



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0808503-0 A2



(22) Data de Depósito: 05/03/2008
(43) Data da Publicação: 19/08/2014
(RPI 2276)

(51) Int.Cl.:
C07D 405/04
A61K 31/443
A61K 31/4436
A61K 31/501
C07D 409/04
C07D 471/04

(54) Título: COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 06/03/2007 US 60/893149

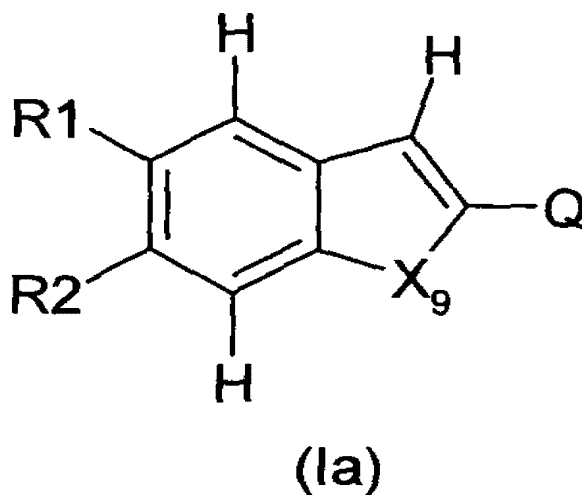
(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): Britt-Marie Swahn, David Wensbo, Erwan Arzel

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2008050243 de
05/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/108730de
12/09/2008



“COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO”

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos por 2-heteroarila e usos terapêuticos para tais compostos. Além disso, a invenção refere-se a novos derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos por 2-heteroarila que são adequados para formação de imagem de depósitos de amilóide em pacientes vivos, suas composições, métodos de uso e processos para fabricar tais compostos. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um método de formação de imagem de depósitos de amilóide no cérebro *in vivo* para permitir o diagnóstico anterior à morte pelo mal de Alzheimer bem como a medição da eficácia clínica de agentes terapêuticos para o mal de Alzheimer.

Fundamento da invenção

A amiloidose é uma doença metabólica progressiva, incurável de causa desconhecida caracterizada pelos depósitos anormais de proteína em um ou mais órgãos ou sistemas corporais. As proteínas Amilóides são fabricadas, por exemplo, pelo mal funcionamento da medula óssea. A amiloidose, que ocorre quando depósitos de amilóide acumulados prejudicam a função corporal normal, pode causar falência de órgão ou morte. Esta é uma doença rara, que ocorre em cerca de oito em cada 1.000.000 pessoas. Ela afeta homens e mulheres de modo igual e usualmente desenvolve depois da idade dos 40. Pelo menos 15 tipos de amiloidose foram identificados. Cada um é associado com depósitos de um tipo diferente de proteína.

As formas principais de amiloidose são amiloidose primária sistêmica, secundária e familiar ou hereditária. Existe também uma outra forma de amiloidose associada com o mal de Alzheimer. A amiloidose primária sistêmica usualmente desenvolve entre as idades de 50 e 60. Com cerca de 2.000 novos casos anualmente diagnosticados, a amiloidose primária sistêmica é a forma mais comum desta doença nos Estados Unidos. Também conhecida como amiloidose relacionada com a cadeia leve, também pode

ocorrer em associação com mieloma múltiplo (câncer da medula óssea). Subsequente à amiloidose está um resultado de infecção crônica ou doença inflamatória. Está frequentemente associado com a febre Mediterrânea Familiar (uma infecção bacteriana caracterizada por calafrios, fraqueza, dor
5 de cabeça e febre recorrente), Ileíte Granulomatosa (inflamação do intestino delgado), doença de Hodgkin, Lepra, Osteomielite e artrite reumatóide.

A amiloidose familiar ou hereditária é a única forma herdada da doença. A mesma ocorre em membros da maioria dos grupos étnicos e cada família tem um padrão distintivo de sintomas e envolvimento de órgão.
10 A amiloidose hereditária é considerada ser dominante autossômica, que significa que apenas uma cópia do gene defeituoso é necessário para causar a doença. Uma criança de um pai ou mãe com amiloidose familiar tem um risco de 50-50 de desenvolver a doença.

A amiloidose pode envolver qualquer órgão ou sistema no
15 corpo. O coração, rins, sistema gastrointestinal e sistema nervoso são afetados mais frequentemente. Outros sítios comuns de acúmulo amilóide incluem o cérebro, juntas, fígado, baço, pâncreas, sistema respiratório e pele.

O mal de Alzheimer (AD) é a forma mais comum de demência, uma doença neurológica caracterizada pela perda da capacidade
20 mental severa o bastante para interferir com as atividades normais da vida diária, que dura pelo menos seis meses e não presente desde o nascimento. A AD usualmente ocorre na idade senil e é marcada por um declínio nas funções cognitivas tais como lembranças, raciocínio e planejamento.

Entre dois e quatro milhões de americanos têm AD; número este
25 que é esperado crescer a tanto quanto 14 milhões pelos meados do século 21 visto que a população como um todo envelhece. Embora um número pequeno de pessoas nos seus 40 e 50 anos desenvolvam a doença, a AD predominantemente afeta a idade avançada. A AD afeta cerca de 3% de todas as pessoas entre as idades de 65 e 74, cerca de 20% destas entre 75 e 84 e cerca de 50% destas acima

de 85. Levemente mais mulheres do que homens são afetadas com AD, mesmo quando considerando que as mulheres tendem a ter vida mais longa e assim existe uma proporção mais alta de mulheres nos grupos de idade mais afetados.

O acúmulo de peptídeo de amiloide A β no cérebro é uma
5 marca patológica de todas as formas de AD. É no geral aceito que a deposição de peptídeo amiloide A β cerebral é a influência primária que conduz à patogênese da AD (Hardy J e Selkoe D. J., Science. 297: 353-356, 2002).

As técnicas de formação de imagem, tais como a tomografia de emissão de positron (PET) e a tomografia computadorizada de emissão de
10 fóton único (SPECT), são eficazes na monitoração do acúmulo de depósitos de amiloide no cérebro e os correlacionam com a progressão da AD (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). O pedido destas técnicas requer
15 o desenvolvimento de radioligandos que facilmente entram no cérebro e seletivamente ligam-se aos depósitos de amiloide *in vivo*.

Uma necessidade existe quanto a compostos que ligam amiloide que possam cruzar a barreira hematoencefálica e consequentemente, possam ser usados em diagnósticos. Além disso, é importante ser capaz de
20 monitorar a eficácia do tratamento dado aos pacientes de AD, medindo-se o efeito do dito tratamento medindo-se mudanças do nível de placa AD.

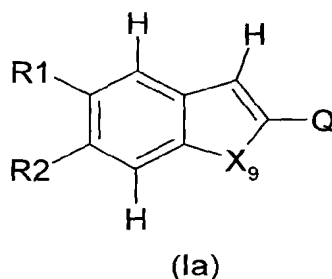
As propriedades de interesse particular de um composto que liga amiloide detectável, além da alta afinidade para os depósitos de amiloide *in vivo* e entrada no cérebro alta e rápida, incluem ligação não específica baixa aos
25 tecidos normais e depuração rápida do mesmo. Estas propriedades são habitualmente dependentes da lipofilicidade do composto (Coimbra *et al.* Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629). Entre as moléculas pequenas propostas para a formação de imagem de placas de amiloide, alguns análogos não carregados de tioflavina T de uso potencial foram sintetizados (Mathis *et al.* J. Med. Chem.

2003, 46, 2740). Heterociclos isostéricos diferentes são relatados como ligandos de ligação de amiloide potencial (Cai *et al.* J. Med. Chem. 2004, 47, 2208; Kung *et al.* J. Med. Chem., 2003, 46, 237). Os derivados de benzofurano foram previamente descritos para o uso como agentes de formação de imagem 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 e para o na prevenção da agregação 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).

Os derivados de benzotiofeno foram previamente descritos para o uso com agentes de formação de imagem de amiloide (Chang *et al.* Nuclear Medicine and Biology 2006, 33, 8111) e para o uso como neuroprotetores contra a toxicidade do amiloide β (JP11116476). Existe uma necessidade quanto a compostos melhorados de modo a obter uma razão de sinal para ruído alta o bastante para permitir a detecção detalhada de depósitos de amiloide por todas as regiões cerebrais e fornecer confiabilidade melhorada em estudos quantitativos sobre a carga de placa de amiloide em relação aos tratamentos com medicamento. A presente invenção fornece novos derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos por 2-heteroarila para o uso como agentes de formação de imagem de amiloide e tratamento de doenças relacionadas com amiloide.

Descrição da invenção

São fornecidos composto da fórmula (Ia):

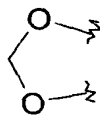


em que

R1 é selecionado de H, halo, metila, fluoroalquila C₁₋₅,
 alquilenos C₁₋₃ O-alquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃ O-fluoroalquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃
 NH₂, alquilenos C₁₋₃ NH-alquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃ N-(alquila C₁₋₃)₂,
 5 alquilenos C₁₋₃ NH-fluoroalquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃ N-(fluoroalquila C₁₋₃)₂,
 alquilenos C₁₋₃ N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, hidróxi, metóxi, fluoroalcóxi
 C₁₋₅, alquiltio C₁₋₅, fluoroalquiltio C₁₋₅, amino, NH-alquila C₁₋₃, NH-
 fluoroalquila C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)₂, N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃,
 NH(CO)-alquila C₁₋₃, NH(CO)-fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)-alcóxi C₁₋₃,
 10 NH(CO)-fluoroalcóxi C₁₋₃, NHSO₂-alquila C₁₋₃, NHSO₂-fluoroalquila C₁₋₃,
 (CO)-alquila C₁₋₃, (CO)-fluoroalquila C₁₋₃, (CO)-alcóxi C₁₋₃, (CO)-
 fluoroalcóxi C₁₋₃, (CO)NH₂, (CO)NH-alquila C₁₋₃, (CO)NH-fluoroalquila C₁₋₃,
 (CO)N-(alquila C₁₋₃)₂, (CO)N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃,
 (CO)N(alquilenos C₄₋₆), (CO)N-(fluoroalquilenos C₄₋₆), ciano, SO₂NH-
 15 fluoroalquila C₁₋₃, nitro e SO₂NH₂;

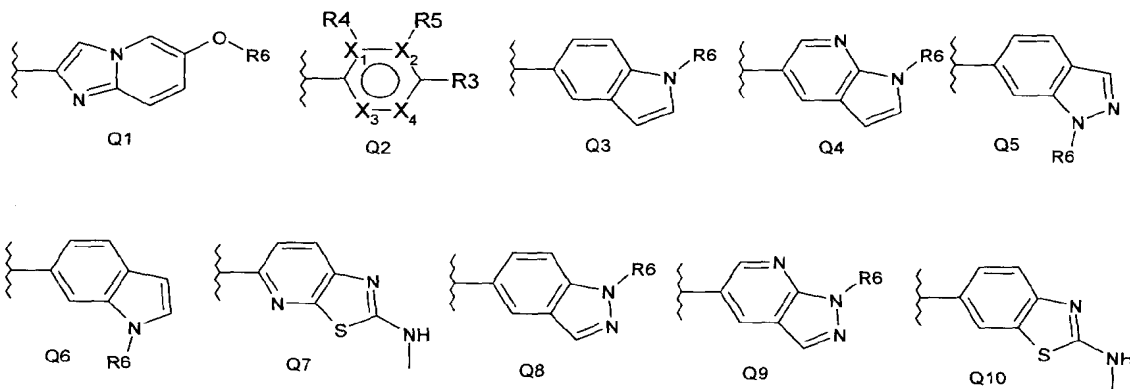
R2 é selecionado de H, halo, metila, fluoroalquila C₁₋₅,
 alquilenos C₁₋₃ O-alquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃ O-fluoroalquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃
 NH₂, alquilenos C₁₋₃ NH-alquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃ N-(alquila C₁₋₃)₂,
 alquilenos C₁₋₃ NH-fluoroalquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃ N-(fluoroalquila C₁₋₃)₂,
 20 alquilenos C₁₋₃ N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, hidróxi, metóxi, fluoroalcóxi
 C₁₋₅, alquiltio C₁₋₅, fluoroalquiltio C₁₋₅, amino, NH-alquila C₁₋₃, NH-
 fluoroalquila C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)₂, N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃,
 NH(CO)-alquila C₁₋₃, NH(CO)-fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)-alcóxi C₁₋₃,
 NH(CO)-fluoroalcóxi C₁₋₃, NHSO₂-alquila C₁₋₃, NHSO₂-fluoroalquila C₁₋₃,
 25 (CO)-alquila C₁₋₃, (CO)-fluoroalquila C₁₋₃, (CO)-alcóxi C₁₋₃, (CO)-
 fluoroalcóxi C₁₋₃, (CO)NH₂, (CO)NH-alquila C₁₋₃, (CO)NH-fluoroalquila C₁₋₃,
 (CO)N-(alquila C₁₋₃)₂, (CO)N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, (CO)N-
 (alquilenos C₄₋₆), (CO)N-(fluoroalquilenos C₄₋₆), ciano, SO₂NH-fluoroalquila
 C₁₋₃, nitro e SO₂NH₂; ou

R1 e R2 juntos formam um anel;



X₉ é selecionado de O e S

Q é um heterociclo aromático contendo nitrogênio selecionado de Q1 a Q10;



5

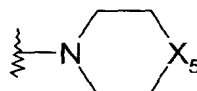
em que

Q2 é um heterociclo aromático de 6 membros que contém, um ou dois átomos N, em que X₁, X₂, X₃ e X₄ são independentemente selecionados de N ou C; e em que um ou dois de X₁, X₂, X₃ e X₄ é N e o remanescente é C e em que o átomo X₁ é C, o dito C é substituído com R₄; e em que o átomo X₂ é C, o dito C é substituído com R₅;

10

R3 é selecionado de metóxi, fluoroalcóxi C₁₋₄, amino, NH-alquila C₁₋₃, NH-fluoroalquila C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)₂, N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)-alquila C₁₋₃, NH(CO)-fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)G2, (CO)NH₂, (CO)-alcóxi C₁₋₃, metiltio, fluoroalquiltio C₁₋₆, SO₂NH₂, N-(alquilenos C₄₋₆) e G1;

15



G1

X₅ é selecionado de O, NH, N alquila C₁₋₃ e N(CO)O t-butila;

G2 é fenila, ou heterociclo aromático de 5 ou 6 membros,

opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de flúor, alcóxi C₁₋₃, fluoroalcóxi C₁₋₃ e iodo;

R4 é selecionado de H e halo;

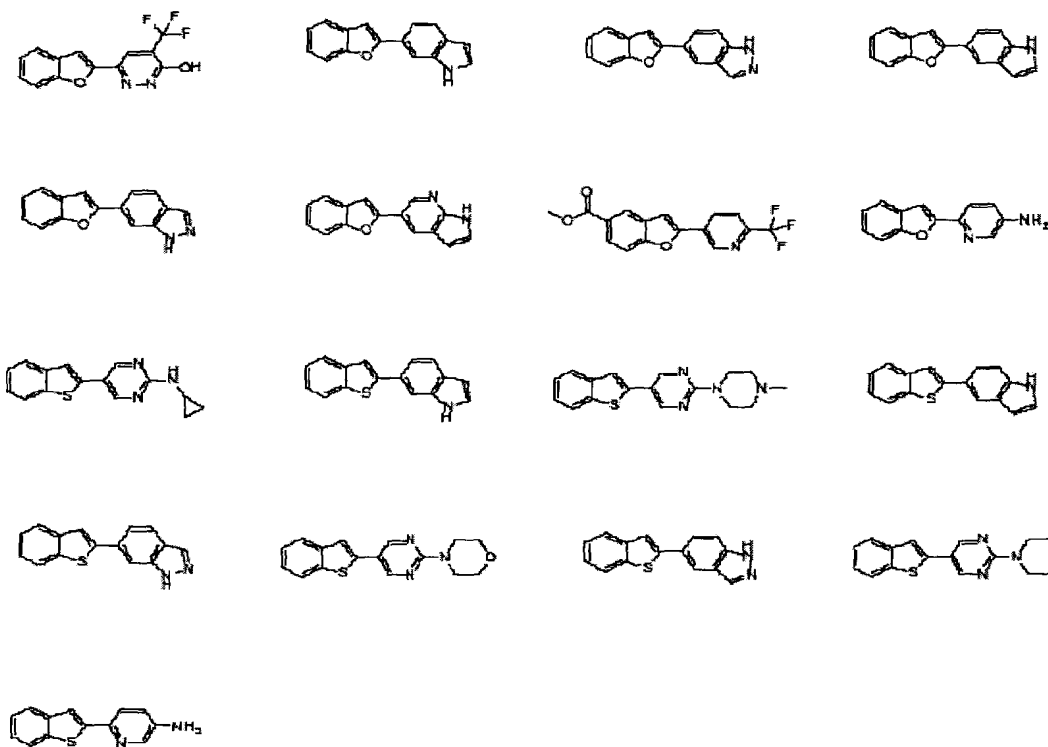
R5 é selecionado de H, flúor, bromo e iodo;

5 R6 é selecionado de H, metila e (CH₂)₀₋₄CH₂F;

um ou mais dos átomos constituintes opcionalmente são um isótopo detectável;

como uma base livre ou um sal, solvato ou solvato de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

10 com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:

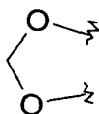


Em um aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R4 é selecionado de H, flúor, bromo e iodo.

