



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-95235

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“NUEVOS BENZOTIOFENOS Y BENZOFURANOS
SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN 2 CON HETEROARILLO 709”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 405/04**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AS**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

Com, No 1410 Escadrol
FM- 06-10-2009

Com, No 10 Folio 5
10-09-2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-095235- -00000-0000

Fecha: 2009-09-07 16:05:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

FORMULARIO ÚNICO 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-151 85 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 5º,
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: ARZEL, Erwan; SWAHN, Britt-Marie y WENSBO, David.

Dirección: Enbacken 54, S-147 33 Tumba; AstraZeneca R & D Södertälje,
S-151 85 Södertälje y Zenithgatan 9, S-212 14 Malmö.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2008/050243

Fecha: 05/03/08

Publicación Internacional No. WO 2008/108730 A1

Fecha: 12/09/08

⑥

Título (54) "NUEVOS BENZOTIOFENOS Y BENZOFURANOS SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN
2 CON HETEROARILO 709"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 405/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

06/03/07

(31) Número de Solicitud

60/893,149

⑨

Comprobante de Pago No. 09-59,685

Fecha: 12 de Agosto de 2009

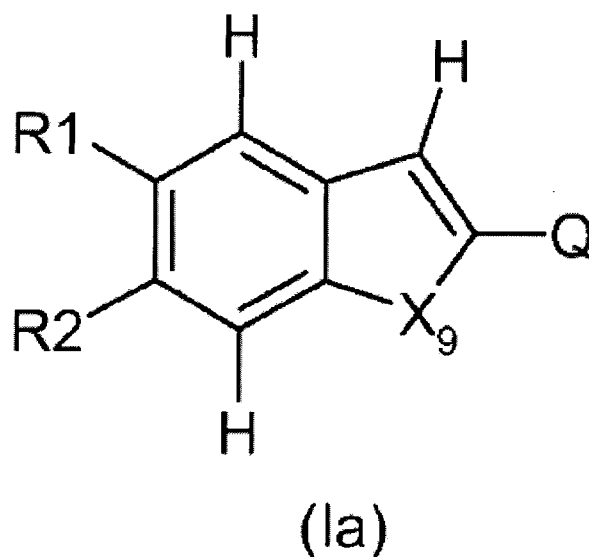
10

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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ 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 documentos de notificación de registro de cambio de dirección de los inventores ARZEL, Erwan y WENSBO, David.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,685
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-095235- -00000-0000

Fecha: 2009-09-07 16:05:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464081	12/08/2009	10,860,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 está 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



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

APOSTILLA

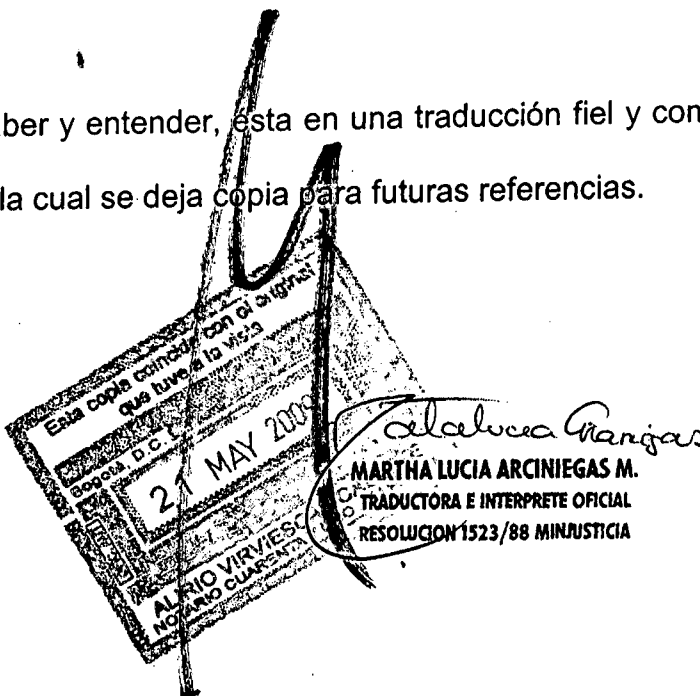
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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, esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



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
en Macclesfield, Inglaterra

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

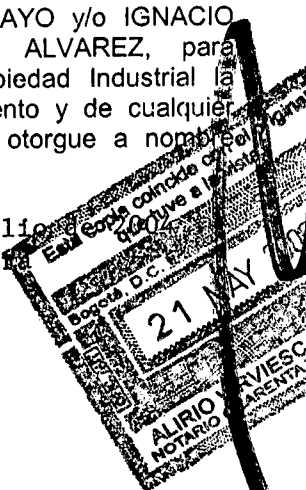
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

6

{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.

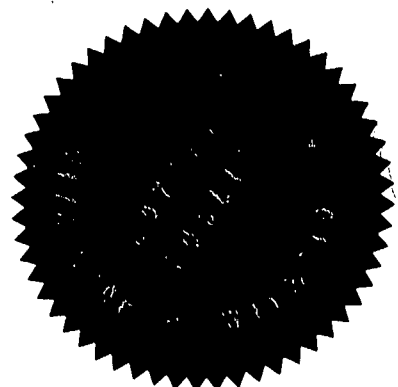
Notary Public (Notario Público).

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. Huse
Notary Public
Wilmington
Delaware
England



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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**

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**

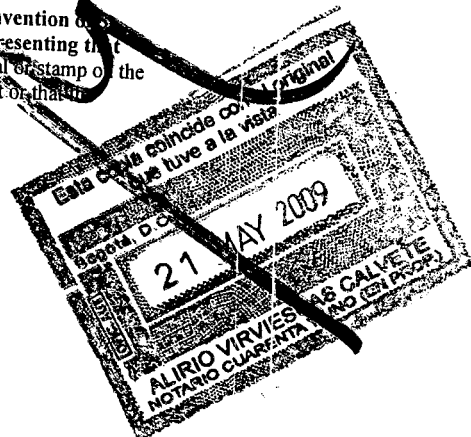
9. Stamp:
timbre:

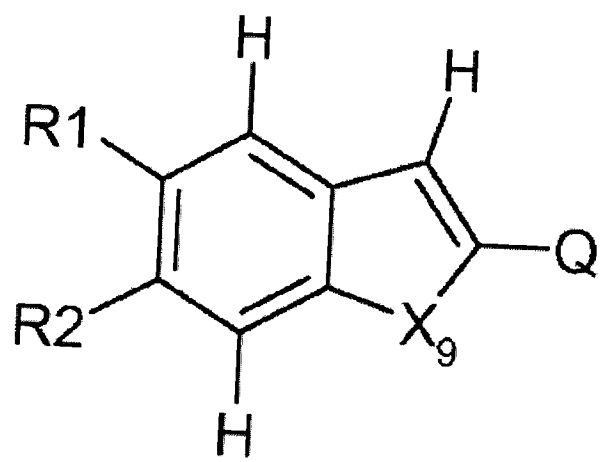
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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 of 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.





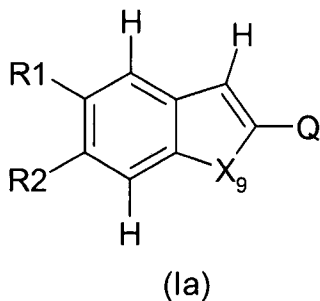
(1a)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 405/04	
(22) Fecha de solicitud: 07-09-09				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): ARZEL, Erwan; SWAHN, Britt-Marie y WENSBO, David.	
	60/893,149	06-03-07	US	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-10-09				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 12-09-08	
Fecha de presentación de la solicitud: 05-03-08				N° publicación: WO 2008/108730 A1	
No. de solicitud: PCT/SE2008/050243					
(54) Titulo: NUEVOS BENZOTIOFENOS Y BENZOFURANOS SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN 2 CON HETEROARILO 709					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia)



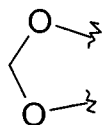
donde

R1 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenonH₂, C₁₋₃ alquilenonHC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenon(C₁₋₃ alquilo)₂, C₁₋₃ alquilenonHC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenon(C₁₋₃ fluoroalquilo)₂, C₁₋₃ alquilenon(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxí, metoxí, C₁₋₅ fluoroalcoxi, C₁₋₅ alquiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquilo, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y SO₂NH₂;

R2 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenonH₂, C₁₋₃ alquilenonHC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenon(C₁₋₃ alquilo)₂, C₁₋₃ alquilenonHC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenon(C₁₋₃ fluoroalquilo)₂, C₁₋₃ alquilenon(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxí, metoxí, C₁₋₅ fluoroalcoxi, C₁₋₅ alquiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquilo, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y

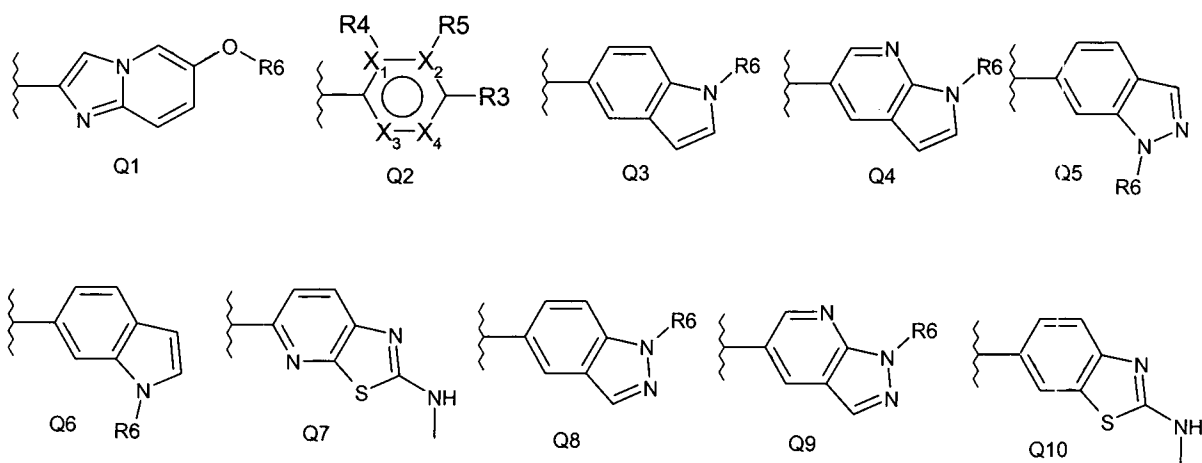
SO₂NH₂; o

R1 y R2 juntos forman un anillo;



X₉ se selecciona entre O y S.

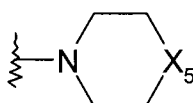
Q es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno seleccionado entre Q1-Q10;



donde

Q2 es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, donde X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente entre N o C; y donde uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ son N y el resto son C, y donde el átomo X₁ es C, estando dicho C sustituido con R₄; y donde el átomo X₂ es C, estando dicho C sustituido con R₅;

R3 se selecciona entre metoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)G2, (CO)NH₂, (CO)C₁₋₃ alcoxi, metiltio, C₁₋₆ fluoroalquiltio, SO₂NH₂, N(C₄₋₆ alquilenos) y G1;



G1

X₅ se selecciona entre O, NH, NC₁₋₃ alquilo y N(CO)Ot-butilo;

G2 es fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre fluoro, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₃ fluoroalcoxi y yodo;

R4 se selecciona entre H, fluoro, bromo y yodo;

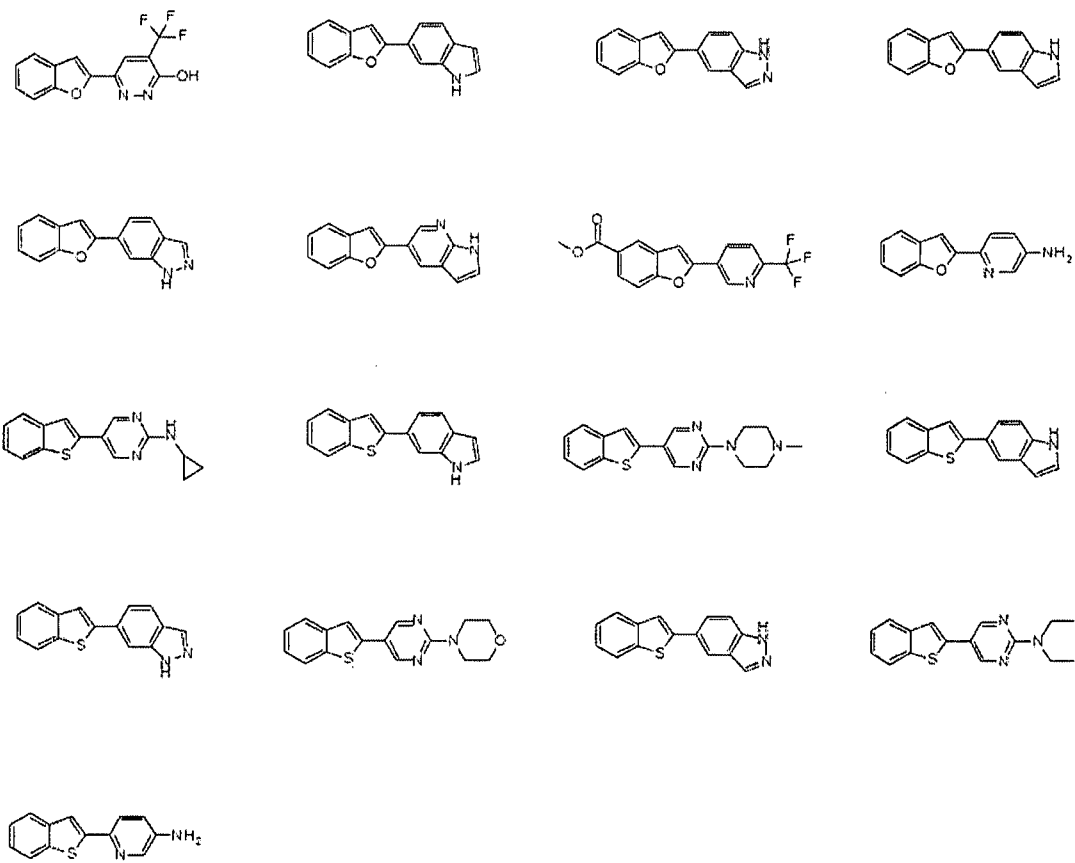
R5 se selecciona entre H, fluoro, bromo y yodo;

R6 se selecciona entre H, metilo y (CH₂)₀₋₄CH₂F;

uno o más de los átomos constituyentes es opcionalmente un isótopo detectable;

como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal de este farmacéuticamente aceptable;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 07-09-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 405/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): ARZEL, Erwan; SWAHN, Britt-Marie y WENSBO, David.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32) **Fecha**

(33) **País**

60/893,149

06-03-07

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-10-09

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **12-09-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 05-03-08

N° publicación: **WO 2008/108730 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2008/050243**

(54) Título: **NUEVOS BENZOTIOFENOS Y BENZOFURANOS SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN 2 CON HETEROARILLO 709**

MA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-09-09

(31) Clasificación Internacional: C07D 405/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): ARZEL, Erwan; SWAHN, Britt-Marie y WENSBO, David.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
60/893,149 06-03-07 US

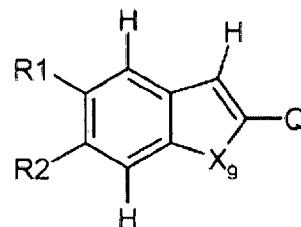
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-10-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 05-03-08

No. de solicitud: **PCT/SE2008/050243**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **12-09-08**No. Publicación : **WO 2008/108730 A1**

(Ia)

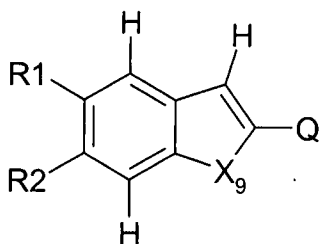
(54) Título:

NUEVOS BENZOTIOFENOS Y BENZOFURANOS SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN 2 CON HETEROARILO 709

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia)



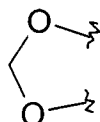
(Ia)

donde

R1 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquilo,C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquilo)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquilo)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxi, metoxi, C₁₋₅ fluoroalcoxi, C₁₋₅ alquiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquilo, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y SO₂NH₂;R2 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquilo,C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquilo)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquilo)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxi, metoxi, C₁₋₅ fluoroalcoxi, C₁₋₅ alquiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquilo, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y

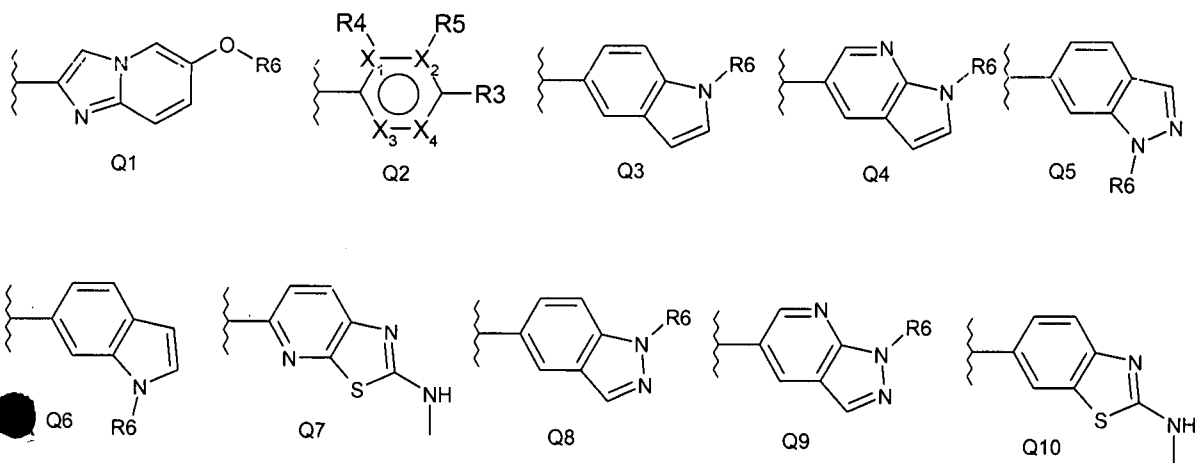
SO₂NH₂; o

R1 y R2 juntos forman un anillo;



X₉ se selecciona entre O y S.

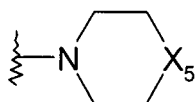
Q es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno seleccionado entre Q1-Q10;



donde

Q2 es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, donde X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente entre N o C; y donde uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ son N y el resto son C, y donde el átomo X₁ es C, estando dicho C sustituido con R₄; y donde el átomo X₂ es C, estando dicho C sustituido con R₅;

R3 se selecciona entre metoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)G2, (CO)NH₂, (CO)C₁₋₃ alcoxi, metiltio, C₁₋₆ fluoroalquiltio, SO₂NH₂, N(C₄₋₆ alquilen) y G1;



G1

X₅ se selecciona entre O, NH, NC₁₋₃ alquilo y N(CO)Ot-butilo;

G2 es fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre fluoro, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₃ fluoroalcoxi y yodo;

R4 se selecciona entre H, fluoro, bromo y yodo;

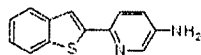
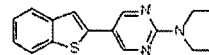
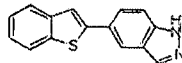
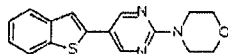
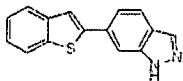
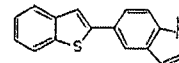
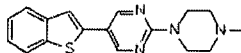
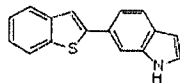
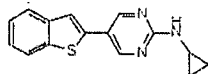
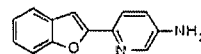
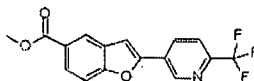
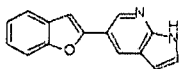
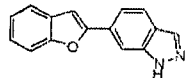
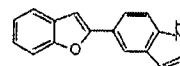
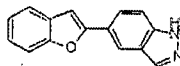
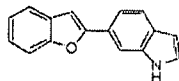
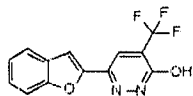
R5 se selecciona entre H, fluoro, bromo y yodo;

R6 se selecciona entre H, metilo y (CH₂)₀₋₄CH₂F;

uno o más de los átomos constituyentes es opcionalmente un isótopo detectable;

como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal de este farmacéuticamente aceptable;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2008/050243

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)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9517095 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 29 June 1995 (29.06.1995), see the claims --	1-53
A	WO 03051859 A1 (AMERSHAM PLC), 26 June 2003 (26.06.2003), see the claims -----	1-53

☐ 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

25 June 2008

Date of mailing of the international search report

27-06-2008

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/PR
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050243

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.: 48-50, 53
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 48-50 and 53 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
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/SE2008/050243

Box II.1

methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.

International patent classification (IPC)

C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 471/04 (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 **YCCBMQBATL**.

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

Information on patent family members

26/01/2008

International application No.

PCT/SE2008/050243

WO	9517095	A1	29/06/1995	AU	1440395	A	10/07/1995
				CA	2176127	A	29/06/1995
				EP	0735821	A	09/10/1996
				JP	9507071	T	15/07/1997
				ZA	9410036	A	18/06/1996

WO	03051859	A1	26/06/2003	AT	310736	T	15/12/2005
				AU	2002350950	A	30/06/2003
				DE	60207612	D,T	03/08/2006
				EP	1463721	A,B	06/10/2004
				ES	2254763	T	16/06/2006
				GB	0130305	D	00/00/0000
				JP	2005516935	T	09/06/2005
				US	7173061	B	06/02/2007
				US	20050080130	A	14/04/2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2008 (12.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/108730 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2008/050243

(22) International Filing Date: 5 March 2008 (05.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/893,149 6 March 2007 (06.03.2007) 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): **ARZEL, Erwan** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **SWAHN, Britt-Marie** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **WENSBO, David** [SE/SE]; Respiratorius AB, Magistratsvägen 10, S-226 43 Lund (SE).

