.319 g, 1.31 mmol) y K_2CO_3 (0.543 g) en DMF (10 mL) a 0°C. La reacción fue agitada a rt on. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue sometido a la cromatografía flash (DCM/MeOH 99:1 → 95:5) para producir el compuesto del título (31 mg). ^1H NMR δ 8.57 (d, 1H) 7.97 (dd, 1H) 7.84 (d, 1H) 7.71 (d, 1H) 7.16 (dd, 1H) 6.66 (br s, 2H) 6.56 (d, 1H) 5.30 (s, 2H) 3.69 (q, 2H) 1.15 (t, 3H); MS m/z (M+H) 302, (M-H) 300.

Ejemplos de compuestos ^{11}C marcados

- A continuación siguen ejemplo(s) no limitativos de compuestos de la invención. Los
15 análogos no marcados correspondientes exhiben un IC_{50} de menos de 20 μM en el ensayo de unión de competencia descritos aquí.

 ^{11}C -Ejemplo 1**[N-Metil- ^{11}C]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol**

20



2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol no marcado, preparado como se

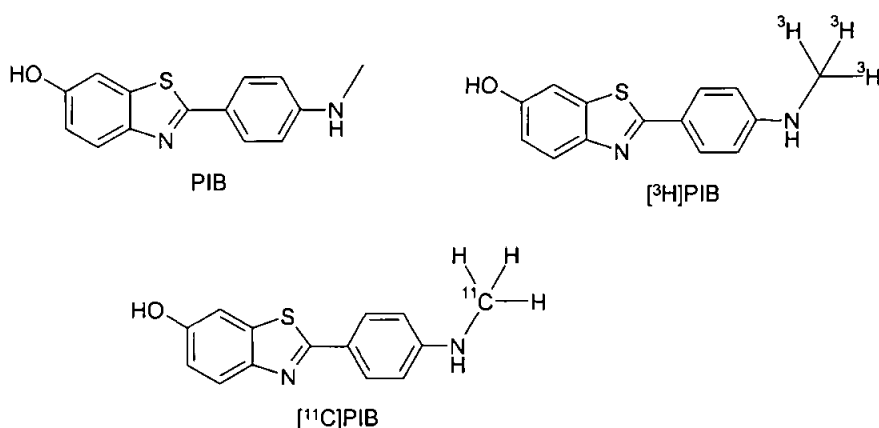
describió aquí, fue usado como referencia analítica y estándar. Otros productos químicos y reactivos usados fueron obtenidos de fuentes comerciales y fueron de grado analítico.

[¹¹C]metano fue obtenido a través de la reacción de ¹⁴N(p,α)¹¹C sobre nitrógeno con 10% de hidrógeno, con protones 18 MeV usando un ciclotrón de trazas GEMS PET. El

- 5 [¹¹C]metano fue pasado a través de una columna calentada que contiene I₂ para producir [¹¹C]metil yoduro (Larsen y otros Appl. Radiat. Isot. 1997, 48, 153 y Sandell y otros J. Labelled Compd Radiopharm. 2000, 43, 331). El [¹¹C]MeI generado fue capturado a rt en un recipiente que contiene 5-(6-{*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina (2.5mg), DMSO (300μl) y KOH (10mg). La mezcla de reacción fue
- 10 luego calentada a 125°C durante 5min., seguido por la eliminación del grupo TBDMS mediante tratamiento con agua (200μl) a rt durante 2 min. El material crudo así obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa, usando una columna C-18 Waters μ-Bondapak (300 x 7.8 mm, 10 mm) equipada con un detector UV (λ=254nm) y tubo GM para la
- 15 detección por radiación, empleando CH₃CN – ac. HCO₂NH₄ (0.1M) 30:70 v/v como la fase móvil a una tasa de flujo de 6 ml/min. El análisis del compuesto del título obtenido reveló un rendimiento de incorporación de [¹¹C]MeI de alrededor de 50%, una pureza radioquímica de >99%, y una radioactividad específica de 3861 Ci/mmol.

Ejemplos Biológicos

- 20 [*N*-Metil-³H₃]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (Ejemplo 32) y [*N*-metil-¹¹C]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (¹¹C-Ejemplo 1), ambos compuestos de la presente invención, son referidos a continuación tanto por estos nombres o por “[³H]AZAD” y “[¹¹C]AZAD”, respectivamente. Los siguientes compuestos fueron
- 25 usados como compuestos comparativos y son referidos en el texto a continuación por sus nombres correspondientes indicados.



Compuestos de la presente invención fueron probados en uno o varios de los siguientes ensayos/experimentos/estudios:

5

Ensayo de unión de competencia

La unión de competencia fue realizada en placas de filtro FB de 384-pocillos usando Aβ sintético 1-40 en 2.7 nM de [³H]PIB (u otro radioligando marcado ³H cuando sea mencionado) en buffer de fosfato a pH 7.5, mediante la adición de varias concentraciones de compuestos no radioactivos originalmente disueltos en DMSO. La mezcla de unión fue incubada durante 30 min a temperatura ambiente, seguido por filtración al vacío, y posteriormente por lavado dos veces con 1% Triton-X100. El fluido de titulación fue posteriormente añadido al Aβ 1-40 recogido en la placa del filtro, y la actividad del radioligando remanente unido ([³H]PIB u otro radioligando marcado ³H) fue medida usando la Microbeta 1450 de PerkinElmer.

15

Experimentos de disociación

Experimentos de disociación fueron realizados en placas profundas de polipropileno de 96 pocillos. 2 μM de fibrillas de Aβ 1-40 sintético humano en buffer de fosfato pH 7.5, o buffer solo como control, fue incubado con 9 nM de un radioligando marcado ³H de la presente invención durante 4 h a temperatura ambiente. La disociación fue comenzada a diferentes puntos de tiempo, mediante la adición de un volumen igual de un compuesto no marcado de la presente invención, o un compuesto de referencia (10 μM), en 4% de DMSO en buffer de fosfato a pH 7.5. La radioactividad aún unida a las fibrillas Aβ 1-40 al final de la incubación fue detectada en filtros FB después de la filtración en un aparato

25

Brandel usando un buffer de lavado que contiene 0.1% Triton-X100.

Estudios de entrada de cerebro de rata in vivo

La exposición en el cerebro después de la administración i.v fue determinada en cerebros
5 de ratas usando dosificación de casete. Cuatro compuestos diferentes fueron dosificados
seguido por el muestreo del plasma y cerebro a 2 y 30 minutos después de la dosificación.
Las proporciones de concentraciones en el cerebro a los 2 a 30 min, y el porcentaje del
total de la dosis inyectada después de 2 mins encontradas en el cerebro, fueron calculadas.
Las concentraciones de los compuestos fueron determinadas por los análisis de muestras de
10 plasma precipitadas de proteínas por cromatografía líquida de fase inversa acoplada a un
espectrómetro de masa en tandem con electrospray.

Unión a placas amiloides en cerebro AD humanos y cerebros de ratones transgénicos post-mortem

15 Secciones de cerebro montadas deslizantes (10 µm) de APP/PS1 ratones transgénicos
fueron recogidas a nivel del tabique lateral (bregma + 0.98 mm; ver Paxinos y Franklin,
2001). Secciones corticales humanas (7 µm) de dos pacientes AD y 1 sujeto control fueron
obtenidos de un banco de tejidos Holandés.

20 Las secciones fueron preincubadas durante 30 minutos a temperatura ambiente en 50 mM
Tris HCl (pH 7.4) en presencia o ausencia de 1 µM PIB. Las secciones fueron transferidas
al buffer que contiene compuesto marcado con tritio (1 nM) con o sin PIB (1 µM) e
incubado durante 30 minutos a temperatura ambiente. La incubación fue terminada por 3
enjuagues consecutivos de 10 minutos en buffer (1°C) seguido por un enjuague rápido en
25 agua destilada (1°C). Las secciones fueron secadas al aire frente a un ventilador. Las
secciones secadas y los estándares de tritio plásticos (microescalas-³H Amersham) fueron
yuxtapuestas a placas de PhosphorImager (Fuji) en un casete y expuestas durante la noche.
La mañana siguiente, las placas de imagen fueron procesadas con un PhosphorImager de Fuji
(BAS 2500) usando un software BAS Reader. La imagen resultante fue convertida al
30 formato TIF usando un software Aida, optimizado con Adobe Photoshop (v 8.0) y
cuantificado usando Image-J (NIH). Los datos fueron estadísticamente analizados usando
Excel.

Unión en cerebro de ratón APP/PS1 después de la administración del compuesto in-vivo

Ratones despiertos Naïve, fueron refrenados e intravenosamente infundidos a través de la vena de la cola con un compuesto marcado con tritio de la presente invención, o un
5 compuesto de referencia marcado con tritio a través de la vena de la cola. En un tipo de experimento, los animales fueron rápidamente anestesiados con isoflurano y decapitados veinte minutos después de la administración del compuesto (1 mCi). En otro tipo de experimento, a los ratones se les dio 1 mCi de un compuesto y fueron anestesiados y decapitados en el punto de tiempo de 20, 40 ó 80 minutos después de la administración.
10 Los cerebros fueron eliminados y congelados con hielo seco pulverizado. Los cerebros fueron seccionados (10 µm) en el plano coronal al nivel del estriato con un criostato, montados derretidos sobre las plaquillas de vidrio del microscopio superheladas y secados con aire.

Métodos diseñados para optimizar la obtención de la imagen del ligando unido después de
15 la administración *in vivo* fueron posteriormente empleados. Para reducir selectivamente los niveles de radioactividad no unidos, la mitad de las secciones fueron enjuagadas (3 X 10 minutos) en Tris buffer (50 mM, pH7.4) frío (1°C) seguido por un enjuague rápido en agua desionizada fría (1°C). Las secciones fueron luego secadas al aire frente a un ventilador. Las secciones enjuagadas así como las no enjuagadas y estándares de tritio fueron
20 expuestos a placas de phosphoimage (Fuji). Las placas de phosphoimage fueron procesadas con un phosphoimager Fujifilm BAS-2500 usando el software BAS Reader.

Estudios PET en primates no humanos

El estudio PET en monos se dirigió a evaluar y comparar un compuesto marcado [¹¹C] de
25 esta invención con [¹¹C]PIB en relación con mediciones de la disponibilidad del cerebro, unión no específica en el cerebro, biodistribución en el cuerpo completo, eliminación y exploración de las diferencias regionales en la absorción. Cinco mediciones PET del cerebro fueron realizadas en tres monos bajo anestesia. En cada medición PET una solución de buffer de fosfato fisiológica estéril (pH = 7.4) que contiene 52–55 MBq tanto
30 de un compuesto marcado [¹¹C] de esta invención, o [¹¹C]PIB, fue inyectada como un bolo en la vena sural durante un período de 5 segundos con el comienzo simultáneo de la adquisición de datos PET. La radioactividad en el cerebro fue medida continuamente

durante 93 minutos. Solamente la medición de [^{11}C]PIB fue realizada en el primer mono. En los otros dos monos un compuesto marcado [^{11}C] de la presente invención fue medido primero y [^{11}C]PIB fue administrado en una medición posterior. El tiempo entre las inyecciones del radioligando fue aprox. 2 h. Las mediciones PET fueron evaluadas con respecto a la curva tiempo-actividad para el cerebro completo expresadas como por ciento de dosis de radioactividad inyectada.