15 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R1 é selecionado de H, halo, metila, fluoroalquila C₁₋₅, hidróxi, metóxi, fluoroalcóxi C₁₋₅, metiltio, fluoroalquiltio C₁₋₅, amino, NH-metila,

NH-fluoroalquila C₁₋₃, N(CH₃)CH₃, N(alquila C₁₋₃) fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)alquila C₁₋₃, NH(CO) fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)alcóxi C₁₋₃, NH(CO)fluoroalcóxi C₁₋₃, NHSO₂ alquila C₁₋₃, NHSO₂ fluoroalquila C₁₋₃, (CO) fluoroalquila C₁₋₃, (CO)alcóxi C₁₋₃, (CO)fluoroalcóxi C₁₋₃, (CO)NH₂,
 5 (CO)NH fluoroalquila C₁₋₃, ciano, SO₂NH fluoroalquila C₁₋₃, nitro e SO₂NH₂;
 ou

R1 e R2 juntos formam um anel;



Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R1 é selecionado de H, flúor, iodo, metila, fluoroalquila C₁₋₅,
 10 hidróxi, metóxi, ciano, fluoroalcóxi C₁₋₅, metiltio, amino, NHmetila, NH fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)alquila C₁₋₃, NH(CO) fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO) fluoroalcóxi C₁₋₃, (CO)alcóxi C₁₋₃ e (CO)NH₂.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R1 é selecionado de H, hidróxi e metóxi.

15 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R2 é selecionado de H, flúor, iodo, fluoroalquila C₁₋₅, hidróxi, metóxi, (CO)NH₂, ciano e metiltio.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R2 é selecionado de H, flúor, hidróxi e metóxi.

20 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R2 é H.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que Q é Q1.

25 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que Q é Q2.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que Q é selecionado de Q3 a Q10.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que Q2 é um anel de piridina, em que X₃ e X₄ são independentemente selecionados de N ou C, e em que um de X₃ e X₄ é N e o restante de X₁, X₂, X₃ e X₄ é C.

5 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que Q2 é um anel de pirimidina, em que X₂ e X₄ são N, e em que X₁ e X₃ são C.

 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que Q2 é um anel de pirimidina, em que X₁ e X₃ são N, e em que X₂ e
10 X₄ são C.

 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que Q2 é um anel de piridazina, em que X₃ e X₄ são N, e em que X₁ e X₂ são C.

 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula
15 (Ia), em que Q2 é um anel de pirazina, em que X₁ e X₄ são N, e em que X₂ e X₃ são C; ou em que X₁ e X₄ são C, e em que X₂ e X₃ são N.

 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R3 é selecionado de metóxi, fluoroalcóxi C₁₋₄, amino, NH alquila C₁₋₃, NH fluoroalquila C₁₋₃, N(alquila C₁₋₃)₂, N(alquila C₁₋₃) fluoroalquila C₁₋₃,
20 NH(CO)alquila C₁₋₃, NH(CO) fluoroalquila C₁₋₃, (CO)NH₂, (CO) alcóxi C₁₋₃, metiltio, fluoroalquiltio C₁₋₆, SO₂NH₂, e G1; em que X₅ é selecionado de O, NH e N-metila.

 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R3 é selecionado de amino, NH-metila e (CO)NH₂.

25 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R4 é selecionado de H e flúor.

 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R4 é H.

 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula

(Ia), em que R4 é flúor.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R5 é selecionado de H e flúor.

5 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R5 é H.

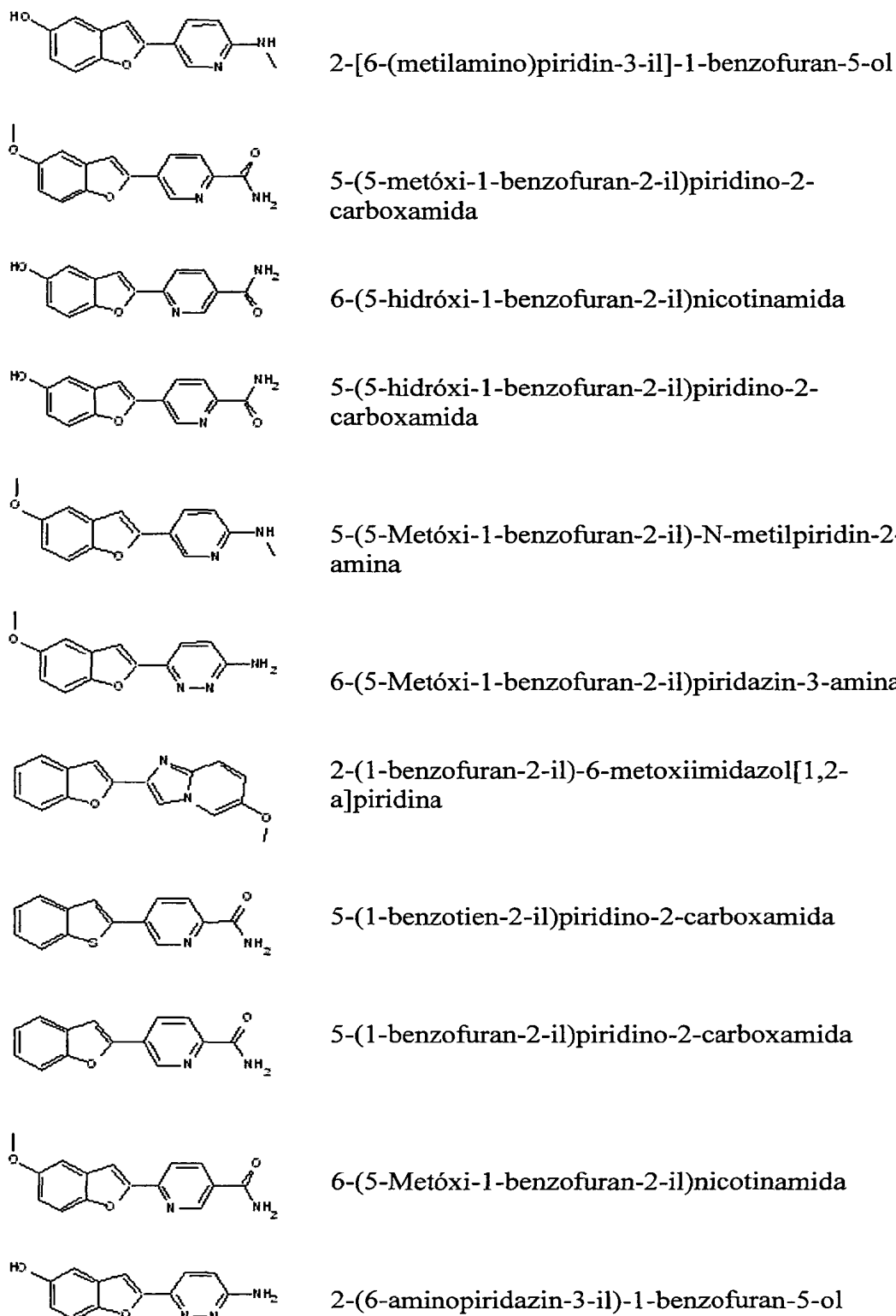
Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R5 é flúor.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R6 é selecionado de H e metila.

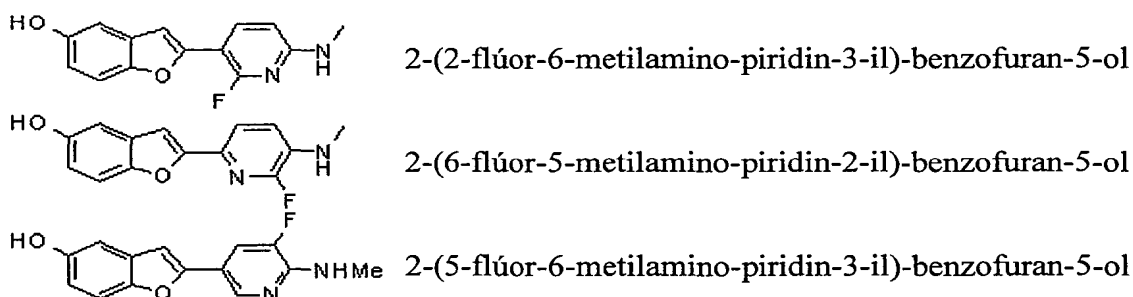
10 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R6 é H.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que R6 é metila.

15 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ia, o dito composto sendo:

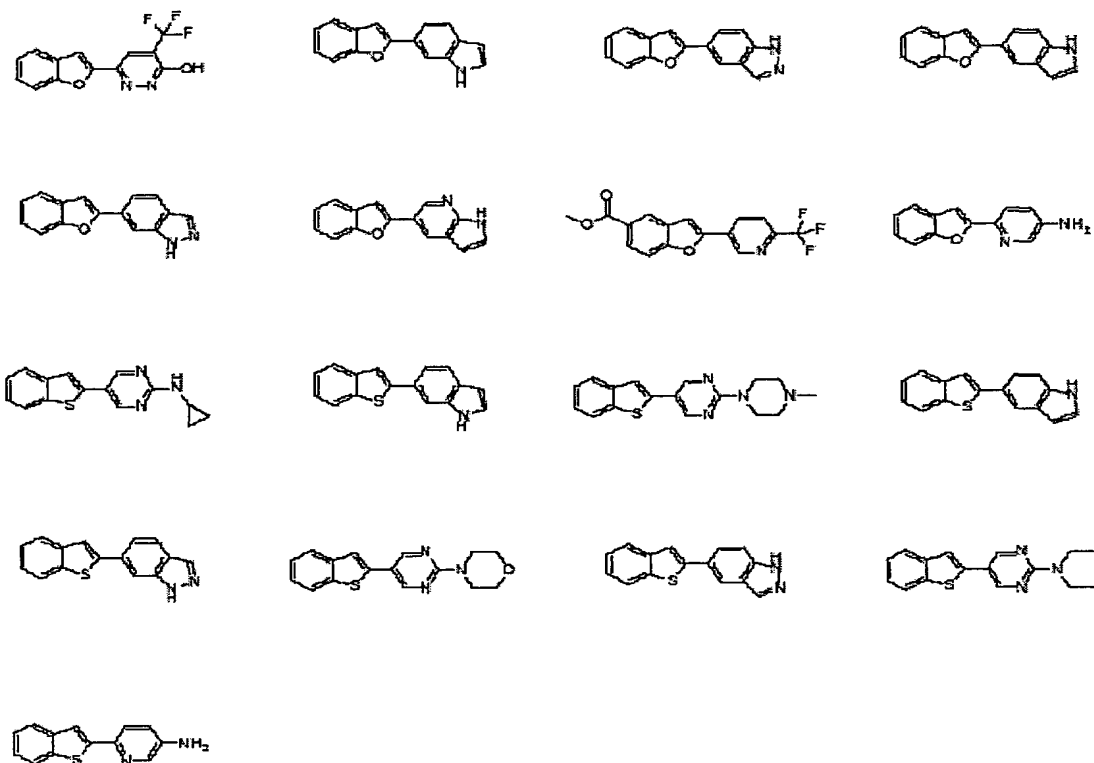


Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ia, o dito composto sendo:



Em um outro aspecto é fornecido um composto em que de uma a seis dos átomos componentes é o isótopo detectável ^3H , ou em que de um a

5 três dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{13}C , ou em que um dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I e ^{14}C , o dito composto sendo selecionado de:



Em uma forma de realização deste aspecto, um dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{11}C . Em uma outra forma de realização

10 deste aspecto, um dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{18}F .

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula

(Ia), em que um ou mais dos átomos da molécula representa um isótopo detectável.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que de um a seis dos átomos componentes é o isótopo detectável ^3H , ou em que de um a três dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{19}F e ^{13}C , ou em que um dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I e ^{14}C .

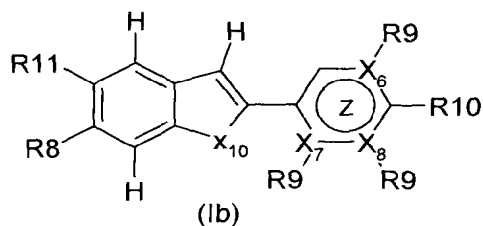
Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que de um a seis dos átomos componentes é o isótopo detectável ^3H , ou em que de um a três dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{19}F , ou em que um dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{18}F , ^{11}C e ^{123}I .

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que de um a seis dos átomos componentes é o isótopo detectável ^3H , ou em que de um a três dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{19}F , ou em que um dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{18}F e ^{11}C .

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que um dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{11}C .

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula (Ia), em que um dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{18}F .

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib:



em que

Z é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou dois átomos N, em que X_6 , X_7 e X_8 são independentemente selecionados de N

ou C, e em que um ou dois de X_6 , X_7 e X_8 é N e o restante é C, e em que X_6 é C, o dito C é opcionalmente substituído com R9;

X_{10} é selecionado de O e S;

5 R8 é selecionado de $\text{OSi}(\text{G3})_3$, $\text{OCH}_2\text{G4}$, OG5, H, bromo, flúor, hidróxi, metóxi, $\text{Sn}(\text{alquila } \text{C}_{1-4})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ e nitro;

R9 é selecionado de H, bromo, flúor, $\text{Sn}(\text{alquila } \text{C}_{1-4})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ e nitro;

R10 é selecionado de amino, metilamino, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, dimetilamino, metóxi, hidróxi, $(\text{CO})\text{NH}_2$ e $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$;

10 R11 é selecionado de $\text{OSi}(\text{G3})_3$, $\text{OCH}_2\text{G4}$, OG5, H, bromo, flúor, hidróxi, metóxi, $\text{Sn}(\text{alquila } \text{C}_{1-4})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ e nitro;

G3 é selecionado de alquila C_{1-4} e fenila;

15 G4 é selecionado de 2-(trimetilsilil)etóxi, alcóxi C_{1-3} , 2-(alcóxi C_{1-3})etóxi, alquiltio C_{1-3} , ciclopropila, vinila, fenila, p-metoxifenila, o-nitrofenila, e 9-antrila;

G5 é selecionado de tetraidropiranila, 1-etoxietila, fenacila, 4-bromofenacila, cicloexila, t-butila, t-butóxicarbonila, 2,2,2-tricloroetilcarbonila e trifenilmetila;

20 IG6^+ é um constituinte de um sal de iodônio, em que o átomo de iodo é hiper-valente e tem uma carga formal positiva e, em que, G6 é fenila, opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de metila e bromo;

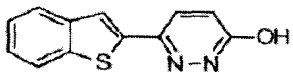
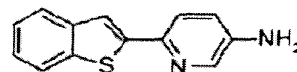
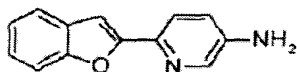
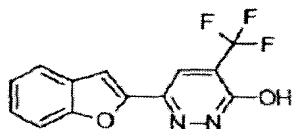
G7 é selecionado de bromo, iodo, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 e OSO_2 fenila, o dito fenila sendo opcionalmente substituído com metila ou bromo;

25 com referência à fórmula Ib, um ou vários dos substituintes selecionados de R8, R9, R10 e R11 é um dos grupos funcionais selecionados de bromo, flúor, hidróxi, $\text{Sn}(\text{alquila } \text{C}_{1-4})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ , nitro, amino, metilamino, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$;

como uma base livre ou um sal, solvato ou solvato de um sal

do mesmo;

com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:



Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib,
em que X_7 é C, o dito C é opcionalmente substituído com R9, e em que X_8 é C, o dito C é opcionalmente substituído com R9.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib,
em que R9 é selecionado de H, bromo, flúor, cloro, iodo, $\text{Sn}(\text{alquila } C_{1-4})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ e nitro.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, em que com referência à fórmula Ib, um ou vários dos substituintes selecionados de R8, R9, R10 e R11 são um dos grupos funcionais selecionados de bromo, flúor, hidróxi, $\text{Sn}(\text{alquila } C_{1-4})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ , nitro, amino, metilamino, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{-t-butila}$, $(\text{CO})\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{OSi}(\text{G3})_3$ e $\text{OCH}_2\text{G4}$.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, em que R10 é selecionado de amino, metilamino, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, dimetilamino, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{-t-butila}$, metóxi, hidróxi, $(\text{CO})\text{NH}_2$ e $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$;

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, em que R8 é H; R10 é selecionado de amino, metilamino, dimetilamino e $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$; R11 é selecionado de $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, H, flúor, hidróxi, metóxi, $\text{Sn}(\text{alquila } C_{1-4})_3$ e N_2^+ .

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib,

em que R8 é H; R9 é H, F, NO₂; R10 é selecionado de amino, metilamino, dimetilamino, NH(CH₂)₂₋₄G7, N(CH₃)CHO, N(CH₃)COCH₃, N(CH₃)CO₂-t-butila, (CO)NH₂ e O(CH₂)₂₋₄G7; R11 é selecionado de OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, H, flúor, hidróxi, metóxi, OCH₂G4, Sn(alquila C₁₋₄)₃ e N₂⁺.

5 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, em que Z é um anel de piridina, em que X₆ e X₇ são C, e em que X₈ é N.