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

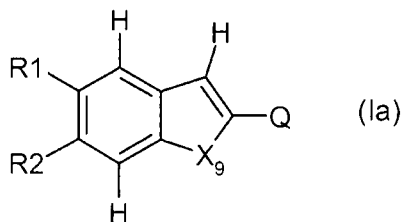
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(54) Title: NOVEL 2-HETEROARYL SUBSTITUTED BENZOTHIOPHENES AND BENZOFURANES 709



(57) Abstract: The present invention relates to novel 2-heteroaryl substituted benzothiophene and benzofuran derivatives, precursors thereof, and therapeutic uses of such compounds, having the structural formula (Ia) below: and to their pharmaceutically acceptable salt, compositions and methods of use. Furthermore, the invention relates to novel 2-heteroaryl substituted benzothiophene and benzofuran 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 2008/108730 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) 29 July 2009 (29.07.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 102709-1 WO	
International application No. PCT/SE2008/050243	International filing date (day/month/year) 05 March 2008 (05.03.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address ARZEL, Erwan AstraZeneca R & D Södertälje S-151 85 Södertälje Sweden	State of Nationality FR	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
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 ARZEL, Erwan Enbacken 54 S-147 33 Tumba Sweden	State of Nationality FR	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☐ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned		
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Reyes Rosana
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11

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) 29 July 2009 (29.07.2009)	
Applicant's or agent's file reference 102709-1 WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/SE2008/050243	International filing date (day/month/year) 05 March 2008 (05.03.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
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.	
	E-mail address	
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 Zenithgatan 9 S-212 14 Malmö Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

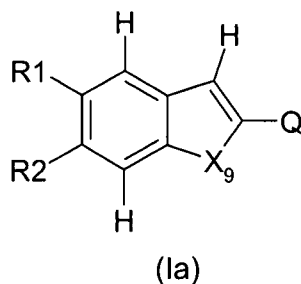
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Reyes Rosana
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11

NUEVOS BENZOTIOFENOS Y BENZOFURANOS SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN
2 CON HETEROARILO 709

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzotiofenos y benzofuranos sustituidos en la posición 2 con heteroarilo, precursores de los mismos, y usos terapéuticos de dichos compuestos, que tienen la fórmula estructural (Ia) como sigue



10 y a sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones y métodos de uso. Además, la invención se refiere a nuevos derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo que son adecuados para obtener imágenes de depósitos de amiloide en pacientes vivos, sus composiciones, métodos de uso y procesos para sintetizar tales compuestos. Más concretamente, la presente invención se refiere a un método de
15 obtener imágenes de depósitos de amiloide en el cerebro *in vivo* para poder diagnosticar la enfermedad de Alzheimer *ante mortem*, así como también para medir la eficacia clínica de agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer.

NUEVOS BENZOTIOFENOS Y BENZOFURANOS SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN
2 CON HETEROARILO 709

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo y a los usos terapéuticos de tales compuestos.

5 Además, la invención se refiere a nuevos derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo que son adecuados para obtener imágenes de depósitos de amiloide en pacientes vivos, sus composiciones, métodos de uso y procesos para sintetizar tales compuestos. Más concretamente, la presente invención se refiere a un método de obtener imágenes de depósitos de amiloide en el cerebro *in vivo* para poder
10 diagnosticar la enfermedad de Alzheimer *ante mórtem*, así como también para medir la eficacia clínica de agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer.

Fundamentos de la invención

La amiloidosis es una enfermedad metabólica incurable y progresiva, de causa
15 desconocida, caracterizada por depósitos anormales de proteínas en uno o más órganos o sistemas corporales. Las proteínas amiloides se originan, por ejemplo, debido al mal funcionamiento de la médula ósea. La amiloidosis, que se produce cuando los depósitos de amiloide acumulado impiden que el cuerpo funcione con normalidad, puede producir la insuficiencia de algún órgano o la muerte. Es una enfermedad poco frecuente con una
20 incidencia de aproximadamente ocho personas de cada 1 000 000. Afecta a hombres y mujeres por igual, y generalmente se desarrolla pasados los 40 años de edad. Se han identificado al menos 15 tipos de amiloidosis. Cada uno se asocia con depósitos de un tipo de proteína diferente.

25 Las principales formas de amiloidosis son la amiloidosis sistémica primaria, secundaria y familiar o hereditaria. También existe otra forma de amiloidosis asociada con la enfermedad de Alzheimer. La amiloidosis sistémica primaria se suele desarrollar entre los 50 y 60 años de edad. Con alrededor de 2000 nuevos casos diagnosticados anualmente, la amiloidosis sistémica primaria es la forma más común de esta enfermedad en los Estados
30 Unidos. También conocida como amiloidosis relacionada con la cadena ligera, puede

presentarse además asociada con el mieloma múltiple (cáncer de médula ósea). La amiloidosis secundaria es el resultado de una infección crónica o de una enfermedad inflamatoria. A menudo se asocia con la fiebre mediterránea familiar (una infección bacteriana caracterizada por escalofríos, debilidad, dolor de cabeza y fiebre recurrente),
5 ileitis granulomatosa (inflamación del intestino delgado), enfermedad de Hodgkin, lepra, osteomielitis y artritis reumatoide.

La amiloidosis familiar o hereditaria es la única forma de amiloidosis heredada de la enfermedad. Se presenta en los miembros de la mayoría de los grupos étnicos y cada
10 familia presenta un patrón distintivo de los síntomas y de la afectación de los órganos. Se cree que la amiloidosis hereditaria es autosómica dominante, lo que quiere decir que solo una copia del gen defectuoso es necesaria para provocar la enfermedad. El hijo de una persona con amiloidosis familiar tiene un cincuenta por ciento de posibilidades de desarrollar la enfermedad.

15 La amiloidosis puede afectar a cualquier órgano o sistema en el cuerpo. El corazón, los riñones, el sistema gastrointestinal y el sistema nervioso son los afectados con más frecuencia. Otros sitios habituales en los que tiene lugar la acumulación de amiloide incluyen el cerebro, las articulaciones, el riñón, el bazo, el páncreas, el sistema respiratorio
20 y la piel.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, una enfermedad neurológica caracterizada por una pérdida de la capacidad mental lo suficientemente
25 intensa como para interferir con actividades normales de la vida diaria, que dura por lo menos seis meses y que no es de nacimiento. La EA se suele manifestar en la vejez y viene marcada por un deterioro de las funciones cognitivas como la memoria, el razonamiento y la planificación.

Entre dos y cuatro millones de estadounidenses padecen EA; se espera que a mediados del
30 siglo 21 este número aumente hasta nada menos que 14 millones a medida que el conjunto

de la población va envejeciendo. A pesar de que un pequeño número de personas de entre 40 y 50 años desarrolla la enfermedad, la EA afecta predominantemente a las personas de edad avanzada. La EA afecta a alrededor del 3% de la población total de entre 65 y 74 años, alrededor del 20% de aquellos entre 75 y 84 años y alrededor del 50% de aquellas personas mayores de 85 años. Incluso teniendo en cuenta que las mujeres tienden a vivir más tiempo y que por eso existirá una mayor proporción de mujeres en los grupos de edad más afectados, una proporción ligeramente mayor de mujeres que de hombres se ve afectada por la EA.

10 La acumulación del péptido A β amiloide en el cerebro es una característica patológica distintiva de todas las formas de la EA. En general, se acepta el hecho de que la deposición del péptido A β amiloide cerebral es la afectación primaria que produce la patogénesis de la EA (Hardy J and Selkoe D.J., Science. 297: 353-356, 2002).

Las técnicas de obtención de imágenes, tales como la tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y tomografía computadorizada de emisión de fotón único (SPECT), son eficaces para monitorizar la acumulación de los depósitos de amiloide en el cerebro y correlacionarla con la progresión de la EA (Shoghi-Jadid *et al.* The American journal of geriatric psychiatry 2002, 10, 24; Miller, Science, 2006, 313, 1376; Coimbra *et al.* Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629; Nordberg, Lancet Neurol. 2004, 3, 519). La aplicación de estas técnicas requiere la elaboración de radioligandos que entren rápidamente en el cerebro y se unan selectivamente a los depósitos de amiloide *in vivo*.

Se necesitan compuestos de unión a amiloide que puedan atravesar la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, se puedan emplear en los diagnósticos. Además, es importante ser capaz de monitorizar la eficacia del tratamiento dado a los pacientes que padecen la EA, midiendo el efecto de dicho tratamiento mediante la medida de los cambios del nivel de la placa de la EA.

Las propiedades de particular interés de un compuesto de unión a amiloide detectable, además de una alta afinidad por los depósitos de amiloide *in vivo* y una elevada y rápida entrada al cerebro, incluyen una baja unión no específica al tejido normal y una rápida depuración de este. Estas propiedades normalmente dependen de la lipofilidad del compuesto (Coimbra *et al.* Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629). Entre las moléculas

pequeñas propuestas para la obtención de imágenes de placas de amiloide, se sintetizaron algunos análogos de tioflavina T sin carga potencialmente útiles (Mathis *et al. J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2740). Se describen heterociclos isostéricos diferentes como ligandos de unión a amiloide potenciales (Cai *et al. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2208; Kung *et al. J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 237). Se han descrito con anterioridad derivados de benzofurano para usar como agentes para la obtención de imágenes de amiloide (Ono *et al. J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2725; Lockhart *et al. J. Biol. Chem.* **2005**, *280*(9), 7677; Kung *et al. Nuclear Med. Biol.* **2002**, *29*(6), 633; WO2003051859 y para usar en la prevención de la agregación de Abeta (Twyman *et al. Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*(52), 9383; Howlett *et al. Biochemical Journal* **1999**, *340*(1), 283; Choi *et al. Archives of Pharmacal Research* **2004**, *27*(1), 19; Twyman *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*(2), 255; WO9517095).

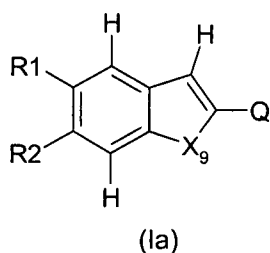
Los derivados de benzotiofeno se han descrito con anterioridad para usar como agentes de obtención de imágenes de amiloide (Chang *et al. Nuclear Medicine and Biology* **2006**, *33*, 811) y para usar como neuroprotectores contra la toxicidad del $\square$ amiloide (JP11116476).

Se necesitan mejorar los compuestos con el fin de obtener una relación señal-ruido lo suficientemente alta como para permitir una detección minuciosa de depósitos de amiloide en todas las regiones del cerebro y proporcionar una mejor fiabilidad en los estudios cuantitativos sobre la carga de la placa amiloide en relación con los tratamientos farmacológicos. La presente invención proporciona nuevos derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo para usar como agentes de obtención de imágenes de amiloide y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con amiloides.

Descripción de la invención

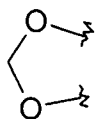
Se proporcionan compuestos de fórmula (Ia):

25



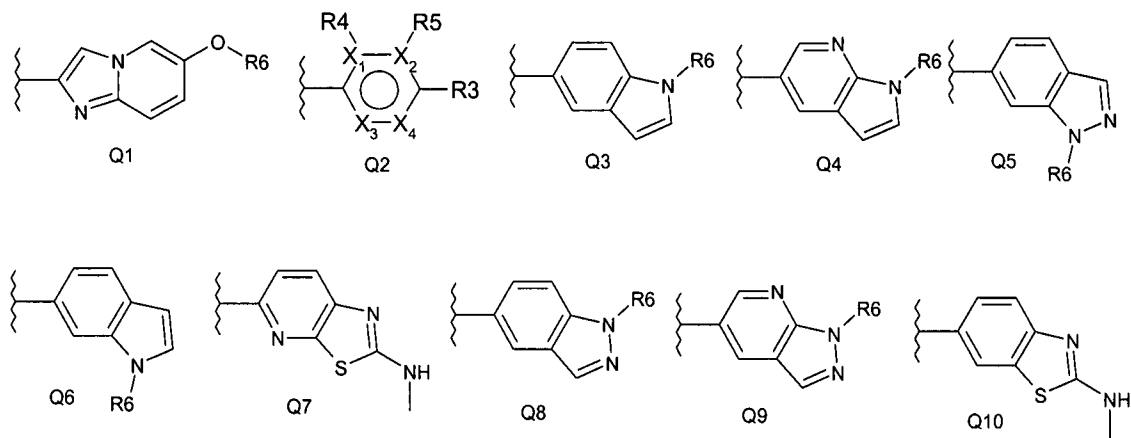
donde

- R1 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquilo)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquilo)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxí, metoxí, C₁₋₅ fluoroalcoxi, C₁₋₅ alquiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquilo, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y SO₂NH₂;
- R2 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenooC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooNH₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquilo)₂, C₁₋₃ alquilenooNHC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ fluoroalquilo)₂, C₁₋₃ alquilenooN(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxí, metoxí, C₁₋₅ fluoroalcoxi, C₁₋₅ alquiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquilo, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoo), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoo), ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y SO₂NH₂; o
- R1 y R2 juntos forman un anillo;



X₉ se selecciona entre O y S.

- Q es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno seleccionado entre Q1-Q10;



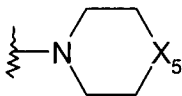
donde

Q2 es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, donde

- 5 X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente entre N o C; y donde uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ son N y el resto son C, y donde el átomo X₁ es C, estando dicho C sustituido con R₄; y donde el átomo X₂ es C, estando dicho C sustituido con R₅;

R3 se selecciona entre metoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo,

- 10 NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)G2, (CO)NH₂, (CO)C₁₋₃ alcoxi, metiltio, C₁₋₆ fluoroalquiltio, SO₂NH₂, N(C₄₋₆ alquilenos) y G1;



G1

- 15 X₅ se selecciona entre O, NH, NC₁₋₃ alquilo y N(CO)Ot-butilo;

G2 es fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre fluoro, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₃ fluoroalcoxi y yodo;

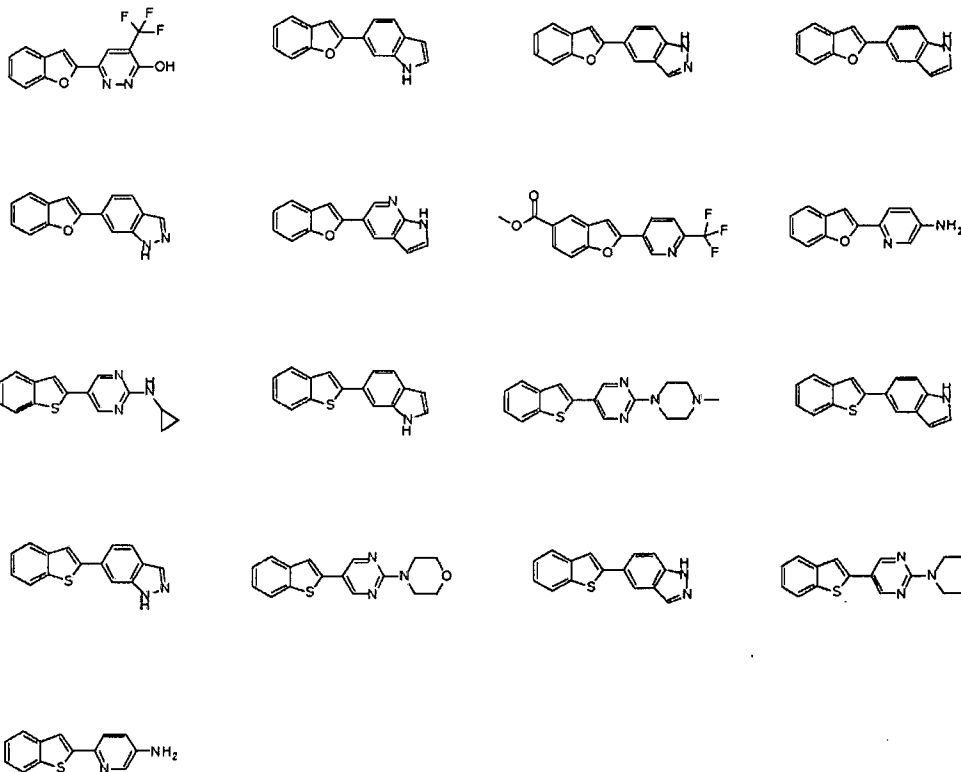
R4 se selecciona entre H y halo;

R5 se selecciona entre H, fluoro, bromo y yodo;

- 20 R6 se selecciona entre H, metilo y (CH₂)₀₋₄CH₂F;

uno o más de los átomos constituyentes es opcionalmente un isótopo detectable;

como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal de este
farmacéuticamente aceptable;
con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



5

En un aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R4 se selecciona entre H, fluoro, bromo y yodo.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R1 se selecciona entre
10 H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, hidroxilo, metoxi, C₁₋₅ fluoroalcoxi, metiltio, C₁₋₅
fluoroalquiltio, amino, NHmetilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(CH₃)CH₃, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃
fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi,
NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃
fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃
15 fluoroalquilo, ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y SO₂NH₂; o
R1 y R2 juntos forman un anillo;



En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R1 se selecciona entre H, fluoro, yodo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, hidroxilo, metoxi, ciano, C₁₋₅ fluoroalcoxi, metiltio, amino, NHmetilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)C₁₋₃ alcoxi y (CO)NH₂.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R1 se selecciona entre H, hidroxilo y metoxi.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R2 se selecciona entre H, fluoro, yodo, C₁₋₅ fluoroalquilo, hidroxilo, metoxi, (CO)NH₂, ciano y metiltio.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R2 se selecciona entre H, fluoro, hidroxilo y metoxi.

15

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R2 es H.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde Q es Q1.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde Q es Q2.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde Q se selecciona entre Q3-Q10.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde Q2 es un anillo de piridina, donde X₃ y X₄ se seleccionan independientemente entre N o C, y donde uno de X₃ y X₄ es N, y los X₁, X₂, X₃ y X₄ restantes son C.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde Q2 es un anillo de pirimidina, donde X_2 y X_4 son N; y donde X_1 y X_3 son C.

5 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde Q2 es un anillo de pirimidina, donde X_1 y X_3 son N; y donde X_2 y X_4 son C.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde Q2 es un anillo de piridazina, donde X_3 y X_4 son N; y donde X_1 y X_2 son C.

10 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde Q2 es un anillo de pirazina, donde X_1 y X_4 son N, y donde X_2 y X_3 son C; o donde X_1 y X_4 son C, y donde X_2 y X_3 son N.

15 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R3 se selecciona entre metoxi, C_{1-4} fluoroalcoxi, amino, NHC_{1-3} alquilo, NHC_{1-3} fluoroalquilo, $N(C_{1-3}$ alquilo)₂, $N(C_{1-3}$ alquilo) C_{1-3} fluoroalquilo, $NH(CO)C_{1-3}$ alquilo, $NH(CO)C_{1-3}$ fluoroalquilo, $(CO)NH_2$, $(CO)C_{1-3}$ alcoxi, metiltio, C_{1-6} fluoroalquiltio, SO_2NH_2 y G1; donde X_5 se selecciona entre O, NH y Nmetilo;

20 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R3 se selecciona entre amino, NHmetilo y $(CO)NH_2$.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R4 se selecciona entre H y fluoro.

25

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R4 es H.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R4 es fluoro.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R5 se selecciona entre H y fluoro.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R5 es H.

5

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R5 es fluoro.

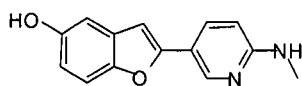
En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R6 se selecciona entre H y metilo.

10

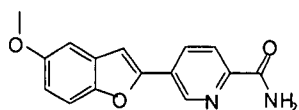
En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R6 es H.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde R6 es metilo.