La medición PET en todo el cuerpo fue realizada en un mono. Una solución de buffer de fosfato fisiológica estéril (pH = 7.4) que contiene 51 MBq de [^{11}C]PIB en la primera medición, y 57 MBq de un compuesto marcado [^{11}C] de la presente invención en la segunda medición, fue inyectada como un bolo en una vena sural durante un período de 5 segundos con comienzo simultáneo de adquisición de datos PET que terminaron a los 87 min. El tiempo entre las inyecciones del radioligando fue 2 h. Las mediciones PET fueron evaluadas visualmente creando imágenes de proyección de máxima intensidad planar de los datos no corregidos de declinación y también convirtiendo las imágenes corregidas de declinación en aquellas que contienen valores en partes por millón (ppm) de la radioactividad total inyectada.

Ejemplo Biológico 1

Caracterización de la unión específica de nuevos derivados de benzotiazol sustituidos con heteroaril a fibrillas A β amiloides *in vitro*

La unión específica fue determinada de acuerdo con el ensayo de unión de competencia descrito aquí. Los IC₅₀ determinados en los ensayos de unión de competencia (usando [^3H]PIB como radioligando) de 5 compuestos de la presente invención son mostrados en la Tabla 1. Los resultados (actividad de [^3H]PIB remanente contra el aumento de la concentración de compuestos no marcados) a partir de los experimentos de ensayos de competencia típicos son ejemplificados en la Figura 1. De manera similar, estudios de competencia con derivados de benzotiazol sustituidos con heteroaril marcados ^3H de la presente invención fueron también realizados. Tales resultados, a partir de estudios de competencia típicos, son ejemplificados en la Figura 2. PIB y 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol (un nuevo compuesto de la presente invención) ambos desplazaron el [*N*-metil- $^3\text{H}_3$]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (un compuesto marcado ^3H de la presente invención). La unión de [*N*-metil- $^3\text{H}_3$]-2-(6-

metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (ejemplo 32) a los fibrillas Aβ1-40, fue reversible como se hizo evidente a partir del experimento de disociación ejemplificado en la Figura 3.

5 **Tabla 1.** IC₅₀ obtenidos de 5 compuestos ejemplificados de la presente invención cuando se corrieron en el ensayo de unión de competencia.

NOMBRE	EJEMPLO	IC ₅₀ (nM)
5-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	25	58
2-[6-Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol	27	58
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida	9	170
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol Acetato	6	176
N-{2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}acetamida	15	186

Ejemplo Biológico 2

10 **Estudio de entrada al cerebro de rata *in vivo***

Con referencia a la figura 4, puede ser observado que 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol (ejemplo 27), un compuesto de la presente invención, entra al cerebro de la rata rápidamente con un valor de absorción de 1% de la dosis inyectada en el punto de tiempo de 2 min, y aclara rápidamente del tejido del cerebro de la rata con una tasa de
15 concentración en el cerebro a los 2 minutos a 30 minutos de >15. Los resultados del experimento correpondiente, corrido bajo las mismas condiciones pero con PIB en vez de 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol, es incluido para la comparación (Figura 4).

Ejemplo Biológico 3**Unión a las placas amiloides en cerebros AD humanos y ratones transgénicos post-mortem**

Secciones de tejido cerebral post mortem a partir de cerebro AD y ratones transgénicos APP/PS1 envejecidos fueron teñidos con [*N*-metil-³H₃]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (ejemplo 32). El ratón APP/PS1 es un modelo transgénico doble que combina dos mutaciones del gen humano conocido por provocar la AD. En secciones de cerebro de ratón APP/PS1 y en secciones corticales humanas, [*N*-metil-³H₃]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol y [³H]PIB marcaron placas de núcleo densas.

En ambos tejidos, la unión fue atenuada por 1 μM PIB. En las regiones de materia gris superficiales de las secciones corticales humanas, el marcado de la placa de núcleo densa en la materia gris fue visible contra un antecedente de marcado difuso. El marcado difuso fue confinado a las regiones de materia gris mientras que el marcado de la placa de núcleo densa podía ser observado fuera de las regiones de materia gris superficiales.

Los marcados con [*N*-Metil-³H₃]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol y [³H]PIB fueron cuantificados en las regiones de materia gris y blanca de las secciones corticales humanas. La unión específica fue determinada sustrayendo la unión en los tejidos co-expuestos a 1 μM PIB. Los análisis de estos datos mostraron que los niveles de unión de [*N*-metil-³H₃]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol específicos en las capas grises superficiales de la corteza humana eran aproximadamente 40% mayores que la unión observada con [³H]PIB (*p* = 0.0033, *t* = 4.13; prueba *t* de Student). Esta diferencia fue atribuida a los niveles sustancialmente reducidos de unión no específica observados en tejidos marcados con [*N*-metil-³H₃]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol comparado con aquellos expuestos a [³H]PIB. Otros análisis de marcado en capas corticales superficiales de tejido tratadas con o sin PIB revelaron grandes diferencias entre [*N*-metil-³H₃]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol y [³H]PIB en la tasa de unión total comparada con la unión no específica ([*N*-metil-³H₃]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol; 10.78:1 vs PIB; 2.48:1). Un ejemplo representativo de la unión [*N*-metil-³H₃]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (figuras a mano derecha) y [³H]PIB (figuras a mano izquierda) de placas amiloides en cerebro AD humano (figuras superiores), y de cerebro ratones transgénicos APP/PS1

(figuras inferiores), es mostrado en la Figura 5.

Ejemplo Biológico 4

Unión de [³H]AZAD en Cerebro de Ratón APP/PS1 después de la Administración del Compuesto *In Vivo*

Las propiedades de unión *in vivo* de [³H]AZAD, un compuesto de la presente invención (ejemplo 32), fueron exploradas en este ejemplo con especial relevancia a los métodos de obtención de imágenes PET en un modelo de ratón transgénico (APP/PS1) manipulado para sobreproducir β amiloide humano.

- En un experimento las propiedades *in vivo* de [³H]AZAD fueron directamente comparadas con aquellas de [³H]PIB: Después de la administración, seguido por la decapitación 20 minutos después, ambas estructuras corticales marcadas [³H]AZAD y [³H]PIB (Figura 6), las que se basan en su tamaño y distribución semejan la apariencia de placas amiloides marcadas inmunohistoquímicamente con anticuerpos β amiloides (Klunk y otros J. Neurosci. 2005, 25, 10598). Los niveles de unión anteriores (cuantificados en la Figura 7), especialmente en canales de materia blanca tal como el cuerpo calloso y la comisura anterior, pero también en la regiones compuestas principalmente de materia gris tal como el estriato fueron más pesadamente marcados con [³H]PIB que con [³H]AZAD en tejidos enjuagados así como en los no enjuagados. En las áreas del cerebro ricas en materia gris tal como el estriato, la unión no específica fue generalmente inferior que en regiones de materia blanca para ambos compuestos, y en los tejidos no enjuagados, no difieren significativamente entre los compuestos. Sin embargo, mientras que la unión no específica no fue significativamente reducida en los tejidos no enjuagados de los ratones que se les dio [³H]PIB en las áreas del cerebro ricas en materia gris (estriato), el procedimiento de enjuague *in vitro* redujo la unión [³H]AZAD no específica en 78.5% (Ligy X Enjuague interacción: $p < 0.0001$; $df = 1,6$; $F = 72.72$). En regiones de materia blanca, ejemplificadas por el cuerpo calloso, la unión [³H]PIB no específica fue mayor que aquella de [³H]AZAD a pesar de la condición de enjuague. Además, mientras que el enjuague *in vitro* fue sólo marginalmente efectivo en el cuerpo calloso de los ratones a los que se les dio [³H]PIB, este dramáticamente redujo los niveles de [³H]AZAD en el cuerpo calloso (interacción ligando x enjuague: $p < 0.0001$; $df = 1,6$; $F = 107.8$). La tasa de marcado de la placa cortical dividida por el área de corteza medida para ambos [³H]PIB y [³H]AZAD en secciones de

cerebro enjuagadas son mostradas en la Figura 8.

Un segundo experimento se enfocó al transcurso de tiempo de la adsorción y aclaramiento de [^3H]AZAD en los puntos de tiempo relevantes para la obtención de imágenes [^{11}C]–
5 PET. Los autoradiogramas que ilustran la unión [^3H]AZAD en secciones de cerebro de ratón transgénico APP/PS1 20, 40 y 80 minutos después de la administración son mostrados en la figura 9. ANOVA de una vía de marcado de la placa cortical en el tejido enjuagado a diferentes intervalos de exposición (figura 10) mostró que la unión [^3H]AZAD fue mayor a los 20 minutos y declinó de manera que los niveles fueron apenas detectables
10 después de 80 minutos ($p=0.0424$; $df=2,5$; $F=10.84$). Además del marcado de la placa cortical [^3H]AZAD, los niveles de radioactividad total en las regiones libres de placa fueron comparados para proporcionar una medida del marcado no específico (figura 11). ANOVA de dos vías de los niveles de radioactividad total a diferentes intervalos de exposición mostró que los niveles disminuyeron significativamente ya que la duración de
15 la exposición aumentó (efecto principal de duración de la exposición, $p=0.0063$; $df=2,6$; $F=13.26$)

Ejemplo Biológico 5

Estudios PET en mono

20 El curso de tiempo de la radioactividad del cerebro total refleja la disponibilidad del ligando en el órgano diana. Para los radioligandos de referencia, por ejemplo [^{11}C]racloprida, la fracción de la radioactividad total inyectada presente en el cerebro durante los primeros 5–10 min está usualmente por encima de 1–2%. [^{11}C]AZAD rápidamente entró al cerebro y la exposición fue alrededor de 1–3% de la radioactividad
25 total inyectada (Figura 12). La absorción del cerebro de [^{11}C]AZAD llegó al pico en el primer minuto después de la inyección sobrepasando aquella de [^{11}C]PIB en este punto de tiempo temprano. La concentración en el cerebro de [^{11}C]AZAD posteriormente declinó rápidamente con concentraciones inferiores en comparación con [^{11}C]PIB en todos los puntos de tiempo. Debido a la pérdida de sitios de unión específicos, es decir placas
30 amiloides, en los monos estudiados en este ejemplo, ninguna comparación tendrá que ser realizada entre [^{11}C]AZAD y [^{11}C]PIB con relación a sus características de unión *in vivo* a tales placas. La absorción del cerebro en este experimento es, sin embargo, ilustrativa de y

refleja la unión no específica (Figura 13). Tomados juntos, estos descubrimientos soportan que [^{11}C]AZAD entra al tejido cerebral en primates y tiene significativamente una unión no específica inferior en comparación con [^{11}C]PIB en el punto de tiempo de relevancia para la detección PET de placas amiloides. Mediciones PET en el cuerpo completo fueron realizadas para investigar y comparar la distribución periférica y rutas de eliminación de [^{11}C]AZAD y [^{11}C]PIB. Como puede ser observado en la Figura 14 y 15, los dos ligandos tienen rutas de eliminación similares que consisten de la excreción urinaria y secreción hepatobiliar. 1 hora post administración, la mayoría de la radioactividad fue localizada en la vejiga y tracto gastroenteral. La acumulación en otros órganos, por ejemplo pulmón o médula ósea, fue muy bajo. [^{11}C]AZAD tuvo una eliminación más rápida y deposición no eliminatoria más lenta (por ejemplo pulmón) comparado con [^{11}C]PIB. Estos resultados indican una seguridad ante la radiación favorable [^{11}C]AZAD.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Actividad (“% Actividad”) de [^3H]PIB remanente contra la concentración aumentada de compuestos no marcados (“log compuesto”) de la presente invención (cuadrado: 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol [ex. 27]; triángulo: 5-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina [ejemplo 25]) en el ensayo de unión de competencia.