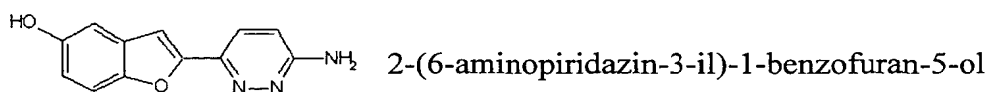
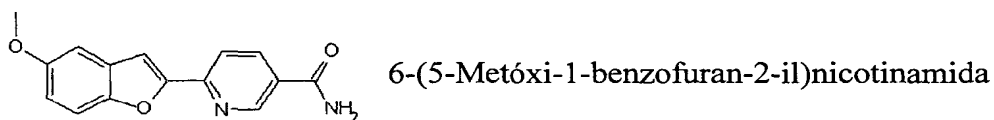
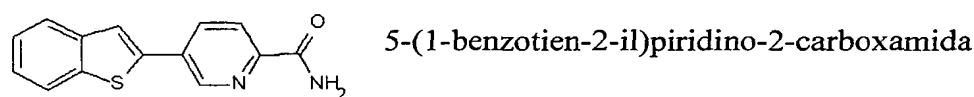
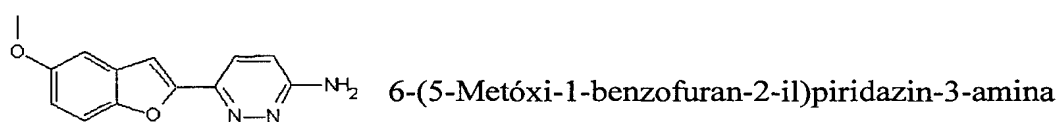
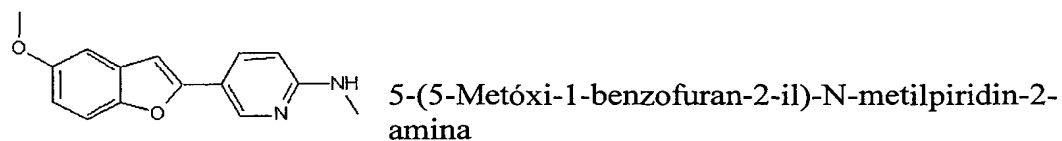
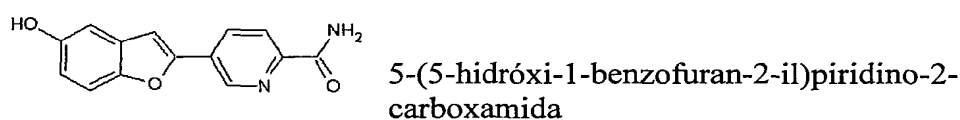
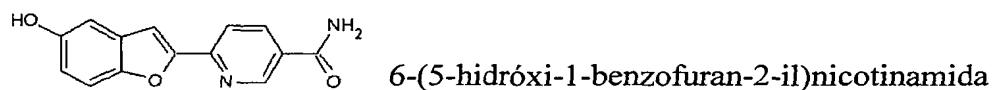
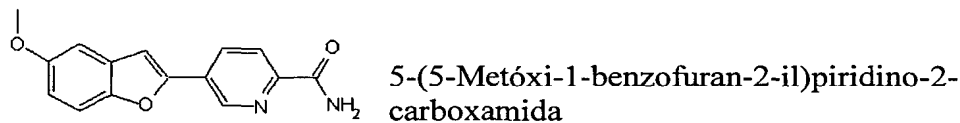
Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, em que Z é um anel de piridina, em que X₆ e X₈ são C, e em que X₇ é N.

10 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, em que Z é um anel de pirimidina, em que X₆ e X₈ são N, e em que X₇ é C.

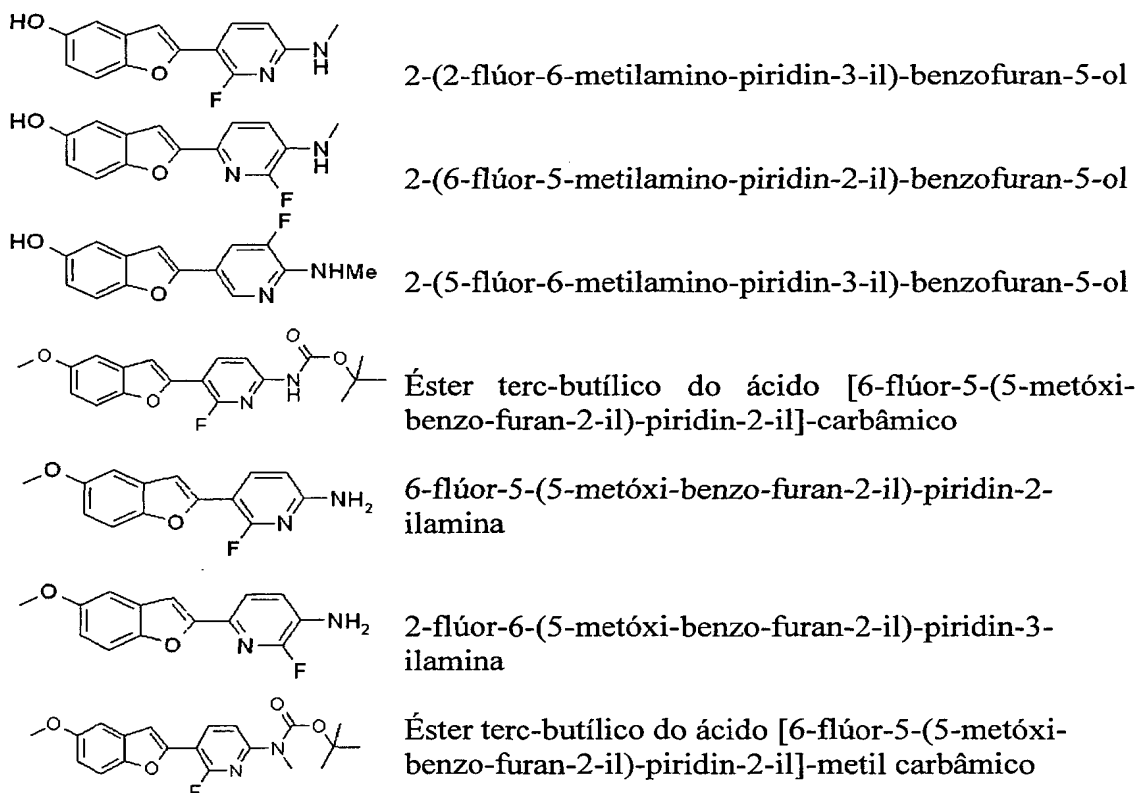
Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, em que Z é um anel de pirazina, em que X₆ e X₇ são N, e em que X₈ é C.

Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, em que Z é um anel de piridazina, em que X₇ e X₈ são N, e em que X₆ é C.

15 Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, o dito composto sendo:



Em um outro aspecto são fornecidos compostos da fórmula Ib, o dito composto sendo:



Em um outro aspecto é fornecido o uso de compostos da fórmula Ib, como precursores sintéticos em um processo para a preparação de um composto rotulado, em que o dito rótulo é constituído por um grupo [^{11}C]metila.

5 Em um outro aspecto é fornecido o uso de compostos da fórmula Ib, como precursor sintético em um processo para a preparação de um composto rotulado, em que o dito rótulo é constituído por um átomo ^{18}F .

10 Em um outro aspecto é fornecido o uso de compostos da fórmula Ib, como precursor sintético em um processo para a preparação de um composto rotulado, em que o dito rótulo é constituído por um átomo selecionado de ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I e ^{131}I .

Em um outro aspecto é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a fórmula (Ia), junto com um carregador farmacêuticamente aceitável.

15 Em um outro aspecto é fornecida uma composição farmacêutica para a formação de imagem *in vivo* de depósitos de amilóide,

que compreende um composto radio-rotulado de acordo com a fórmula (Ia), junto com um carregador farmacêuticamente aceitável.

Em um outro aspecto é fornecido um método *in vivo* para medir depósitos de amiloide em um paciente, que compreende as etapas de:

- 5 (a) administrar uma quantidade detectável de uma composição farmacêutica que compreende um composto radio-rotulado de acordo com a fórmula (Ia), e (b): detectar a ligação do composto ao depósito de amiloide no paciente.

Em uma forma de realização deste aspecto, a dita detecção é realizada pelo grupo de técnicas selecionadas de formação de imagem por gama, formação de imagem por ressonância magnética e espectroscopia por ressonância magnética.

Em uma outra forma de realização deste aspecto, o dito paciente é suspeito de ter uma doença ou síndrome selecionadas do grupo que consiste de Mal de Alzheimer, Mal de Alzheimer familiar, Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 da apolipoproteína.

Em um outro aspecto é fornecido um composto da fórmula (Ia) para o uso em terapia.

Em um outro aspecto é fornecido o uso de um composto da fórmula (Ia), na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento do mal de Alzheimer, Mal de Alzheimer familiar, Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 da apolipoproteína.

Em um outro aspecto é fornecido um método de prevenção e/ou tratamento do mal de Alzheimer, Mal de Alzheimer familiar, Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 da apolipoproteína, que compreende administrar a um mamífero, incluindo o ser humano em necessidade de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente aceitável de um composto da fórmula (Ia).

Definições

Como aqui usado, “alquila”, “alquilenila” ou “alquilenos”

usados sozinhos ou como um sufixo ou prefixo, são intencionados a incluir grupos de hidrocarboneto alifáticos saturados tanto de cadeia ramificada quanto reta tendo de 1 a 12 átomos de carbono ou se um número específico de átomos de carbono é fornecido então este número específico seria

5 intencionado. Por exemplo “alquila C_{1-6} ” indica alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. Quando o número específico que denota o grupo alquila é o número inteiro 0 (zero), um átomo de hidrogênio é intencionado como o substituinte na posição do grupo alquila. Por exemplo, “N alquila $(C_0)_2$ ” é equivalente a “ NH_2 ” (amino). Quando o número específico que denota o

10 grupo alquilenila ou alquilenio é o número inteiro 0 (zero), uma ligação é intencionada para ligar os grupos em que o grupo alquilenila ou alquilenio é substituído. Por exemplo, “NH alquilenio $(C_0) NH_2$ ” é equivalente a “ $NHNH_2$ ” (hidrazino). Como aqui usado, os grupos ligados por um grupo alquilenio ou alquilenila são intencionados serem ligados ao primeiro e ao último carbono

15 do grupo alquilenio ou alquilenila. No caso de metileno, o primeiro e o último carbono são os mesmos. Por exemplo, “N alquilenio C_4 ”, “N-(alquilenio C_5)” e “N-(alquilenio C_2) $_2$ NH” são equivalentes a pirrolidinila, piperidinila e piperazinila, respectivamente.

Os exemplos de alquila incluem, mas não são limitados a,

20 metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, sec-butila, t-butila, pentila e hexila.

Os exemplos de alquilenio ou alquilenila incluem, mas não são limitados a, metileno, etileno, propileno e butileno.

Como aqui usado, “alcóxi” ou “alquilóxi” representam um

25 grupo alquila como definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigênio. Os exemplos de alcóxi incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, t-butóxi, n-pentóxi, isopentóxi, ciclopropilmetóxi, alilóxi e propargilóxi. Similarmente, “alquiltio” ou “tioalcóxi” representam um grupo

alquila como definido acima com o número indicado de átomos de carbono ligados através uma ponte de enxofre.

Como aqui usado, “flúoralquila”, “flúoralquileno” e “flúoralcóxi”, usados sozinhos ou como um sufixo ou prefixo, referem-se aos grupos em que um, dois ou três dos hidrogênios ligados ao(s) carbono(s) dos grupos alquila, alquileno e alcóxi correspondentes são substituídos por flúor. Os exemplos de flúoralquila incluem, mas não são limitados a, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-fluoroetila e 3-fluoropropila.

Os exemplos de flúoralquileno incluem, mas não são limitados a, difluorometileno, fluorometileno, 2,2-difluorobutileno e 2,2,3-trifluorobutileno.

Os exemplos de flúoralcóxi incluem, mas não são limitados a, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 3,3,3-trifluoropropóxi e 2,2-difluoropropóxi.

Como aqui usado, “aromático” refere-se a grupos hidrocarbonila tendo um ou mais anel(eis) de carbono não saturado(s) tendo caracteres aromáticos, (por exemplo, $4n + 2$ elétrons deslocalizados onde “n” é um número inteiro) e que compreende até cerca de 14 átomos de carbono. Além disso “heteroaromático” refere-se aos grupos tendo um ou mais anéis não saturados contendo carbono e um ou mais heteroátomos tais como nitrogênio, oxigênio ou enxofre tendo caráter aromático (por exemplo, $4n + 2$ elétrons deslocalizados).

Como aqui usado, o termo “arila” refere-se a uma estrutura de anel aromático composta de 5 a 14 átomos de carbono. As estruturas de anel contendo 5, 6, 7 e 8 átomos de carbono seriam grupos aromáticos do anel único, por exemplo, fenila. As estruturas de anel contendo 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14 seriam policíclicas, por exemplo naftila. O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições no anel com tais substituintes como

descrito acima. O termo “arila” também inclui sistemas de anel policíclico tendo dois ou mais anéis cíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis contíguos (os anéis são “anéis fundidos”) em que pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser
 5 cicloalquilas, ciclo-alquenilas, cicloalquinilas, arilas e/ou heterociclilas. Os termos orto, meta e para aplicam-se aos benzenos 1,2-, 1,3- e 1,4-dissubstituídos, respectivamente. Por exemplo, os nomes 1,2-dimetilbenzeno e orto-dimetilbenzeno são sinônimos.

Como aqui usado, o termo “cicloalquila” são intencionados a
 10 incluir grupos de anel saturados, tendo o número específico de átomos de carbono. Estes podem incluir sistemas policíclicos fundidos em ponte. As cicloalquilas preferidas têm de 3 a 10 átomos de carbono em sua estrutura de anel e mais preferivelmente têm de 3, 4, 5 e 6 carbonos na estrutura do anel. Por exemplo, “cicloalquila C₃₋₆” indica tais grupos como ciclopropila,
 15 ciclobutila, ciclopentila, ou cicloexila.

Como aqui usado, “halo” ou “halogênio” referem-se a flúor, cloro, bromo e iodo. “Contraíon” é usado, por exemplo, para representar uma espécie pequena negativamente carregada tal como cloreto, brometo, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, benzenossulfonato e outros.

20 Como aqui usado, os termos “heterociclila” ou “heterocíclico” ou “heterociclo” referem-se a um anel saturado, não saturado ou parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico ou tricíclico (a menos que de outro modo estabelecido) contendo de 3 a 20 átomos dos quais 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos do anel são escolhidos de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que, a menos que de
 25 outro modo especificado, podem ser ligados a carbono ou nitrogênio, em que um grupo -CH₂- é opcionalmente substituído por um -C(O)-; e onde a menos que estabelecido ao contrário um átomo de nitrogênio ou de enxofre do anel são opcionalmente oxidados para formar o(s) N-óxido(s) ou S-óxido(s) ou um anel de nitrogênio é opcionalmente quaternizado; em que um anel -NH é

opcionalmente substituído por acetila, formila, metila ou mesila; e um anel é opcionalmente substituído por um ou mais halo. É entendido que quando o número total átomos de S e O na heterociclila excede 1, então estes heteroátomos não são adjacentes entre si. Se o dito grupo heterociclila é bi- ou tricíclico então pelo menos um dos anéis opcionalmente pode ser um anel heteroaromático ou aromático contanto que pelo menos um dos anéis não seja heteroaromático. Se o dito grupo heterociclila é monocíclico então o mesmo não deve ser aromático. Os exemplos de heterociclilas incluem, mas não são limitados a, piperidinila, N-acetilpiperidinila, N-metilpiperidinila, N-formilpiperazinila, N-mesilpiperazinila, homopiperazinila, piperazinila, azetidinila, oxetanila, morfolinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidro-quinolinila, indolinila, tetraidropiranila, diidro-2H-piranila, tetraidro-furanila e 2,5-dioxoimidazolidinila.

Como aqui usado, “heteroarila” refere-se a um heterociclo heteroaromático tendo pelo menos um membro do anel heteroátomo tal como enxofre, oxigênio, ou nitrogênio. Os grupos heteroarila incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). Os exemplos dos grupos heteroarila incluem sem limitação, piridila (isto é, piridinila), pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, furila (isto é furanila), quinolila, isoquinolila, tienila, imidazolila, tia-zolila, indolila, pirrila, oxazolila, benzofurila, benzotienila, benzotia-zolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, 1,2,4-tia-diazolila, isotiazolila, benzotienila, purinila, carbazolila, benzimidazolila, indolinila e outros.

Como aqui usado, as frases “grupo de proteção” ou “grupo protetor” significam substituintes temporários que protegem um grupo funcional potencialmente reativo de transformações químicas não desejadas. Os exemplos de tais grupos de proteção incluem ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silílicos de álcoois e acetais e cetais de aldeídos e cetonas, respectivamente. Um subgrupo de grupos de proteção são aqueles que

protegem um grupo nucleofílico (por exemplo, um grupo hidróxi aromático) contra alquilação e assim permitem a N-alquilação seletiva de um grupo amino presente na mesma molécula sob condições básicas. Os exemplos de tais grupos de proteção incluem, mas não são limitados a, metila, 2-(trimetilsilil)etóxi-metila, alcóxi-metila e t-butildimetilsilila.

Como aqui usado, “farmaceuticamente aceitável” é utilizado para se referir àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo do julgamento médico criterioso, adequado para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação e comensurado com uma razão benefício/risco razoável.

Como aqui usado, “sais farmaceuticamente aceitáveis” refere-se aos derivados dos compostos divulgados em que o composto precursor é modificado fabricando-se sais ácidos ou básicos destes. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e outros. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou sais de amônio quaternário do composto precursor formado, por exemplo, a partir dos ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como clorídrico, fosfórico e outros; e os sais preparados a partir dos ácidos orgânicos tais como láctico, maleico, cítrico, benzóico, metanossulfônico e outros.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto precursor que contém uma porção básica ou ácida pelos métodos químicos convencionais. No geral, tais sais podem ser preparados pela reação das formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido

apropriados em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois; no geral, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila são usados.