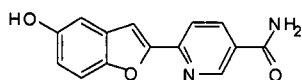
15 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), siendo dichos compuestos:



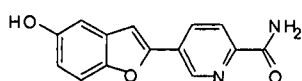
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



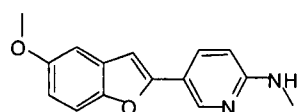
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridina-2-carboxamida



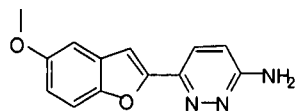
6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



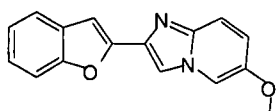
5-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



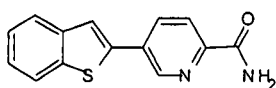
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



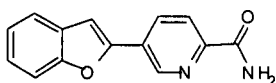
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



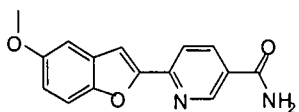
2-(1-benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina



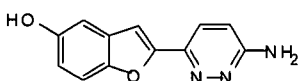
5-(1-benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida



5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida

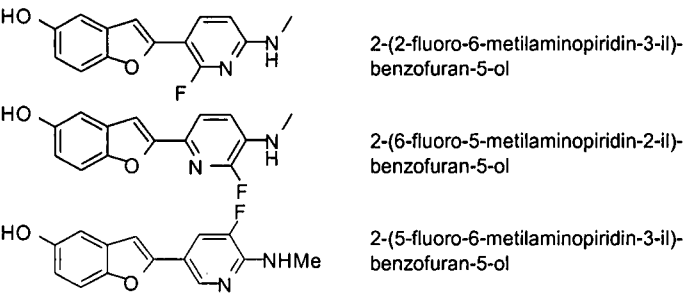


6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida

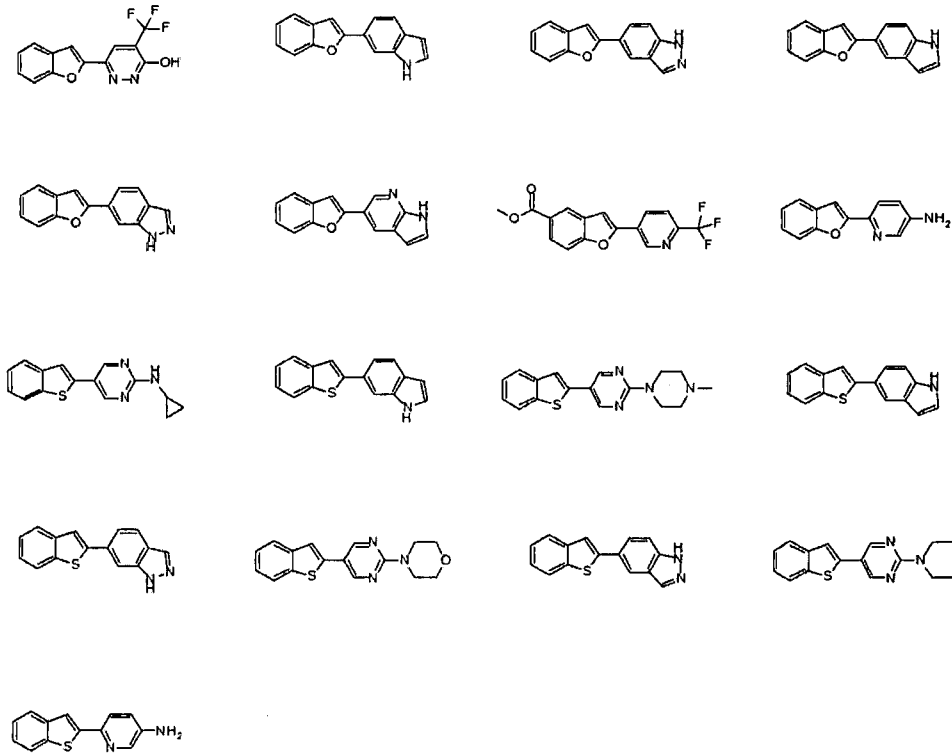


2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), siendo dichos compuestos:



En otro aspecto se proporciona un compuesto donde de uno a seis de los átomos
componentes es el isótopo detectable ³H o donde de uno a tres de los átomos componentes
es el isótopo detectable ¹³C o donde uno de los átomos componentes es un isótopo
detectable seleccionado entre ¹⁸F, ¹¹C, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ¹²⁰I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I y ¹⁴C, estando dicho
compuesto seleccionado entre:



En una realización de este aspecto, uno de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{11}C . En otra realización de este aspecto, uno de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{18}F .

- 5 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde uno o más de los átomos de la molécula representan un isótopo detectable.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde de uno a seis de los átomos componentes es el isótopo detectable ^3H o donde de uno a tres de los átomos
10 componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{19}F y ^{13}C o donde uno de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I y ^{14}C .

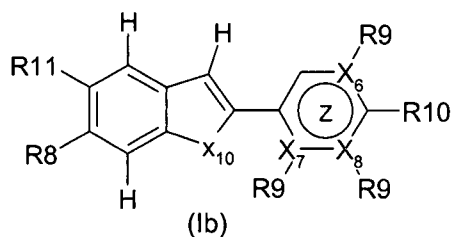
En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde de uno a seis de los
15 átomos componentes es el isótopo detectable ^3H o donde de uno a tres de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{19}F o donde uno de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{18}F , ^{11}C y ^{123}I .

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde de uno a seis de los
20 átomos componentes es el isótopo detectable ^3H o donde de uno a tres de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{19}F o donde uno de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{18}F y ^{11}C .

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde uno de los átomos
25 componentes es el isótopo detectable ^{11}C .

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), donde uno de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{18}F .

30 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib):



donde

- 5 Z es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, donde X₆, X₇ y X₈ se seleccionan independientemente entre N o C, y donde uno o dos de X₆, X₇ y X₈ son N y el resto son C, y donde X₆ es C, dicho C está opcionalmente sustituido con R₉;

X₁₀ se selecciona entre O y S;

10

R₈ se selecciona entre OSi(G₃)₃, OCH₂G₄, OG₅, H, bromo, fluoro, hidroxi, metoxi, Sn(C₁₋₄ alquilo)₃, N(CH₃)₃⁺, IG₆⁺, N₂⁺ y nitro;

R₉ se selecciona entre H, bromo, fluoro, Sn(C₁₋₄ alquilo)₃, N(CH₃)₃⁺, IG₆⁺, N₂⁺ y nitro;

15

R₁₀ se selecciona entre amino, metilamino, NH(CH₂)₂₋₄G₇, dimetilamino, metoxi, hidroxi, (CO)NH₂ y O(CH₂)₂₋₄G₇;

R₁₁ se selecciona entre OSi(G₃)₃, OCH₂G₄, OG₅, H, bromo, fluoro, hidroxi, metoxi,

20

Sn(C₁₋₄ alquilo)₃, N(CH₃)₃⁺, IG₆⁺, N₂⁺ y nitro;

G₃ se selecciona entre C₁₋₄ alquilo y fenilo;

G₄ se selecciona entre 2-(trimetilsilil)etoxi, C₁₋₃ alcoxi, 2-(C₁₋₃ alcoxi)etoxi, C₁₋₃ alquiltio,

25

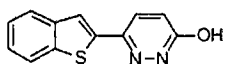
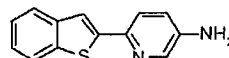
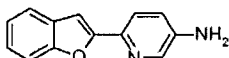
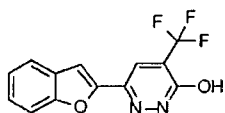
ciclopropilo, vinilo, fenilo, *p*-metoxifenilo, *o*-nitrofenilo y 9-antrilo;

G₅ se selecciona entre tetrahidropiraniolo, 1-etoxietilo, fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclohexilo, *t*-butilo, *t*-butoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilcarbonilo y trifenilmetilo;

IG6⁺ es un constituyente de una sal de yodonio, en el cual el átomo de yodo es hipervalente y posee una carga positiva formal, y en el cual G6 es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre metilo y bromo;

- 5 G7 se selecciona entre bromo, yodo, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃ y OSO₂fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con metilo o bromo;

con respecto a la fórmula (Ib), uno o varios de los sustituyentes seleccionados entre R8, R9, R10 y R11 son uno de los grupos funcionales seleccionados entre bromo, fluoro, hidroxilo, Sn(C₁₋₄ alquilo)₃, N(CH₃)₃⁺, IG6⁺, N₂⁺, nitro, amino, metilamino y NH(CH₂)₂₋₄G7; como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal de este; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde X₇ es C, dicho C está opcionalmente sustituido con R9, y donde X₈ es C, dicho C está opcionalmente sustituido con R9.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde R9 se selecciona entre H, bromo, fluoro, cloro, yodo, Sn(C₁₋₄ alquilo)₃, N(CH₃)₃⁺, IG6⁺, N₂⁺ y nitro.

20

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde, respecto a la fórmula (Ib), uno o varios de los sustituyentes seleccionados entre R8, R9, R10 y R11 son uno de

los grupos funcionales seleccionados entre bromo, fluoro, hidroxilo, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{alquilo})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ , nitro, amino, metilamino, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ -*t*-butilo, , $(\text{CO})\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{OSi}(\text{G3})_3$ y $\text{OCH}_2\text{G4}$.

- 5 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde R10 se selecciona entre amino, metilamino, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, dimetilamino, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ -*t*-butilo, metoxi, hidroxilo, $(\text{CO})\text{NH}_2$ y $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$;

- En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde R8 es H; R10 se
10 selecciona entre amino, metilamino, dimetilamino y $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$; R11 se selecciona entre $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, H, fluoro, hidroxilo, metoxi, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{alquilo})_3$ y N_2^+ .

- En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde R8 es H; R9 es H, F, NO_2 ; R10 se selecciona entre amino, metilamino, dimetilamino, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$,
15 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ -*t*-butilo, $(\text{CO})\text{NH}_2$ y $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$; R11 se selecciona entre $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, H, fluoro, hidroxilo, metoxi, $\text{OCH}_2\text{G4}$, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{alquilo})_3$ y N_2^+ .

- En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde Z es un anillo de
20 piridina, donde X_6 y X_7 son C, y donde X_8 es N.

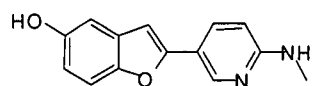
En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde Z es un anillo de piridina, donde X_6 y X_8 son C, y donde X_7 es N.

- 25 En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde Z es un anillo de pirimidina, donde X_6 y X_8 son N, y donde X_7 es C.

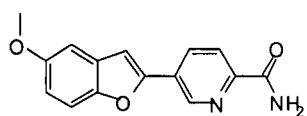
En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde Z es un anillo de pirazina, donde X_6 y X_7 son N, y donde X_8 es C.

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), donde Z es un anillo de piridazina, donde X_7 y X_8 son N, y donde X_6 es C.

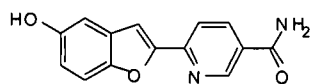
En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), siendo dichos compuestos:



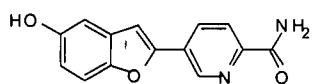
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



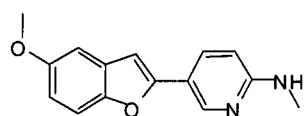
5-(5-metoksi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



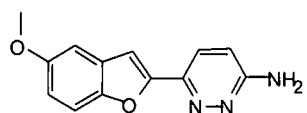
6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



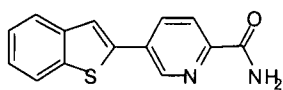
5-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



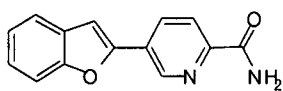
5-(5-metoksi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



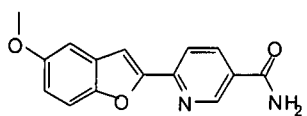
6-(5-metoksi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



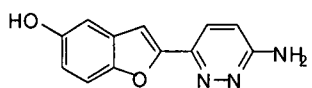
5-(1-benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida



5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida

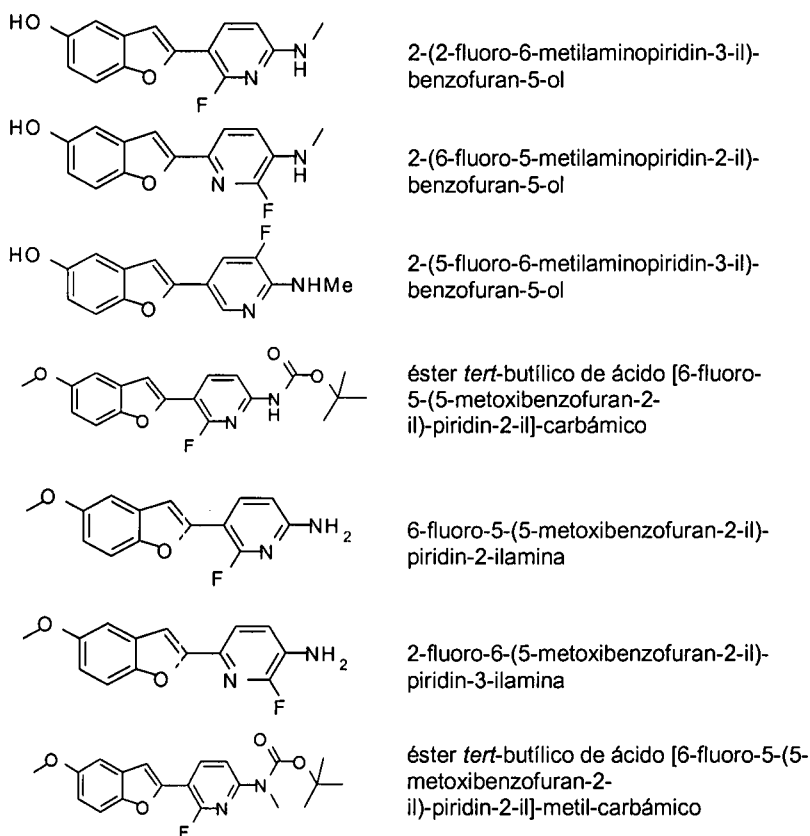


6-(5-metoksi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol

En otro aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), siendo dichos compuestos:



En otro aspecto se proporciona el uso de compuestos de fórmula (Ib), como precursores
5 sintéticos en un proceso para la preparación de un compuesto marcado, donde dicha marca
está constituida por un grupo [¹¹C]metilo.

En otro aspecto se proporciona el uso de compuestos de fórmula (Ib), como precursores
sintéticos en un proceso para la preparación de un compuesto marcado, donde dicha marca
10 está constituida por un átomo ¹⁸F.

En otro aspecto se proporciona el uso de compuestos de fórmula (Ib), como precursores
sintéticos en un proceso para la preparación de un compuesto marcado, donde dicha marca
está constituida por un átomo seleccionado entre ¹²⁰I, ¹²³I, ¹²⁵I y ¹³¹I.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica para obtener imágenes *in vivo* de depósitos de amiloide, que comprende un compuesto radiomarcado de acuerdo con la fórmula (Ia) junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 10 En otro aspecto se proporciona un método para medir los depósitos de amiloide en un sujeto *in vivo*, que comprende los siguientes pasos: (a) administrar una cantidad detectable de una composición farmacéutica que comprende un compuesto radiomarcado de acuerdo con la fórmula (Ia), y (b) detectar la unión del compuesto al depósito de amiloide en el sujeto.

- 15 En una realización de este aspecto, dicha detección se lleva a cabo mediante el grupo de técnicas seleccionadas entre gammagrafía, tomografía de resonancia magnética y espectroscopía de resonancia magnética.

- 20 En otra realización de este aspecto, se sospecha que dicho sujeto padece una enfermedad o un síndrome seleccionado del grupo conformado por la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer familiar, síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína E.

- 25 En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) para usar en terapia.

- En otro aspecto se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (Ia) en la fabricación de un medicamento para la 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 E.

En otro aspecto 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 E, que comprende administrar a un mamífero, incluido un ser humano que requiere tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia).

Definiciones

Se pretende que, como se utilizan en la presente, “alquilo”, “alquilenilo” o “alquileno” usados solos o como sufijos o prefijos, incluyan tanto grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal como ramificada que poseen de 1 a 12 átomos de carbono o si se especifica un número determinado de átomos de carbono, entonces ese número específico será el deseado. Por ejemplo, “C₁₋₆ alquilo” denota un alquilo que posee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que denota el grupo alquilo es el número entero 0 (cero), indica que el sustituyente en la posición del grupo alquilo es un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, “N(C₀ alquilo)₂” es equivalente a “NH₂” (amino). Cuando el número específico que denota el grupo alquilenilo o alquileno es el número entero 0 (cero), indica una unión para enlazar los grupos a los cuales el grupo alquilenilo o alquileno está sustituyendo. Por ejemplo, “NH(C₀ alquileno)NH₂” es equivalente a “NHNH₂” (hidracino). Como se utiliza en la presente, se considera que los grupos enlazados mediante un grupo alquileno o alquilenilo están unidos al primer y al último carbono del grupo alquileno o alquilenilo. En el caso del metileno, el primer y último carbono son el mismo. Por ejemplo, “N(C₄ alquileno)”, “N(C₅ alquileno)” y “N(C₂ alquileno)₂NH” es equivalente a pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, respectivamente.

Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

Los ejemplos de alquileno o alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno y butileno.

Como se utiliza en la presente, “alcoxi” o “alquiloxi” representan un grupo alquilo como el definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unido a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi, isopentoxi, 5 ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi. De forma análoga, “alquiltio” o “tioalcoxi” representan un grupo alquilo como el definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unido a través de un puente de azufre.

Como se utiliza en la presente, “fluoroalquilo”, “fluoroalquilen” y “fluoroalcoxi”, usados 10 solos o como sufijos o prefijos, se refieren a grupos en los cuales uno, dos o tres de los hidrógenos unidos al carbono o a los carbonos de los grupos alquilo, alquilen y alcoxi correspondientes se reemplazan por fluoro. Los ejemplos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo y 3-fluoropropilo.

15 Los ejemplos de fluoroalquilen incluyen, pero no se limitan a, difluorometileno, fluorometileno, 2,2-difluorobutileno y 2,2,3-trifluorobutileno.

Los ejemplos de fluoroalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 20 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi y 2,2-difluoropropoxi.

Como se utiliza en la presente, “aromático” se refiere a grupos hidrocarbonilo que poseen uno o más anillos de carbono insaturados con carácter aromático, (p. ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados donde “*n*” es un número entero) y que comprenden aproximadamente hasta 25 14 átomos de carbono. Además, “heteroaromático” se refiere a grupos que poseen uno o más anillos insaturados que contienen carbono y uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre con carácter aromático (p. ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

Como se utiliza en la presente, el término “arilo” se refiere a una estructura de anillo 30 aromático constituida por 5-14 átomos de carbono. Las estructuras de anillo que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono pueden ser grupos aromáticos de un único anillo, por ejemplo, fenilo. Las estructuras de anillos que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 pueden

ser policíclicas, por ejemplo, naftilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes como los que se describieron anteriormente. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que poseen 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 pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos. Los términos *orto*, *meta* y *para* se aplican a bencenos disustituídos en las posiciones 1,2; 1,3 y 1,4; respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y *orto*-dimetilbenceno son sinónimos.

Se pretende que el término "cicloalquilo", como se utiliza en la presente, incluya grupos de anillos saturados, que poseen el número de átomos de carbono indicado. Estos pueden incluir sistemas policíclicos puenteados o fusionados. Los cicloalquilos preferidos poseen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferentemente poseen 3, 4, 5 y 6 carbonos en la estructura de anillo. Por ejemplo, "C₃₋₆ cicloalquilo" denota grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como se utiliza en la presente, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. "Contraión" se utiliza, por ejemplo, para representar una especie pequeña, negativamente cargada como cloro, bromo, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato y análogos.

Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado (a menos que se indique lo contrario) que contiene de 3 a 20 átomos de los cuales 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar unidos a carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH₂- se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)-; y donde, a menos que se indique lo contrario, un átomo de nitrógeno o azufre del anillo se oxida opcionalmente para formar el o los N-óxidos o S-óxidos, o un nitrógeno del anillo está opcionalmente cuaternizado; donde un -NH del anillo está opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y un anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Se sobreentenderá

que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo sea mayor de 1, entonces estos heteroátomos no serán contiguos. Si dicho grupo heterociclilo es bi- o tricíclico entonces al menos uno de los anillos puede ser opcionalmente un anillo aromático o heteroaromático siempre que al menos uno de los anillos no sea heteroaromático. Si dicho grupo heterociclilo es monocíclico entonces no debe ser aromático. Los ejemplos de heterociclilos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, *N*-acetilpiperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, *N*-formilpiperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidino, oxetani, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, dihidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo y 2,5-dioxoimidazolidinilo.

Como se utiliza en la presente, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo heteroaromático que posee al menos un heteroátomo en el anillo, como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p. ej., con 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no exclusivamente, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir, furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo y análogos.

Como se utiliza en la presente, la frase "grupo protector" quiere decir sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silílicos de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. Un subgrupo de grupos protectores está compuesto por los que protegen a un grupo nucleofílico (p. ej., un grupo hidroxilo aromático) contra la alquilación y de esta forma permiten la *N*-alquilación selectiva en condiciones básicas de un grupo amino que está presente en la misma molécula. Los ejemplos de este tipo de grupos protectores incluyen, pero no se limitan a, metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, alcoximetilo y *t*-butildimetilsililo.

Como se utiliza en la presente, "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, de acuerdo con un juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con tejidos de los seres humanos y de animales, sin que presenten una toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni
5 otros problemas o complicaciones excesivos y con una relación riesgo/beneficio razonable.

Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados donde el compuesto de partida se modifica sintetizando sus sales de ácidos o de bases. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen,
10 pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales de álcalis u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y análogos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos. Por ejemplo, dichas sales atóxicas
15 convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, fosfórico y análogos; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como láctico, maleico, cítrico, benzoico, metanosulfónico y análogos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido mediante métodos
20 químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.
25

Como se utiliza en la presente, "precursores hidrolizables *in vivo*" se refiere a un éster hidrolizable *in vivo* (o escindible) de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo. Por ejemplo, ésteres de aminoácidos, ésteres de C₁₋₆ alcoximetilo como metoximetilo; ésteres de C₁₋₆ alcanoiloximetilo como pivaloiloximetilo; ésteres
30 C₁₋₆ alquílicos de C₃₋₈ cicloalcoxycarbonilo como 1-ciclohexilcarboniloxietilo, acetoximetoxi, o ésteres cíclicos fosforamídicos.

Como se utiliza en la presente, “tautómero” se refiere a otros isómeros estructurales que existen en equilibrio y resultan de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, tautomerismo ceto-enol en el que el compuesto resultante tiene las propiedades tanto de una cetona como de un alcohol insaturado.

5

Como se utilizan en la presente, “compuesto estable” y “estructura estable” se refieren a un compuesto que es lo suficientemente robusto como para superar el aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado de pureza útil y su posterior almacenamiento prolongado en frío o a temperatura ambiente, y que está opcionalmente formulado en un agente terapéutico o diagnóstico eficaz.