Figura 2. Actividad (“% Actividad”) de [*N*-metil- $^3\text{H}_3$]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol remanente (ejemplo 32) contra la concentración aumentada (“log compuesto”) de un compuesto no marcado de la presente invención (triángulo: 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol [ejemplo 27]), y PIB (cuadrados) en el ensayo de unión de competencia.

Figura 3. Ejemplo de un experimento de disociación: Disociación de [*N*-metil- $^3\text{H}_3$]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (ejemplo 32) a partir de fibrillas A β 1-40 en tiempo extra.

Figura 4. La concentración en cerebro y plasma a los 2 y 30 minutos después de la administración i.v. en rata de PIB (gráfico superior "A"), y 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol (gráfico inferior "B"), un compuesto de la presente intervención (ejemplo 27).

5

Figura 5. Ejemplo de unión amiloide post mortem en sección de tejido de cerebro humano (superior) y rebanada de cerebro de ratones APP/PS1 (inferior), usando [^3H]PIB (izquierda) y [*N*-metil- $^3\text{H}_3$]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (derecha), un nuevo compuesto de la presente intervención, para el tñido. Los paneles insertados

10 muestran la unión en presencia de 1 μM PIB.

Figura 6. Autoradiogramas ilustrando el marcado después de la administración *in vivo* de [^3H]PIB (figuras de la izquierda) y [^3H]AZAD (figuras de la derecha) en secciones de cerebro de ratones APP/PS1. Las secciones de cerebro eran tanto no enjuagadas (figuras

15 superiores) o enjuagadas (figuras inferiores).

Figura 7. Comparación cuantitativa de unión no específica entre [^3H]PIB y [^3H]AZAD, A; regiones de materia blanca (Cuerpo calloso), y B; en regiones de materia gris (Estríato).

Figura 8. Análisis de carga de la placa cortical. Los datos son expresados como una proporción del marcado de la placa cortical [^3H]AZAD dividido por el área de corteza medida.

Figura 9. Autoradiogramas ilustrando la unión en secciones enjuagadas y no enjuagadas a diferentes intervalos de exposición después de la administración *in vivo* de [^3H]AZAD.

Figura 10. Comparación cuantitativa de la unión a la placa cortical con [^3H]AZAD después de diferentes intervalos de exposición en secciones enjuagadas *in vitro*.

Figura 11. Análisis de niveles de radioactividad total en secciones enjuagadas y no enjuagadas recogidas de animales expuestos *in vivo* a [^3H]AZAD durante 20, 40 ó 80 minutos.

30

Figura 12. Curso de tiempo de absorción del cerebro en cerebro de mono después de la administración de [^{11}C]AZAD y [^{11}C]PIB (MX significa mono X, donde X es un número entero que ha sido asignado a cada mono individual).

5

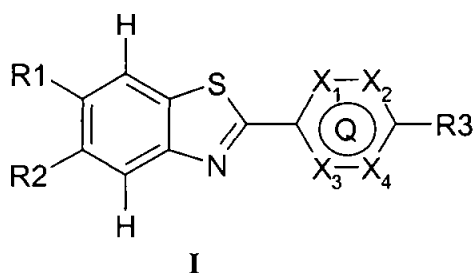
Figura 13. Imágenes PET codificadas por color (sumatoria de imágenes, 9–93 minutos) mostrando la distribución de radioactividad en cerebro de mono después de la administración de [^{11}C]AZAD y [^{11}C]PIB.

10 **Figura 14.** Imágenes PET codificadas por color mostrando la exposición a la radioactividad en el cuerpo completo del mono (proyecciones de la intensidad máxima coronal, datos no corregidos de declinación) después de la inyección de un: [^{11}C]PIB, b: [^{11}C]AZAD.

15 **Figura 15.** Biodistribución de [^{11}C]PIB y [^{11}C]AZAD en el cuerpo del mono completo (tridimensional, vista anterior oblicua izquierda de imágenes de dosis inyectadas en partes por millón, datos corregidos de declinación). “ppm ID/voxel” denota partes por millón de dosis inyectada (radioactividad) por voxel (datos corregidos de declinación).

Reivindicaciones

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I

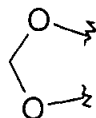


donde

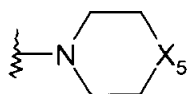
- R1 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₅ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), ciano y SO₂NH₂;
- R2 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃

fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenos), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenos) y ciano; o

- 5 R1 y R2 juntos forman un anillo;



- R3 es seleccionado de fluoro, bromo, yodo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ fluoroalquil, trifluorometil, C₁₋₃ alquilenosOC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenosOC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenosNH₂, C₁₋₃ alquilenosNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenosNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenosN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxil, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(C₀₋₃ alquilenos)G2, N(C₀₋₁ alquil)N(C₀₋₁ alquil)₂, N(C₀₋₁ alquil)OC₀₋₁ alquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)G2, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenos), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenos), (CO)NH₂G2, SO₂NH₂, SO₂NHC₁₋₃ alquil, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquil, SO₂N(C₁₋₃ alquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, ciano, SO₂C₁₋₆ alquil, SC₁₋₆ alquil, SC₁₋₆ fluoroalquil, N(C₄₋₆ alquilenos) y G1, donde G1 es;



G1

- X₅ es seleccionado de O, NH, NC₁₋₃ alquil y NC₁₋₃ fluoroalquil;
G2 es fenil o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, bromo, yodo, metil y metoxil;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X₁,

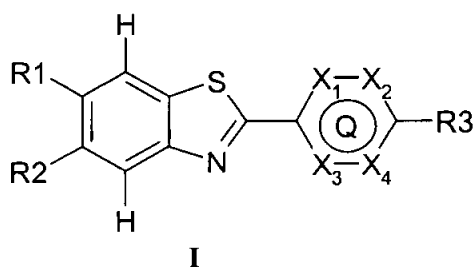
X_2 , X_3 y X_4 son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es N y el resto es C, y si X_4 es C, dicho C es opcionalmente sustituido con fluoro o yodo;

5 y uno o más de los átomos de fórmula I es opcionalmente un isótopo detectable;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo, con la condición de que cuando R1 y R2 ambos son H, R3 no es metil, hidroxil, amino, aminofenil, aminoacetil o metoxi.

10

2. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



donde

15

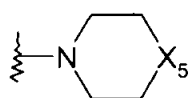
R1 es seleccionado de hidrógeno, halo, C_{1-5} alquil, C_{1-6} fluoroalquil, C_{1-3} alquilenoo C_{1-3} alquil, C_{1-3} alquilenoo C_{1-3} fluoroalquil, C_{1-3} alquilenoo NH_2 , C_{1-3} alquilenoo NHC_{1-3} alquil, C_{1-3} alquilenoo $N(C_{1-3}$ alquil) $_2$, C_{1-3} alquilenoo NHC_{1-3} fluoroalquil, C_{1-3} alquilenoo $N(C_{1-3}$ fluoroalquil) $_2$, C_{1-3} alquilenoo $N(C_{1-3}$ alquil) C_{1-3} fluoroalquil, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} fluoroalcoxi, amino, NHC_{1-3} alquil, NHC_{1-3} fluoroalquil, $N(C_{1-3}$ alquil) $_2$, $N(C_{1-3}$ fluoroalquil) $_2$, $N(C_{1-3}$ alquil) C_{1-3} fluoroalquil, $NH(CO)C_{1-3}$ alquil, $NH(CO)C_{1-3}$ fluoroalquil, $NH(CO)C_{1-3}$ alcoxi, $NH(CO)C_{1-3}$ fluoroalcoxi, $NHSO_2C_{1-3}$ alquil, $NHSO_2C_{1-3}$ fluoroalquil, $(CO)C_{1-3}$ alquil, $(CO)C_{1-3}$ fluoroalquil, $COOH$, $(CO)C_{1-3}$ alcoxi, $(CO)C_{1-3}$ fluoroalcoxi, $(CO)NH_2$, $(CO)NHC_{1-3}$ alquil, $(CO)NHC_{1-3}$ fluoroalquil, $(CO)N(C_{1-3}$ alquil) $_2$, $(CO)N(C_{1-3}$ fluoroalquil) $_2$, $(CO)N(C_{1-3}$ alquil) C_{1-3} fluoroalquil, $(CO)N(C_{4-6}$ alquilenoo), $(CO)N(C_{4-6}$ fluoroalquilenoo) y ciano;

20

25

R2 es seleccionado de hidrógeno, halo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquil, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, COOH, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo) y ciano;

R3 es seleccionado de fluoro, bromo, yodo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ fluoroalquil, trifluorometil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquil, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, hidroxí, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquil, NHC₁₋₃ fluoroalquil, N(C₁₋₃ alquil)₂, N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(C₀₋₃ alquilenoo)G2, N(C₀₋₁ alquil)N(C₀₋₁ alquil)₂, N(C₀₋₁ alquil)OC₀₋₁ alquil, NH(CO)C₁₋₃ alquil, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO)G2, (CO)C₁₋₃ alquil, (CO)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquil, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), (CO)NH₂G2, SO₂NH₂, SO₂NHC₁₋₃ alquil, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquil, SO₂N(C₁₋₃ alquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ fluoroalquil)₂, SO₂N(C₁₋₃ alquil)C₁₋₃ fluoroalquil, ciano y G1, donde G1 es;



G1

X₅ es seleccionado de O, NH, NC₁₋₃ alquil y NC₁₋₃ fluoroalquil;

G2 es fenil o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con un

sustituyente seleccionado de fluoro, bromo, yodo, metil y metoxi;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es N y el resto es C;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo, con la condición de que cuando R_1 y R_2 ambos son H, R_3 no es metil, hidroxil, amino, aminofenil, aminoacetil o metoxi.