5 Como aqui usado, “precursores hidrolisáveis *in vivo*” significa um éster hidrolisável *in vivo* (ou clivável) de um composto da invenção que contém um grupo carbóxi ou um hidróxi. Por exemplo ésteres de aminoácido, ésteres de alcóxi C₁₋₆ metílicos como metoximetila; ésteres de alcanoilóxi C₁₋₆ metílicos como pivaloilóxi-metila; ésteres de cicloalcóxi C₃₋₈ carbonilóxi alquila C₁₋₆ como 1-cicloexilcarboniloxietila, acetoximetóxi, ou ésteres
10 fosforamídicos cíclicos.

Como aqui usado, “tautômero” significa outros isômeros estruturais que existem em equilíbrio que resulta da migração de um átomo de hidrogênio. Por exemplo, tautomerismo de ceto-enol onde o composto resultante tem as propriedades tanto de uma cetona quanto de um álcool
15 insaturado.

Como aqui usado “composto estável” e “estrutura estável” são intencionados a indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolação a um grau útil de pureza de uma mistura de reação e armazenagem prolongada subsequente no frio ou na temperatura ambiente e
20 opcionalmente formulada em um agente terapêutico ou de diagnóstico eficaz.

Os compostos da invenção ainda incluem hidratos e solvatos.

A presente invenção inclui compostos isotopicamente rotulados da invenção. Um composto “isotopicamente rotulado”, “radiorrotulado”, “rotulado”, “detectável” ou “de ligação de amilóide
25 detectável”, ou um “radioligando” é um composto da invenção onde um ou mais átomos são recolocados ou substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrada na natureza (isto é, que ocorre naturalmente). Uma exceção não limitante é ¹⁹F, que permite a detecção de uma molécula que

contém este elemento sem enriquecimento a um grau mais alto do que aquele que ocorre naturalmente. Os compostos que carregam o substituinte ^{19}F assim também podem ser aludidos como “rotulado” ou semelhantes. Radionuclídeos (isto é “isótopos detectáveis”) que podem ser incorporados nos compostos da presente invenção incluem mas não são limitados a ^2H (também escrito como D de deutério), ^3H (também escrito como T de trítio), ^{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 e ^{131}I . Deve ser entendido que um composto isotopicamente rotulado da invenção precisa ser enriquecido apenas com um isótopo detectável no, ou do acima, o grau que permite a detecção com técnica adequada para a aplicação particular, por exemplo, em um composto detectável da invenção rotulado com ^{11}C , o átomo de carbono do grupo rotulado do composto rotulado pode ser constituído por ^{12}C ou outros isótopos de carbono em uma fração das moléculas. O radionuclídeo que é incorporado nos presentes compostos rotulados dependerá da aplicação específica deste composto radiorrotulado. Por exemplo, para ensaios de rotulação e competição de placa ou receptor *in vitro*, compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ou ^{125}I no geral serão mais úteis. Para aplicações de formação de imagem *in vivo* ^{11}C , ^{13}C , ^{18}F , ^{19}F , ^{120}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{75}Br , ou ^{76}Br no geral serão mais úteis.

Os exemplos de uma “quantidade eficaz” incluem quantidades que possibilitam a formação de imagem de depósito(s) de amilóide *in vivo*, que produzem níveis de toxicidade e biodisponibilidade aceitáveis para o uso farmacêutico, e/ou prevenir degeneração celular e toxicidade associada com formação de fibrila.

Esta invenção também fornece derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos por 2-heteroarila radiorrotulados como agentes de formação de imagem amilóides e compostos sintéticos precursores a partir dos quais tais são preparados são preparado.

Métodos de uso

Os compostos da presente invenção podem ser usados para determinar a presença, localização e/ou quantidade de um ou mais depósito(s) de amiloide em um órgão ou área corporal, incluindo o cérebro, de um animal ou ser humano. Depósito(s) de amiloide incluem, sem limitação, depósito(s) de A β . Permitindo-se que a sequência temporal de deposição de amiloide seja seguida, os compostos inventivos além disso podem ser usados para correlacionar deposição amiloide com o início de sintomas clínicos associados com uma doença, distúrbio ou condição. Os compostos inventivos no final das contas podem ser usados para tratar e para diagnosticar uma doença, distúrbio ou condição caracterizados pela deposição amiloide, tal como AD, AD familiar, síndrome de Down, amiloidose e homozigotos para o alelo E4 da apolipoproteína.

O método desta invenção determina a presença e localização de depósitos de amiloide em um órgão ou área corporal, preferivelmente o cérebro, de um paciente. O presente método compreende a administração de uma quantidade detectável de uma composição farmacêutica contendo um composto que liga amiloide da presente invenção chamado de um “composto detectável,” ou um sal deste solúvel em água farmacêuticamente aceitável, a um paciente. Uma “quantidade detectável” significa que a quantidade do composto detectável que é administrada é suficiente para permitir a detecção da ligação do composto ao amiloide. Um “quantidade eficaz para formação de imagem” significa que a quantidade do composto detectável que é administrada é suficiente para permitir a formação de imagem da ligação do composto ao amiloide.

A invenção utiliza sondas de amiloide que, em conjunção com técnicas de formação de neuroimagem não evasivas tais como espectroscopia por ressonância magnética (MRS) ou formação de imagem (MINI), ou formação de imagem por gama tal como tomografia de emissão de positron-

(PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT), são usados para quantificar deposição amilóide *in vivo*. Os termos “formação de imagem *in vivo*”, ou “formação de imagem”, referem-se a qualquer método que permite a detecção de um derivado de indol substituído por heteroarila rotulado como aqui descrito. Para formação de imagem por gama, a radiação emitida a partir do órgão ou da área sendo examinada é medida e expressada como ligação total ou como uma razão em que a ligação total em um tecido é normalizada para (por exemplo, dividida por) a ligação total em um outro tecido do mesmo paciente durante o mesmo procedimento de formação de imagem *in vivo*. A ligação total *in vivo* é definida como o sinal inteiro detectado em um tecido por uma técnica de formação de imagem *in vivo* sem a necessidade para a correção por uma segunda injeção de uma quantidade idêntica do composto rotulado junto com um excesso grande de composto não rotulado, mas de outro modo quimicamente idêntico. Um “paciente” é um mamífero, preferivelmente um ser humano e mais preferivelmente um ser humano suspeito de ter demência.

Para o propósito de formação de imagem *in vivo*, o tipo de instrumento de detecção disponível é um fator principal na seleção de um dado rótulo. Por exemplo, os isótopos radioativos e ^{19}F são particularmente adequados para a formação de imagem *in vivo* nos métodos da presente invenção. O tipo de instrumento usado guiará a seleção do radionuclídeo ou isótopo estável. Por exemplo, o radionuclídeo escolhido deve ter um tipo de decaimento detectável por um dado tipo de instrumento.

Uma outra consideração refere-se à meia-vida do radionuclídeo. A meia-vida deve ser longa o bastante de modo que seja ainda detectável no momento de captação máxima pelo alvo, mas curta o bastante de modo que o hospedeiro não sofra radiação nociva. Os compostos radorrotulados da invenção podem ser detectados usando a formação de imagem por gama em que a irradiação gama emitida do comprimento de onda

apropriado é detectada. Os métodos de formação de imagem por gama incluem, mas não são limitados a, SPECT e PET. Preferivelmente, para a detecção de SPECT, o radiorrótulo escolhido carecerá de uma emissão particulada, mas produzirá um grande número de fótons em uma faixa de 140 a 200 keV.

Para a detecção de PET, o radiorrótulo será um radionuclídeo que emite positron, tal como ^{18}F ou ^{11}C , aniquilar-se-ão para formar dois raios gama que serão detectados pela câmara de PET.

Na presente invenção, os compostos/sondas que ligam amilóide são fabricados de modo que sejam úteis para a formação de imagem *in vivo* e quantificação da deposição de amilóide. Estes compostos devem ser usados em conjunção com técnicas de neuroformação de imagem não invasivas tais como a espectroscopia por ressonância magnética (MRS) ou formação de imagem (MRI), tomografia de emissão de positron-(PET) e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT). De acordo com esta invenção, os derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos com 2-heteroarila podem ser rotulados com ^{19}F ou ^{13}C para MRS/MRI pelas técnicas da química orgânica geral conhecidas no ramo. Os compostos também podem ser radiorrotulados, por exemplo, com ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ou ^{120}I para PET pelas técnicas bem conhecidas no ramo e são descritos por Fowler, J. e Wolf, A. em "Positron Emission Tomography and Autoradiography" 391-450 (Raven Press, 1986). Os compostos também podem ser radiorrotulados com ^{123}I e ^{131}I para SPECT por qualquer uma de diversas técnicas conhecidas no ramo. Ver, por exemplo, Kulkarni, Int. J. Rad. Appl. & Inst. (Parte B) 18: 647 (1991). Os compostos também podem ser radiorrotulados com radiorrótulos metálicos conhecidos, tais como Tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). A modificação dos substituintes para introduzir ligandos que se ligam a tais íons metálicos pode ser efetuada sem a experimentação indevida por uma pessoa de habilidade comum na técnica da radiorrotulação. O

composto radiorrotulado metálico pode ser depois usado para detectar depósitos de amilóide. A preparação de derivados radiorrotulados de Tc-99m é bem conhecida no ramo. Ver, por exemplo, Zhuang *et al.* Nuclear Medicine & Biology 26(2): 217-24, (1999); Oya *et al.* Nuclear Medicine & Biology 25(2): 135-40, (1998) e Hom *et al.* Nuclear Medicine & Biology 24(6): 485-98, (1997). Além disso, os compostos podem ser rotulados com ^3H , ^{14}C e ^{125}I , pelos métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, para a detecção de placa de amilóide em amostras *in vitro* e *post mortem*. Além disso, os compostos fluorescentes da presente invenção podem ser usados para a detecção de placas presentes em amostras *in vitro* e *post mortem* pela utilização de técnicas bem conhecidas com base na detecção de fluorescência.

Os métodos da presente invenção podem usar isótopos detectáveis pela espectroscopia por ressonância magnética nuclear para o propósito de formação de imagem *in vivo* e espectroscopia. Os elementos particularmente úteis na espectroscopia por ressonância magnética incluem ^{19}F e ^{13}C .

Os radioisótopos adequados para o propósito desta invenção incluem emissores beta, emissores gama, emissores de positron e emissores de raios x. Estes radioisótopos incluem ^{120}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br e ^{76}Br . Os isótopos estáveis para o uso na Formação de imagem por ressonância magnética (MRI) ou Espectroscopia (MRS), de acordo com esta invenção, incluem ^{19}F e ^{13}C . Os radioisótopos adequados para a quantificação *in vitro* de amilóide em homogenados de biópsia ou tecido *post-mortem* incluem ^{125}I , ^{14}C e ^3H . Os radiorrótulos preferidos são ^{11}C e ^{18}F para o uso na formação de imagem *in vivo* de PET, ^{123}I para o uso na formação de imagem de SPECT, ^{19}F para MRS/MRI e ^3H e ^{14}C para estudos *in vitro*. Entretanto, qualquer método convencional para visualizar sondas de diagnóstico pode ser utilizado de acordo com esta invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados

por qualquer meio conhecido por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Por exemplo, a administração ao animal pode ser local ou sistêmica e realizada oral, parenteralmente, por pulverização de inalação, tópica, retal, nasal, bucal, vaginalmente, ou por intermédio de um reservatório implantado.

- 5 O termo “parenteral” como aqui usado inclui técnicas de injeção e infusão subcutâneas, intravenosas, intra-arteriais, intramusculares, intraperitoneais, intratecais, intraventriculares, intraesternais, intracranianas e intraósseas.

O protocolo de administração exato variará dependendo de vários fatores incluindo a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do
10 paciente; a determinação de procedimentos específicos seria rotina para qualquer pessoa de habilidade comum na técnica.

Os níveis de dose da ordem de cerca de 0,001 $\mu\text{g/kg/dia}$ a cerca de 10.000 mg/kg/dia de um composto da invenção são úteis para os métodos da invenção. Em uma forma de realização, o nível de dose é de cerca
15 de 0,001 $\mu\text{g/kg/dia}$ a cerca de 10 g/kg/dia . Em uma outra forma de realização, o nível de dose é de cerca de 0,01 $\mu\text{g/kg/dia}$ a cerca de 1,0 g/kg/dia . Ainda em uma outra forma de realização, o nível de dose é de cerca de 0,1 Mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia .

O nível de dose específico para qualquer paciente particular
20 variará dependendo de vários fatores, incluindo a atividade e a toxicidade possível do composto específico utilizado; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração; a taxa de excreção; a combinação de medicamentos; e a forma de administração. Tipicamente, os resultados de efeito de dosagem *in vitro* fornecem orientação útil sobre as
25 doses apropriadas para a administração ao paciente. Estudos em modelos de animal também são úteis. As considerações para determinar os níveis de dose apropriadas são bem conhecidas no ramo e dentro das habilidades de um médico comum.

Qualquer regime de administração conhecido para regular o

tempo e sequência da liberação de medicamentos pode ser usado e repetido como necessário para efetuar o tratamento nos métodos da invenção.

O regime pode incluir o pré-tratamento e/ou co-administração com agente(s) terapêutico(s) adicional(is).

5 Em uma forma de realização, os compostos inventivos são administrados a um animal que é suspeito de ter ou que está em risco de desenvolver uma doença, distúrbio ou condição caracterizados pela deposição de amilóide. Por exemplo, o animal pode ser um ser humano idoso.

10 Em uma outra forma de realização, compostos e métodos para a sua preparação, úteis como precursores, são fornecidos. Tais precursores podem ser usados como materiais de partida sintéticos para a incorporação de fragmentos moleculares rotulados que levam aos derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos por 2-heteroarila radiorrotulados como agentes de formação de imagem de amilóide.

15 Método para Detectar Depósitos de Amilóide *In Vitro*

20 Esta invenção fornece ainda um método para detectar depósito(s) de amilóide *in vitro* que compreende: (i) contatar um tecido corporal com uma quantidade eficaz de um composto inventivo, em que o composto ligar-se-ia a qualquer depósito(s) de amilóide no tecido; e (ii) detectar a ligação do composto ao depósito(s) de amilóide no tecido.

A ligação pode ser detectada por qualquer meio conhecido no ramo. Os exemplos de meios de detecção incluem, sem limitação, técnicas microscópicas, tais como microscopia de campo brilhante, fluorescência, laser-confocal e polarização cruzada.

25 Composições Farmacêuticas

Esta invenção fornece ainda uma composição farmacêutica que compreende: (i) uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da invenção; e (ii) um carregador farmacêuticamente aceitável.

A composição pode compreender um ou mais ingrediente(s)

farmaceuticamente aceitável(is) adicional(is), incluindo sem limitação um ou mais agente(s) de umectação, agente(s) de tamponização, agente(s) de suspensão, agente(s) de lubrificação, emulsificador(es), desintegrante(s), absorvente(s), conservante(s), tensoativo(s), corante(s), flavorizante(s),
5 adoçante(s) e agente(s) terapêutico(s).

A composição pode ser formulada na forma sólida, líquida, de gel ou suspensão para: (1) administração oral como, por exemplo, um remédio líquido (solução ou suspensão aquosa ou não aquosa), tablete (por exemplo, alvejado para a absorção bucal, sublingual ou sistêmica), bolo, pó,
10 grânulo, pasta para aplicação à língua, cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina mole, pulverização bucal, emulsão e microemulsão; (2) administração parenteral pela injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou epidural como, por exemplo, uma solução, suspensão ou formulação de liberação prolongada estéreis; (3) aplicação tópica como, por exemplo, um
15 creme, unguento, emplastro de liberação controlada ou pulverização aplicada à pele; (4) administração intravaginal ou intrarretal como, por exemplo, um pessário, creme ou espuma; (5) administração sublingual; (6) administração ocular; (7) administração transdérmica; ou (8) administração nasal.

Em uma forma de realização, a composição é formulada para a
20 administração intravenosa e o carregador inclui um fluído e/ou um reabastecedor de nutriente. Em uma outra forma de realização, a composição é capaz de ligar especificamente ao amilóide *in vivo*, é capaz de cruzar a barreira hematoencefálica, não é tóxica nos níveis de dose apropriados e/ou tem uma duração satisfatória do efeito. Ainda em uma outra forma de
25 realização, a composição compreende cerca de 10 mg albumina sérica humana e de cerca de 0,0005 a 500 mg de um composto da presente invenção por ml de tampão de fosfato contendo NaCl.

A presente invenção fornece ainda composições que compreende um composto da fórmula Ia e pelo menos um carregador,

diluyente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis.

5 A presente invenção fornece ainda métodos de tratar ou prevenir uma patologia relatada com A β em um paciente, que compreende administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula Ia

A presente invenção fornece ainda um composto aqui descrito para o uso como um medicamentos.

A presente invenção fornece ainda um composto aqui descrito para a fabricação de um medicamentos.

10 Alguns compostos das fórmulas Ia e Ib podem ter centros esteogênicos e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E e Z) e deve ser entendido que a invenção abrange todos de tais isômeros óticos, enantiômeros, diastereoisômeros, atropisômeros e isômeros geométricos.

15 A presente invenção refere-se ao uso dos compostos da fórmula Ia como mais acima definido bem como dos sais destes. Os sais para o uso em composições farmacêuticas serão sais farmacêuticamente aceitáveis, mas outros podem ser úteis na produção dos compostos da fórmula Ia.