10

Los compuestos de la invención incluyen además hidratos y solvatos.

La presente invención incluye los compuestos isotópicamente marcados de la invención.

15 Un compuesto “isotópicamente marcado”, “radiomarcado”, “marcado”, “detectable” o “de unión a amiloide detectable”, o un “radioligando” es un compuesto de la invención en el que se reemplazan o sustituyen uno o más átomos por un átomo con una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza (es decir, que existe de forma natural). Una excepción no limitante es ^{19}F , que permite detectar una molécula que contiene este elemento sin enriquecimiento hasta un nivel más elevado que el de origen natural. Se puede, por lo tanto, hacer referencia a los compuestos portadores del sustituyente ^{19}F como “marcados” o análogos. Los radionucleidos adecuados (es decir, “isótopos detectables”) que se pueden incorporar a compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H (también conocido como D de deuterio), ^3H (también conocido como T de 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 debe sobreentender que un compuesto isotópicamente marcado de la invención únicamente requiere ser enriquecido con un isótopo detectable hasta o por encima del nivel que permite la detección con una técnica adecuada para la aplicación 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 radionucleido que se incorpore en los

25

30

presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de esos compuestos radiomarcados. Por ejemplo, para el marcado de un receptor o una placa *in vitro* y para ensayos competitivos, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C o ^{125}I serán en general los más útiles. Para aplicaciones de obtención de imágenes *in vivo* los más útiles en general serán ^{11}C , ^{13}C , ^{18}F , ^{19}F , ^{120}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{75}Br o ^{76}Br .

Los ejemplos de una “cantidad eficaz” incluyen cantidades que permiten obtener imágenes de depósitos de amiloide *in vivo*, que producen niveles de toxicidad y biodisponibilidad aceptables para el uso farmacéutico, y/o que previenen la degeneración celular y la toxicidad asociada con la formación de microfibras.

Esta invención también proporciona derivados radiomarcados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo como agentes para la obtención de imágenes de amiloide, y compuestos precursores sintéticos a partir de los cuales se sintetizan dichos derivados.

15

Métodos de empleo

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para determinar la presencia, la localización y/o la cantidad de uno o más depósitos de amiloide en un órgano o área corporal, incluido el cerebro, de un animal o un ser humano. Los depósitos de amiloide incluyen, pero no exclusivamente, depósitos de $\text{A}\beta$. Al permitir monitorizar la secuencia temporal de la deposición de amiloide, los compuestos de la invención se pueden emplear además para correlacionar la deposición de amiloide con la aparición de síntomas clínicos asociados con una enfermedad, trastorno o afección. Por último, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar y para diagnosticar una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por la deposición de amiloide, tal como EA, EA familiar, síndrome de Down, amiloidosis y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína E.

El método de esta invención determina la presencia y localización de depósitos de amiloide en un órgano o área del cuerpo, preferentemente el cerebro, de un paciente. El presente método comprende la administración a un paciente de una cantidad detectable de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de unión a amiloide de la presente invención llamado un “compuesto detectable” o una sal hidrosoluble farmacéuticamente

30

aceptable de este. Una "cantidad detectable" quiere decir que la cantidad del compuesto detectable que se administra es suficiente para permitir la detección de la unión del compuesto a amiloide. Una "cantidad eficaz para la obtención de imágenes" quiere decir que la cantidad del compuesto detectable que se administra es suficiente para obtener
5 imágenes de la unión del compuesto a amiloide.

La invención emplea sondas de amiloide que, conjugadas con técnicas de neuroimágenes no invasivas tales como espectroscopía de resonancia magnética (MRS) u obtención de imágenes (MINI), o gammagrafía tal como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computadorizada de emisión de fotón único (SPECT), se utilizan para
10 cuantificar la deposición de amiloide *in vivo*. El término "obtención de imágenes *in vivo*" u "obtención de imágenes" se refiere a cualquier método que permita la detección de derivados de benzofurano o benzotiofeno sustituidos con heteroarilo marcados como se describe en la presente. Para la gammagrafía, la radiación emitida desde el órgano o área que está siendo examinada se mide y expresa como la unión total o como una proporción
15 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 segunda inyección de una cantidad idéntica del compuesto marcado junto
20 con un gran exceso de un compuesto no marcado, pero que salvo por eso es químicamente idéntico. Un "sujeto" es un mamífero, preferentemente un ser humano y más preferentemente un ser humano que se sospecha padece demencia.

A efectos de obtener imágenes *in vivo*, el tipo de instrumento de detección disponible es un factor importante en la selección de una marca determinada. Por ejemplo, los isótopos
25 radiactivos y ^{19}F son particularmente adecuados para la obtención de imágenes *in vivo* en los métodos de la presente invención. El tipo de instrumento utilizado dirigirá la selección del radionucleido o del isótopo estable. Por ejemplo, el radionucleido elegido debe poseer un tipo de decaimiento detectable mediante un determinado tipo de instrumento.

Otra consideración a tener en cuenta es la semivida del radionucleido. La semivida debe
30 ser lo suficientemente larga como para que siga siendo detectable en el momento de máxima absorción por parte del objetivo, pero lo suficientemente corta para que el huésped

no se vea sometido a una radiación perjudicial. Los compuestos radiomarcados de la invención se pueden detectar utilizando gammagrafía en la que se detecta la radiación gamma emitida de la longitud de onda apropiada. Los métodos para la gammagrafía incluyen, pero no se limitan a, SPECT y PET. Preferentemente, para la detección por SPECT, la marca radioactiva elegida carecerá de una emisión particulada, pero producirá un gran número de fotones en un intervalo de 140–200 keV.

Para la detección por PET, la marca radioactiva será un radionucleido emisor de positrones, tal como ^{18}F o ^{11}C , que se aniquilarán para formar dos rayos gamma que serán detectados por la cámara PET.

En la presente invención, se sintetizan compuestos/sondas de unión a amiloide que son útiles para la obtención de imágenes *in vivo* y la cuantificación de la deposición de amiloide. Estos compuestos se utilizan conjugados con técnicas de obtención de neuroimágenes no invasivas tales como la espectroscopía de resonancia magnética (MRS) o la obtención de imágenes (MRI), tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computadorizada de emisión de fotón único (SPECT). De acuerdo con esta invención, los derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos con heteroarilo en la posición 2 se pueden marcar con ^{19}F o ^{13}C por MRS/MRI mediante técnicas generales de uso común en química orgánica. Los compuestos también se pueden marcar radioactivamente con, por ejemplo, ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{120}I por PET mediante técnicas de uso común en la materia y que están descritas por Fowler, J. y Wolf, A. en "Positron Emission Tomography and Autoradiography" 391-450 (Raven Press, 1986).

Los compuestos también se pueden marcar radioactivamente con ^{123}I y ^{131}I por SPECT mediante cualquiera de las diferentes técnicas de uso común en la materia. Véase, p. ej., Kulkarni, Int. J. Rad. Appl. & Inst. (Parte B) 18: 647 (1991). Los compuestos también se pueden marcar radioactivamente con metales empleados habitualmente como marcas radioactivas, tales como Tecnecio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Se pueden llevar a cabo modificaciones de los sustituyentes para introducir ligandos que se unan a tales iones metálicos sin que un experto en el campo del radiomarcado necesite realizar una extensa experimentación. Después de lo cual, el compuesto radiomarcado con un metal se puede utilizar para detectar depósitos de amiloide. La preparación de derivados radiomarcados de Tc-99m es de uso común en la materia. Véanse, por ejemplo, Zhuang *et al.* Nuclear Medicine &

Biology 26(2):217-24, (1999); Oya *et al.* Nuclear Medicine & Biology 25(2) :135-40, (1998) y Hom *et al.* Nuclear Medicine & Biology 24(6):485-98, (1997). Además, los compuestos se pueden marcar con ^3H , ^{14}C y ^{125}I por métodos con los que estará familiarizado un experto en la materia para la detección de la placa de amiloide en muestras *in vitro* y *post mortem*. Además, los compuestos fluorescentes de la presente invención se pueden utilizar para la detección de placas que estén presentes en muestras *in vitro* y *post mortem* mediante el uso de técnicas de uso común basadas en la detección de la fluorescencia.

Los métodos de la presente invención pueden emplear isótopos detectables mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear para obtener imágenes *in vivo* y espectroscopía. Los elementos particularmente útiles en la espectroscopía de resonancia magnética incluyen ^{19}F y ^{13}C .

Los radioisótopos adecuados a efectos de esta invención incluyen emisores beta, emisores gamma, emisores de positrones y emisores de rayos X. Estos radioisótopos incluyen ^{120}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br y ^{76}Br . Los isótopos estables adecuados para utilizar en la tomografía (MRI) o espectroscopía (MRS) de resonancia magnética, de acuerdo con esta invención, incluyen ^{19}F y ^{13}C . Los radioisótopos adecuados para la cuantificación de amiloide *in vitro* en tejido de biopsia o *post mortem* homogeneizado incluyen ^{125}I , ^{14}C y ^3H . Las marcas radioactivas preferidas para utilizar en la obtención de imágenes por PET *in vivo* son ^{11}C y ^{18}F , ^{123}I para utilizar en la obtención de imágenes por SPECT, ^{19}F para MRS/MRI, y ^3H y ^{14}C para los estudios *in vitro*. Sin embargo, se puede utilizar cualquier método convencional para visualizar las sondas de diagnóstico de acuerdo con esta invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualesquiera medios con los que esté familiarizado una persona experta en la materia. Por ejemplo, la administración a los animales puede ser local o sistémica y se lleva a cabo por vía oral, parenteral, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, mediante un aerosol inhalatorio o un depósito implantado. El término "parenteral", como se utiliza en la presente, incluye la 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, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; un experto en la materia estará familiarizado con la determinación rutinaria de los procedimientos de administración específicos.

- 5 Unos niveles de dosis del orden de aproximadamente 0.001 $\mu\text{g/kg/día}$ a aproximadamente 10.000 mg/kg/día de un compuesto de la invención son útiles para los métodos de la invención. En una realización, el nivel de dosis es de aproximadamente 0.001 $\mu\text{g/kg/día}$ a aproximadamente 10 g/kg/día . En otra realización, el nivel de dosis es de aproximadamente 0.01 $\mu\text{g/kg/día}$ a aproximadamente 1.0 g/kg/día . En otra realización más, 10 el nivel de dosis es de aproximadamente 0.1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día .

- El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular variará dependiendo de diversos factores, que incluyen la actividad y la posible toxicidad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; y la forma de 15 administración. Normalmente, los resultados efecto-dosis *in vitro* proporcionan una orientación útil sobre las dosis adecuadas para la administración al paciente. También son útiles los estudios en modelos animales. Un médico experto está familiarizado con las consideraciones a tener en cuenta para determinar los niveles de dosis adecuados y estas se utilizan habitualmente en la materia.

- 20 Se puede utilizar cualquier pauta posológica de uso común para controlar el momento y la secuencia del suministro del fármaco y se puede repetir si fuese necesario para llevar a cabo el tratamiento en los métodos de la invención.

La pauta puede incluir el tratamiento previo y/o la administración junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 25 En una realización, los compuestos de la invención se administran a un mamífero que se sospecha padece o que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por la deposición de amiloide. Por ejemplo, el animal puede ser un humano de edad avanzada.

- En otra realización, se proporcionan compuestos útiles como precursores y métodos para 30 su preparación. Tales precursores se pueden utilizar como materiales sintéticos de partida

para la incorporación de fragmentos moleculares marcados que conducen a los derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo radiomarcados como agentes de obtención de imágenes de amiloide.

5 Método para la detección de depósitos de amiloide *in vitro*

Esta invención proporciona además un método para detectar uno o más depósitos de amiloide *in vitro* que comprende: (i) poner en contacto un tejido corporal con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, donde el compuesto se unirá a cualquier o cualesquiera depósitos de amiloide en el tejido y (ii) detectar la unión del compuesto al o a
10 los depósitos de amiloide en el tejido.

La unión se puede detectar por cualesquiera medios de uso común en la materia. Los ejemplos de medios de detección incluyen, pero no exclusivamente, técnicas microscópicas, tales como microscopía de campo claro, fluorescencia, láser confocal y polarización cruzada.

15

Composiciones farmacéuticas

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

20 La composición puede comprender uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, incluidos, pero no exclusivamente, uno o más agentes humectantes, tamponantes, de suspensión, lubricantes, emulsionantes, disgregantes, absorbentes, conservantes, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y terapéuticos.

La composición se puede formular en forma sólida, líquida, de gel o en suspensión para:
25 (1) la administración oral como, por ejemplo, una solución oral (solución o suspensión acuosa o no acuosa), comprimido (por ejemplo, dirigido para la absorción sistémica, bucal o sublingual), bolo, polvos, gránulo, pasta para su aplicación sobre la lengua, cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda, spray bucal, emulsión y microemulsión; (2) la administración parenteral por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural
30 como, por ejemplo, una solución estéril, suspensión o formulación de liberación sostenida;

(3) la aplicación tópica como, por ejemplo, una crema, pomada, parches o atomizadores de liberación controlada aplicados sobre la piel; (4) la administración intravaginal o intrarrectal como, por ejemplo, un óvulo, crema o espuma; (5) la administración sublingual; (6) la administración ocular; (7) la administración por vía transdérmica; o (8) la administración nasal.

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

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

La presente invención proporciona además métodos para tratar o prevenir una patología relacionada con $A\beta$ en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia).

La presente invención proporciona además un compuesto de los descritos en la presente para utilizar como medicamento.

La presente invención proporciona además un compuesto de los descritos en la presente para fabricar un medicamento.

Algunos compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) puede que posean centros estereogénicos y/o centros isoméricos geométricos (isómeros *E* y *Z*), y se sobreentenderá que la invención engloba todos estos isómeros ópticos, enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros e isómeros geométricos.

La presente invención se refiere tanto al uso de los compuestos de fórmula (Ia) definidos anteriormente en la presente como al de las sales de estos. Las sales para utilizar en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero pueden ser útiles otras sales en la producción de los compuestos de fórmula (Ia).

5 Los compuestos de la invención se pueden utilizar como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia), o sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables de estos, para usar como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona
10 compuestos descritos en la presente para utilizar como medicamentos en el tratamiento o la prevención de una patología relacionada con A β . En algunas realizaciones más, la patología relacionada con A β es el síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con la deficiencia cognitiva, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer,
15 pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

20

Métodos de preparación

La presente invención también se relaciona con procesos para preparar los compuestos de fórmula (Ia) e (Ib) como una base libre, un ácido o sales de estos. En la siguiente descripción de tales procesos se debe sobreentender que, cuando sea apropiado, se añadirán
25 los grupos protectores adecuados a los diferentes reactivos y productos intermedios, y dichos grupos se eliminarán posteriormente de estos de una manera con la cual estará familiarizado un experto en el campo de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar tales grupos protectores, así como los ejemplos de los grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en “Protective Groups in Organic
30 Synthesis”, 3.^a ed., T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). También se debe sobreentender que se puede realizar una transformación de un grupo o

sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante la manipulación química de cualquier producto intermedio o final en el paso sintético para la obtención del producto final, en el cual el tipo de transformación posible está limitado únicamente por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades pertenecientes a la molécula en ese estado con

5 condiciones o reactivos empleados en la transformación. Tales incompatibilidades inherentes y las formas de evitarlas llevando a cabo las transformaciones apropiadas y los pasos sintéticos en un orden adecuado, serán evidentes para un experto en el campo de la síntesis orgánica. Se dan, a continuación, ejemplos de transformaciones y se comprenderá que las transformaciones descritas no se limitan únicamente a los sustituyentes o grupos

10 genéricos para los que se ejemplifican las transformaciones. En "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations", 2.^a ed., R. C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York (1999) se dan referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas. Otras reacciones adecuadas aparecen reflejadas en referencias y descripciones en libros de texto de química orgánica como, por ejemplo, "March's

15 Advanced Organic Chemistry", 5.^a ed., M. B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001) u "Organic Synthesis", 2.^a ed., M. B. Smith, McGraw-Hill, (2002). Las técnicas para la purificación de productos intermedios y finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase inversa y directa en una columna o placa rotatoria, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, con las cuales estará familiarizado un experto

20 en la materia. Las definiciones de los sustituyentes y grupos son como en las fórmulas (Ia) e (Ib), excepto donde se definan de otra forma. Los términos "temperatura del recinto" y "temperatura ambiente" harán referencia, a menos que se especifique lo contrario, a una temperatura entre 16 y 25 °C El término "reflujo" hará referencia, a menos que se establezca lo contrario, al uso de un solvente a la temperatura del punto de ebullición de

25 dicho solvente o a una temperatura ligeramente superior. Se sobreentenderá que se pueden utilizar microondas para calentar las mezclas de reacción. Los términos "cromatografía flash" o "cromatografía en columna flash" harán referencia a la cromatografía preparativa en sílice utilizando un solvente orgánico, o mezclas de este, como fase móvil.

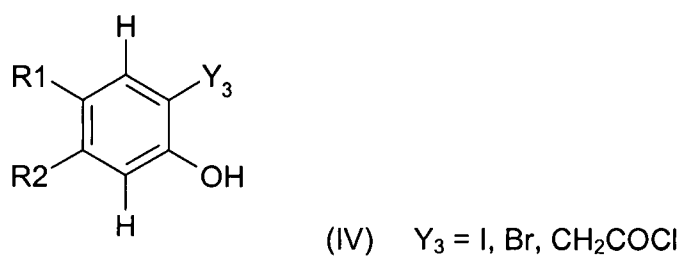
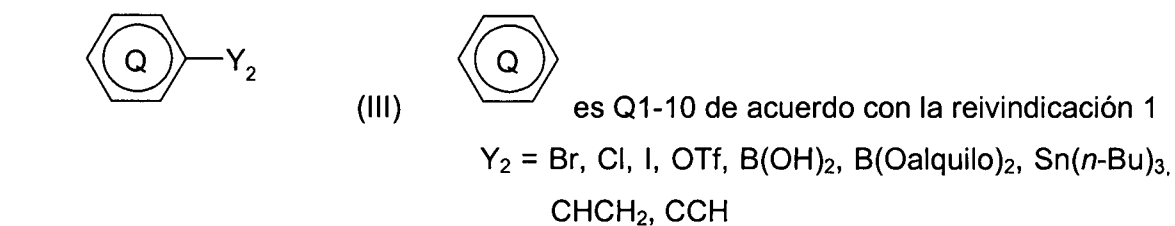
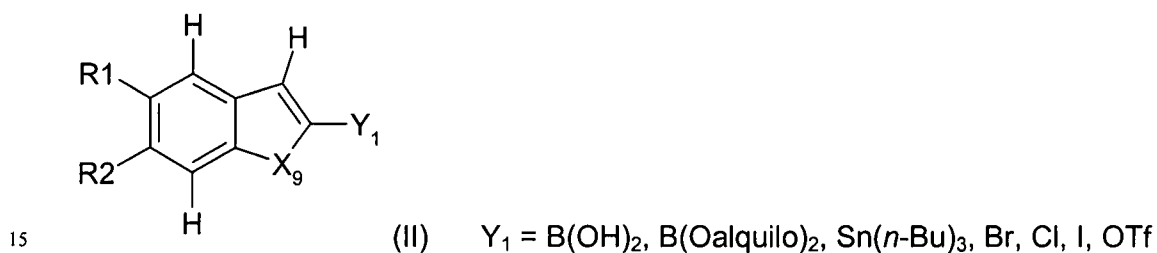
Abreviaturas

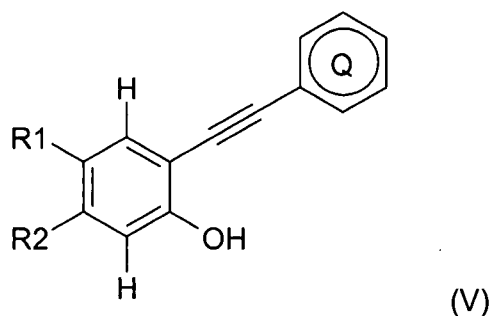
	Ac	acetato;
	atm	atmósfera;
	ac.	acuoso/a;
5	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo;
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DME	1,2-dimetoxietano;
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida;
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
10	DMSO	sulfóxido de dimetilo;
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
	EtOAc	acetato de etilo;
	EtOH	etanol;
	Et ₂ O	éter dietílico;
15	h	hora(s);
	hep	heptano;
	hex	hexano(s);
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución;
	MeCN	acetonitrilo;
20	MeOH	metanol;
	d.n.	durante la noche;
	NBS	N-bromosuccinimida;
	Pd(dppf)Cl ₂	dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II);
	Pd(dba) ₂	bis(dibencilidenoacetona)paladio (0);
25	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	diclorobis(trifenilfosfino)paladio;
	HPLC prep.	HPLC preparativa;
	PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico;
	t.a.	temperatura ambiente;
	m.r.	mezcla de reacción;
30	sat.	saturada;
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio;
	TFA	ácido trifluoroacético;

THF	tetrahidrofurano;
Tos	tosilato;
OTf	trifluorometanosulfonato.