10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R_1 es seleccionado de hidrógeno, halo, C_{1-5} alquil, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, amino, NHC_{1-3} alquil, NHC_{1-3} fluoroalquil, $N(C_{1-3}$ alquil) $_2$, $NH(CO)C_{1-3}$ alquil, $NH(CO)C_{1-3}$ fluoroalquil, $(CO)NH_2$, $(CO)NHC_{1-3}$ alquil y $(CO)NHC_{1-3}$ fluoroalquil.

15

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R_2 es seleccionado de hidrógeno, halo, C_{1-6} alquil, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, amino, NHC_{1-3} alquil, NHC_{1-3} fluoroalquil, $N(C_{1-3}$ alquil) $_2$, $NH(CO)C_{1-3}$ alquil, $NH(CO)C_{1-3}$ fluoroalquil, $(CO)NH_2$, $(CO)NHC_{1-3}$ alquil y $(CO)NHC_{1-3}$ fluoroalquil.

20

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R_3 es seleccionado de fluoro, bromo, yodo, hidroxil, C_{1-4} alcoxi, trifluorometil, C_{1-4} fluoroalcoxi, amino, NHC_{1-3} alquil, NHC_{1-3} fluoroalquil, $N(C_{1-3}$ alquil) $_2$, $N(C_{1-3}$ fluoroalquil) $_2$, $N(C_{1-3}$ alquil) C_{1-3} fluoroalquil, $(CO)NH_2$, $NH(C_{0-3}$ alquilenil)G2, $NH(CO)C_{1-3}$ alquil y G1, donde X_5 es seleccionado de NH, O y NMe; G2 es fenil o piridil, dicho fenil o piridil opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, metil y metoxi.

25

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde Q es un anillo de piridina, donde X_1 y X_2 son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno de X_1 y X_2 es N y el resto de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son C.

30

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde Q es un anillo de

pirimidina, donde X_1 y X_2 son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno de X_1 y X_2 es N; y donde X_3 y X_4 son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno de X_3 y X_4 es N.

5 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R2 es seleccionado de hidrógeno, fluoro, bromo, yodo, amino, metil, hidroxil, metoxil, NHMe y (CO)NH₂.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde R2 es seleccionado de
10 hidrógeno, metoxil y amino.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R1 es seleccionado de hidrógeno, fluoro, bromo, yodo, amino, metil, hidroxil, metoxil, NHMe y (CO)NH₂.

15 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R3 es seleccionado de fluoro, metoxil, etoxil, trifluorometil, NHMe, amino, N(C₁₋₃ alquil)₂, (CO)NH₂, y G1, donde X_5 es seleccionado de NH, O y NMe.

20 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde Q es un anillo de piridina, donde X_2 es N, y X_1 , X_3 y X_4 son C.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde Q es un anillo de piridina, donde X_4 es N, y X_1 , X_2 y X_3 son C.

25 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde Q es un anillo de pirimidina, donde X_2 y X_4 son N; y X_1 y X_3 son C.

15. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que comprende un
30 átomo ¹¹C, donde:

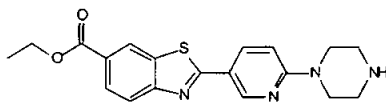
uno de R1 y R2 es ya sea hidroxil o [¹¹C]metoxil, y el otro de R1 y R2 es H;

R3 es seleccionado de amino, NHMe, NH¹¹CH₃ y N(Me)¹¹CH₃;

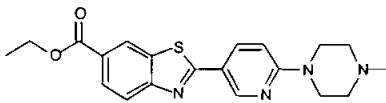
Q es un anillo de piridina, donde X_1 y X_2 son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno de X_1 y X_2 es N y el resto de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son C.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, dicho compuesto siendo:

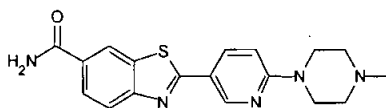
5



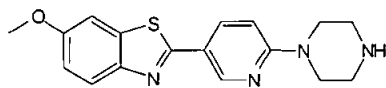
Etil 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato
Trifluoroacetato



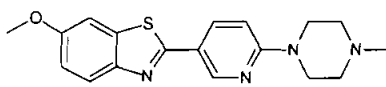
Etil 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato



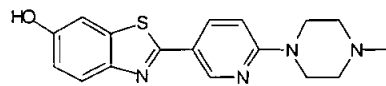
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida
Acetato



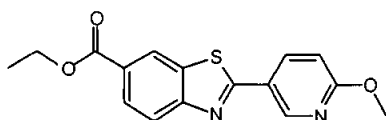
6-Metoxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



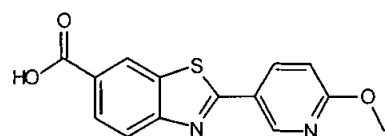
6-Metoxi-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol



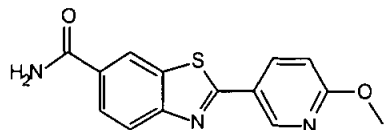
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol
Acetato



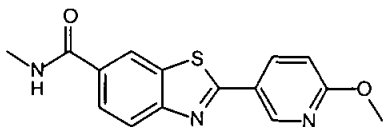
Etil 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato



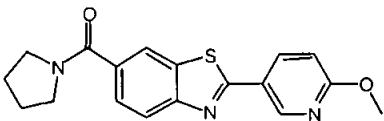
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico



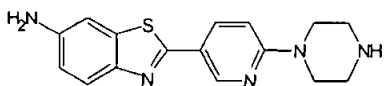
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-
1,3-benzotiazol-6-
carboxamida



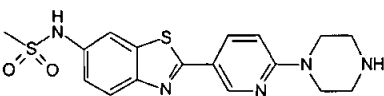
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-
metil-1,3-benzotiazol-6-
carboxamida



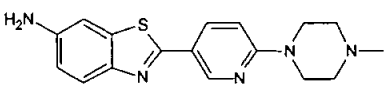
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-6-
(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-
benzotiazol



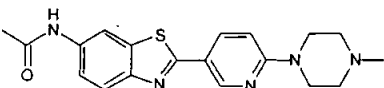
2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-
3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



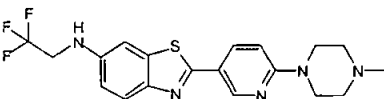
N-[2-(6-Piperazin-1-
ilpiridin-3-il)-1,3-
benzotiazol-6-
il]metanosulfonamida



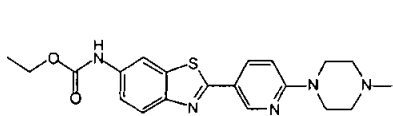
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-
il)piridin-3-il]-1,3-
benzotiazol-6-amina
Trifluoroacetato



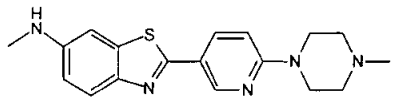
N-{2-[6-(4-Metilpiperazin-
1-il)piridin-3-il]-1,3-
benzotiazol-6-il}acetamida



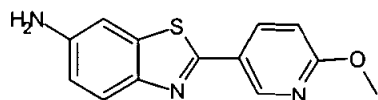
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-
il)piridin-3-il]-N-
(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-
benzotiazol-6-amina



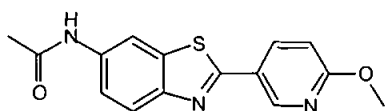
Etil {2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il} carbamato



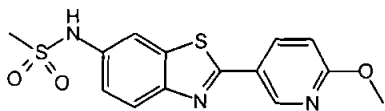
N-Metil-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



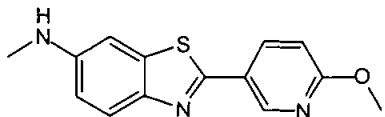
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



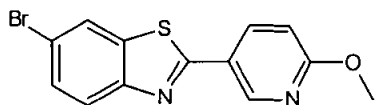
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]acetamida



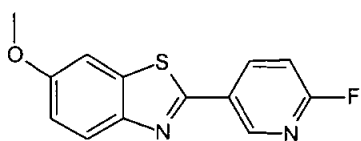
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metanosulfonamida



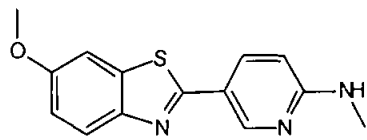
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-amina



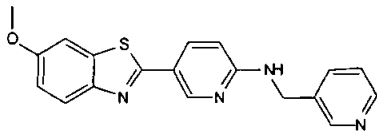
6-Bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



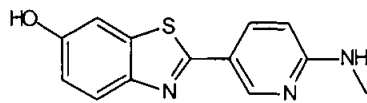
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-metoksi-1,3-benzotiazol



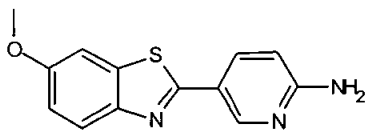
5-(6-Metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N-
metilpiridin-2-amina



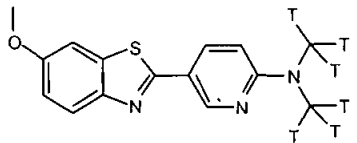
5-(6-Metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N-
(piridin-3-ilmetil)piridin-
2-amina



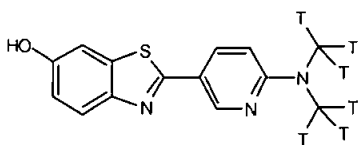
2[6-(Metilamino)piridin-
3-il]-1,3-benzotiazol-6-
ol



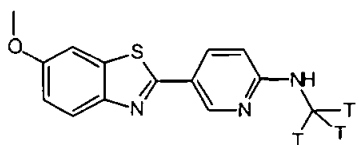
5-(6-Metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)piridin-2-
amina



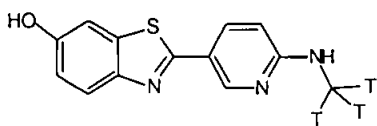
[N-Dimetil-3H6]-5-(6-
Metoksi-benzotiazol-2-il)-
piridin-2-il]-dimetil-amina