20 Os compostos da invenção podem ser usados como medicamentoos. Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece os compostos da fórmula Ia, ou sais farmacêuticamente aceitáveis, tautômeros ou precursores destes hidrolisáveis *in vivo*, para o uso como medicamentoos. Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece compostos aqui descritos para o uso como medicamentoos para tratar ou prevenir uma patologia relatada com A β . Em algumas outras formas de
25 realização, a patologia relacionada com A β é Síndrome de Down, uma angiopatia amilóide β , angiopatia amilóide cerebral, hemorragia cerebral hereditária, um distúrbio associado com deterioração cognitiva, MCI (“deterioração cognitiva branda”), mal de Alzheimer, perda de memória, sintomas de déficit de atenção associados com o mal de Alzheimer,

neurodegeneração associada com o mal de Alzheimer, demência de origem vascular mista, demência de origem degenerativa, demência pré-senil, demência senil, demência associada com mal de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração cortical basal.

5 Métodos de preparação

A presente invenção também refere-se aos processos para a preparação do composto das fórmulas Ia e Ib como uma base livre, ácido, ou sais destes. Por toda parte da seguinte descrição de tais processos deve ser entendido que, onde apropriado, os grupos de proteção adequados serão ligados aos e subsequentemente removidos dos, vários reagentes e intermediários de uma maneira que será facilmente entendida por uma pessoa habilitada na técnica de síntese orgânica. Os procedimentos convencionais para o uso de tais grupos de proteção, bem como os exemplos dos grupos de proteção adequados, são descritos, por exemplo, na “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ª ed., T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, Nova Iorque (1999). Também deve ser entendido que uma transformação de um grupo ou substituinte em um outro grupo ou substituinte pela manipulação química pode ser conduzida em qualquer produto ou intermediário final no caminho sintético na direção do produto final, em que o tipo possível da transformação é limitado apenas pela incompatibilidade inerente de outras funcionalidades carregadas pela molécula neste estágio com as condições ou reagentes utilizados na transformação. Tais incompatibilidades inerentes e caminhos para contorná-los pela realização de transformações e etapas sintéticas apropriadas em uma ordem adequada, serão facilmente será facilmente entendido pela pessoa habilitada na técnica de síntese orgânica. Os exemplos de transformações são dados abaixo e deve ser entendido que as transformações descritas não são limitadas apenas aos grupos genéricos ou substituintes para que as transformações sejam exemplificadas. As referências e as descrições em outras transformações adequadas são dadas em

“Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Grupo Preparations”, 2ª ed., R. C. Larock, Wiley-VCH, Nova Iorque (1999). As referências e as descrições de outras reações adequadas são descritas em livro-texto da química orgânica, por exemplo, “March’s Advanced “Organic Chemistry”, 5ª ed., M. B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001) ou, “Organic Synthesis”, 2ª ed., M. B. Smith, McGraw-Hill, (2002). Técnicas para a purificação de intermediários e produtos finais incluem por exemplo em, cromatografia de fase direta e reversa em coluna ou placa rotativa, recristalização, destilação e extração de líquido-líquido ou sólido-líquido, que serão facilmente entendidos pela pessoa habilitada na técnica. As definições dos substituintes e grupos são como nas fórmulas Ia e Ib exceto onde diferentemente definidas. Os termos “temperatura da sala” e “temperatura ambiente” devem significar, a menos que de outro modo especificado, um temperatura entre 16 e 25°C. O termo “refluxo” deve significar, a menos que de outro modo estabelecido, na referência a um solvente utilizado usando uma temperatura no ou levemente acima do ponto de ebulição no solvente indicado. É entendido que microondas podem ser usadas para o aquecimento das misturas de reação. Os termos “cromatografia cintilante” ou “cromatografia de coluna cintilante” devem significar cromatografia preparativa em sílica usando um solvente orgânico, ou mistura destes, como fase móvel.

Abreviações

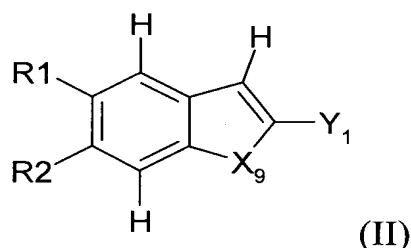
Ac	acetato;
atm	atmosfera;
25 aq.	aquoso;
Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butila
DBU	1,8-diazobiciclo[5,4,0]undec-7-eno;
DME	1,2-dimetoxietano;
DMA	N,N-dimetilacetamida;

	DMF	N,N-dimetilformamida;
	DMSO	sulfóxido de dimetila;
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
	EtOAc	acetato de etila;
5	EtOH	etanol;
	Et ₂ O	éter dietílico;
	h	hora(s);
	hep	heptano;
	hex	hexano(s);
10	HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho;
	MeCN	acetonitrila;
	MeOH	metanol;
	o.n.	durante a noite;
	NBS	N-bromossuccinimida
15	Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)diclouro-paládio (II);
	Pd(dba) ₂	bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0);
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	diclorobis(trifenilfosfino)paládio;
	HPLC prep.	HPLC preparativa;
	PTSA	ácido p-toluenossulfônico;
20	r.t.	temperatura ambiente;
	r.m.	mistura de reação;
	sat.	saturado;
	TBAF	fluoreto de tetrabutylamônio;
	TFA	ácido trifluoroacético;
25	THF	tetraidrofurano;
	Tos	tosilato
	OTf	trifluorometanossulfonato

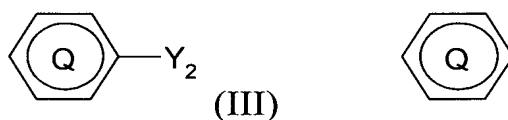
Preparação de Intermediários

Os compostos das fórmulas II - VI são intermediários úteis na

preparação dos compostos das fórmulas Ia e Ib. Os compostos das fórmulas II - VI são comercialmente disponíveis, ou podem ser preparados a partir de compostos comercialmente disponíveis, ou descritos na literatura. Por exemplo, compostos em que um ou mais de Y_1 - Y_3 , R_1 ou R_2 não correspondem às definições das fórmulas II - VI, podem ser usados para a preparação de compostos das fórmulas II - VI pelas transformações ou introdução de substituintes ou grupos. Tais exemplos são dados abaixo:

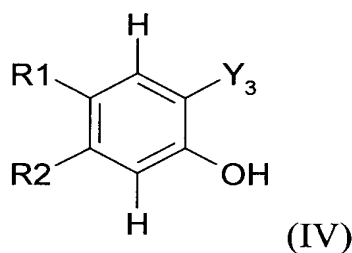


$Y_1 = B(OH)_2, B(Oalquila)_2, Sn(n-Bu)_3, Br, Cl, I, OTf$

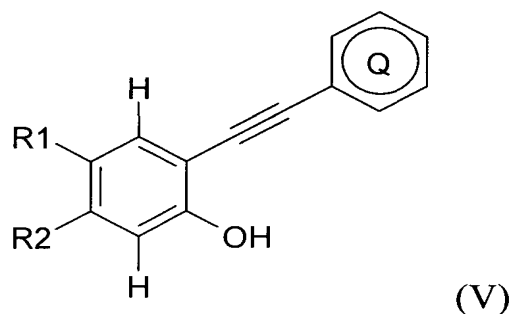


é Q1-10 de acordo com a reivindicação 1

$Y_2 = Br, Cl, I, OTf, B(OH)_2, B(Oalquila)_2, Sn(n-Bu)_3, CHCH_2, CCH$



$Y_3 = I, Br, CH_2COCl$



1) Preparação de compostos da fórmula II em que Y_1 é

10 $B(Oalquila)_2$ ou $B(OH)_2$:

Tratando-se o benzofurano correspondente com BuLi e extinguindo com borato de triálquila subsequentemente seguido pela hidrólise ácida.

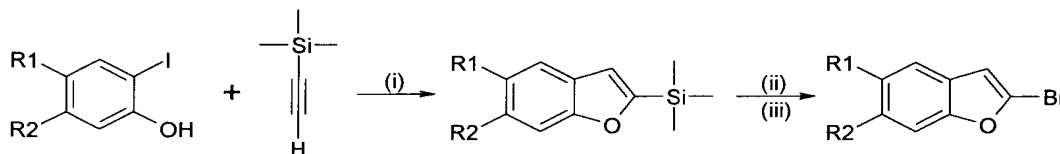
5 A partir dos cloretos, brometos, iodetos ou triflatos correspondentes através da borilação catalisada por paládio utilizando por exemplo bis(pinacolato)diborano ou dialcoxiboranos como reagentes sob catálise de paládio, usando por exemplo PdCl₂(dppf), ou Pd(dba)₂ com tricicloexilfosfina adicionada, como catalisador, junto com quantidades estequiométricas de uma base tal como KOAc e NEt₃ em solventes tais como
10 DMSO, DMF, DMA ou dioxano a uma temperatura da temperatura ambiente até 80° C, de modo alternativamente subsequente seguido pela hidrólise ácida (Ishiyama *et al.* Tetrahedron 2001, 57, 9813; Murata *et al.* J. Org. Chem. 2000, 65, 164).

2) Preparação de compostos da fórmula II em que Y₁ é
15 halogênio:

a.) A halogenação na posição 2 dos derivados de benzofurano pode ser obtida com terc-butil lítio seguido pelo tratamento com I₂ para introduzir o halogênio (Zhang *et al.* J. Org. Chem. 2002, 67, 7048).

b.) A partir dos derivados de nitro correspondentes pelo
20 tratamento com PBr₃ a 175° C (Lin, S.-Y. *et al.* J. Org. Chem. 2003, 68, 2968).

c.) Pela reação catalisada por paládio-cobre de compostos da fórmula IV com trimetilsililacetileno.



(i) Pd(Ph₃P)₂Cl₂/CuI, Et₃N/CH₃CN; (ii) TBAF; (iii) NBS

25 A remoção subsequente do grupo de proteção TMS e halogenação com por exemplo N-bromossuccinimida (Aquila, B. M.,

Tetrahedron Lett. 1997, 38, 2795).

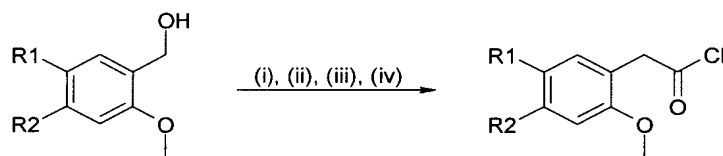
3) Preparação de compostos da fórmula II em que Y_1 é $\text{Sn}(\text{n-Bu})_3$, $\text{Sn}(\text{Me})_3$ ou SnPh_3 :

a.) Introdução de um grupo estanhoalquila pode ser obtido através da troca de halogênio-metal dos haletos correspondentes. Usando, por exemplo, BuLi como fonte de lítio para tratar os benzofuranos substituídos por halogênio correspondentes, isto é onde $Y_1 = \text{halogênio}$. Seguido pela extinção com um reagente de $\text{Sn}(\text{alquila})_3\text{Cl}$ (Li, J. J. *et al.*, Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3777).

b.) Metalação com um reagente de alquil lítio em um substrato onde $Y_1 = \text{H}$ seguido pela transmetalção usando um reagente de $\text{Sn}(\text{alquila})_3\text{Cl}$ produz a estanilação (Einhorn *et al.* Synthesis 1984, 11, 978).

4) Preparação de compostos da fórmula IV com $Y_3 = \text{CH}_2\text{COCl}$

Os derivados de cloreto ácido dos compostos da fórmula IV podem ser preparados por intermédio de um procedimento de quatro etapas a partir dos álcoois benzílicos correspondentes.



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

A cloração usando por exemplo SOCl_2 seguida pela introdução de um grupo nitrila. A hidrólise do grupo nitrila ao ácido carboxílico seguido pelo tratamento com SOCl_2 produz derivados de cloreto ácido da fórmula IV (M. D. Collini *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 4925).

5) Preparação dos compostos da fórmula V

Pela ligação catalisada por paládio de arilacetilenos da fórmula III com 2-iodofenóis da fórmula IV de acordo com as condições de

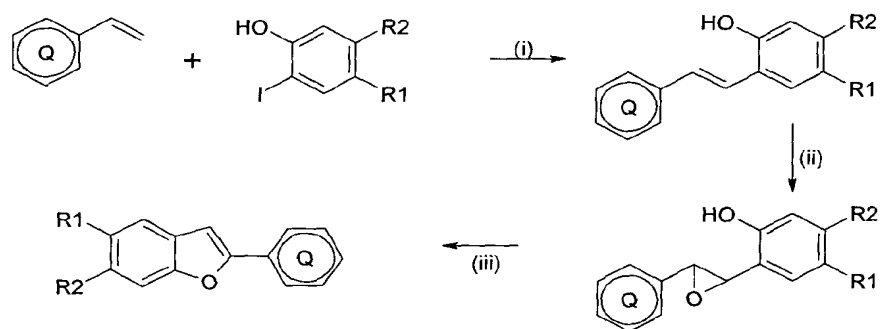
Sonogashira padrão (Yin, Y.; Liebscher, J.; Chem. Rev. 2007, 107, 133).

Métodos de Preparação de compostos não rotulados das fórmulas Ia e Ib

Os exemplos não limitantes dos métodos para a preparação de compostos das fórmulas Ia e Ib são dados abaixo:

1) Preparação pela ligação cruzada catalisada por paládio dos intermediários (IV) e (III) com $Y_2 = CHCH_2$:

A ligação catalisada por paládio de estirenos e haletos de 2-hidroxiarila gera um produto de estilbeno. Alternativamente, o produto de estilbeno pode ser obtido por uma reação de Wittig entre o brometo de fosfônio correspondente e o aldeído.

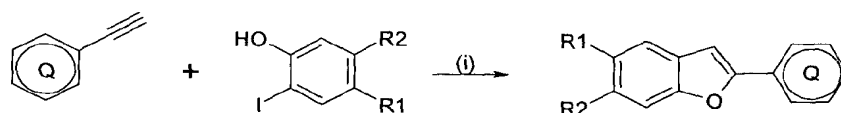


(i) Catalisador de paládio, base; (ii) epoxidação; (iii) ácido brando.

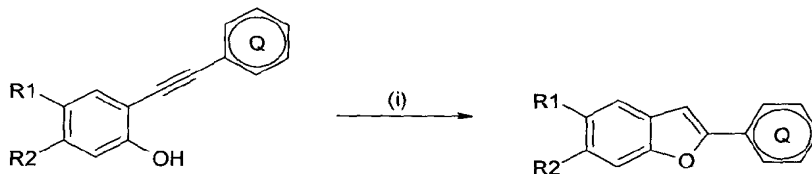
A epoxidação do intermediário de estilbeno seguida pela ciclização sob condições brandamente ácidas produz o derivado de benzofurano (Aslam *et al.*, Tetrahedron, 2006, 62, 4214).

2) Preparação pela ligação cruzada catalisada por paládio dos intermediários (IV) e (III) com $Y_2 = CCH$:

Enquanto que a ligação cruzada de etilenos precisa mais tratamento para prosseguir até o produto de benzofurano, a ligação cruzada sob as condições de Sonogashira de iodetos de hidroxiarila e os acetilenos mais reativos processa-se diretamente até o derivado de benzofurano (Aslam *et al.*, Tetrahedron, 2006, 62, 4214).



(i) Catalisador de paládio, CuI, base, DMF

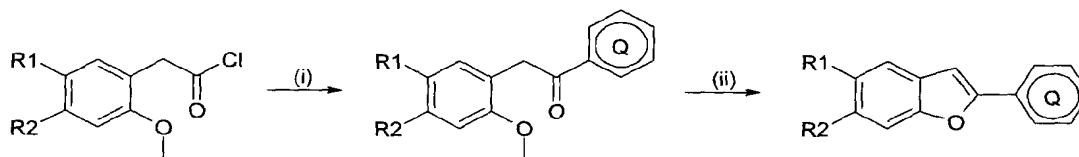


(i) H_{Au}Cl₄

Quando necessário, a ciclização pode ser induzida pelo uso de um catalisador de ouro na temperatura ambiente em um solvente tal como Et₂O ou EtOH. O metal forma um complexo π com o alcino que é depois transformado em um complexo σ no ataque nucleofílico do oxigênio e a protodesmetalização produz o produto de benzofurano (V. Belting *et al.* Org. Lett., 2006, 8, 4489).

3) Preparação do intermediário (III):

Uma reação de Freidel-Craft entre o Q apropriado e os derivados do cloreto de acetila da fórmula III seguida pela desproteção, com por exemplo bromidreto de piridina, em temperatura alta resulta na ciclização e produz compostos da fórmula I (M. D. Collini *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 4925).



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

4) Preparação pela ligação cruzada catalisada por paládio dos intermediários (II) e (III):

A ligação de Suzuki ou Stille catalisada por paládio de haletos de arila, ou pseudo-haletos, de intermediários da fórmula III (por exemplo, Y₂ = Cl, Br, I ou triflato) com ácidos ou ésteres borônicos da fórmula II (por exemplo, Y₁ = B(OH)₂ ou B(Oalquila)₂) ou estananos da fórmula II (por

exemplo, $Y_1 = \text{Sn}(\text{n-Bu})_3$). Um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ podem ser usados em um solvente tal como DMF ou EtOH a uma temperatura por exemplo, de 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 Preparação dos compostos rotulados da fórmula Ia

No geral, as mesmas reações sintéticas usadas para a montagem dos compostos não rotulados da fórmula Ia a partir dos reagentes ou intermediários não rotulados, podem ser utilizadas para a incorporação análoga de um isótopo detectável pelo uso dos reagentes ou intermediários rotulados correspondentes.

É preferido introduzir o rótulo em um estágio posterior da síntese para os compostos da fórmula Ia, especialmente se o rótulo é um isótopo com meia vida relativamente curta, tal como ^{11}C . O mais preferido é realizar esta introdução como a última etapa sintética.