5 Preparación de intermedios

Los compuestos de fórmula II - VI son intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula (Ia) y (Ib). Los compuestos de fórmula II - VI se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar a partir de compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales o que están descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos en los cuales uno o más de Y_1 , Y_2 , Y_3 , R_1 ó R_2 no se corresponden con las definiciones de la fórmula II -VI, se pueden utilizar para la preparación de compuestos de fórmula II -VI mediante transformaciones o por introducción de sustituyentes o grupos. Dichos ejemplos de indican a continuación:





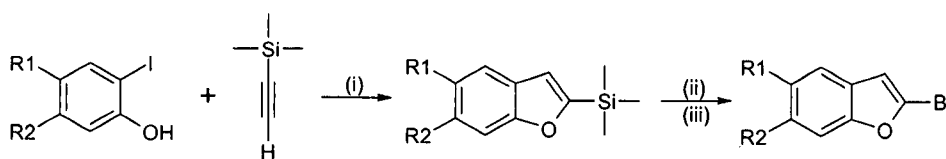
1) Preparación de compuestos de fórmula II en la que Y_1 es $B(Oalquilo)_2$ o $B(OH)_2$:

Por tratamiento del benzofurano correspondiente con BuLi y posterior desactivación con
 5 borato de trialquilo seguida de hidrólisis ácida.

A partir de los cloruros, bromuros, yoduros o triflatos correspondientes a través de
 borilación catalizada por paladio empleando, por ejemplo, bis(pinacolato)diborano o
 dialcoxiboranos como reactivos en la catálisis con paladio usando, por ejemplo,
 $PdCl_2(dppf)$ o $Pd(dba)_2$, con triciclohexilfosfina añadida como catalizador, junto con
 10 cantidades estequiométricas de una base tal como KOAc y NEt_3 en solventes como
 DMSO, DMF, DMA o dioxano a una temperatura desde t.a. hasta $80^\circ C$, seguida, como
 alternativa, posteriormente de hidrólisis ácida (Ishiyama *et al. Tetrahedron* **2001**, 57, 9813;
 Murata *et al. J. Org. Chem.* **2000**, 65, 164).

2) Preparación de compuestos de fórmula II en la que Y_1 es halógeno:

- a.) La halogenación en la posición 2 de derivados de benzofurano se puede conseguir
 con *tert*-butilitio seguido de tratamiento con I_2 para introducir el halógeno (Zhang *et*
al. J. Org. Chem. **2002**, 67, 7048).
- 20 b.) A partir de los derivados nitro correspondientes por tratamiento PBr_3 a $175^\circ C$ (Lin,
 S.-Y. *et al. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2968).
- c.) Por reacción catalizada por paladio y cobre de compuestos de fórmula IV con
 trimetilsililacetileno.



(i) $Pd(Ph_3P)_2Cl_2/CuI$, Et_3N/CH_3CN ; (ii) TBAF; (iii) NBS

Posterior eliminación del grupo protector TMS y halogenación con, por ejemplo, *N*-bromosuccinimida (Aquila, B.M., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2795).

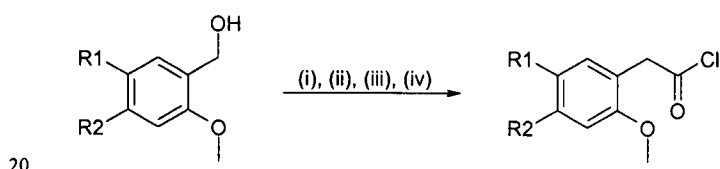
3) Preparación de compuestos de fórmula II en la que Y_1 es $Sn(n-Bu)_3$, $Sn(Me)_3$ o $SnPh_3$:

5

- a.) La introducción de un grupo alquilestaño se puede conseguir por intercambio halógeno-metal a partir de los haluros correspondientes, utilizando, por ejemplo, BuLi como fuente de litio para tratar los benzofuranos sustituidos con halógeno correspondientes, es decir, en los que $Y_1 = \text{halógeno}$. Tras la desactivación con un reactivo $Sn(\text{alquilo})_3Cl$ (Li, J.J. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 3777).
- b.) La metalación con un reactivo alquil litio de un sustrato en el que $Y_1 = H$ seguida de la transmetalación utilizando un reactivo $Sn(\text{alquilo})_3Cl$ permite la adición de estaño (Einhorn *et al.* *Synthesis* **1984**, 11, 978).

15 4) Preparación de compuestos de fórmula IV con $Y_3 = CH_2COCl$:

Los cloruros de ácido derivados de compuestos de fórmula IV se pueden preparar mediante un procedimiento de cuatro pasos a partir de los alcoholes benzílicos correspondientes.



(i) $SOCl_2$, THF; (ii) NaCN, DMF; (iii) H_2SO_4 , AcOH, H_2O ; (iv) $SOCl_2$, CH_2Cl_2 .

Cloración utilizando, por ejemplo, $SOCl_2$ seguida de la introducción de un grupo nitrilo. Hidrólisis del grupo nitrilo al ácido carboxílico seguida del tratamiento con $SOCl_2$ da los cloruros de ácido derivados de fórmula IV (M. D. Collini *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 4925).

25

5) Preparación de compuestos de fórmula V:

60

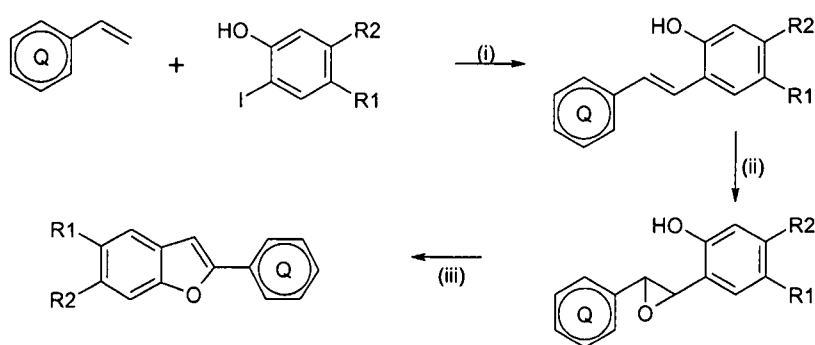
Por acoplamiento catalizado por paladio de arilacetilenos de fórmula III con 2-yodofenoles de fórmula IV de acuerdo con las condiciones estándares de Sonogashira (Yin, Y.; Liebscher, J.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133).

5 Métodos de preparación de compuestos no marcados de fórmula (Ia) e (Ib)

A continuación se presentan ejemplos no limitantes de métodos para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) e (Ib):

10 **1) Preparación por acoplamiento cruzado catalizado por paladio de los intermedios (IV) y (III) con $Y_2 = CHCH_2$:**

Del acoplamiento catalizado por paladio de estirenos y haluros de 2-hidroxiarilo se obtiene un producto estilbénico. Como alternativa, el producto estilbénico se puede obtener
15 mediante una reacción de Wittig entre el bromuro de fosfonio y el aldehído correspondientes.



(i) Catalizador de paladio, base; (ii) epoxidación; (iii) ácido débil.

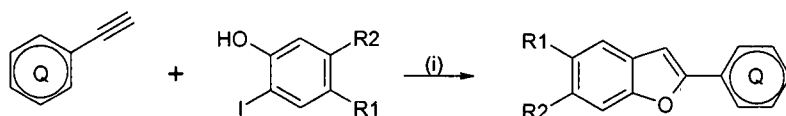
20

De la epoxidación del intermedio estilbénico seguida de ciclación en condiciones ácidas débiles se obtiene el derivado de benzofurano (Aslam *et al.*, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4214).

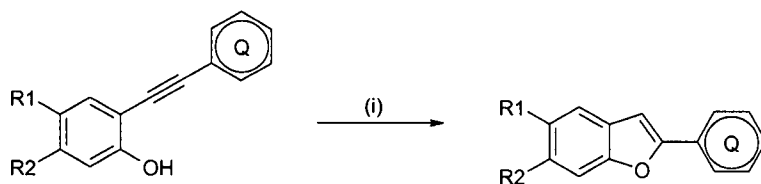
25 **2) Preparación por acoplamiento cruzado catalizado por paladio de los intermedios (IV) y (III) con $Y_2 = CCH$:**

Mientras que el acoplamiento cruzado de etilenos necesita un tratamiento posterior para obtener el benzofurano como producto, el acoplamiento cruzado en las condiciones para la Sonogashira de yoduros de hidroxiarilo y los acetilenos más reactivos da directamente el derivado de bezofurano (Aslam *et al.*, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4214).

5



(i) Catalizador de paladio, CuI, base, DMF

10 (i) H_{Au}Cl₄

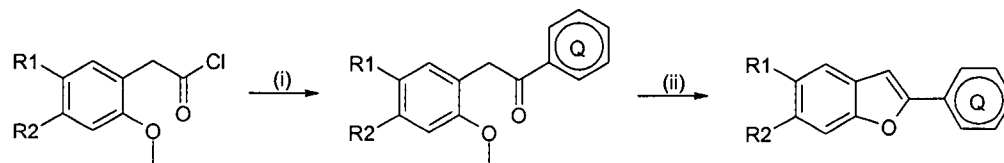
Cuando se requiera, la ciclación se puede inducir mediante el uso de un catalizador de oro a t.a. en un solvente tal como Et₂O o EtOH. El metal forma un complejo π con el alquino que se transforma posteriormente en un complejo σ tras el ataque nucleofílico del oxígeno y la protodesmetalización para dar el benzofurano como producto (V. Belting *et al.* *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4489).

15

3) Preparación a partir del intermedio (III):

Una reacción de Freidel-Craft entre el Q apropiado y cloruros de acetilo derivados de fórmula III seguida de la desprotección con, por ejemplo, bromhidrato de piridina, a temperatura elevada produce la ciclación y se obtienen compuestos de fórmula I (M. D. Collini *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 4925).

20

25 (i) AlCl₃, Q; (i) bromhidrato de piridina, temperatura elevada.

4) Preparación por acoplamiento cruzado catalizado por paladio de los intermedios (II) y (III):

Acoplamiento de Suzuki o el de Stille catalizado por paladio de haluros o pseudohaluros de arilo, de intermedios de fórmula III (p. ej., $Y_2 = \text{Cl, Br, I}$ o triflato) con ácidos borónicos o ésteres de fórmula II (p. ej., $Y_1 = \text{B(OH)}_2$ o B(Oalquilo)_2) o estannatos de fórmula II (p. ej., $Y_1 = \text{Sn}(n\text{-Bu})_3$). Se puede utilizar un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl_2 o $\text{Pd(PPh}_3\text{)Cl}_2$ en un solvente tal como DMF o EtOH a una temperatura de, p. ej., 80 °C. (Kotha *et al. Tetrahedron* **2002**, 58, 9633–9695; Suzuki *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168; Fugami *et al. Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 87–130).

Métodos de preparación de compuestos marcados de fórmula (Ia)

En general, se pueden emplear las mismas reacciones sintéticas usadas para acoplar los compuestos no marcados de fórmula (Ia) a partir de reactivos o intermedios no marcados para la incorporación análoga de un isótopo detectable mediante el uso de los reactivos o intermedios marcados correspondientes.

Se prefiere introducir el marcado en una etapa posterior de la síntesis próxima a la obtención de los compuestos de fórmula (Ia), especialmente si la marca es un isótopo con una semivida relativamente corta, tal como ^{11}C . Lo más recomendable es que como el último paso sintético se realice esta introducción.

Se pueden adquirir de proveedores comerciales varios reactivos, sintones o intermedios útiles marcados con isótopos no radioactivos o de vida larga, incluidos, por ejemplo, $[^{2/3}\text{H}]\text{H}_2$, $[^{2/3}\text{H}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CN}^-$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CO}_2$, y además se pueden transformar sintéticamente, si se requiere, mediante métodos sintéticos convencionales. Un ciclotrón genera reactivos marcados con isótopos de vida relativamente más corta, tales como ^{11}C y ^{18}F , seguido de una captura adecuada y opcionalmente manipulaciones sintéticas posteriores para obtener el reactivo deseado. Un experto en el campo de la radiosíntesis y del marcado estará familiarizado con la generación y las manipulaciones sintéticas de los reactivos e intermedios marcados, y el uso y la química de estos precursores para sintetizar moléculas marcadas más complejas, y esto está detalladamente examinado en la bibliografía (Långström *et al. Acta Chem. Scand.* 1999, 53, 651). Para

más información, véanse, por ejemplo: Ali *et al.* Synthesis 1996, 423 para el marcado con halógenos; Antoni G., Kihlberg T., and Långström B. (2003) Handbook of nuclear chemistry, editado por Vertes A., Nagy S., and Klenscar Z., Vol. 4, 119-165 para el marcado para aplicaciones de PET; Saljoughian *et al.* Synthesis 2002, 1781 para el marcado con ^3H ; McCarthy *et al.* Curr. Pharm. Des. 2000, 6, 1057 para el marcado con ^{14}C .

Los isótopos detectables, útiles para el marcado de compuestos de fórmula (Ia) como los definidos en la presente incluyen, para el uso en PET: ^{11}C , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br y ^{120}I , para el uso en SPECT: ^{123}I y ^{131}I , para las aplicaciones de MRI: ^{19}F y ^{13}C , para la detección de 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 se presentan descripciones no limitantes de los procesos para la preparación de los compuestos marcados de fórmula (Ia):

Los compuestos de fórmula (Ia) e (Ib), portadores de un grupo hidroxi-, amino- o aminoalquilo son precursores útiles para la *O*- y *N*-alquilación, respectivamente, con un agente alquilante marcado, tal como yoduro o triflato de metilo- ^{11}C , como se describe, por ejemplo, en Solbach *et al.* Applied Radiation and Isotopes 2005, 62, 591 y Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740, o yoduro de metilo- ^3H o yoduro de metilo- ^{14}C .

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (Ia), en la que uno de R1 y R2 es hidroxi (el otro es hidrógeno), o los compuestos de fórmula (Ib), en la que uno de R8 y R11 es hidroxi (el otro es hidrógeno) constituyen precursores para el marcado. Cuando un precursor de este tipo se trata con yoduro de metilo- ^{11}C en condiciones básicas como, por ejemplo, en presencia de carbonato de potasio, en un solvente tal como DMSO, tiene lugar la *O*-alquilación selectiva en presencia de *N*-nucleófilos, tales como amino o amino metilo, debido a la reactividad relativamente elevada del átomo de oxígeno tras la desprotonación, y, por lo tanto, esto es lo que ocurre en la formación de compuestos de fórmula (Ia) e (Ib) en los cuales el grupo OH se ha transformado en el grupo $\text{O}^{11}\text{CCH}_3$. Los compuestos de fórmula (Ib) en la que R8 o R11 es un grupo hidroxi protegido (p. ej., con TBDMS), X_8 es

N, y R10 es hidroxilo, son precursores útiles para el marcado mediante *O*-alquilación al usar yoduro de metilo- ^{11}C en presencia de Ag_2CO_3 como base (Shinzo K. *Synth Comm* **2006**, *36*, 1235).

- 5 Los precursores más preferidos para el marcado por introducción selectiva de un grupo metilo- ^{11}C mediante *N*-alquilación, son compuestos en los cuales la reactividad de un grupo funcional nucleofílico que puede estar presente y que puede competir por la alquilación, tal como hidroxilo o una funcionalidad N-H aromática, se ve disminuida o bloqueada por un grupo protector adecuado. En este contexto, la función del grupo
- 10 protector es proteger al grupo funcional nucleofílico de la alquilación y, preferentemente, deberá ser estable en condiciones básicas no acuosas, en las cuales se facilita la *N*-alquilación deseada, pero debe ser fácil de eliminar en otras condiciones una vez cumplida su función. Un experto en la materia estará familiarizado con dichos grupos protectores y con los métodos para su introducción y eliminación. Los ejemplos de grupos protectores
- 15 útiles para proteger grupos hidroxilo aromáticos contra la alquilación competitiva incluyen, pero no se limitan a, metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, alcóximetilo y *t*-butildimetilsililo. Un experto en la materia estará familiarizado con la eliminación de un grupo protector de este tipo después de la alquilación, y esta incluye, en el caso de grupos protectores basados en sililo tales como *t*-butildimetilsililo, por ejemplo, un tratamiento con una fuente de iones
- 20 fluoruro, tal como TBAF, o un tratamiento con agua en condiciones básicas en un solvente adecuado, tal como DMSO en presencia de KOH a t.a. Los ejemplos de grupos protectores útiles para proteger una funcionalidad N-H aromática contra la alquilación competitiva incluyen, pero no se limitan a, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{SO}_2(p\text{-metil})\text{fenilo}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$, *t*-butildimetilsililo y $\text{P}(=\text{S})\text{fenilo}_2$. En el caso en que una
- 25 funcionalidad hidroxilo aromática y una funcionalidad N-H aromática, se protejan simultáneamente contra la alquilación, se prefiere utilizar un grupo protector, tal como *t*-butildimetilsililo o dos grupos protectores diferentes, que permitan la desprotección simultánea de ambas funcionalidades en un paso empleando un agente de desprotección.
- 30 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), portadores de un grupo amino aromático, son precursores útiles para el marcado mediante una diazoación inicial (es decir, la transformación del grupo amino en el resto N_2^+), si procede, seguida de la conversión en el

derivado triazínico correspondiente antes de un tratamiento posterior con reactivos nucleofílicos marcados de acuerdo con las reacciones estándares. Los isótopos detectables que se pueden introducir de esta manera incluyen, pero no se limitan a, ^{18}F , ^{75}Br , ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I como se describe, por ejemplo, en Zhu *et al.* J. Org. Chem. 2002, 67, 943; Maeda *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1985, 22, 487; Berridge *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1985, 22, 687; Suehiro *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1987, 24, 1143; Stroupauer *et al.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1984, 35, 787; Kortylevich *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1994, 34, 1129; Khalaj *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 235 y Rzczotarski *et al.* J. Med. Chem. 1984, 27, 156.

En los compuestos de fórmula (Ib), portadores de un grupo trialquilestaño aromático, la halogenación con reactivos marcados produce el desplazamiento del grupo trialquilestaño como se describe, por ejemplo, en Staelens *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2005, 48, 101; Hocke *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3963; Zhuang *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 237; Füchtner *et al.* Appl. Rad. Isot. 2003, 58, 575 y Kao *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 889. Estos mismos precursores también son útiles para la conversión catalizada por paladio en las cetonas marcadas con ^{11}C correspondientes y los derivados metílicos como se describe, por ejemplo, en Lidström *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 2701 y Tarkiainen *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 1013. A su vez, los compuestos sustituidos con trialquilestaño se preparan preferentemente a partir de los haluros o pseudohaluros correspondientes, como por ejemplo triflatos, por métodos de uso común empleando paladio como catalizador en reacciones con el diestannato correspondiente. Cuando se emplea esta metodología, el grupo trialquilestaño es preferiblemente trimetilestaño o tributilestaño.

Los compuestos de fórmula (Ib), que son portadores de un grupo trialquilestaño aromático, preferentemente $n\text{Bu}_3\text{Sn}$, X6 es carbono, X7 o X8 es nitrógeno (el otro es carbono), y R10 es metilamino, dimetilamino o metoxi, son precursores adecuados para el marcado con ^{123}I o ^{125}I por eliminación de estaño con yodo en condiciones oxidativas en presencia de yoduro marcado de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, en Zhuang *et al.* Nucl. Med. Biol. 2001, 28, 887.

Cuando cualquiera de los sustituyentes heterocíclicos en un precursor es un grupo saliente adecuado para la sustitución nucleofílica aromática, se puede introducir un nucleófilo marcado, tal como un halogenoide o cianuro, mediante un desplazamiento tal que dé lugar a un compuesto marcado de fórmula (Ia) como se describe, por ejemplo, en Zhang *et al.* Appl. Rad. Isot. 2002, 57, 145. El anillo aromático en el cual se lleva a cabo el desplazamiento preferentemente es relativamente deficiente en electrones para una reacción simple, y puede que por lo tanto requiera ser sustituido con un grupo activante atrayente de electrones tal como ciano, carbaldehído o nitro. Las reacciones útiles, estrechamente relacionadas con las sustituciones nucleofílicas aromáticas y con las que estará familiarizado un experto en la materia, incluyen el empleo de cantidades estequiométricas de sales de cobre para la introducción de un átomo de yodo marcado y el uso de un catalizador de paladio para la introducción de un grupo ciano marcado con ^{11}C , como se describe, por ejemplo, en Musacio *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1997, 34, 39 y Andersson *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1998, 41, 567, respectivamente.

Además, se puede introducir un átomo ^{18}F , por ejemplo, utilizando $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{-K}_{222}$ en DMSO sometido a radiación de microondas como se describe en Karramkam, M. *et al.* J. Labelled Compd. Rad. 2003, 46, 979. Si el anillo aromático en el cual se encuentra el grupo saliente es más deficiente en electrones que el benceno, tal como en 2-halopiridinas y pirimidinas, generalmente no se necesita emplear grupos activantes para que se produzca la sustitución electrófila aromática.

Los compuestos de fórmula (Ia), donde Q es Q2, y de fórmula (Ib), donde R3 y R10 son respectivamente cualquiera de los grupos salientes fluoro, cloro, bromo, yodo o un éster sulfonato, y uno o ambos de X2 y X4, y X6 y X8 son nitrógeno, son precursores adecuados para el marcado por sustitución nucleófila aromática. Además, es preferible utilizar un grupo saliente que sea químicamente diferente del grupo introducido por la reacción con el nucleófilo marcado, para facilitar la separación cromatográfica del producto de reacción marcado del precursor no consumido.