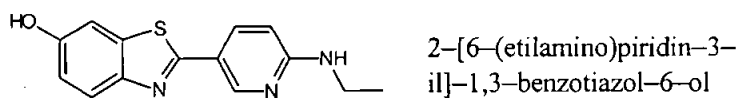
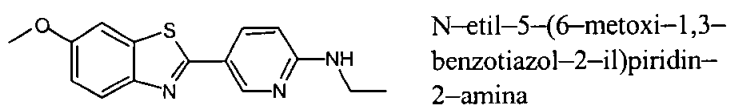
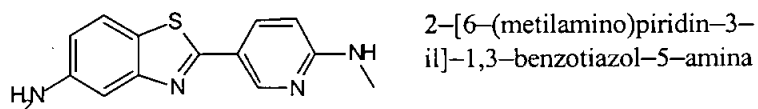
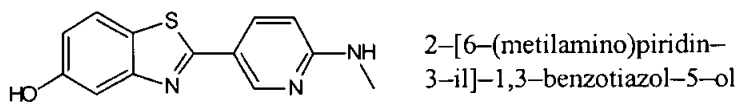
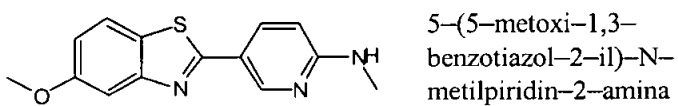
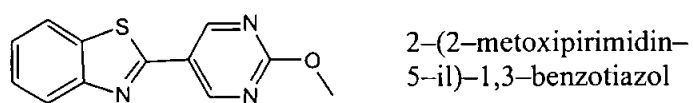
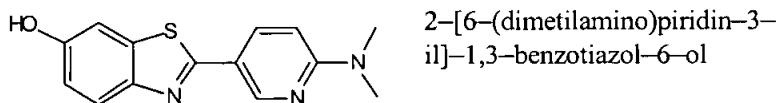
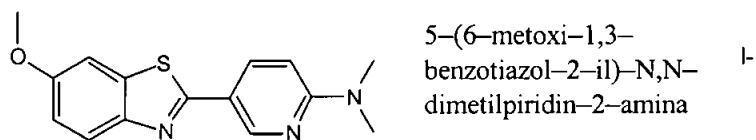
[N-Dimetil-3H6]-2-(6-
Dimetilamino-piridin-3-
il)-benzotiazol-6-ol

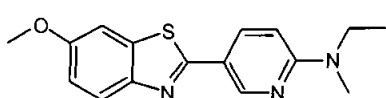


[N-Metil-3H3]-[5-(6-
Metoksi-benzotiazol-2-il)-
piridin-2-il]-metil-amina

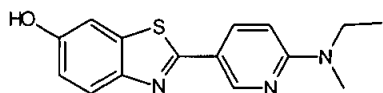


[N-Metil-3H3]-2-(6-
Metilamino-piridin-3-il)-
benzotiazol-6-ol

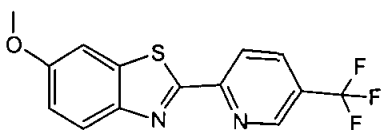




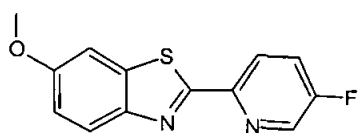
N-etil-5-(6-metoksi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



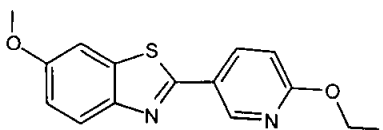
2-{6-[etil(metil)amino]piridin-3-il}-1,3-benzotiazol-6-ol



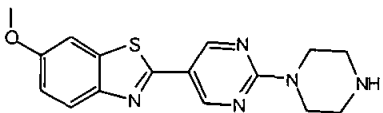
6-metoksi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



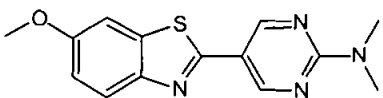
2-(5-fluoropiridin-2-il)-6-metoksi-1,3-benzotiazol



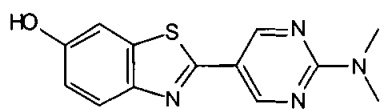
2-(6-etoxipiridin-3-il)-6-metoksi-1,3-benzotiazol



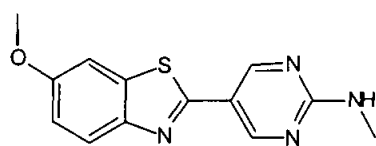
6-metoksi-2-(2-piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



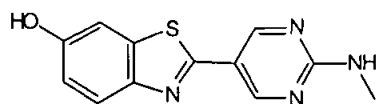
5-(6-metoksi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina



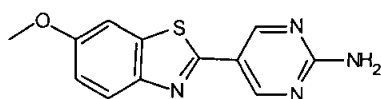
2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



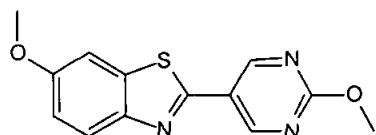
5-(6-metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N-
metilpirimidin-2-amina



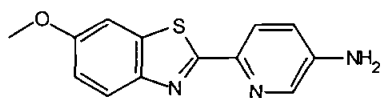
2-[2-
(metilamino)pirimidin-5-
il]-1,3-benzotiazol-6-ol



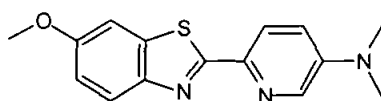
5-(6-metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)pirimidin-2-
amina



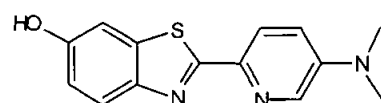
6-metoksi-2-(2-metoxipirimidin-
5-il)-1,3-benzotiazol



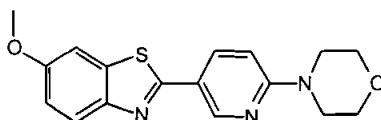
6-(6-metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)piridin-3-
amina



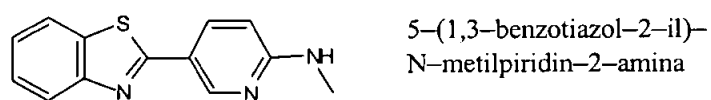
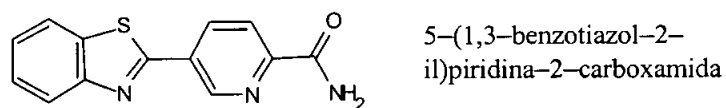
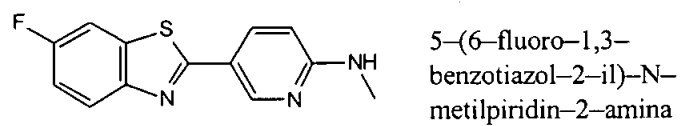
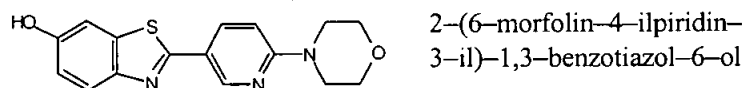
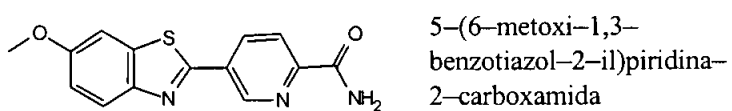
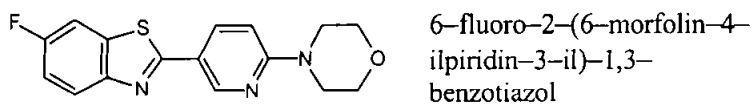
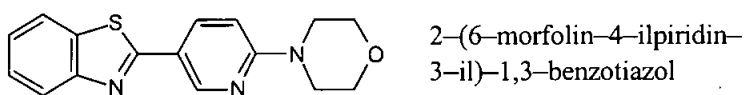
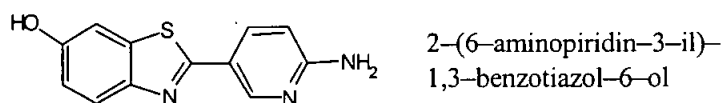
6-(6-metoksi-1,3-
benzotiazol-2-il)-N,N-
dimetilpiridin-3-amina

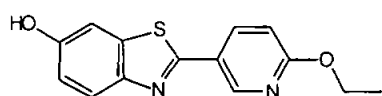


2-[5-(dimetilamino)piridin-2-
il]-1,3-benzotiazol-6-ol

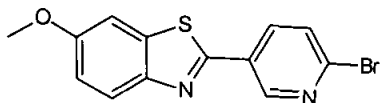


6-metoksi-2-(6-morfolin-4-
ilpiridin-3-il)-1,3-
benzotiazol

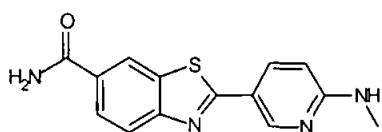




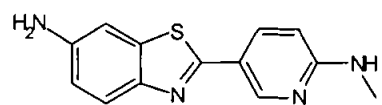
2-(6-ethoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



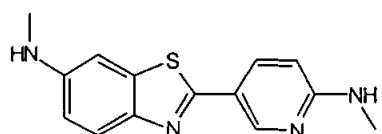
2-(6-bromopiridin-3-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol



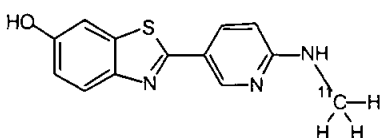
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



N-metil-2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



[N-metil-11C]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol

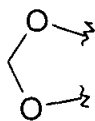
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 5 y 7 a 13, donde X_4 de la fórmula I es un átomo de carbono sustituido con fluoro o yodo.

5

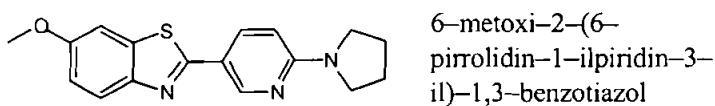
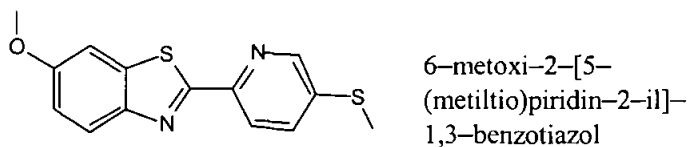
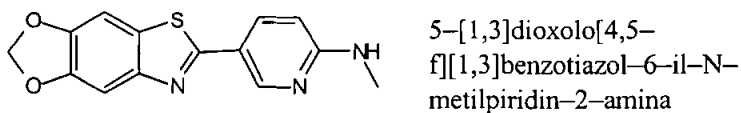
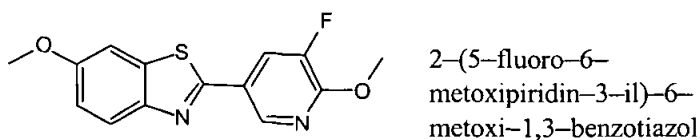
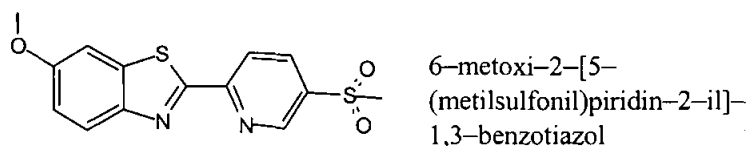
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 4, 6 a 10, 12 a 14 y 17, donde R_3 de la fórmula I es seleccionado de SO_2C_{1-6} alquil, SC_{1-6} alquil, SC_{1-6} fluoroalquil y $N(C_{4-6}$ alquilenos).

10 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 a 7, 11 a 14 y 17

a 18, donde R1 y R2 juntos forman un anillo;



20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, dicho
5 compuesto siendo:



21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, donde uno a
tres de los átomos representan un isótopo detectable seleccionado de ^3H , ^{19}F y ^{13}C , o donde
10 uno de los átomos es un isótopo detectable seleccionado de ^{18}F , ^{11}C y ^{14}C .