Vários reagentes úteis, *synthons* ou intermediários rotulados com duradouros ou isótopos não radioativos, incluindo por exemplo $[^{2/3}\text{H}]\text{H}_2$, $[^{2/3}\text{H}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CN}^-$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CO}_2$ são comercialmente disponíveis e se necessário, podem ser, ainda sinteticamente transferidos pelos métodos sintéticos convencionais. Os reagentes com isótopos com vida relativamente mais curta, tais como ^{11}C e ^{18}F , são gerados por um ciclotron, seguidos pelo aprisionamento adequado e opcionalmente outras manipulações sintéticas para fornecer o reagente desejado. A geração e as manipulações sintéticas dos reagentes e intermediários rotulados e o uso e as químicas destes precursores para a síntese de moléculas rotuladas mais complexas, é bem conhecido pela pessoa habilitada na técnica de rádio-síntese e rotulação e é revisado na literatura (Långström *et al.* Acta Chem. Scand. 1999, 53, 651). Para referências adicionais ver por exemplo: Ali *et al.* Synthesis 1996, 423 para rotulação com halogênios; Antoni G., Kihlberg T. e Långström B. (2003)

Handbook de Nuclear chemistry, editado por Vertes A., Nagy S. e Klenscar Z., Vol. 4, 119-165 para rotulação para aplicações PET; Saljoughian *et al.*, Synthesis 2002, 1781 para rotulação com ^3H ; McCarthy *et al.* Curr. Pharm. Des. 2000, 6, 1057 para rotulação com ^{14}C .

5 Isótopo detectáveis, úteis para a rotulação dos compostos da fórmula Ia como aqui definido incluem, para o uso em PET: ^{11}C , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br e ^{120}I , para o uso em SPECT: ^{123}I e ^{131}I , para as aplicações MRI: ^{19}F e ^{13}C , para detecção em amostras *in-vitro* e *post-mortem*: ^3H , ^{14}C e ^{125}I . os isótopos mais úteis para a rotulação são ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{19}F , ^3H e ^{14}C .

10 Abaixo seguem descrições não limitantes nos processos para a preparação dos compostos rotulados da fórmula Ia:

Os compostos das fórmulas Ia e Ib, que carregam um grupo hidróxi, amino ou aminoalquila são precursores úteis para a alquilação de O e N, respectivamente, com um agente de alquilação rotulado, tal como iodeto ou triflato de [^{11}C]metila, como descrito por exemplo em Solbach *et al.* Applied Radiation and Isotopes 2005, 62, 591 e Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740, ou iodeto de [^3H]-metila, ou iodeto de [^{14}C]-metila.

Por exemplo, os compostos da fórmula Ia, em que um de R1 e R2 é hidróxi (o outro é hidrogênio), ou os compostos da fórmula Ib, em que um de R8 e R11 é hidróxi (o outro é hidrogênio), ou constituem precursores para rotulação. Quando um tal precursor é tratado com iodeto de [^{11}C]metila sob condições básicas, tais como na presença de carbonato de potássio, em um solvente tal como DMSO, a O-alquilação seletiva ocorre na presença de N-nucleófilos, tais como amino, aminometila, por causa da reatividade relativamente mais alta do átomo de oxigênio depois da desprotonação e assim na formação dos compostos das fórmulas Ia e Ib em que o grupo OH foi transformado no grupo O[^{11}C]CH₃-grupo. Os compostos da fórmula Ib em que R8 ou R11 é um grupo hidróxi protegido (por exemplo, com TBDMS), X₈ é N e R10 é hidróxi, são precursores úteis para a rotulação através da O-

alquilação pelo uso de iodeto de ^{11}C -metila na presença de Ag_2CO_3 como um base (Shinzo K. Synth Comm 2006, 36, 1235).

Os precursores mais preferidos para a rotulação pela introdução seletiva de um grupo ^{11}C -metila pela N-alquilação, são compostos em que a reatividade para a alquilação, de um grupo funcional nucleofílico de competição presente, tal como hidróxi ou uma funcionalidade N-H aromática, é diminuída ou bloqueada por um grupo protetor adequado. A função do grupo protetor é, neste contexto, para proteger o grupo funcional nucleofílico da alquilação e deve ser preferivelmente estável sob condições básicas não aquosas, sob as quais N-alquilação desejada é facilitada, mas facilmente removida por outros meios depois da execução da sua função. Tais grupos protetores e métodos para sua introdução e remoção, são bem conhecidos pela pessoa habilitada na técnica. Os exemplos dos grupos protetores úteis para a proteção de grupos hidróxi aromáticos contra alquilação de competição incluem, mas não são limitados a, metila, 2-(trimetilsilil)etóxi-metila, alcoximetila e t-butildimetilsilila. A remoção de um tal grupo protetor depois da alquilação é bem conhecida pela pessoa habilitada na técnica e incluem, no caso de grupos protetores com base em silila tais como t-butildimetilsilila, por exemplo tratamento com uma fonte de íon fluoreto, tal como TBAF, ou tratamento com água sob condições básicas em um solvente adequado, tal como DMSO na presença de KOH na temperatura ambiente. Os exemplos de grupos protetores úteis para a proteção da funcionalidade N-H aromático contra a alquilação de competição incluem, mas não são limitados a, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{SO}_2(\text{p-metil})\text{fenila}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$, t-butildimetilsilila e $\text{P}(=\text{S})\text{fenila}_2$. No caso onde uma funcionalidade hidróxi aromática e a funcionalidade N-H aromático, são simultaneamente protegidas contra alquilação, é preferido usar um grupo protetor, tal como t-butildimetilsilila, ou dois grupos protetores diferentes, que permite a desproteção simultânea de ambas as funcionalidades em uma etapa de

laboratório pelo uso de um reagente de desproteção.

Os compostos das fórmulas Ia ou Ib, que carregam um grupo amino aromático, são precursores úteis para a rotulação pela diazotização inicial (isto é, a transformação do grupo amino na porção N_2^+), quando
5 apropriado, seguidos pela conversão no derivado de triazina correspondente antes do tratamento subsequente com reagentes nucleofílicos rotulados de acordo com as reações padrão. Os isótopos detectáveis que podem ser introduzidos deste modo incluem, mas não limitados a ^{18}F , ^{75}Br , ^{123}I , ^{125}I e ^{131}I como descrito por exemplo em Zhu *et al.* J. Org. Chem. 2002, 67, 943; Maeda
10 *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; Stroupbauer *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 e Rzczotarski *et al.*
15 J. Med. Chem. 1984, 27, 156.

Nos compostos da fórmula Ib, que carregam um grupo trialquilestanho aromático, halogenação com reagentes rotulados resulta no deslocamento do grupo trialquilestanho como descrito por exemplo em Staelens *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2005, 48, 101; Hocke *et al.*
20 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 e Kao *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 889. Os mesmos precursores também são úteis para conversão catalisada por paládio nas cetonas rotuladas com ^{11}C correspondentes e derivados de metila como descrito por exemplo em
25 Lidström *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 2701 e Tarkiainen *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 1013. Os compostos substituídos por trialquilestanho, por sua vez, são preferivelmente preparados a partir de haletos ou pseudo-haletos, tais como os triflatos, pelos métodos bem conhecidos utilizando o paládio como catalisador na reação com o diestano

correspondente. Quando esta metodologia é usada, o grupo trialquilestanho é preferivelmente trimetilestanho ou tributilestanho.

Os compostos da fórmula Ib, que estão carregando um grupo trialquilestanho aromático, preferivelmente $n\text{Bu}_3\text{Sn}$, X6 é carbono, X7 ou X8 é nitrogênio (o outro é carbono) e R10 é metilamino, dimetilamino ou metóxi, são precursores adequados para a rotulação com ^{123}I ou ^{125}I pela iododesestanição sob condições oxidantes na presença de iodeto rotulado de acordo com o método descrito, por exemplo, em Zhuang *et al.* Nucl. Med. Biol. 2001, 28, 887.

Quando qualquer um dos substituintes heterocíclicos em um precursor, é um grupo de partida adequado para a substituição aromática nucleofílica, um nucleófilo rotulado, tal como um halogeneto ou cianeto, podem ser introduzidos por um tal deslocamento que resulta em um composto rotulado da fórmula Ia, como descrito por exemplo em Zhang *et al.* Appl. Rad. Isot. 2002, 57, 145. O anel aromático em que o deslocamento ocorre é de modo relativamente preferível deficiente em elétron para uma reação fácil e precisaria portanto ser substituído com um grupo ativador que retira elétron tal como ciano, carbaldeído ou nitro. As reações úteis, intimamente relacionadas com substituições aromáticas nucleofílicas e bem conhecidas pela pessoa habilitada na técnica, incluem a utilização de quantidades estoquiométricas de sais de cobre para a introdução de um átomo de iodo rotulado e o uso de catalisador de paládio para a introdução de um grupo ciano rotulado com ^{11}C -, como descrito por exemplo em Musacio *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1997, 34, 39 e Andersson *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1998, 41, 567 respectivamente. Também, um átomo ^{18}F pode ser introduzido, por exemplo pelo uso de $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{-K}_{222}$ em DMSO sob irradiação de microonda como descrito em Karamkam, M. *et al.* J. Labelled Compd. Rad. 2003, 46, 979. Se o anel aromático no qual o grupo de partida é posicionado for mais deficiente em elétron quando comparado ao benzeno, tal

como em 2-halo piridinas e pirimidinas, no geral não é necessário utilizar grupos de ativação para que a substituição aromática eletrofílica que ocorra.

Os compostos da fórmula Ia, onde Q é Q2 e Ib, onde R3 e R10, respectivamente, são dos grupos de partida flúor, cloro, bromo, iodo, ou um éster de sulfonato, ou cada um ou ambos de X2 e X4 e X6 e X8 são nitrogênio, são precursores adequados para rotulação por intermédio da substituição aromática nucleofílica. É além disso preferível usar um grupo de partida que seja quimicamente diverso do grupo introduzido pela reação com o nucleófilo rotulado de modo a facilitar a separação cromatográfica do produto de reação rotulado do precursor não consumido.

Os compostos da fórmula Ib, em que R8 ou R11 são um grupo hidróxi protegido (por exemplo, TBDMS) (o outro é hidrogênio), R12 não é H e R10 é $O(CH_2)_2OTos$ ou $NH(CH_2)_2OTos$ são precursores úteis para rotulação com flúor pelo uso de complexo kryptofix 2,2,2- $[^{18}F]$ fluoreto (Schirmacher *et al.* J. Labelled Compd. Rad. 2001, 44, 627), ou $[^{18}F]$ fluoreto de tetrabutilamônio em CH_3CN sob aquecimento (Hamacher *et al.* Appl. Radiat. Isotopes 2002, 57, 853), como fontes de ^{18}F Nucleofílico para a substituição nucleofílica do grupo de partida formal $OTos$. Outros grupos de partida adequados que podem ser utilizados são bem conhecidos pela pessoa habilitada na técnica e incluem, mas não são limitados a bromo, iodo, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 e OSO_2 -fenila.

Os compostos da fórmula 1b, em que R8 é H, R11 é $OSi(G3)_3$ ou OCH_2G4 , R10 é $N(CH_3)CHO$, $N(CH_3)COCH_3$, $N(CH_3)CO_2$ - t-butila ou $CONH_2$ e R9 é nitro, $N(CH_3)_3^+$, bromo, iodo, cloro são precursores úteis para a rotulação com flúor pelo uso do complexo kryptofix 2,2,2- $[^{18}F]$ fluoreto como fonte de ^{18}F de Nucleofílico para a substituição nucleofílica dos grupos de partida normais R9 (F. Dolle, Curr. Pharm. Design 2005, 11, 3221-3235).

Os métodos úteis adicionais, bem conhecidos pela pessoa habilitada na técnica, para a preparação dos compostos rotulados da fórmula

la pelas transformações do grupo funcional dos precursores adequados incluem N-acilação de aminas com cloretos de [^{11}C], [^{14}C], ou [^3H]acila, [^{11}C] ou [^{14}C] cianação catalisada por paládio de cloretos, brometos ou iodetos aromáticos, substituição catalisada por metal de transição de haletos substituídos por ^3H na presença de [^3H] H_2 e carbonilação catalisada por paládio com [$^{11/14}\text{C}$] CO (Perry *et al.* Organometallics 1994, 13, 3346).

Exemplos de Composto

Abaixo seguem vários exemplos não limitantes dos compostos da invenção. Todos dos compostos exemplificados abaixo, ou seus análogos não rotulados correspondentes, que não são somente precursores e assim indicados serem tais, demonstram uma IC_{50} de menos do que 20 μM no ensaio de ligação de competição aqui descrito.

Métodos Gerais

Todos os solventes usados foram de grau analítico e solventes anidro comercialmente disponíveis foram rotineiramente usados para as reações. As reações foram tipicamente conduzidas sob uma atmosfera inerte de nitrogênio ou argônio.

Os espectros ^1H foram registrados em um espectrômetro RMB Bruker av400, operando a 400 MHz para próton, equipado com uma sonda de injeção de fluxo de 3 mm SEI $^1\text{H}/\text{D}-^{13}\text{C}$ com gradientes Z, usando um manuseador de líquidos BEST 215 para a injeção da amostra, ou em um espectrômetro de RMN Bruker DPX400, operando a 400 MHz para próton, equipado com uma sonda de 4 núcleos de 5 mm equipado com gradientes Z.

A menos que especificamente mencionado nos exemplos, os espectros de ^1H foram registrados a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ como solvente. O sinal do solvente residual foi usado como referência. Os seguintes sinais de referência foram usados: a linha intermediária de $\text{DMSO}-d_6$ δ 2,50; a linha intermediária de CD_3OD δ 3,31; CDCl_3 δ 7,26. Nestes casos onde os espectros foram conduzidos em uma mistura de CDCl_3 e CD_3OD , a referência

foi ajustada a 3,31 ppm. Todas as mudanças químicas estão em ppm na escala delta (δ) e a divisão fina dos sinais como aparece nos registros (s: singlete, d: duplete, t: tripleto, q: quarteto, m: multiplete, br: sinal amplo), ou

5 Os espectros de ^1H e ^{13}C RMN foram registrados a 400 MHz para próton e 100 MHz para carbono-13 em um Espectrômetro de RMN Mercury Plus 400 da Varian equipado com uma sonda Varian 400 ATB PFG. Todos os solventes deuterados contiveram tipicamente de 0,03 % a 0,05 % v/v de tetrametilsilano, que foi usado como o sinal de referência (ajustado a δ 0,00 tanto para ^1H e ^{13}C).

10 Os espectros de ^3H foram registrados em um Espectrômetro de RMN Bruker DRX600, operando a 640 MHz de trítio e a 600 MHz para próton, equipado com uma sonda de 5 mm de $^3\text{H}/^1\text{H}$ SEX com gradientes Z. Os espectros de ^1H separados de ^3H foram registrados nas amostras dissolvidas em CD_3OD . Para referência dos espectros de ^3H RMN, uma frequência de
15 referência fantasma foi usada, como calculada multiplicando-se a frequência de TMS interna em um espectro de ^1H com a razão de frequência de Larmor entre ^3H e ^1H (1,06663975), de acordo com a descrição em Al-Rawi *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1974, 1635.

Os espectros de massa foram registrados em um Waters
20 LCMS consistindo de um Alliance 2795 ou Acquity system (LC), Waters PDA 2996 e detetor ELS (Sedex 75) e um espectrômetro de massa quadripolar único ZMD ou de massa ZQ. O espectrômetro de massa foi equipado com uma fonte de íon de eletropulverização (ES) operado em um modo de íon positivo ou negativo. A voltagem capilar foi de 3 kV e a
25 voltagem de cone foi de 30 V. O espectrômetro de massa foi escaneado entre m/z 100-600 com um tempo de escaneamento de 0,7 s. A temperatura da coluna foi ajustado a 40° C (Alliance) ou 65°C (Acquity). Um gradiente linear foi aplicado partindo a 100% de A (A: 10 mM de NH_4OAc em 5% de MeCN) e terminando a 100% de B (B: MeCN). A coluna usada foi uma X-

Terra MS C8, 3,0 x 50; 3,5 μm (Waters) conduzida a 1,0 ml/min (Alliance), ou uma Acquity UPLC[®] BEH C₈ 1,7 μm 2,1 x 50 mm conduzida a 1,2 ml/min.

Os espectros de massa (ESMS) foram registrados em um Waters MS consistindo de um Alliance 2795 (LC) e detetor Waters Micromass ZQ a 120° C. O espectrômetro de massa foi equipado com uma fonte de íon de eletropulverização (ES) operado em um modo de íon positivo ou negativo. O espectrômetro de massa foi escaneado entre m/z 100-1000 com um tempo de escaneamento de 0,3 s.

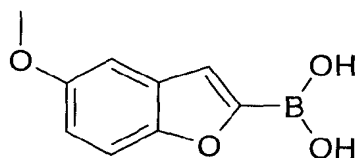
A cromatografia preparativa (HPLC prep.) foi conduzida em cada uma de duas HPLCs de autopurificação da Waters: (1) equipada com um detetor de série de diodo e uma coluna XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 μm . (2) consistindo de um detetor de espectrômetro de massa ZQ conduzido com ESI em modo positivo a uma voltagem capilar de 3 kV e uma voltagem de cone de 30 V, usando deflagração mista, sinal de UV e MS, para determinar a coleta de fração. Coluna: Xbridge[®] Prep C8 5 μm OBD[®] 19 x 100 mm. Gradientes com MeCN/(95:5 0,1M NH₄OAc:MeCN) foram usados a uma razão de fluxo de 20 ou 25 ml/min.