Los compuestos de fórmula (Ib), en la que R8 o R11 es un grupo hidroxí protegido (p. ej., TBDMS) (el otro es hidrógeno), y R10 es $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OTos}$ o $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OTos}$, son precursores útiles para el marcado con flúor mediante el empleo del complejo fluoruro

[¹⁸F] de kryptofix 2.2.2 (Schirmacher *et al.* J. Labelled Compd. Rad. 2001, 44, 627) o fluoruro [¹⁸F] de tetrabutylamonio en CH₃CN calentando (Hamacher *et al.* Appl. Radiat. Isotopes 2002, 57, 853), como fuentes de ¹⁸F nucleofílico para la sustitución nucleófila del grupo saliente OTos⁻ formal. Un experto en la materia estará familiarizado con otros
5 grupos salientes adecuados que se pueden emplear y que incluyen, pero no se limitan a, bromo, yodo, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃ y OSO₂fenilo.

Los compuestos de fórmula (1b), en la que R8 es H, R11 es OSi(G3)₃ u OCH₂G4, R10 es N(CH₃)CHO, N(CH₃)COCH₃, N(CH₃)CO₂-*t*-butilo o CONH₂ y R9 es nitro, N(CH₃)₃⁺,
10 bromo, yodo, cloro, son precursores útiles para el marcado con flúor mediante el empleo del complejo fluoruro [¹⁸F] de kryptofix 2.2.2 como fuente de ¹⁸F nucleofílico para la sustitución nucleófila de los grupos salientes formales R9 (F. Dolle, Curr. Pharm. Design 2005, 11, 3221-3235).

15 Otros métodos útiles, con los cuales estará familiarizado un experto en la materia, para la preparación de compuestos marcados de fórmula (1a) por transformaciones del grupo funcional de precursores adecuados incluyen la *N*-acilación de aminas con cloruros de [¹¹C], [¹⁴C] o [³H]acilo, cianación [¹¹C] o [¹⁴C] catalizada por paladio de cloruros, bromuros o yoduros aromáticos, sustitución catalizada por un metal de transición de
20 haluros adecuados para ³H en presencia de [³H]H₂, y carbonilaciones catalizadas por paladio con [¹¹/¹⁴C]CO (Perry *et al.* Organometallics 1994, 13, 3346).

Ejemplos de compuestos

A continuación se presenta un número no limitante de ejemplos de los compuestos de la
25 invención. Todos los compuestos ejemplificados a continuación, o sus correspondientes análogos no marcados, que no son únicamente precursores y que por lo tanto se indican como tales, presentan una CI₅₀ de menos de 20 μM en el ensayo de unión competitiva descrito en la presente.

30 Métodos generales

Todos los solventes utilizados eran de grado analítico y se utilizaron solventes anhidros adquiridos de proveedores comerciales de forma rutinaria en las reacciones. Normalmente, las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

Los espectros de ^1H se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker av400, que operaba a 400 MHz para el protón, equipado con un cabezal SEI $^1\text{H}/\text{D}-^{13}\text{C}$ de inyección de flujo de 3 mm con gradientes Z, utilizando un manipulador de líquido BEST 215 para la inyección de la muestra, o en un espectrómetro de RMN Bruker DPX400, que operaba a 400 MHz para el protón, equipado con una cabezal de 4 núcleos de 5 mm equipado con gradientes Z.

A menos que se indique específicamente en los ejemplos, los espectros de ^1H se registraron a 400 MHz en $\text{DMSO}-d_6$ como solvente. La señal residual del solvente se utilizó como referencia. Se utilizaron las siguientes señales de referencia: la línea media de $\text{DMSO}-d_6$ δ 2.50; la línea media de CD_3OD δ 3.31; CDCl_3 δ 7.26. En aquellos casos en los que los espectros se realizaron en una mezcla de CDCl_3 y CD_3OD , la referencia se estableció en 3.31 ppm. Todos los desplazamientos químicos están en ppm en la escala delta (δ) y la multiplicidad precisa de las señales se indica tal como aparece en los registros (s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete, a: señal ancha) o los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron a 400 MHz para el protón y a 100 MHz para el carbono-13 en un espectrómetro de RMN Varian Mercury Plus 400 equipado con una sonda Varian 400 ATB PFG. Todos los solventes deuterados contenían normalmente del 0.03% al 0.05% v/v de tetrametilsilano, que se utilizó como señal de referencia (establecida a δ 0.00 tanto para el ^1H como para el ^{13}C).

Los espectros de ^3H se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker DRX600, que operaba a 640 MHz para el tritio y a 600 MHz para el protón, equipado con una cabezal $^3\text{H}/^1\text{H}$ SEX de 5 mm con gradientes Z. Los espectros de ^1H desacoplado para el ^3H se registraron en muestras disueltas en CD_3OD . Para utilizar como referencia en los espectros de RMN para el ^3H , se utilizó una frecuencia de referencia fantasma, calculada multiplicando la frecuencia del TMS interno en un espectro de ^1H con la proporción de la frecuencia de Larmor entre ^3H y ^1H (1.06663975), de acuerdo con la descripción de Al-Rawi *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1974, 1635.

Los espectros de masas se registraron en un LCMS de Waters que consistía en un sistema (LC) Alliance 2795 o Acquity, PDA 2996 de Waters y un detector ELS (Sedex 75) y un cuádrupolo único ZMD o espectrómetro de masas ZQ. El espectrómetro de masas fue equipado con una fuente de iones por electronebulización (ES) operada en un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar era de 3 kV y el voltaje focal era de 30 V. Se realizó un barrido de m/z 100-600 en el espectrómetro de masas con un tiempo de barrido de 0.7 s. La temperatura de la columna se fijó en 40 °C (Alliance) o 65 °C (Acquity). Se aplicó un gradiente lineal partiendo del 100% de A (A: NH_4OAc 10 mM en 5% de MeCN) y finalizando en el 100% de B (B: MeCN). Se utilizó una columna X-Terra MS C8, 3.0 x 50; 3.5 μm (Waters) con un flujo de 1.0 mL/min (Alliance) o Acquity UPLCTM BEH C8, 1.7 μm 2.1 x 50 mm con un flujo de 1.2 mL/min.

Los espectros de masas (ESMS) se registraron en un MS de Waters que consistía en un Alliance 2795 (LC) y un detector de micromasas ZQ de Waters a 120 °C. El espectrómetro de masas fue equipado con una fuente de iones por electronebulización (ES) operada en un modo de ión positivo o negativo. Se realizó un barrido de m/z 100-1000 en el espectrómetro de masas con un tiempo de barrido de 0.3 s.

La cromatografía preparativa (HPLC prep.) se realizó en uno de dos equipos HPLC de autopurificación de Waters: (1) equipado con un detector de haz de diodos y una columna XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 μm . (2) que consistía en un espectrómetro de masas ZQ como detector con ionización ESI en modo positivo con un voltaje capilar de 3 kV y un voltaje focal de 30 V, utilizando excitación mixta, señal de UV y de MS, para determinar la recogida de las fracciones. Columna: XBridgeTM Prep C8 5 μm OBDTM 19 x 100 mm. Se utilizaron gradientes de MeCN/(95:5 NH_4OAc 0.1 M:MeCN) con una velocidad de flujo de 20 ó 25 mL/min.

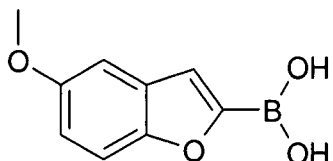
El calentamiento por microondas se realizó en una cavidad de un microondas Creator o Initiator o en un Smith Synthesizer en modo simple que producía irradiación continua a 2450 MHz o el calentamiento por microondas se realizó en un CEM Discover LabMate o en un sistema Biotage Initiator a la temperatura indicada en los tubos para microondas recomendados.

Precursores

Los siguientes ejemplos son útiles como precursores para la preparación de compuestos marcados radioactivamente de fórmula (Ia) y presentan una CI_{50} de más de 20 μM en el ensayo de unión competitiva descrito en la presente.

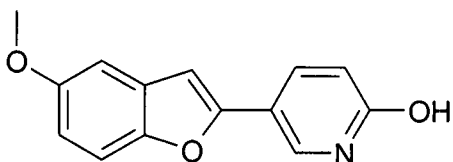
5

Ácido 5-metoxibenzofuranborónico



- 10 Se añadió *n*-butillitio 2.5 M en hexanos (5.6 mL) lentamente a una solución de 5-metoxibenzofurano (13.5 mmol) en THF seco (30 mL) a -78°C. Tras agitar durante 1h a -78°C, se añadió triisopropilborato (27.0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó 20 minutos más a -78°C. Se retiró el baño de hielo seco y se añadió HCl 2N (ac., 40 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. y posteriormente se vertió en agua (50 mL). La solución acuosa
- 15 resultante se extrajo con éter, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío para dar el compuesto del título como un polvo beis (2.40 g). ^1H RMN δ ppm 8.49 (s, 2 H) 7.45 (d, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.18 (d, 1 H) 6.93 (dd, 1 H) 3.78 (s, 3 H).

20 **5-(5-Metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-ol**



- Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuranborónico (230 mg, 1.2 mmol), 5-yodo-2-piridona
- 25 (221 mg, 1.0 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17 mg, 0.024 mmol) y NEt_3 (317 μL , 2.4 mmol) en EtOH (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. La mezcla se agitó a 140°C durante

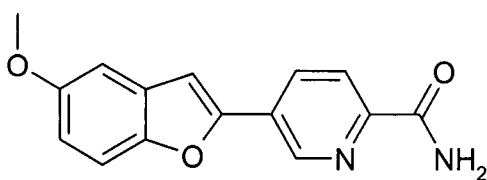
10 min en un reactor microondas. El solvente se eliminó al vacío, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. La sustancia cruda se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg). ¹H RMN δ ppm 11.95 (s a, 1 H) 7.94 (dd, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.00 - 7.20 (m, 2 H) 6.84 (dd, 1 H) 6.48 (d, 1 H) 3.78 (s, 3 H); MS m/z 242 (M+H).

Compuestos

A continuación se presentan varios ejemplos no limitantes de los compuestos de la invención. Todos los compuestos ejemplificados a continuación, o sus correspondientes análogos no marcados, que no son únicamente precursores y que por lo tanto se indican como tales, presentan una CI₅₀ de menos de 20 μM en el ensayo de unión competitiva descrito en la presente.

Ejemplo 1

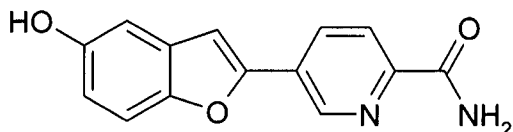
Amida del ácido 5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-carboxílico



Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuranborónico (1.2 mmol), 5-bromopiridin-2-carboxamida (1.0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.024 mmol) y NEt₃ (317 μL) en EtOH (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor microondas, se filtró y el precipitado se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para dar el compuesto del título (75 mg). ¹H RMN δ ppm 9.10 (d, 1 H) 8.34 (dd, 1 H) 8.21 (s a, 1 H) 8.00 (d, 1 H) 7.52 - 7.72 (m, 3 H) 7.25 (d, 1 H) 7.00 (dd, 1 H) 3.82 (s, 3 H); MS m/z 269 (M+H).

Ejemplo 2

Amida del ácido 5-(5-hidroxibenzofuran-2-il)piridin-2-carboxílico

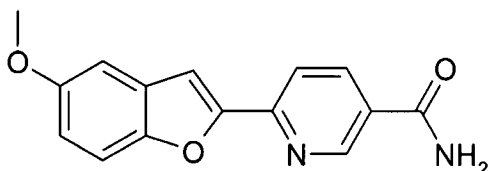


Se mezcló la amida del ácido 5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-carboxílico (0.21
5 mmol) con CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C en atmósfera de argón. Se añadió BBr_3 (1M en CH_2Cl_2)
(1.0 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2h a t.a. La mezcla se hidrolizó con H_2O
seguida de NaHCO_3 (sat. ac.). La mezcla resultante se filtró y el precipitado obtenido se
lavó con H_2O y EtOAc. El sólido se secó a 40°C durante 15h al vacío para dar el
compuesto del título (20 mg). ^1H RMN δ ppm 9.08 (d, 1 H) 8.33 (dd, 1 H) 8.20 (s a, 1 H)
10 7.97 (d, 1 H) 7.61 (s a, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 6.85 (ninguno, 1 H);
MS m/z 255 (M+H).

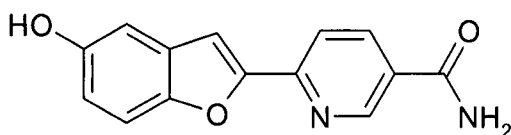
Ejemplo 3

6-(5-Metoxibenzofuran-2-il)nicotinamida

15



Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuranborónico (1.2 mmol), 6-bromonicotinamida (1.0
mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.024 mmol) y NEt_3 (317 μL) en EtOH (10 mL) en un vial para
20 microondas de 20 mL. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor
microondas. La mezcla se filtró, el precipitado obtenido se lavó con agua y EtOAc, y se
secó al vacío para dar el compuesto del título (85 mg). ^1H RMN δ ppm 9.14 (d, 1 H) 8.42
(dd, 1 H) 7.97 - 8.25 (m, 2 H) 7.63 - 7.80 (m, 2 H) 7.58 (d, 1 H) 7.22 (d, 1 H) 6.98 (dd, 1
H) 3.81 (s, 3 H); MS m/z 269 (M+H).

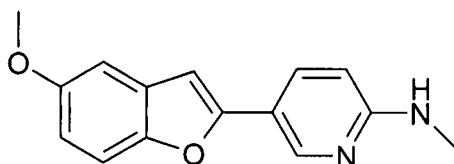
Ejemplo 4**6-(5-Hidroxibenzofuran-2-il)nicotinamida**

5

Se mezcló 6-(5-metoxibenzofuran-2-il)nicotinamida (0.25 mmol) con CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C en atmósfera de argón. Se añadió BBr_3 (1M en CH_2Cl_2) (1.0 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a. La mezcla se hidrolizó con H_2O seguida de NaHCO_3 (sat. ac.). La mezcla resultante se filtró y el precipitado obtenido se lavó con H_2O y EtOAc. El sólido se secó a 40°C durante 15 h al vacío (12 mg). ^1H RMN δ ppm 9.11 (d, 1 H) 8.38 (dd, 1 H) 8.01 - 8.23 (m, 2 H) 7.63 - 7.76 (m, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 6.83 (dd, 1 H); MS m/z 256 (M+H).

10

15

Ejemplo 5**[5-(5-Metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-il]metilamina**

20

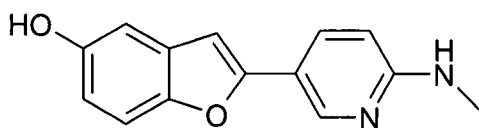
25

Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuranborónico (1.2 mmol), 5-bromopiridin-2-metilamina (1.0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.024 mmol) y NEt_3 (317 μL) en EtOH (10 mL) en un vial para microondas de 20 mL. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor microondas. El solvente se eliminó al vacío, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. La sustancia cruda se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg). ^1H RMN δ ppm 8.53 (d, 1 H) 7.84 (dd, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.08 (d,

1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 6.81 (dd, 1 H) 6.55 (d, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 2.83 (d, 3 H); MS m/z 255 (M+H).

Ejemplo 6

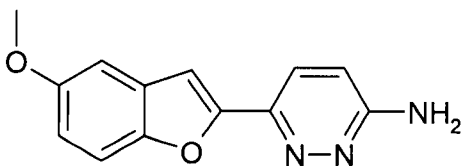
5 2-(6-Metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol



Se mezcló [5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-il]metilamina (0.24 mmol) con CH₂Cl₂ (3
10 mL) a 0°C en atmósfera de argón. Se añadió BBr₃ (1M en CH₂Cl₂) (1.0 mL, 1.0 mmol)
gota a gota y la mezcla se agitó durante 2h a t.a. La mezcla se hidrolizó con H₂O seguida
de una solución de NaHCO₃ (sat. ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los
extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el solvente, el
material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un
15 sólido blanco (21 mg). ¹H RMN δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.50 (d, 1 H) 7.81 (dd, 1 H) 7.32 (d, 1
H) 6.96 (s, 1 H) 6.81 - 6.94 (m, 2 H) 6.66 (dd, 1 H) 6.54 (d, 1 H) 2.82 (d, 3 H); MS m/z
241 (M+H).

Ejemplo 7

20 6-(5-Metoxibenzofuran-2-il)piridazin-3-ilamina



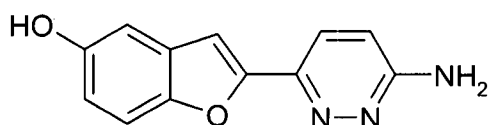
Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuranborónico (1.2 mmol), 6-bromo-3-piridazinamina
25 (1.0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.024 mmol) y NEt₃ (317 μL) en EtOH (10 mL) en un vial para
microondas de 20 mL. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor
microondas. El solvente se eliminó al vacío, se añadió agua y la solución se extrajo con

EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se eliminó al vacío. La sustancia cruda se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (51 mg). ^1H RMN δ ppm 7.77 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.19 (d, 1 H) 6.79 - 6.98 (m, 2 H) 6.72 (s, 2 H) 3.80 (s, 3 H); MS m/z 242 (M+H).

5

Ejemplo 8

2-(6-Aminopiridazin-3-il)benzofuran-5-ol



10

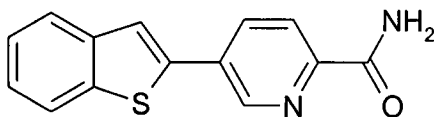
Se mezcló 6-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridazin-2-ilamina (0.14 mmol) con CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C en atmósfera de argón. Se añadió BBr_3 (1M en CH_2Cl_2) (1.0 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2h a t.a. La mezcla se hidrolizó con H_2O seguida de NaHCO_3 (sat. ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar el solvente, el material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 mg). ^1H RMN δ ppm 9.21 (s, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.76 (dd, 1 H) 6.69 (s, 2 H); MS m/z 228 (M+H).

15

20

Ejemplo 9

5-(1-Benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida



25

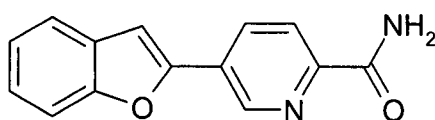
Se mezclaron ácido 2-benzotienilborónico (1.8 mmol), 5-bromopiridin-2-carboxamida (1.2 mmol), K_2CO_3 2M (2.4 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.12 mmol) y se agitaron a 80°C en DMF

durante 3h. La mezcla de reacción se filtró y se añadió EtOAc y H₂O al filtrado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄. El solvente se evaporó al vacío para dar un sólido marrón. El crudo se sometió a HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido marrón
5 claro (11 mg). ¹H RMN δ ppm 9.07 (d, 1 H) 8.34 (dd, 1 H) 8.24 - 8.02 (m, 5 H) 7.73 (s a, 1 H) 7.54 - 7.37 (m, 2 H); MS m/z 255 (M+H).

Ejemplo 10

5-(1-Benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida

10

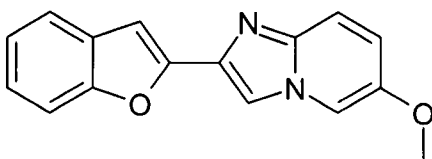


Se mezclaron ácido 2-benzofuranborónico (3.1 mmol), 5-bromopiridin-2-carboxamida (3.7 mmol), K₂CO₃ 2M (ac., 6 mL) y Pd(dppf)Cl₂ (0.31 mmol) y se agitaron a 80°C en DMF
15 durante 2h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con H₂O y EtOAc. Se añadió DMSO a los restos sólidos y se filtró. El filtrado se recogió y purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.5 mg). ¹H RMN δ ppm 9.18 (d, 1 H) 8.46 (dd, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 2 H) 7.68 - 7.78 (m, 4 H) 7.43 - 7.30 (m, 2 H); MS m/z 239 (M+H).

20

Ejemplo 11

2-(1-Benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina



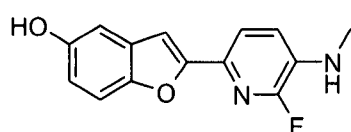
25

Se agitaron ácido benzofuranborónico (0.289 mmol), 2-bromo-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina (0.263 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.013 mmol) y K₂CO₃ (ac.) en DMF a 80°C en

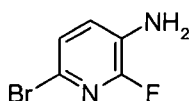
atmósfera de argón durante 1h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a. y se añadió solución acuosa saturada de cloruro sódico. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se filtró. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0.5 mg). ¹H RMN δ ppm 7.95 (s, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 7.65 - 7.60 (m, 1 H) 7.58 - 7.51 (m, 2 H) 7.33 - 7.20 (m, 3 H) 7.03 (dd, 1 H) 3.86 (s, 3 H); MS m/z 265 (M+H).