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16, donde

uno o más de los átomos de R1 es un átomo radiomarcado.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16, donde uno o más de los átomos de R2 es un átomo radiomarcado.

5

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16, donde uno o más de los átomos de R3 es un átomo radiomarcado.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde dicho átomo radiomarcado es seleccionado de ^3H , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I .

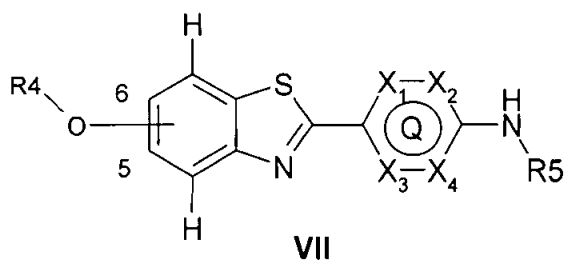
15

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde dicho átomo radiomarcado es seleccionado de ^3H , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{14}C y ^{123}I .

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde dicho átomo radiomarcado es seleccionado de ^{18}F y ^{11}C .

28. Un compuesto de acuerdo con la fórmula VII

20



donde

el residuo O-R4 está unido en la posición 6, y un átomo de hidrógeno está unido en la posición 5 del anillo de benzotiazol;

25

R4 es seleccionado de $\text{Si}(\text{G3})_3$, $\text{CH}_2\text{G4}$, tetrahidropiranyl, 1-etoxietil, fenacil, 4-bromofenacil, ciclohexil, *t*-butil, *t*-butoxicarbonil, 2,2,2-tricloroetilcarbonil y trifenilmetil;

G3 es, independientemente uno del otro, seleccionado de C₁₋₄ alquil y fenil;

5 G4 es seleccionado de 2-(trimetilsilil)etoxi, C₁₋₃ alcoxi, 2-(C₁₋₃ alcoxi)etoxi, C₁₋₃ alquiltio, ciclopropil, vinil, fenil, *p*-metoxifenil, *o*-nitrofenil, y 9-antril;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X₁, X₂, X₃ y X₄ son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ es N y el resto es C;

10

R5 es seleccionado de C₁₋₃ alquil e hidrógeno;
como una base libre o una sal, solvato o solvato de una sal del mismo.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, donde R4 es Si(G3)₃.

15

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, donde R4 es seleccionado de *t*-butildimetilsilil, 2-(trimetilsilil)etoximetil y etoximetil.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, donde R4 es seleccionado de *t*-butildimetilsilil y etoximetil.

20

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, donde R4 es *t*-butildimetilsilil.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, donde Q es un anillo de pirimidina, donde X₂ y X₄ son N, y X₁ y X₃ son C.

25

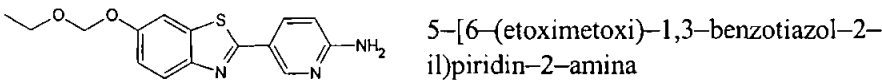
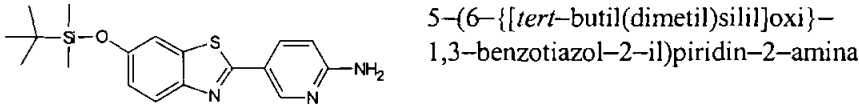
34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, donde Q es un anillo de piridina, donde X₂ es N, y X₁, X₃ y X₄ son C.

30 35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, donde Q es un anillo de piridina, donde X₄ es N, y X₁, X₂ y X₃ son C.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, donde R5 es hidrógeno.

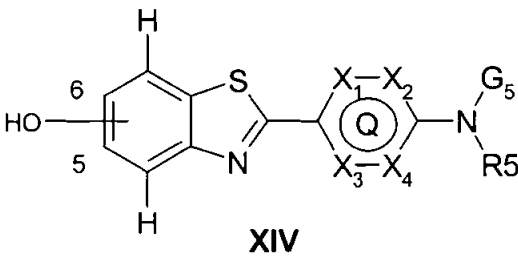
37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, dicho compuesto siendo:

5



38. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 37 como precursor sintético en un proceso de preparación de un compuesto marcado de fórmula XIV

10



donde

15 OH está unido en la posición 6, y un átomo de hidrógeno está unido en la posición 5 del anillo de benzotiazol;

Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos, donde X1, X2, X3 y X4 son independientemente seleccionados de N o C, y donde uno o dos de X1, X2, X3 y X4 es N y el resto es C;

20

R5 es seleccionado de C₁₋₃ alquil e hidrógeno;

G5 es seleccionado de C₁₋₃ alquil y C₁₋₃ fluoroalquil, donde uno a tres de los átomos de G5 es un isótopo detectable seleccionado de ³H, ¹⁹F y ¹³C, o donde uno de los átomos de G5 es un isótopo detectable seleccionado de ¹⁸F, ¹¹C y ¹⁴C.

5

39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 20, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

10

40. Una composición farmacéutica para obtener imágenes *in vivo* de depósitos de amiloides, que comprende un compuesto radiomarcado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 y 21 a 27, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

15

41. Un método *in vivo* para medir los depósitos de amiloides en un sujeto, que comprende los pasos de: (a) administrar una cantidad detectable de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, y detectar la unión del compuesto al depósito amiloide en el sujeto.

20

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, donde dicha detección es llevada a cabo mediante la obtención de una imagen gamma, obtención de imagen por resonancia magnética o espectroscopía de resonancia magnética.

25

43. El método de acuerdo con la reivindicación 41 ó 42, donde el sujeto es sospechoso de tener una enfermedad o síndrome seleccionado del grupo que consiste de la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer familiar, Síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína.

30

44. El método de acuerdo con la reivindicación 41 ó 42, donde el sujeto es sospechoso de tener la Enfermedad de Alzheimer.

45. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 20 para el uso en terapia.

46. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 20 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer familiar, Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), Síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína.
47. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 20 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.
48. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 20 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS).
49. Un método de prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer familiar, Síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo al hombre necesitado de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 20.
50. Un método de prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo al hombre necesitado de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 20.
51. Un método de prevención y/o tratamiento del Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), que comprende administrar a un mamífero, incluyendo al hombre necesitado de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 20.

Fig. 1

1/7

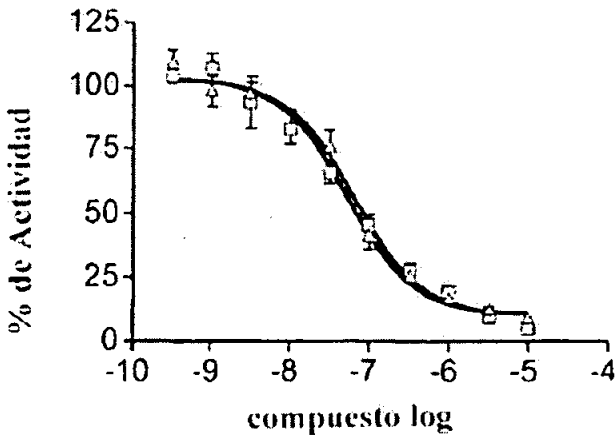


Fig. 2

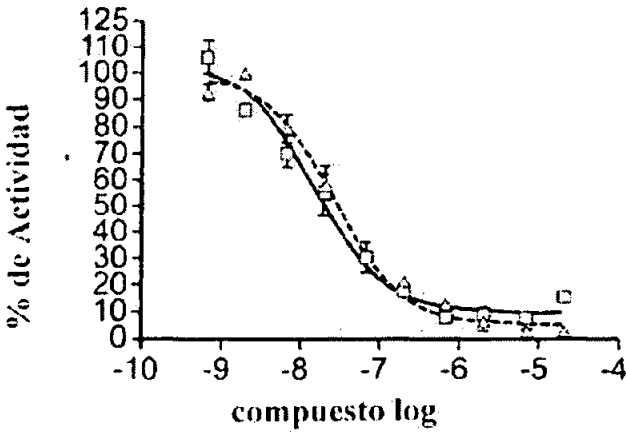


Fig. 3

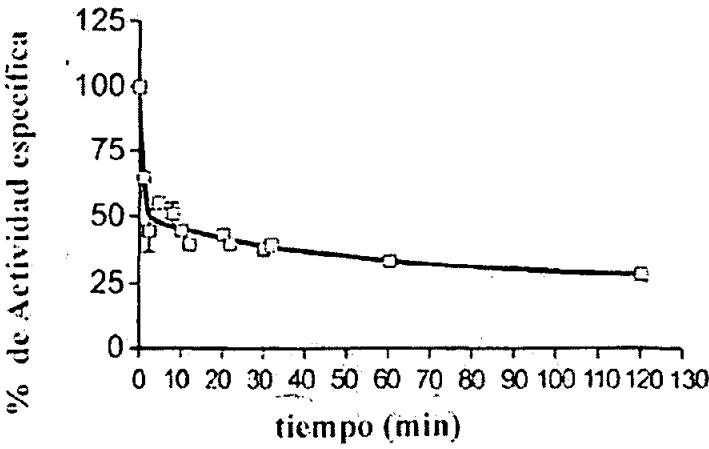


Fig. 4A

2/7

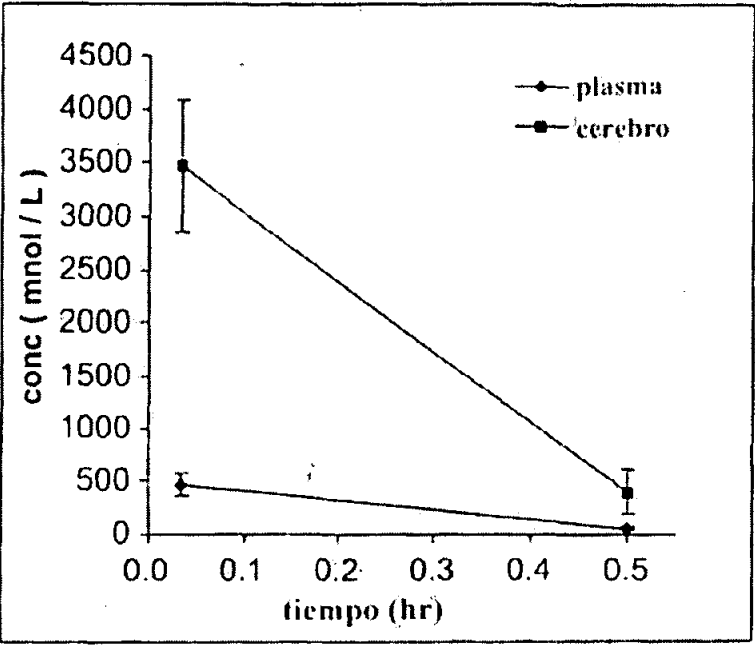
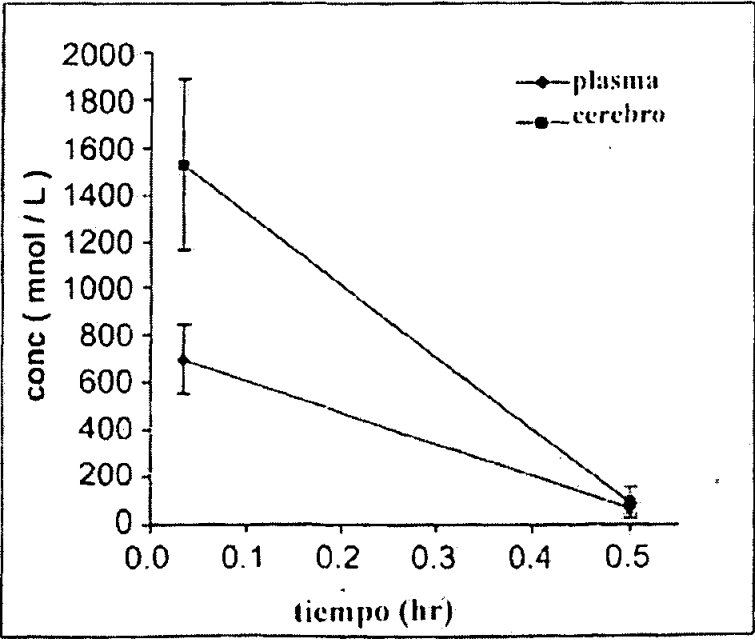