O aquecimento de microonda foi realizado em uma cavidade de microonda de Modo Único Creator, Initiator ou Smith Synthesizer produzindo irradiação contínua a 2450 MHz ou o aquecimento de microonda foi realizado em um CEM Discover LabMate ou em um Biotage Initiator System na temperatura indicada nos tubos de microonda recomendados.

Precursores

Os seguintes exemplos são úteis como precursores para a preparação de compostos radiorrotulados da fórmula Ia e demonstram uma IC₅₀ de mais do que 20 μM nos ensaios de ligação de competição aqui descritos.

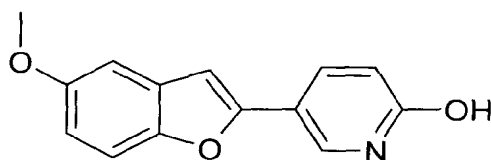
Ácido 5-metoxibenzofurano borônico



5 n Butillítio 2,5 M em hexanos (5,6 ml) foi lentamente adicionado a uma solução de 5-metoxibenzofurano (13,5 mmoles) em THF seco (30 ml) a -78°C . Depois de 1 hora de agitação a -78°C , boreto de triisopropila (27,0 mmoles) foi adicionado às gotas e a mistura foi agitada por mais 20 minutos a -78°C . O banho do banho de gelo seco foi removido e HCl 2 N (aq. 40 ml) adicionado e a mistura deixada aquecer até a temperatura ambiente e depois vertida em água (50 ml). A solução aquosa resultante foi extraída com éter, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em

 10 MgSO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo para produzir o composto do título como um pó bege (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).

5-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ol



15 Ácido 5-metoxibenzofurano borônico (230 mg, 1,2 mmol), 5-iodo-2-piridona (221 mg, 1,0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17 mg, 0,024 mmol) e NEt_3 (317 μl , 2,4 mmoles) foram misturados em EtOH (10 ml) em um frasco de microonda de 20 ml. A mistura foi agitada a 140°C por 10 minutos em um reator de microonda. O solvente foi removido sob vácuo, a água foi adicionada e a solução foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada em

 20 Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. A substância bruta foi purificada pela HPLC preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (20 mg). ^1H RMN δ ppm 11,95 (br, s., 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)

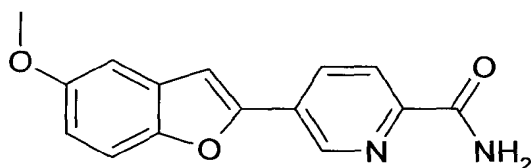
3,78 (s, 3 H); MS m/z 242 (M + H).

Compostos

Abaixo seguem vários exemplos não limitantes de compostos da invenção. Todos dos compostos exemplificados abaixo, ou seus análogos não rotulados correspondentes, que não são exclusivamente precursores e assim indicados serem tais, demonstram uma IC_{50} de menos do que 20 μ M nos ensaios de ligação de competição aqui descritos.

Exemplo 1

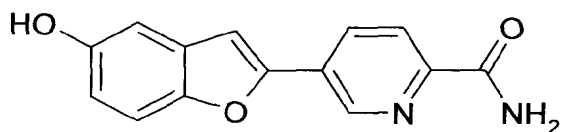
Amida do ácido 5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico



Ácido metoxibenzofurano borônico (1,2 mmol), 5-bromopiridino-2-carboxamida (1,0 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,024 mmol) e NEt_3 (317 μ l) foram misturados em EtOH (10 ml) em um frasco de microonda de 20 ml. A mistura foi agitada a 140° C por 10 minutos em um reator de microonda, filtrada, e o precipitado foi lavado com água e EtOAc e secado sob vácuo para produzir o composto do título (75 mg). ^1H RMN δ ppm 9,10 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,21 (br, s., 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).

Exemplo 2

Amida do ácido 5-(5-hidróxi-benzofuran-2-il)-piridino-2-carboxílico



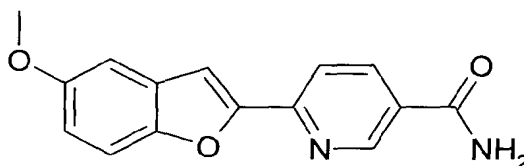
Amida do ácido 5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (0,21 mmol) foi misturado com CH_2Cl_2 (3 ml) a 0° C sob

atmosfera de argônio. BBr_3 (1 M em CH_2Cl_2) (1,0 ml) foi adicionado às gotas e a mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura foi hidrolisada com H_2O seguida pelo NaHCO_3 (sat. aq.). A mistura resultante foi filtrada, e o precipitado obtido foi lavado com H_2O e EtOAc. O sólido foi
 5 secado a 40°C por 15 horas sob vácuo para dar o composto do título (20 mg). ^1H RMN δ ppm 9,08 (d, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 8,20 (br, s., 1 H) 7,97 (d, 1 H) 7,61 (br, s., 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,47 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 6,85 (nome, 1 H); MS m/z 255 (M + H).

Exemplo 3

10

6-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-nicotinamida

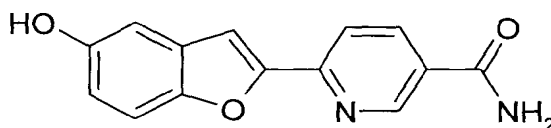


Ácido metoxibenzofurano borônico (1,2 mmol), 6-bromonicotinamida (1,0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,024 mmol) e NEt_3 (317 μl) foram misturados em EtOH (10 ml) em um frasco de microonda de 20 ml. A mistura foi agitada a 140°C por 10 minutos em um reator de microonda. A
 15 mistura foi filtrada, o precipitado obtido foi lavado com água e EtOAc e secado sob vácuo para produzir o composto do 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).

Exemplo 4

20

6-(5-hidróxi-benzofuran-2-il)-nicotinamida

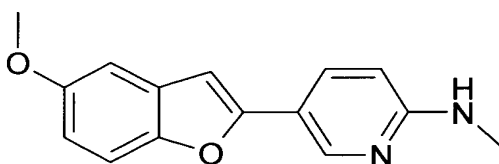


6-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-nicotinamida (0,25 mmol) foi misturado com CH_2Cl_2 (3 ml) a 0°C sob atmosfera de argônio. BBr_3 (1 M em CH_2Cl_2) (1,0 ml) foi adicionado às gotas e a mistura foi agitada por 2 horas na

temperatura ambiente. A mistura foi hidrolisada com H_2O seguida pelo NaHCO_3 (sat. aq.). A mistura resultante foi filtrada, e o precipitado obtido foi lavado com H_2O e EtOAc. O sólido foi secado a 40°C por 15 horas sob vácuo (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).

Exemplo 5

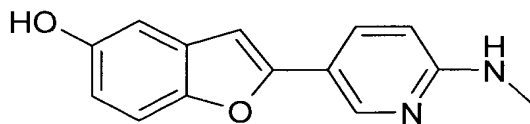
[5-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metilamina



Ácido metoxibenzofurano borônico (1,2 mmol), 5-bromopiridino-2-metilamina (1,0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,024 mmol) e NEt_3 (317 μl) foram misturados em EtOH (10 ml) em um frasco de microonda de 20 ml. A mistura foi agitada a 140°C por 10 minutos em um reator de microonda. O solvente foi removido sob vácuo, a água foi adicionada e a solução foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo. A substância bruta foi purificada pela HPLC preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (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).

Exemplo 6

2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol

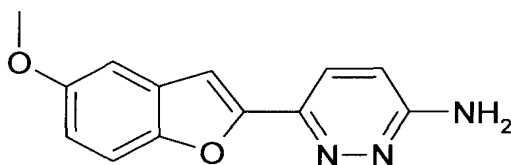


[5-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metilamina (0,24 mmol) foi misturada com CH_2Cl_2 (3 ml) a 0°C sob atmosfera de argônio. BBR_3 (1 M em CH_2Cl_2) (1,0 ml, 1,0 mmol) foi adicionado às gotas e a mistura

foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura foi hidrolisada com H₂O seguida pela solução de NaHCO₃ (sat. aq.). A mistura resultante foi extraída com EtOAc e os extratos orgânicos foram secados em Na₂SO₄. Depois da filtração e evaporação do solvente, o material bruto foi purificado pela HPLC preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (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).

Exemplo 7

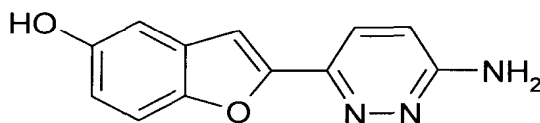
6-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridazin-3-ilamina



Ácido metoxibenzofurano borônico 1,2 mmol), 6-bromo-3-piridazinamina (1,0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,024 mmol) e NEt₃ (317 µl) foram misturados em EtOH (10 ml) em um frasco de microonda de 20 ml. A mistura foi agitada a 140° C por 10 minutos em um reator de microonda. O solvente foi removido sob vácuo, a água foi adicionada e a solução foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. A substância bruta foi purificada pela HPLC preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (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).

Exemplo 8

2-(6-Amino-piridazin-3-il)-benzofuran-5-ol



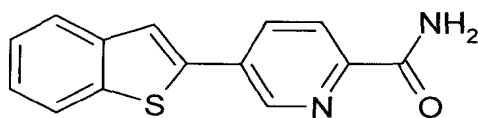
6-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridazin-3-ilamina (0,14 mmol) foi misturada com CH₂Cl₂ (3 ml) a 0° C sob atmosfera de argônio. BBr₃ (1 M

em CH_2Cl_2 , 1,0 ml) foi adicionado às gotas e a mistura foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura foi hidrolisada com H_2O seguida pelo NaHCO_3 (sat. aq.). A mistura resultante foi extraída com EtOAc e os extratos orgânicos foram secados em Na_2SO_4 . Depois da filtração e evaporação do solvente, o material bruto foi purificado pela HPLC preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (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).

Exemplo 9

10

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



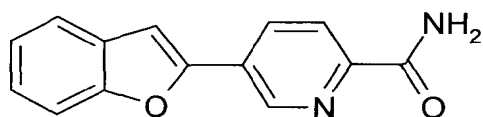
15

Ácido 2-benzotienilborônico (1,8 mmol), 5-bromopiridino-2-carboxamida (1,2 mmol), K_2CO_3 2 M (2,4 ml), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,12 mmol) foram misturados e agitados a 80°C em DMF por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada e ao filtrado foram adicionados EtOAc e H_2O . As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados em Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado a vácuo para dar um sólido marrom. O bruto foi submetido à HPLC de fase reversa para produzir o composto do título como um sólido marrom claro (11mg). ^1H RMN δ ppm 9,07 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,24 - 8,02 (m, 5 H) 7,73 (s br, 1 H) 7,54 - 7,37 (m, 2 H); MS m/z 255 (M + H).

20

Exemplo 10

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

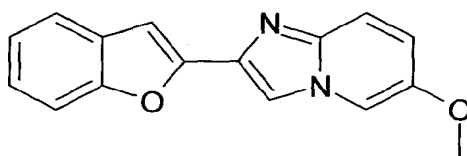


Ácido 2-benzofuranoborônico (3,1 mmol), 5-bromopiridino-2-carboxamida (3,7 mmol), K_2CO_3 2 M (aq., 6 ml) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,31 mmol)

foram misturados e agitados a 80° C em DMF por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada e lavada com H₂O e EtOAc. DMSO foi adicionado aos remanescentes sólidos e filtrado. O filtrado foi coletado e purificado pela HPLC de fase reversa para produzir o composto do título como um sólido branco (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).

Exemplo 11

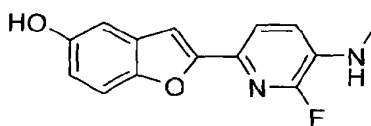
2-(1-benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina



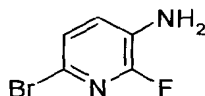
Ácido benzofurano borônico (0,289 mmol), 2-bromo-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina (0,263 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,013 mmol) e K₂CO₃ (aq.) foram agitados em DMF a 80° C sob argônio por 1 hora. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e salmoura foi adicionada. A mistura de reação foi extraída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi filtrada. O solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo purificado pela HPLC de fase reversa para produzir o composto do 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).

Exemplo 12

2-(6-Flúor-5-metilamina-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol



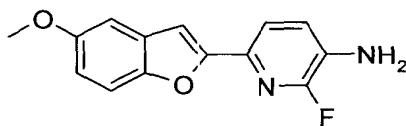
a) 6-Bromo-2-flúor-piridin-3-ilamina



A uma solução agitada de 2-flúor-piridin-3-ilamina (3,0 g,

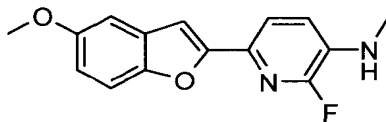
26,79 mmol) ácido acético (24 ml), acetato de sódio (2,17 g, 26,46 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi esfriada a 0 a 5° C e uma solução de bromo (1,37 ml, 26,74 mmol) ácido acético (8 ml) foi adicionado às gotas. Depois de 1 hora a mistura de reação foi esfriada a 0° C, solução a 10 % aquosa de hidróxido de sódio foi adicionada para ajustar o pH ~5 e o produto foi extraído com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada em sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando 20% de acetato de etila em hexano para produzir 6-bromo-2-flúor-piridin-3-ilamina (3,9 g) como um sólido marrom. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 10,1, 7,8 Hz, 1 H), 3,80 (s, 2 H). ESMS: m/z 191,32, 193,34 [M + 1]⁺

b) 2-Flúor-6-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-ilamina



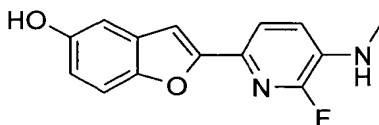
Ácido metoxibenzofurano borônico (345 mg, 1,80 mmol), 6-bromo-2-flúor-piridin-3-ilamina (286,5 mg, 1,50 mmol), Pd(PPh₃)₂ Cl₂ (25,2 mg, 0,036 mmol) e Et₃N (475,5 µl, 3,41 mmol) foram misturados em EtOH (10 ml) em um frasco de microonda. A mistura de reação foi agitada a 140° C por 10 minutos em um reator de microonda. Os voláteis foram depois removidos sob pressão reduzida e a água foi adicionada (20 ml). O produto foi extraído com acetato de etila (30 ml). A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. A purificação do produto bruto pela cromatografia de coluna cintilante usando 25 % de acetato de etila em hexano deu 2-flúor-6-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-ilamina (268 mg) como um sólido branco amarelado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,85 (s, 3H). ESMS: m/z 259,47 [M + 1]⁺

c) [2-Flúor-6-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-il]-metil-amina



A uma solução agitada de 2-flúor-6-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-ilamina (97 mg, 0,376 mmol) em uma mistura de MeOH (2 ml) e dicloroetano (1 ml), formaldeído (solução a 30 % em água, 0,167 ml, 2,23 mmol) e ácido acético (50 μ l, 0,87 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente, depois NaCNBH₃ (94 mg, 1,50 mmol) foi adicionado em uma porção e a agitação foi continuada por 45 minutos. A reação foi depois extinta pela adição de água (2 ml). Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (50 ml). A camada orgânica foi lavada com água, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando 20 % de acetato de etila em hexano para produzir [2-flúor-6-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-il]-metil-amina (35,7 mg) como um sólido branco amarelado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 10,15, 8,20 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 8,78, 2,54 Hz, 1 H), 4,21 (br, s, 1 H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (d, J = 5,07 Hz, 3H)

d) 2-(6-Flúor-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol

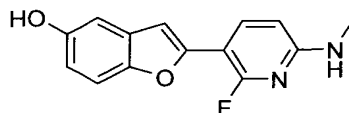


A uma solução agitada de [2-flúor-6-(5-metóxi-benzo-furan-2-il)-piridin-3-il]-metil-amina (31 mg, 0,114 mmol) em dicloro-metano (3 ml) a 0° C sob atmosfera de nitrogênio, BBr₃ (solução 1 M em CH₂Cl₂, 0,568 ml, 0,568 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura de reação foi agitada por 1,5 hora na temperatura ambiente. A mistura foi depois esfriada a 0° C, solução de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada (5 ml) e a mistura resultante foi

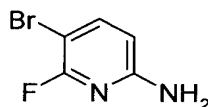
extraída com diclorometano (50 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do produto bruto pela cromatografia cintilante usando 30 % de acetato de etila em hexano produziu o composto do título 2-(6-flúor-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol (22 mg) como um sólido branco amarelado. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 7,62 (d, J = 7,90 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 10,54, 8,20 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,78, 2,34 Hz, 1 H), 2,87 (s, 3H). ESMS: m/z 259,47 [M + 1]⁺

Exemplo 13

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



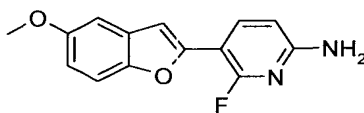
a) 5-Bromo-6-flúor-piridin-2-ilamina



A uma solução agitada de 6-flúor-piridin-2-ilamino (1,0 g, 8,93 mmol) em acetonitrila (50 ml), protegido da luz e sob atmosfera de nitrogênio, N-bromossuccinimida (0,79 g, 4,46 mmol) foi adicionado. Depois de 1 hora, uma porção adicionada de N-bromossuccinimida (0,79 g, 4,46 mmol) foi adicionada e a agitação foi continuada por 3 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando um gradiente de 25 % a 30 % de acetato de etila em hexano para dar 5-bromo-6-flúor-piridin-2-ilamina (1,45 g) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ: 7,60 (t, J = 8,59 Hz, 1 H) 6,15 - 6,36 (m, 1 H) 4,58 (br, s., 2 H)