Ejemplo 12

2-(6-Fluoro-5-metilaminopiridin-2-il)benzofuran-5-ol

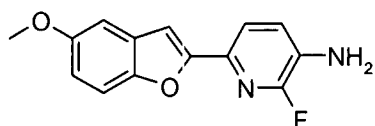


a) 6-Bromo-2-fluoropiridin-3-ilamina



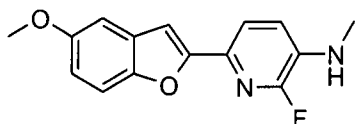
A una solución agitada de 2-fluoropiridin-3-ilamina (3.0 g, 26.79 mmol) en ácido acético (24 mL) se le añadió acetato sódico (2.17 g, 26.46 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5°C y se añadió gota a gota una solución de bromo (1.37 mL, 26.74 mmol) en ácido acético (8 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso al 10 % para ajustar el pH ~5 y el producto se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna utilizando 20% de acetato de etilo en hexano para dar 6-bromo-2-fluoropiridin-3-ilamina (3.9 g) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=10.1, 7.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H). ESMS: m/z 191.32, 193.34 [M+1]⁺

b) 2-Fluoro-6-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-3-ilamina



Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuranborónico (345 mg, 1.80 mmol), 6-bromo-2-fluoropiridin-3-ilamina (286.5 mg, 1.50 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25.2 mg, 0.036 mmol) y NEt_3 (475.5 μL , 3.41 mmol) en EtOH (10 mL) en un vial para microondas. La mezcla de
5 reacción se agitó a 140°C durante 10 minutos en un reactor microondas. Los volátiles se eliminaron posteriormente a presión reducida y se añadió agua (20 mL). El producto se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía flash en columna utilizando 25 % de acetato de etilo en hexano dio 2-fluoro-6-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-3-ilamina (268 mg) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). ESMS: m/z 259.47 $[\text{M}+1]^+$
10

c) [2-Fluoro-6-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-3-il]metilamina

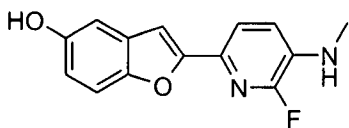


A una solución agitada de 2-fluoro-6-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-3-ilamina (97 mg, 0.376 mmol) en una mezcla de MeOH (2 mL) y dicloroetano (1 mL) se le añadieron formaldehído (solución al 37% en agua, 0.167 mL, 2.23 mmol) y ácido acético (50 μL , 0.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente,
15 posteriormente se añadió NaCNBH_3 (94 mg, 1.50 mmol) de una vez y se continuó agitando durante 45 minutos. La reacción se detuvo posteriormente mediante la adición de agua (2 mL). Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El producto se purificó por cromatografía flash en columna utilizando 20 % de acetato de etilo en hexano para dar [2-fluoro-6-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-3-il]metilamina (35.7 mg) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 6.99 (dd,
20
25

J=10.15, 8.20 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.78, 2.54 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (d, J=5.07 Hz, 3H)

d) 2-(6-Fluoro-5-metilaminopiridin-2-il)benzofuran-5-ol

5

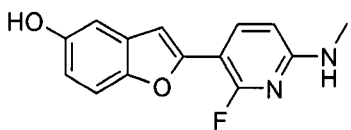


A una solución agitada de [2-fluoro-6-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-3-il]metilamina (31 mg, 0.114 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió BBr₃ (solución 1M en CH₂Cl₂, 0.568 mL, 0.568 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se dejó enfriar hasta 0°C, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (5 mL) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del producto crudo por cromatografía flash utilizando 30 % de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título 2-(6-fluoro-5-metilaminopiridin-2-il)benzofuran-5-ol (22 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 7.62 (d, J=7.90 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.78 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=10.54, 8.20 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, J=2.34 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.78, 2.34 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H). ESMS: m/z 259.47 [M+1]⁺

20

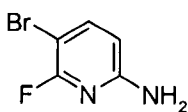
Ejemplo 13

2-(2-Fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol



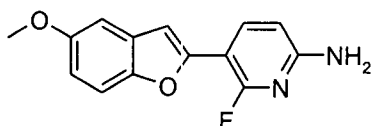
a) 5-Bromo-6-fluoropiridin-2-ilamina

25



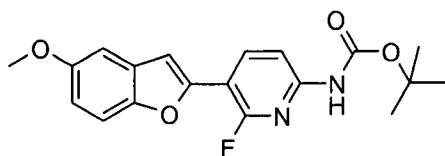
A una solución agitada de 6-fluoropiridin-2-ilamina (1.0 g, 8.93 mmol) en acetonitrilo (50 mL), protegida de la luz y en atmósfera de nitrógeno, se le añadió *N*-bromosuccinimida (0.79 g, 4.46 mmol). Después de 1 hora, se añadió una porción adicional de *N*-bromosuccinimida (0.79 g, 4.46 mmol) y se continuó agitando durante 3 horas. Se
5 eliminaron los volátiles a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía flash en columna utilizando un gradiente del 25 % al 30 % de acetato de etilo en hexano para dar 5-bromo-6-fluoropiridin-2-ilamina (1.45 g) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 7.60 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H) 6.15 - 6.36 (m, 1 H) 4.58 (s a, 2 H)
10 ESMS: *m/z* 193.34 [*M*+1]⁺ para el isótopo ⁸¹Br

b) 6-Fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-ilamina



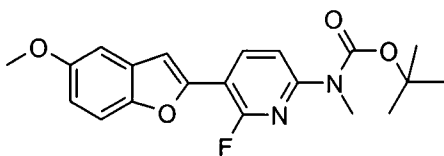
15 Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuranborónico (230 mg, 1.20 mmol), 5-bromo-6-fluoropiridin-2-ilamina (191 mg, 1.00 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16.8 mg, 0.024 mmol) y NEt₃ (317 μL, 2.27 mmol) en EtOH (10 mL) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 15 minutos en un reactor microondas. Posteriormente, los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se suspendió en agua y el producto se
20 extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía flash en columna utilizando 25 % de acetato de etilo en hexano dio 6-fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-ilamina (130 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 8.05 - 8.21 (m, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.03 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 6.97 (d, *J*=3.12 Hz, 1 H) 6.86 (dd, *J*=8.78, 2.54 Hz, 1 H) 6.45 (d, *J*=6.63 Hz, 1 H) 4.66 (s a, 2 H) 3.86 (s, 3 H)
25

c) Éster tert-butílico del ácido [6-fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-il]carbámico



A una solución agitada de 6-fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-ilamina (220 mg, 0.853 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se le añadió NaHMDS (1.02 mL, 1.02 mmol, solución 1M en THF) y se agitó durante 15 minutos. A esto le siguió la adición de dicarbonato di-*tert*-butilico (262 mg, 1.2 mmol) en THF (5 mL) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna utilizando 10 % de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (81 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 8.31 - 8.38 (m, 1 H) 7.93 (dd, *J*=8.60, 1.56 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.99 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.10 (d, *J*=3.52 Hz, 1 H) 7.06 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H) 6.92 (dd, *J*=8.99, 2.74 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 1.55 (s, 9 H)

d) Éster *tert*-butilico del ácido [6-fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-il]metilcarbámico



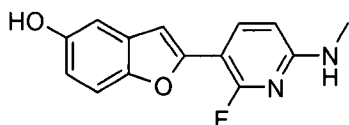
A una solución agitada de éster *tert*-butilico de ácido [6-fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-il]carbámico (78 mg, 0.218 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se le añadió NaH (11 mg, 0.26 mmol, dispersión al 57% en aceite) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió yoduro de metilo (15 µL, 0.24 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron porciones adicionales de NaH (11 mg, 0.26 mmol, dispersión al 57% en aceite) y yoduro de metilo (15 µL, 0.24 mmol), y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con agua (5 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. La purificación del producto crudo por cromatografía flash en columna utilizando 10 % de

acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título (66 mg) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 8.25 - 8.33 (m, 1 H) 7.87 (m 1 H) 7.41 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.06 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=8.98 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 1.56 (s, 9 H)

5

e) 2-(2-Fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol



A una solución agitada de éster *tert*-butilico de ácido [6-fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-il]metilcarbámico (66 mg, 0.184 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió BBr₃ (solución 1M en CH₂Cl₂, 0.92 mL, 0.92 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se enfrió posteriormente hasta 0°C. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo posteriormente con 5 % de metanol en diclorometano con 5% de metanol en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron por separado con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron, y se sometieron a cromatografía flash utilizando 30 % de acetato de etilo en hexano para dar 2-(2-fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol (19.9 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 8.02 (m, 1H), 7.27 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=2.34 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*=8.59, 2.34 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J*=8.59, 1.95 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H). ESMS: *m/z* 259.47 [M+1]⁺

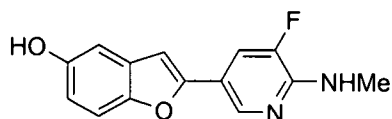
15

20

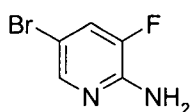
Ejemplo 14

2-(5-Fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol

25

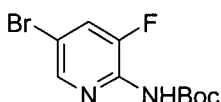


a) 5-Bromo-3-fluoropiridin-2-ilamina



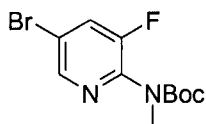
A una solución de 3-fluoropiridin-2-ilamina (1.0 g, 8.92 mmol) en 300 mL de acetonitrilo, se le añadió NBS (794 mg, 4.46 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos (protegida de la luz) a 0°C y posteriormente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una porción adicional de NBS (794 mg, 4.46 mmol) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ (solución acuosa saturada, 40 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 50 mL), se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El sólido crudo amarillento obtenido se purificó por Biotage utilizando 3-20% de EtOAc en hexano para dar 5-bromo-3-fluoropiridin-2-ilamina (1.2 g). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.93 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=9.76, 1.95 Hz, 1 H) 4.63 (s a, 2 H)

b) Éster *tert*-butílico de ácido (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)carbámico



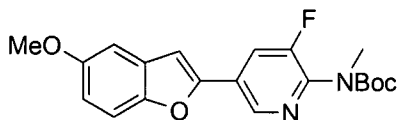
Se añadió NaHMDS (1M en THF, 6.2 mL) a 0°C a una solución de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-ilamina (1.2 g, 6.28 mmol) en THF (100 mL). La solución se agitó vigorosamente durante 15 minutos (se volvió verde). Se añadió Boc₂O (1.3 g, 5.95 mmol) disuelto en THF (5 mL) a la mezcla de reacción lentamente durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se calentó posteriormente hasta temperatura ambiente, se agitó durante 5 horas y se desactivó con NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 40 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Biotage utilizando 3-10% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (600 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.29 (s a, 1 H) 7.58 (dd, *J*=9.37, 1.95 Hz, 1 H) 6.89 (s a, 1 H) 1.53 (s, 9 H)

c) *Éster tert-butilico de ácido (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metilcarbámico*



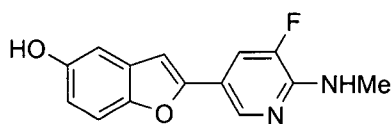
A una solución de éster tert-butilico de ácido (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)carbámico (600
5 mg, 2.06 mmol) en DMF seco (20 mL), se añadió NaH (130 mg, 3.08 mmol) a 0°C. La
solución se agitó vigorosamente durante 10 minutos a 0°C y se añadió MeI (180 µL, 2.88
mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (solución
acuosa saturada) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos
combinados se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El
10 residuo se purificó por Biotage utilizando 3-15 % de EtOAc en hexano para dar el
compuesto del título (470 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz,
CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.23 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.52 (dd, *J*=8.59, 1.95 Hz, 1 H) 3.22
(s, 3 H) 1.37 (s, 9 H)

15 d) *Éster tert-butilico de ácido [3-fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-il]metilcarbámico*



A una solución desgasificada de éster tert-butilico de ácido (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metilcarbámico (310 mg, 1.01 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂
20 (142 mg, 0.20 mmol), ácido benzofuranborónico (291 mg, 1.52 mmol) y Et₃N (283 µL,
2.03 mmol). La reacción se agitó en un reactor microondas durante 30 minutos a 100°C.
Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía
flash en columna utilizando 10% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título
(130 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.68 (s
25 a, 1 H) 7.80 (d, *J*=11.71 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.98 Hz, 1 H) 7.04 (s, 2 H) 6.93 (dd, *J*=8.98,
2.34 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H). ESMS: *m/z* 359.41 (M+1)

e) *2-(5-Fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol*



A una solución de éster *tert*-butilico de ácido [3-fluoro-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)piridin-2-il]metilcarbámico (130 mg, 0.35 mmol) en CH₂Cl₂ seco (400 mL) se le añadió BBr₃ (2.1 mL, 2.10 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura

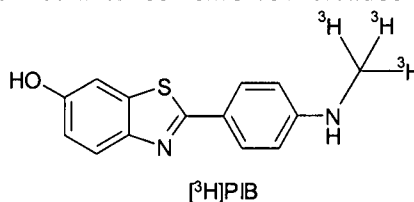
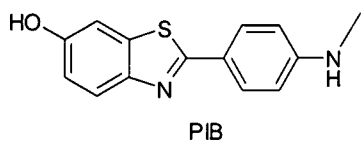
ambiente y luego se agitó durante 14 horas. La reacción se desactivó posteriormente mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por TLC preparativa utilizando 30% de EtOAc en CH₂Cl₂ para dar

2-(5-fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol (37 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 7.68 (dd, *J*=12.10, 1.95 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 6.86 - 6.94 (m, 2 H) 6.72 (dd, *J*=8.78, 2.54 Hz, 1 H) 2.99 (s, 3 H). ESMS: *m/z* 259.41 (M+1).

Ejemplos biológicos

Los siguientes compuestos se utilizaron como compuestos comparativos y se hace referencia a estos en el siguiente texto mediante los nombres indicados correspondientes.



Los compuestos de la presente invención se estudiaron en uno o varios de los siguientes ensayos/experimentos/estudios:

Ensayo de unión competitiva

La unión competitiva se realizó en placas de 384 pocillos con filtro FB utilizando Aβ sintético 1-40 en [³H]PIB 2.7 nM (u otro radioligando marcado con ³H cuando así se indique) en tampón fosfato a pH 7.5, mediante la adición de varias concentraciones de compuestos no radioactivos originalmente disueltos en DMSO. La mezcla de unión se incubó durante 30 min a temperatura ambiente, seguido de filtración al vacío y de dos

lavados posteriores con 1 % Triton-X100. Posteriormente se añadió fluido de centelleo al A β 1-40 recogido en la placa del filtro y la actividad del radioligando remanente unido ([^{3} H]PIB u otro radioligando marcado con ^{3} H) se midió utilizando la Microbeta 1450 de PerkinElmer.

5

Experimentos de disociación

Se realizaron experimentos de disociación en placas profundas de polipropileno de 96 pocillos. Se incubaron microfibras de A β 1-40 sintético humano 2 μ M en tampón fosfato a pH 7.5 o únicamente tampón como control con un radioligando marcado con ^{3} H 9 nM de la presente invención durante 4 h a temperatura ambiente. La disociación se inició en 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 μ M), en 4 % de DMSO en tampón fosfato a pH 7.5. La radioactividad permanente unida a las microfibras de A β 1-40 al final de la incubación se detectó en filtros FB después de la filtración en un aparato Brandel usando un tampón de lavado que contenía 0.1 % de Triton-X100.

15

Estudios de entrada al cerebro in vivo en ratas

La exposición cerebral después de la administración i.v. se determinó en cerebros de ratas utilizando dosificación en casete. Se suministraron dosis de cuatro compuestos diferentes, seguidas por la toma de muestras del plasma y del cerebro 2 y 30 minutos después de la dosificación. Se calcularon las proporciones de las concentraciones en el cerebro pasados 2 y 30 min, y el porcentaje del total de la dosis inyectada después de 2 mins encontrado en el cerebro. Las concentraciones de los compuestos se determinaron por análisis de muestras proteicas precipitadas en el plasma por cromatografía líquida de fase inversa acoplada a un espectrómetro de masas en tándem con un electronebulizador.

25

Unión a placas de amiloide en cerebros humanos de pacientes con la EA y cerebros de ratones transgénicos post mórtem

Se recogieron secciones de cerebro colocadas en placas (10 μ m) de ratones transgénicos APP/PS1 al nivel del tabique lateral (bregma + 0.98 mm; véase Paxinos and Franklin,

30

2001). Se obtuvieron secciones corticales humanas (7 μm) de dos pacientes con EA y de 1 sujeto de control de un banco de tejidos holandés.

Las secciones se preincubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en Tris HCl 50 mM (pH 7.4) en presencia o ausencia de PIB 1 μM . Las secciones se transfirieron a un tampón que contenía un compuesto marcado con tritio (1 nM) con o sin PIB (1 μM) y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La incubación se terminó con 3 aclarados consecutivos de 10 minutos en tampón (1°C) seguidos por un aclarado rápido en agua destilada (1°C). Las secciones se secaron al aire frente a un ventilador. Las secciones secas y los estándares de tritio plásticos (microescalas- ^3H Amersham) fueron yuxtapuestos a placas de Phosphoimager (Fuji) en un casete y se expusieron durante la noche. A la mañana siguiente, las placas de imagen se procesaron con un Phosphoimager de Fuji (BAS 2500) usando un software BAS Reader. La imagen resultante se convirtió al formato TIF usando un software Aida, optimizado con Adobe Photoshop (v 8.0) y cuantificado usando Image-J (NIH). Los datos se analizaron estadísticamente usando Excel.

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

Se inmovilizaron ratones despiertos que no se habían sometido a tratamiento previo y se inyectaron a través de la vena de la cola con un compuesto marcado con tritio de la presente invención, o un compuesto de referencia marcado con tritio a través de la vena de la cola. En un tipo de experimento, los animales se anestesiaron rápidamente con isofluorano y fueron decapitados veinte minutos después de la administración del compuesto (1 mCi). En otro tipo de experimento, se suministró 1 mCi de un compuesto a los ratones, y se anestesiaron y decapitaron en los puntos temporales de 20, 40 ó 80 minutos tras la administración. Se extirparon los cerebros y se congelaron con hielo seco pulverizado. Los cerebros se seccionaron (10 μm) en el plano coronal al nivel del estriato con un criostato, se colocaron fundidos sobre las placas de vidrio del microscopio superheladas y se secaron con aire.

Posteriormente se emplearon métodos diseñados para optimizar la obtención de imágenes del ligando unido después de la administración *in vivo*. Para reducir selectivamente los niveles de radioactividad no debida a la unión, la mitad de las secciones se aclararon (3 X 10 minutos) en tampón Tris (50 mM, pH 7.4) frío (1°C) seguido por un aclarado rápido en 5 agua desionizada fría (1°C). Posteriormente, las secciones se secaron al aire frente a un ventilador. Las secciones aclaradas así como las no enjuagadas y los estándares de tritio se expusieron a las placas de phosphoimage (Fuji). Las placas de phosphoimage se procesaron con un phosphoimager Fujifilm BAS-2500 usando el software BAS Reader.

10 Ejemplo biológico 1

Caracterización de la unión específica de nuevos derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo a microfibras de amiloide Aβ *in vitro*

La unión específica se determinó de acuerdo con el ensayo de unión competitiva descrito 15 en la presente. Las CI₅₀ determinadas en los ensayos de unión competitiva (utilizando [³H]PIB como radioligando) de compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. CI₅₀ obtenidas de compuestos ejemplificados de la presente invención cuando se 20 estudiaron en el ensayo de unión competitiva.

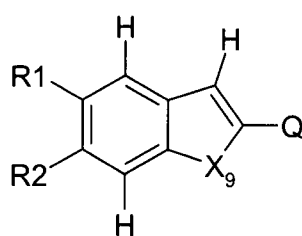
NOMBRE	CI ₅₀ (nM)
2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol	46
5-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida	61

6-(5-Hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida	43
5-(5-Hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida	600
5-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	66
6-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina	912
2-(1-Benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina	361
5-(1-Benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida	30
5-(1-Benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida	19
6-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida	33

2-(6-Aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol	2705
2-(6-Fluoro-6-metilaminopiridin-2-il)benzofuran-5-ol	44
2-(2-Fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol	18
2-(5-Fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol	32

Reivindicaciones

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia)

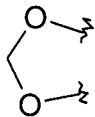


(Ia)

donde

- R1 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenoc C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenoc C₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenoc NH₂, C₁₋₃ alquilenoc NHC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenoc N(C₁₋₃ alquilo)₂, C₁₋₃ alquilenoc NHC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenoc N(C₁₋₃ fluoroalquilo)₂, C₁₋₃ alquilenoc N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxí, metoxí, C₁₋₅ fluoroalcoxi, C₁₋₅ alquiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquilo, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₄₋₆ alquilenoc), (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenoc), ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y SO₂NH₂;
- R2 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenoc C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenoc C₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenoc NH₂, C₁₋₃ alquilenoc NHC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilenoc N(C₁₋₃ alquilo)₂, C₁₋₃ alquilenoc NHC₁₋₃ fluoroalquilo, C₁₋₃ alquilenoc N(C₁₋₃ fluoroalquilo)₂, C₁₋₃ alquilenoc N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxí, metoxí, C₁₋₅ fluoroalcoxi, C₁₋₅ alquiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ alquilo, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo,

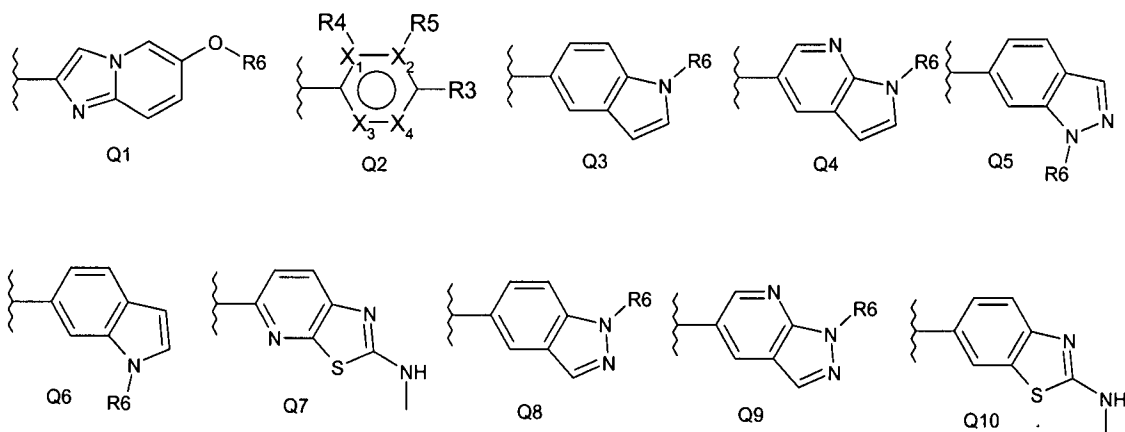
(CO)N(C₁₋₃ alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)N(C₄₋₆ alquilenos),
 (CO)N(C₄₋₆ fluoroalquilenos), ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y SO₂NH₂; o
 R1 y R2 juntos forman un anillo;



5

X₉ se selecciona entre O y S.