Fig. 4B



3/7

Fig. 5

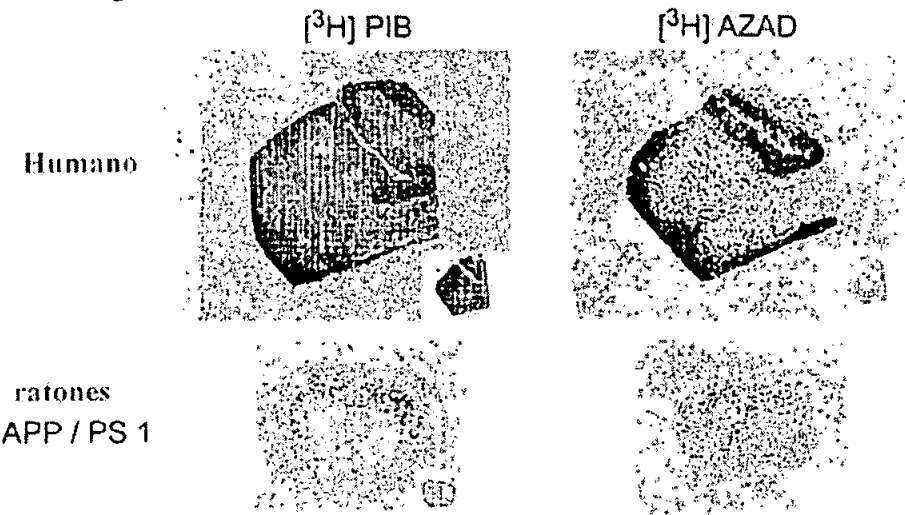
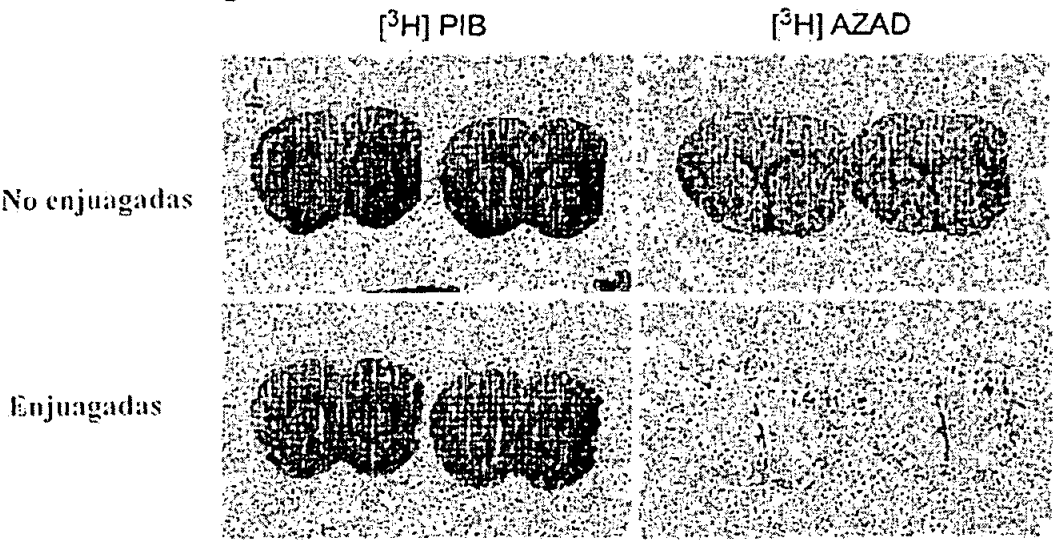


Fig.6



4/7

Fig. 7A

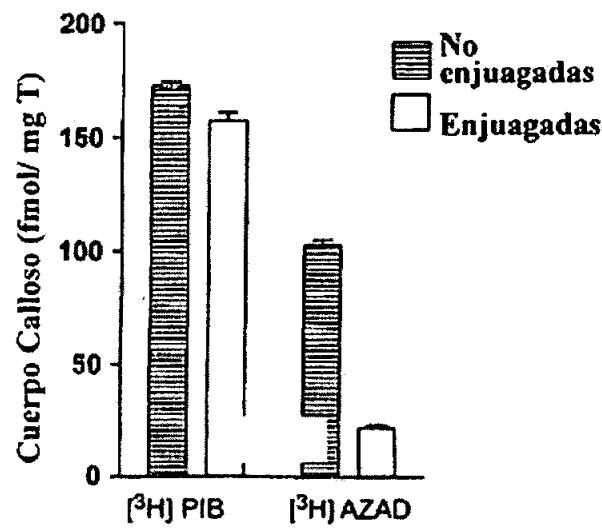


Fig. 7B

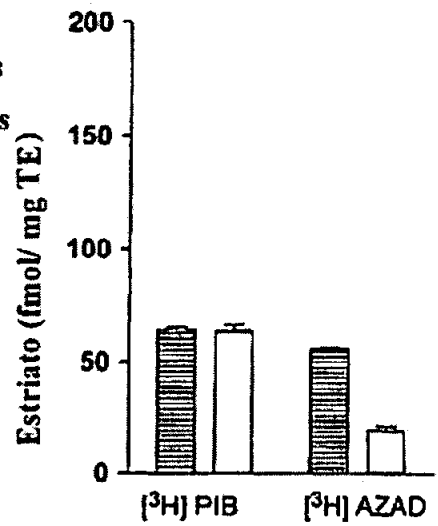
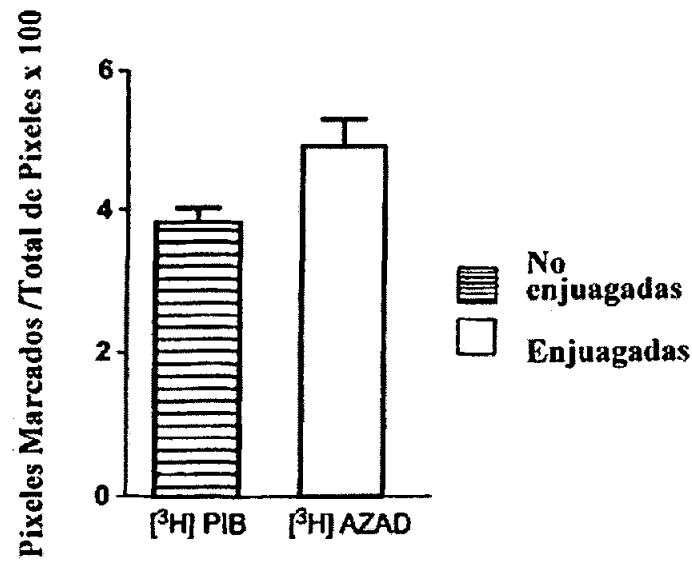


Fig. 8



5/7

Fig. 9

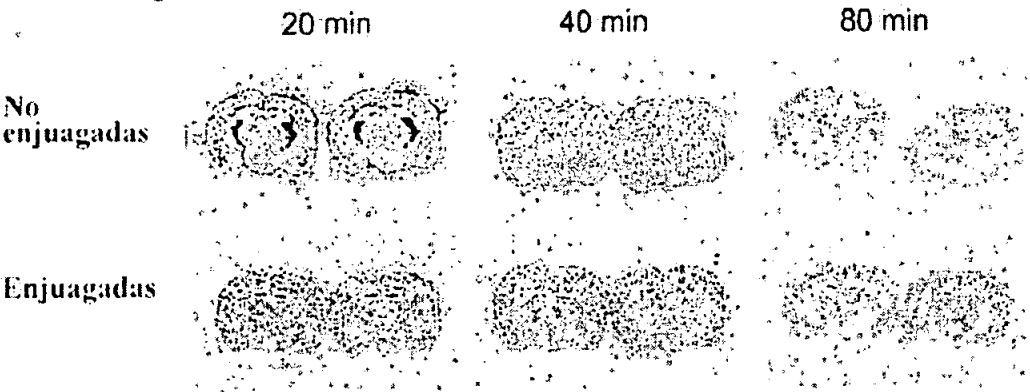
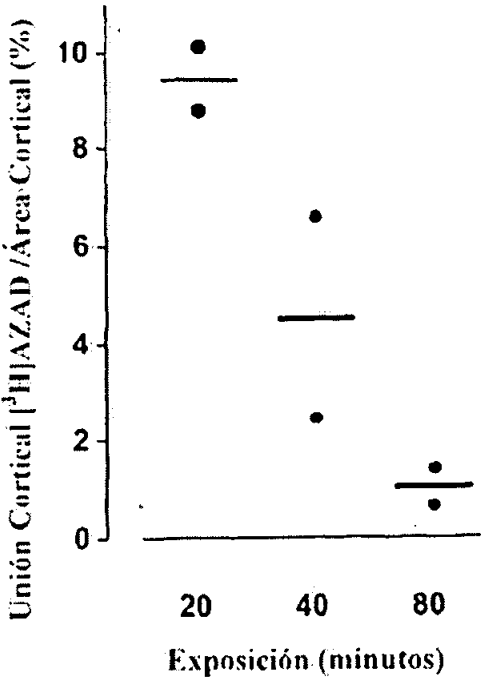


Fig. 10



6/7

Fig. 11

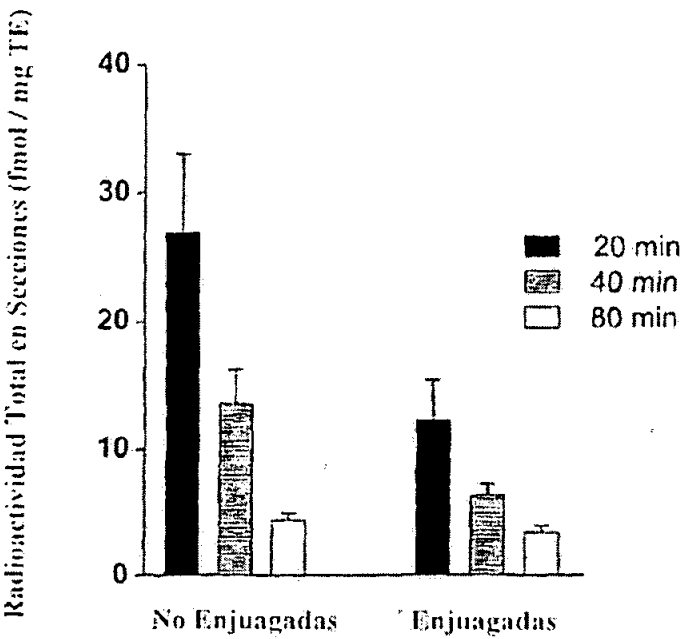


Fig. 12

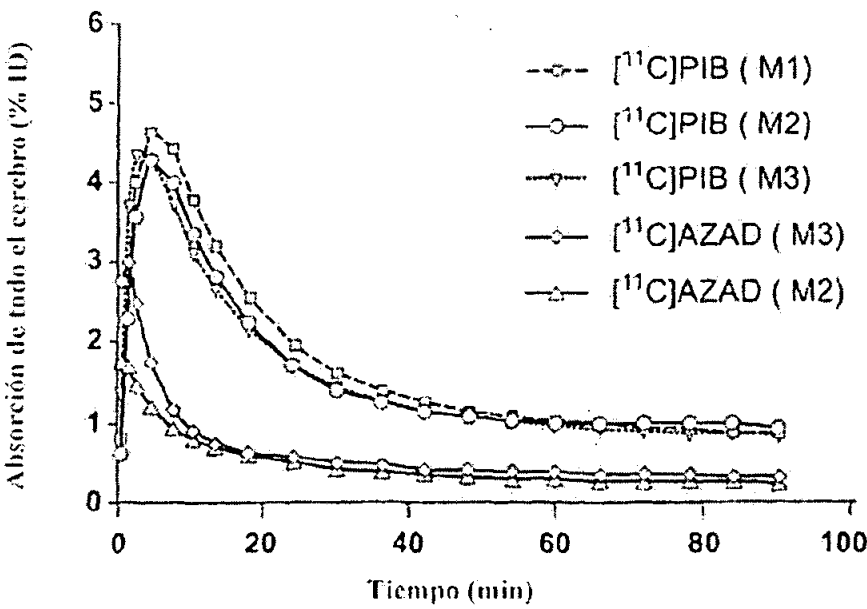


Fig. 13

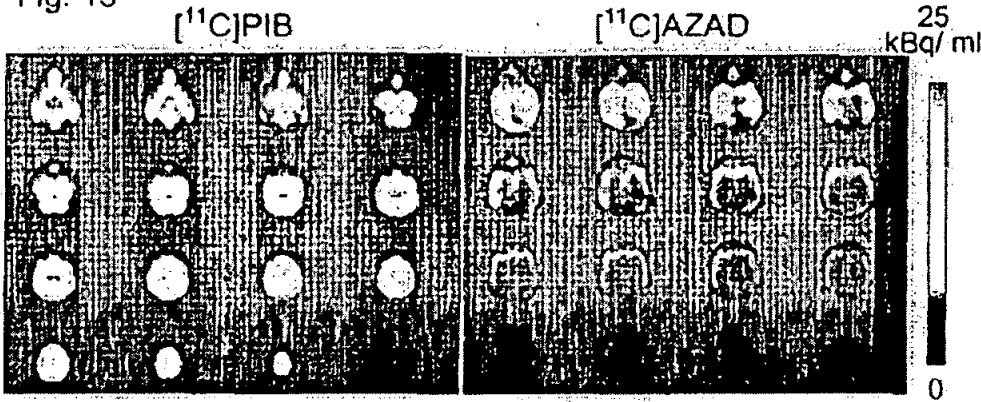


Fig. 14

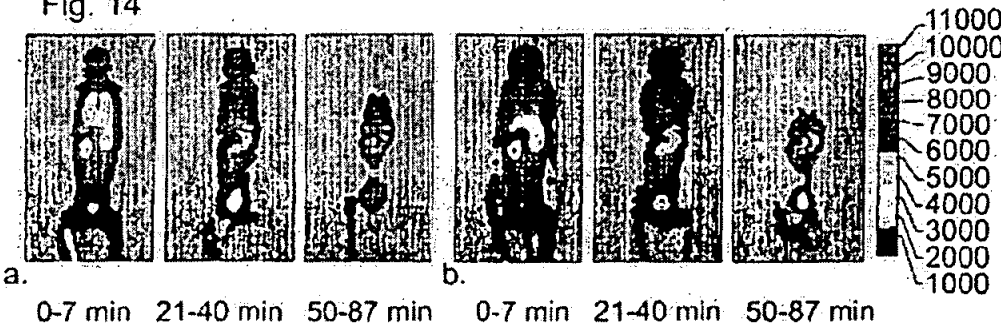
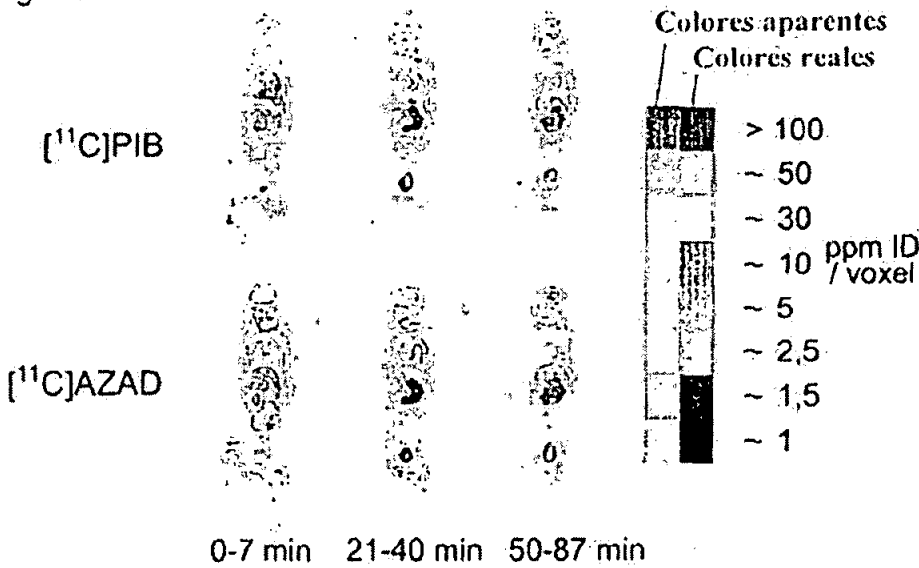


Fig. 15



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo

Lo cual se certifica

5. en Estocolmo

6. el 02.07.2008

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 2871

9. Timbre/Sello:

10. Firma:





ASSIGNMENT

The undersigned,

Ylva GRAVENFORS, Catrin JONASSON, Jonas MALMSTRÖM, Gunnar NORDVALL, David PYRING, Can SLIVO, Daniel SOHN, Peter STRÖM all of AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Sweden; and David WENSBO of Respiratorius AB, Magistratsvägen 10, S-226 43 Lund, Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

NOVEL HETEROARYL SUBSTITUTED BENZOTHIAZOLES

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Ylva GRAVENFORS

Jonas MALMSTRÖM

David PYRING

Daniel SOHN

David WENSBO

TRASPASO

abajo firmado

Ylva GRAVENFORS, Catrin JONASSON, Jonas MALMSTRÖM, Gunnar NORDVALL, David PYRING, Can SLIVO, Daniel SOHN, Peter STRÖM Todos de AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Suecia y David WENSBO de Respiratorius AB Magistratsvägen 10, S-226 43 Lund, Suecia

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

NUEVAS BENTOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL

Declaro asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

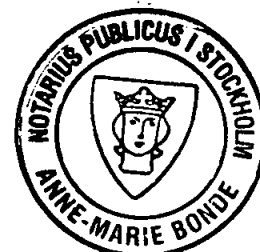
Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Catrin JONASSON

Gunnar NORDVALL

Can SLIVO

Peter STRÖM



ASSIGNMENT

The undersigned,

Ylva GRAVENFORS, Catrin JONASSON, Jonas
MALMSTRÖM, Gunnar NORDVALL, David
PYRING, Can SLIVO, Daniel SOHN, Peter STRÖM
all of AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje,
Sweden; and
David WENSBO of Respiratorius AB, Magistratsvägen
10, S-226 43 Lund, Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NOVEL HETEROARYL SUBSTITUTED BENZOTHAZOLES

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Ylva GRAVENFORS

Jonas MALMSTRÖM

David PYRING

Daniel SOHN

David WENSBO

TRASPASO

abajo firmado

Ylva GRAVENFORS, Catrin JONASSON, Jonas
MALMSTRÖM, Gunnar NORDVALL, David
PYRING, Can SLIVO, Daniel SOHN, Peter STRÖM
Todos de AstraZeneca R&D Södertälje, S-151
85 Södertälje Suecia y
David WENSBO de Respiratorius AB, Magistratsvägen
10, S-226 43 Lund, Suecia

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

de. NUEVAS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDAS
CON HETEROARIL

Declaro asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB.

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

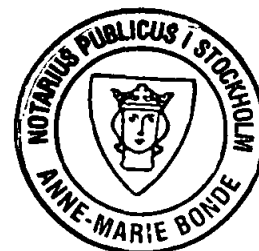
Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Catrin JONASSON

Gunnar NORDVALL

Can SLIVO

Peter STRÖM



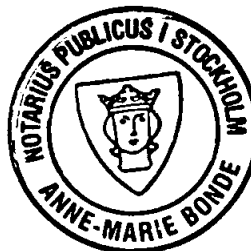
Yo, la suscrita, Anne-Marie Bonde, Notario Público en Estocolmo, Suecia, certifica que
YLVA GRAVENFORS, CATRIN JONASSON, JONAS MALMSTRÖM, GUNNAR NORDVALL,
DAVID PYRING, CAN SLIVO, DANIEL SOHN, PETER STRÖM y DAVID WENSBO,
han otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos 600:-

Estocolmo, 02.07.2008

Coronas

De oficio:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075144- -00000-0000

Fecha: 2008-07-21 16:41:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 169



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 19
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ [X] 160
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

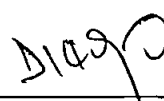
INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

Fecha

21-07-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 171

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA	Radicación No.	8 75144
	Solicitud internacional	PCT/SE2007/000068
	Fecha inicio fase nacional	27/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6833
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

25 SET. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075144- -00001-0000

Fecha: 2009-05-08 16:57:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NUEVOS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL".-Clase C07D 417/04.-Expediente número 08-075.144.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 21 de Julio de 2008.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **598** de 28 de Noviembre de 2008, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Anexo me permito acompañar recibo número 09-27.735, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215