Q es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno seleccionado entre Q1-Q10;



10

donde

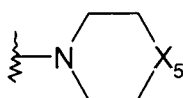
Q2 es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, donde
 X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente entre N o C; y donde uno o dos de X₁,
 X₂, X₃ y X₄ son N y el resto son C, y donde el átomo X₁ es C, estando dicho C sustituido
 con R₄; y donde el átomo X₂ es C, estando dicho C sustituido con R₅;

15

R3 se selecciona entre metoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃
 fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo,
 NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)G₂, (CO)NH₂, (CO)C₁₋₃ alcoxi, metiltio, C₁₋₆
 fluoroalquiltio, SO₂NH₂, N(C₄₋₆ alquilenos) y G1;

20

74



G1

X_5 se selecciona entre O, NH, NC_{1-3} alquilo y $N(CO)Ot$ -butilo;

- 5 G2 es fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre fluoro, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} fluoroalcoxi y yodo;

R4 se selecciona entre H, fluoro, bromo y yodo;

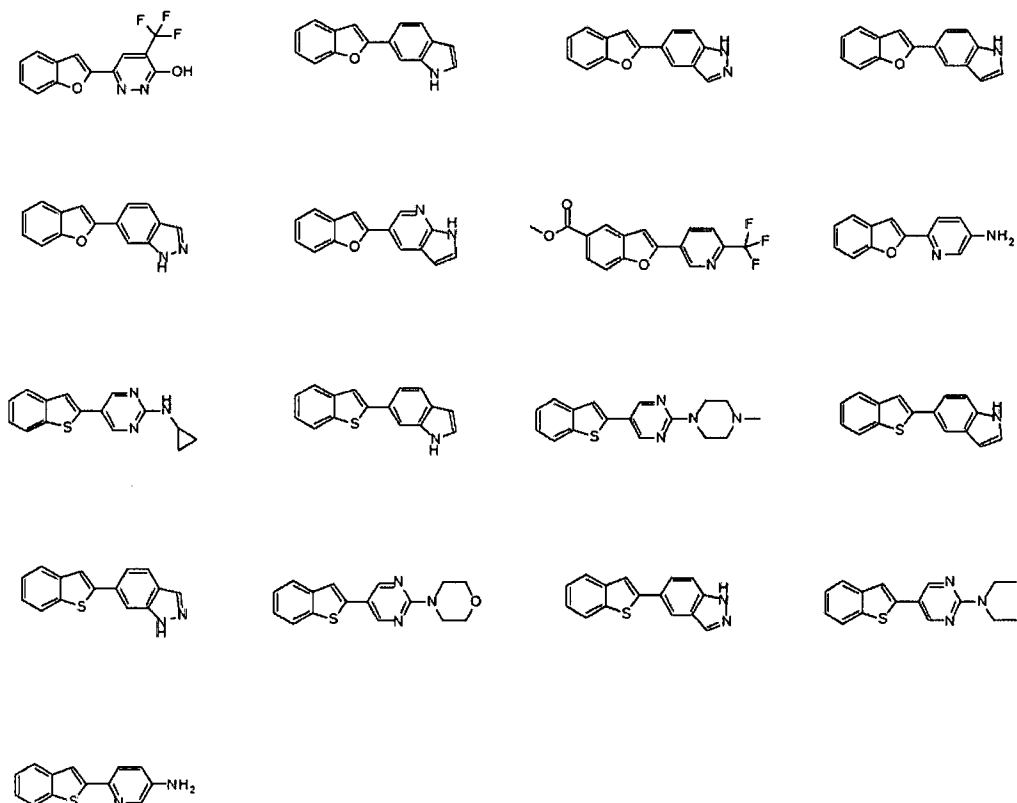
- 10 R5 se selecciona entre H, fluoro, bromo y yodo;

R6 se selecciona entre H, metilo y $(CH_2)_{0-4}CH_2F$;

uno o más de los átomos constituyentes es opcionalmente un isótopo detectable;

- 15 como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal de este farmacéuticamente aceptable;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona entre H, halo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, hidroxilo, metoxi, C₁₋₅ fluoroalcoxi, metiltio, C₁₋₅ fluoroalquiltio, amino, NHmetilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(CH₃)CH₃, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alcoxi, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO₂C₁₋₃ alquilo, NHSO₂C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C₁₋₃ alcoxi, (CO)C₁₋₃ fluoroalcoxi, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ fluoroalquilo, ciano, SO₂NHC₁₋₃ fluoroalquilo, nitro y SO₂NH₂; o
- 10 R1 y R2 juntos forman un anillo;



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona entre H, fluoro, yodo, metilo, C₁₋₅ fluoroalquilo, hidroxilo, metoxi, ciano, C₁₋₅ fluoroalcoxi, metiltio,

amino, NHmetilo, NHC_{1-3} fluoroalquilo, NH(CO)C_{1-3} alquilo, NH(CO)C_{1-3} fluoroalquilo, NH(CO)C_{1-3} fluoroalcoxi, $(\text{CO)C}_{1-3}$ alcoxi y $(\text{CO)NH}_2$.

5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona entre H, hidroxí y metoxi.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R2 se selecciona entre H, fluoro, yodo, C_{1-5} fluoroalquilo, hidroxí, metoxi, $(\text{CO)NH}_2$, ciano y metiltio.

10

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R2 se selecciona entre H, fluoro, hidroxí y metoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R2 es H.

15

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde Q es Q1.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde Q es Q2.

20

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde Q se selecciona entre Q3-Q10.

25

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Q2 es un anillo de piridina, donde X_3 y X_4 se seleccionan independientemente entre N o C, y donde uno de X_3 y X_4 es N, y los X_1 , X_2 , X_3 y X_4 restantes son C.

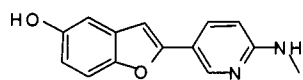
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Q2 es un anillo de pirimidina, donde X_2 y X_4 son N, y donde X_1 y X_3 son C.

30

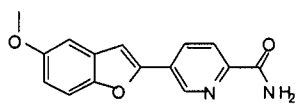
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Q2 es un anillo de pirimidina, donde X_1 y X_3 son N, y donde X_2 y X_4 son C.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Q2 es un anillo de piridazina, donde X₃ y X₄ son N, y donde X₁ y X₂ son C.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Q2 es un anillo de pirazina, donde X₁ y X₄ son N, y donde X₂ y X₃ son C; o donde X₁ y X₄ son C, y donde X₂ y X₃ son N.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 9 y 11 a 15, donde R3 se selecciona entre metoxi, C₁₋₄ fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃ alquilo, NHC₁₋₃ fluoroalquilo, N(C₁₋₃ alquilo)₂, N(C₁₋₃ alquilo)C₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C₁₋₃ alquilo, NH(CO)C₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)NH₂, (CO)C₁₋₃ alcoxi, metiltio, C₁₋₆ fluoroalquiltio, SO₂NH₂ y G1; donde X₅ se selecciona entre O, NH y Nmetilo.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde R3 se selecciona entre amino, NHmetilo y (CO)NH₂.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde R4 se selecciona entre H y fluoro.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde R4 es fluoro.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 9 y 11 a 19, donde R5 se selecciona entre H y fluoro.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, donde R5 es fluoro.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde R6 se selecciona entre H y metilo.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde R6 es H.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde R6 es metilo.

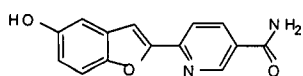
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es:



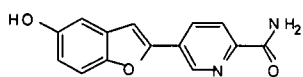
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



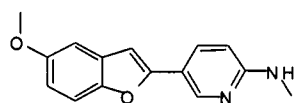
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



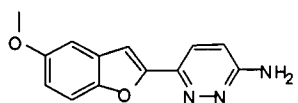
6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



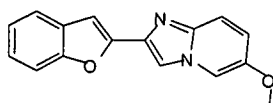
5-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



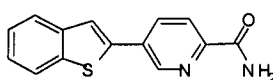
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



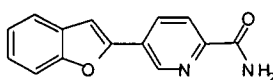
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



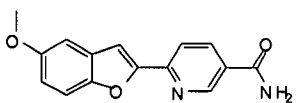
2-(1-benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina



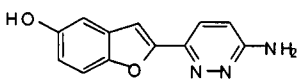
5-(1-benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida



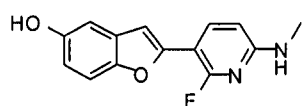
5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



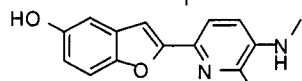
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



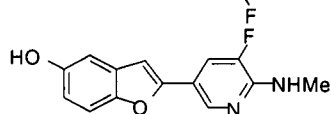
2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol



2-(2-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol

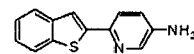
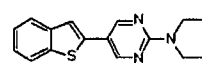
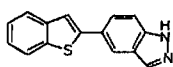
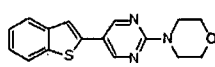
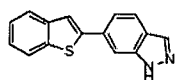
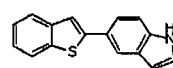
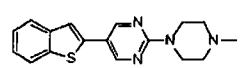
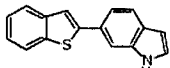
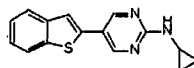
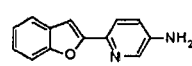
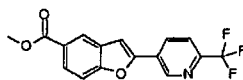
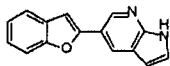
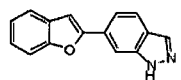
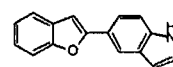
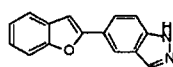
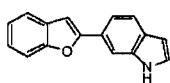
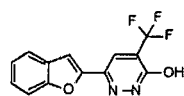


2-(6-fluoro-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol



2-(5-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol

26. Un compuesto donde de uno a seis de los átomos componentes es el isótopo detectable ^3H o donde de uno a tres de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{13}C o donde uno de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I y ^{14}C , estando dicho compuesto seleccionado entre:



27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde uno de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{11}C .

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde uno de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{18}F .

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde uno o
5 más de los átomos de la molécula representan un isótopo detectable.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde de uno a seis de los átomos componentes es el isótopo detectable ^3H o donde de uno a tres de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{19}F y ^{13}C o donde uno de
10 los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I y ^{14}C .

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde de uno a seis de los átomos componentes es el isótopo detectable ^3H o donde de uno a tres de los
15 átomos componentes es el isótopo detectable ^{19}F o donde uno de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{18}F , ^{11}C y ^{123}I .

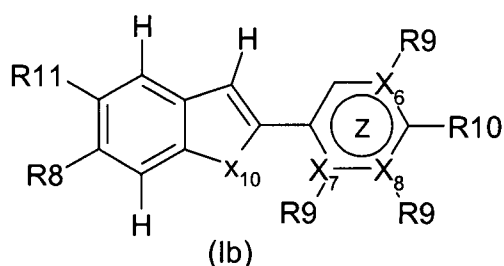
32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde de uno a seis de los átomos componentes es el isótopo detectable ^3H o donde de uno a tres de los
20 átomos componentes es el isótopo detectable ^{19}F o donde uno de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado entre ^{18}F y ^{11}C .

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde uno de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{11}C .

25 34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde uno de los átomos componentes es el isótopo detectable ^{18}F .

35. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib)

30



donde

- 5 Z es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, donde X_6 , X_7 y X_8 se seleccionan independientemente entre N o C, y donde uno o dos de X_6 , X_7 y X_8 son N y el resto son C, y donde X_6 es C, dicho C está opcionalmente sustituido con R9, y donde X_7 es C, dicho C está opcionalmente sustituido con R9, y donde X_8 es C, dicho C está opcionalmente sustituido con R9;

10

X_{10} se selecciona entre O y S;

R8 se selecciona entre $\text{OSi}(\text{G}3)_3$, $\text{OCH}_2\text{G}4$, OG5, H, bromo, fluoro, hidroxilo, metoxi, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{alquilo})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, $\text{IG}6^+$, N_2^+ y nitro;

15

R9 se selecciona entre H, bromo, cloro, yodo, fluoro, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{alquilo})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, $\text{IG}6^+$, N_2^+ y nitro;

20

R10 se selecciona entre amino, metilamino, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G}7$, dimetilamino, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ -*t*-butilo, metoxi, hidroxilo, $(\text{CO})\text{NH}_2$ y $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G}7$;

R11 se selecciona entre $\text{OSi}(\text{G}3)_3$, $\text{OCH}_2\text{G}4$, OG5, H, bromo, fluoro, hidroxilo, metoxi, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{alquilo})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, $\text{IG}6^+$, N_2^+ y nitro;

25

G3 se selecciona entre C_{1-4} alquilo y fenilo;

G4 se selecciona entre 2-(trimetilsilil)etoxi, C_{1-3} alcoxi, 2-(C_{1-3} alcoxi)etoxi, C_{1-3} alquiltio, ciclopropilo, vinilo, fenilo, *p*-metoxifenilo, *o*-nitrofenilo y 9-antrilo;

G5 se selecciona entre tetrahidropiraniilo, 1-etoxietilo, fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclohexilo, *t*-butilo, *t*-butoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilcarbonilo y trifenilmetilo;

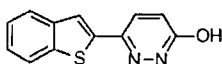
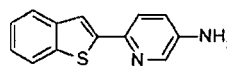
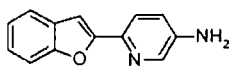
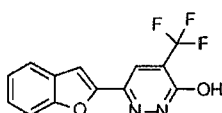
IG6⁺ es un constituyente de una sal de yodonio, en el cual el átomo de yodo es hipervalente y posee una carga positiva formal, y en el cual G6 es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre metilo y bromo;

G7 se selecciona entre bromo, yodo, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃ y OSO₂fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con metilo o bromo;

con respecto a la fórmula (Ib), uno o varios de los sustituyentes seleccionados entre R8, R9, R10 y R11 son uno de los grupos funcionales seleccionados entre bromo, fluoro, hidroxi, Sn(C₁₋₄ alquilo)₃, N(CH₃)₃⁺, IG6⁺, N₂⁺, nitro, amino, metilamino, NH(CH₂)₂₋₄G7, N(CH₃)CHO, N(CH₃)COCH₃, N(CH₃)CO₂-*t*-butilo, (CO)NH₂, O(CH₂)₂₋₄G7, OSi(G3)₃ y OCH₂G4;

como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal de este;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, donde R8 es H; R9 es H, F, NO₂; R10 se selecciona entre amino, metilamino, dimetilamino, NH(CH₂)₂₋₄G7, N(CH₃)CHO, N(CH₃)COCH₃, N(CH₃)CO₂-*t*-butilo, (CO)NH₂ y O(CH₂)₂₋₄G7; R11 se selecciona entre OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, H, fluoro, hidroxi, metoxi, OCH₂G4, Sn(C₁₋₄ alquilo)₃ y N₂⁺.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 ó 36, donde Z es un anillo de piridina, donde X_6 y X_7 son C, y donde X_8 es N.

5 38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 ó 36, donde Z es un anillo de piridina, donde X_6 y X_8 son C, y donde X_7 es N.

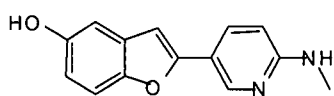
39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 ó 36, donde Z es un anillo de pirimidina, donde X_6 y X_8 son N, y donde X_7 es C.

10 40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 ó 36, donde Z es un anillo de pirazina, donde X_6 y X_7 son N, y donde X_8 es C.

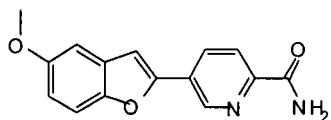
41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 ó 36, donde Z es un anillo de piridazina, donde X_7 y X_8 son N, y donde X_6 es C.

15

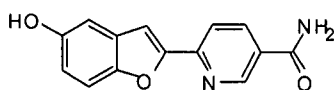
42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, donde dicho compuesto es:



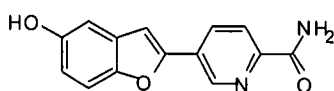
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



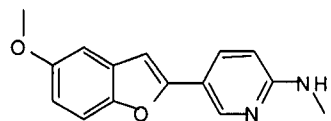
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



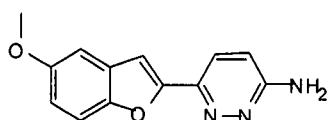
6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



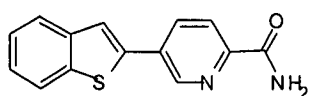
5-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



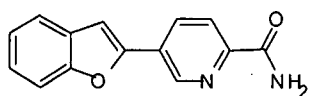
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



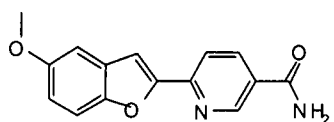
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



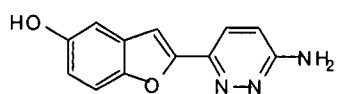
5-(1-benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida



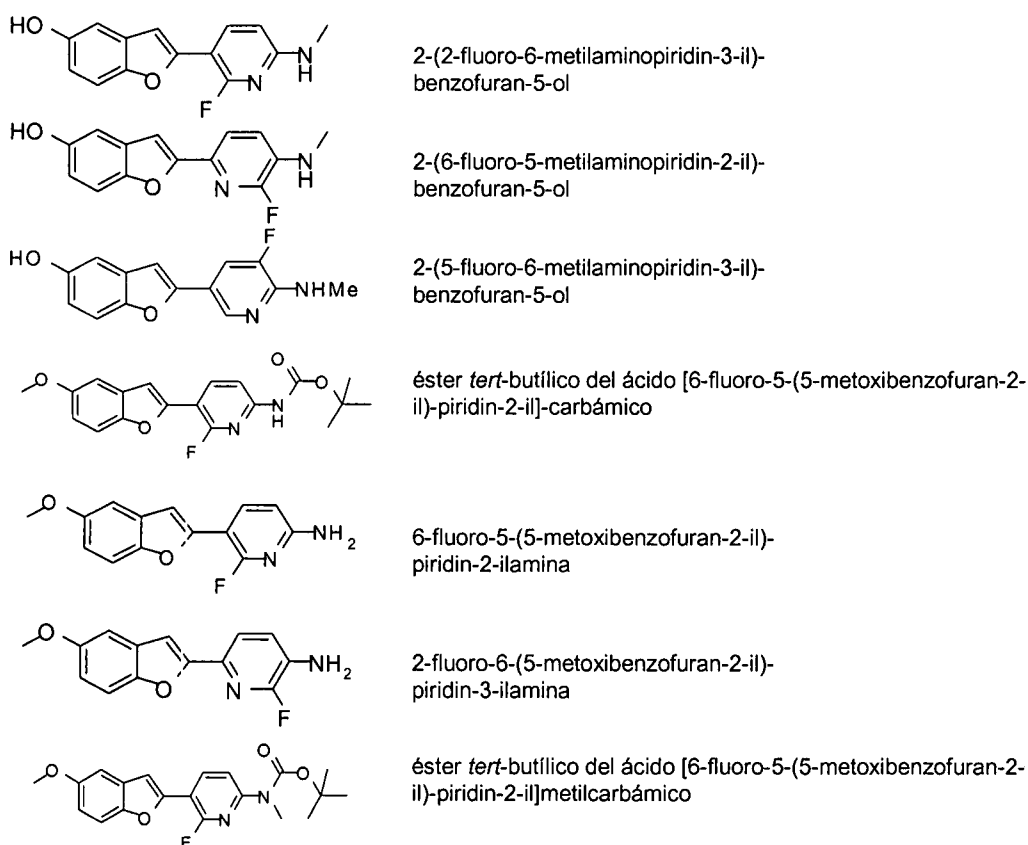
5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol



43. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42,
5 como precursor sintético en un proceso para la preparación de un compuesto marcado de acuerdo con la reivindicación 33, donde dicha marca está constituida por un grupo [^{11}C]metilo.

44. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42,
10 como precursor sintético en un proceso para la preparación de un compuesto marcado de acuerdo con la reivindicación 34, donde dicha marca está constituida por un átomo ^{18}F .

45. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42, como precursor sintético en un proceso para la preparación de un compuesto marcado de

acuerdo con la reivindicación 30, donde dicha marca está constituida por un átomo seleccionado de ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I .

46. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

47. Una composición farmacéutica para obtener imágenes de depósitos de amiloide *in vivo*, que comprende un compuesto radiomarcado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

48. Un método para medir los depósitos de amiloide en un sujeto *in vivo*, que comprende los siguientes pasos: (a) administrar una cantidad detectable de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, y (b): detectar la unión del compuesto al depósito de amiloide en el sujeto.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 48, donde dicha detección se lleva a cabo mediante el grupo de técnicas seleccionadas entre gammagrafía, tomografía de resonancia magnética y espectroscopía de resonancia magnética.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 48 ó 49, donde se sospecha que el sujeto padece una enfermedad o síndrome seleccionado del grupo conformado por la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer familiar, síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína E.

51. Un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para utilizar en terapia.

52. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en la fabricación de un medicamento para la 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 E.

53. 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 E, que comprende administrar a un mamífero, incluido un ser humano que requiere tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un
- 5 compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.