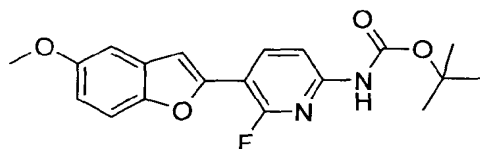
ESMS: m/z 193,34 [M + 1]⁺ para ⁸¹Br isótopo

b) 6-Flúor-5-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ilamina



Ácido metoxibenzofurano borônico (230 mg, 1,20 mmol), 5-bromo-6-flúor-piridin-2-ilamina (191 mg, 1,00 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16,8 mg, 0,024 mmol) e Et_3N (317 μl , 2,27 mmol) foram misturados em EtOH (10 ml) em um frasco de microonda. A mistura de reação foi agitada a 140° C por 15 minutos em um reator de microonda. Os voláteis foram depois removidos sob pressão reduzida, o resíduo foi colocado em suspensão em água e o produto foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. A purificação do produto bruto pela cromatografia de coluna cintilante usando 25 % de acetato de etila em hexano deu 6-flúor-5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ilamina (130 mg) como um sólido branco amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- 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 (br, s., 2 H) 3,86 (s, 3 H)

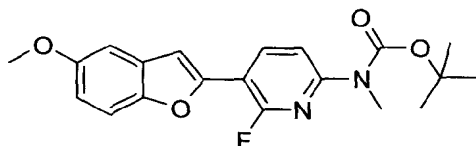
c) Éster terc-butílico do ácido [6-Flúor-5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-carbâmico



A uma solução agitada de 6-flúor-5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ilamina (220 mg, 0,853 mmol) em THF (10 ml) a 0° C NaHMDS (1,02 ml 1,02 mmol, solução 1 M em THF) foi adicionado e agitado por 15 minutos. Este foi seguido pela adição de dicarbonato de di-terc-butila (262 mg, 1,2 mmol) em THF (5 ml) em um período de 5 minutos. A mistura de reação foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. EtOAc e NaHCO_3 saturado aquoso foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando acetato de etila a 10 % em hexano para dar o

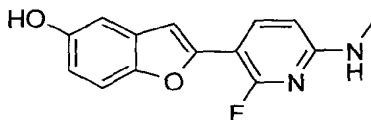
composto do título (81 mg) como um sólido branco amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ : 8,31 - 8,38 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 8,60, 1,56 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,99 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J = 8,99, 2,74 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 1,55 (s, 9 H)

d) Éster terc-butílico do ácido) [6-Flúor-5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil-carbâmico



A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido [6-flúor-5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-carbâmico (78 mg, 0,218 mmol) em DMF (5 ml) a 0° C, NaH (11 mg, 0,26 mmol, dispersão em óleo a 57 %) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 10 minutos. Iodeto de metila (15 μl , 0,24 mmol) foi depois adicionado e a agitação foi continuada por 30 minutos na temperatura ambiente. As porções adicionais de NaH (11 mg, 0,26 mmol, dispersão em óleo a 57 %) e iodeto de metila (15 μl , 0,24 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi extinta com água (5 ml) e o produto foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A purificação do produto bruto pela cromatografia de coluna cintilante usando 10 % de acetato de etila em hexano produziu o composto do título (66 mg) como um sólido branco amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- 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)

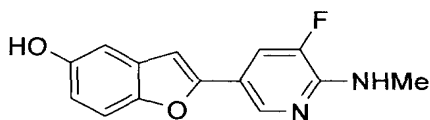
e) 2-(2-Flúor-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol



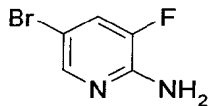
A uma solução agitada de éster terc-butilico do ácido [6-flúor-5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil-carbâmico (66 mg, 0,184 mmol) em diclorometano (30 ml) a 0° C sob atmosfera de nitrogênio, BBr₃ (solução 1 M em CH₂Cl₂, 0,92 ml, 0,92 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura de reação
 5 foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois esfriada a 0° C. A solução de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada e a mistura resultante foi extraída subsequentemente com 5 % de metanol em diclorometano e com 5% de metanol em acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura separadamente, secadas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas e submetidas a
 10 cromatografia cintilante usando 30 % de acetato de etila em hexano para dar) 2-(2-flúor-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol (19,9 mg) como um sólido branco amarelado. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 8,02 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 8,59, 2,34 Hz, 1 H), 6,43 (dd, J = 8,59, 1,95 Hz, 1 H), 2,89 (s, 3H).
 15 ESMS: m/z 259,47 [M + 1]⁺

Exemplo 14

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



a) 5-Bromo-3-flúor-piridin-2-ilamina

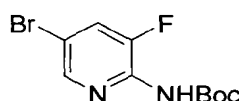


A uma solução de 3-flúor-piridin-2-ilamina (1,0 g, 8,92 mmol)
 20 em 300 ml de acetonitrila, NBS (794 mg, 4,46 mmol) adicionado a 0° C. A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 15 minutos (protegido da luz) a 0° C e depois na temperatura ambiente por 1 hora. A porção adicional de NBS (794 mg, 4,46 mmol) adicionado a 0° C e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi extinta pela adição
 25 de Na₂S₂O₃ (solução aquosa saturada, 40 ml) e o produto foi extraído com

EtOAc (3 x 40 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 x 50 ml), secados em MgSO_4 e concentrados a vácuo. O sólido amarelado bruto obtido foi purificado por Biotage usando de 3 a 20 % de EtOAc em hexano para produzir 5-bromo-3-flúor-piridin-2-ilamina (1,2 g).

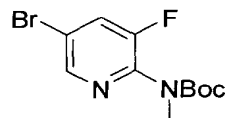
5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 7,93 (d, $J = 1,56$ Hz, 1 H) 7,37 (dd, $J = 9,76, 1,95$ Hz, 1 H) 4,63 (br, s., 2 H)

b) Éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-3-flúor-piridin-2-il)-carbâmico



A uma solução de 5-bromo-3-flúor-piridin-2-ilamina (1,2 g, 6,28 mmol) em THF (100 ml) foi adicionado NaHMDS (1 M em THF, 6,2 ml) a 0° C. A solução foi agitada vigorosamente por 15 minutos (virou para verde). Boc_2O (1,3 g, 5,95 mmol) dissolvido em THF (5 ml) adicionado à mistura de reação lentamente em 30 minutos a 0° C. A mistura de reação foi depois aquecida até a temperatura ambiente, agitada por 5 horas e foi extinta com NaHCO_3 (solução aquosa saturada, 40 ml). O produto foi extraído com EtOAc (3 x 40 ml). Os extratos orgânicos foram secados em MgSO_4 e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por Biotage usando de 3 a 10 % de EtOAc em hexano para dar o composto do título (600 mg) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,29 (br, s, 1 H) 7,58 (dd, $J = 9,37, 1,95$ Hz, 1 H) 6,89 (br, s., 1 H) 1,53 (s, 9 H)

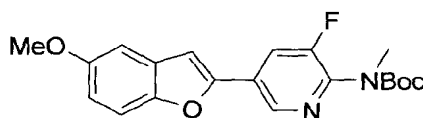
c) Éster terc-butílico do ácido (5-bromo-3-flúor-piridin-2-il)-metil-carbâmico



A uma solução de éster terc-butílico do ácido (5-bromo-3-flúor-piridin-2-il)-carbâmico (600 mg, 2,06 mmol) em DMF seco (20 ml), NaH (130 mg, 3,08 mmol) adicionado a 0° C. A solução foi agitada vigorosamente por 10

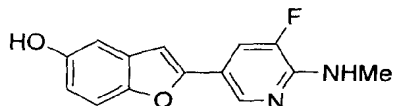
minutos a 0° C e MeI (180 µl, 2,88 mmol) foi adicionado. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi extinta com NH₄Cl (solução aquosa saturada) e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 40 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com água, secados em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por Biotage usando de 3 a 15 % de EtOAc em hexano para produzir o composto do título (470 mg) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-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)

d) Éster terc-butílico do ácido [3-flúor-5-(5-Metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil-carbâmico



A uma solução desgaseificada de éster terc-butílico do ácido (5-bromo-3-flúor-piridin-2-il)-metil-carbâmico (310 mg, 1,01 mmol) em EtOH (10 ml) foram adicionados Pd(PPh₃)₂Cl₂ (142 mg, 0,20 mmol), ácido benzofurano borônico (291 mg, 1,52 mmol) e Et₃N (283 µl, 2,03 mmol). A reação foi agitada em um reator de microonda por 30 minutos a 100° C. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando 10% de EtOAc em hexano para obter o composto do título (130 mg) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,68 (br, s, 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, 3H) 1,46 (s, 9H). ESMS: m/z 359,41 (M + 1)

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

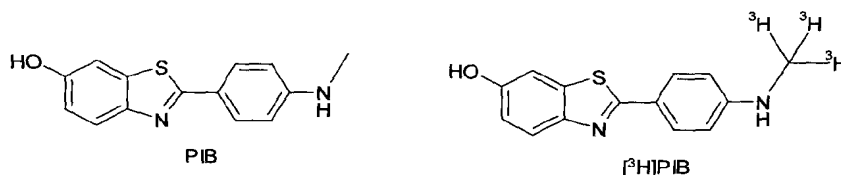


A uma solução de éster terc-butílico do ácido [3-flúor-5-(5-metóxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil-carbâmico (130 mg, 0,35 mmol) em CH₂Cl₂ seco (400 ml), BBr₃ (2,1 ml, 2,10 mmol) foi adicionado a -78° C.

A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e a agitação foi continuada por 14 horas. A reação foi depois extinta pela adição de NaHCO₃ saturado aquoso e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 30 ml). Os extratos combinados foram secados em MgSO₄ e concentrados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela TLC preparativa usando 30 % de EtOAc em CH₂Cl₂ para produzir 2-(5-flúor-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol (37 mg) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,31 (br, 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)

Exemplos biológicos

Os seguintes compostos foram usados como compostos comparativos e são aludidos no texto abaixo pelos seus nomes correspondentes indicados.



Os compostos da presente invenção foram testados em um ou vários dos seguintes ensaios/experimentos/estudos:

Ensaio de ligação de competição

A ligação de competição foi realizada em placas filtrantes FB de 384 reservatórios usando Aβ 1-40 sintético em 2,7 nM de [³H]PIB (ou um outro radioligando rotulado de ³H quando assim mencionado) em tampão de fosfato no pH 7,5, pela adição de várias concentrações de compostos não radioativos originalmente dissolvidos em DMSO. A mistura de ligação foi incubada por 30 minutos na temperatura ambiente, seguida pela filtração a vácuo e subsequentemente lavando-se duas vezes com 1% de Triton-X100. O fluido de cintilação foi depois disso adicionado ao Aβ 1-40 coletado na placa de filtro e a atividade do radioligando remanescente ligado ([³H]PIB ou um outro radioligando

rotulado com ^3H -) foi medida usando 1450 Microbeta da PerkinElmer.

Experimento de dissociação

Os experimentos de dissociação foram realizados em placas de reservatório profundo de polipropileno de 96 reservatórios. 2 μM de fibrilas A β 1-40 sintéticas humanas em tampão de fosfato pH 7,5, ou tampão sozinho como controle, foram incubados com 9 nM de um radioligando rotulado com ^3H da presente invenção por 4 horas na temperatura ambiente. A dissociação foi iniciada em pontos de tempo diferentes, pela adição de um volume igual de um composto não rotulado da presente invenção, ou um composto de referência (10 μM), em 4% de DMSO em tampão de fosfato no pH 7,5. A radioatividade ainda ligada às fibrilas A β 1-40 no final da incubação foi detectada nos filtros FB depois da filtração em um aparelho Brandel usando um tampão de lavagem contendo 0,1% de Triton-X100.

Estudos de entrada em cérebro de rato *in vivo*

A exposição do cérebro depois da administração i.v. foi determinada em cérebros de rato usando dosagem de cassete. Quatro compostos diferentes foram dosados seguidos pelas amostragens de plasma e cérebro a 2 e 30 minutos depois da dosagem. As razões de concentração no cérebro a 2 e 30 minutos e a porcentagem de total da dose injetada depois de 2Mins encontradas no cérebro, foram calculadas. As concentrações de composto foram determinadas pela análise de amostras de plasma precipitadas em proteína pela cromatografia líquida de fase reversa ligada a um espectrômetro de massa em tandem de eletropulverização.

Ligação às placas de amilóide em cérebros Ad humanos *post-mortem* e cérebros de camundongos transgênicos

As seções de cérebro montadas em lâmina (10 μm) de camundongos transgênicos APP/PS1 foram coletados ao nível do septo lateral (bregma + 0,98 mm; ver Paxinos e Franklin, 2001). Seções corticais humanas (7 μm) de dois pacientes AD e 1 indivíduo de controle foram obtidos de um

banco de tecido holandês.

As seções foram pré-incubadas por 30 minutos na temperatura ambiente em 50 mM de Tris HCl (pH 7,4) na presença ou ausência de 1 μ M de PIB. As seções foram transferidas para tampão contendo composto rotulado com trítio (1 nM) com ou sem PIB (1 μ M) e incubados por 30 minutos na temperatura ambiente. A incubação foi terminada por 3 enxágues de 10 minutos consecutivos em tampão (1°C) seguido por um enxágue rápido em água destilada (1°C). As seções foram secadas ao ar em frete de um ventilador. As seções secas e os padrões de trítio plásticos (Amersham microscaler- ^{3} H) foram justapostas às placas de fosfoimagem (Fuji) em um cassete e expostas durante a noite. Na manhã seguinte, as placas de imagem foram processadas com um fosfoformador de imagem Fuji (BAS 2500) usando o software BAS Reader. A imagem resultante foi convertida para o formato TIF usando o software Aida, otimizado com Adobe Photoshop (v 8.0) e quantificado usando Image-J (NIH). Os dados foram estatisticamente analisados usando Excel.

Ligação em cérebro de camundongo APP/PS1 depois da administração do composto *in-vivo*

Camundongos ingênuos, acordados foram restringidos e intravenosamente infundidos por intermédio da veia da cauda com um composto rotulado com trítio da presente invenção, ou um composto de referência rotulado com trítio por intermédio da veia da cauda. Em um tipo de experimento, os animais foram rapidamente anestesiados com isoflurano e decapitados vinte minutos depois da administração de composto (1MCI). Em um outro tipo de experimento, os camundongos foram administrados com 1MCI de um composto e foram anestesiados e decapitados em um ponto de tempo de 20, 40 ou 80 minutos depois da administração. Os cérebros foram removidos e congelados com gelo seco em pó. Os cérebros foram seccionados (10 μ m) no plano coronal ao nível do estriado com um criostato, montados descongelados sobre lâminas de microscópio supercongeladas e secadas ao ar.

Os métodos planejados para otimizar a formação de imagem de ligando ligado depois da administração *in vivo* foram depois disso utilizados. Os níveis de radioatividade não ligada seletivamente reduzidos, metade das seções foi enxaguada (3 X 10 minutos) em tampão de Tris frio (1°C) (50 mM, pH 7,4) seguido por um enxágue rápido em água desionizada fria (1°C). As seções foram depois secadas ao ar em frente de um ventilador. As seções enxaguadas bem como as não enxaguadas e os padrões de trítio foram expostos às placas de fosfoimagem (Fuji). As placas de fosfoimagem foram processados com um fosfoformador de imagem Fujifilm BAS-2500 usando o software BAS Reader.

Exemplo Biológico 1

Caracterização de ligação específica de novos derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos por 2-heteroarila às fibrilas de amiloide A β *in vitro*

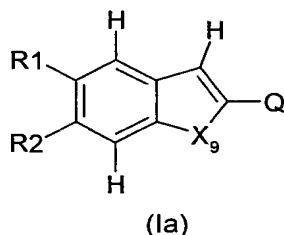
A ligação específica foi determinada de acordo com o ensaio de ligação de competição aqui descrito. As IC₅₀'s determinadas nos ensaios de ligação de competição (usando [³H]PIB como radioligando) dos compostos da presente invenção são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. IC₅₀'s obtida dos compostos exemplificados da presente invenção quando testados no ensaio de ligação de competição.

NOME	IC50 (nM)
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol	46
5-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)piridino-2-carboxamida	61
6-(5-hidróxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida	43
5-(5-hidróxi-1-benzofuran-2-il)piridino-2-carboxamida	600
5-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	66
6-(5-Metóxi-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)piridino-2-carboxamida	30
5-(1-benzofuran-2-il)piridino-2-carboxamida	19
6-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida	33
2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol	2705
2-(6-flúor-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol	44
2-(2-flúor-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol	18
2-(5-flúor-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol	32

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a fórmula Ia:



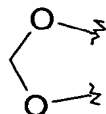
em que

5 R1 é selecionado de H, halo, metila, fluoroalquila C₁₋₅, alquilenos C₁₋₃, O-alquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃, O-fluoroalquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃, NH₂, alquilenos C₁₋₃, NH-alquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)₂, alquilenos C₁₋₃, NH-fluoroalquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃, N-(fluoroalquila C₁₋₃)₂, alquilenos C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, hidróxi, metóxi, fluoroalcóxi C₁₋₅, alquiltio C₁₋₅, fluoroalquiltio C₁₋₅, amino, NH-alquila C₁₋₃, NH-fluoroalquila C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)₂, N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)-alquila C₁₋₃, NH(CO)-fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)-alcóxi C₁₋₃, NH(CO)-fluoroalcóxi C₁₋₃, NHSO₂-alquila C₁₋₃, NHSO₂-fluoroalquila C₁₋₃, (CO)-alquila C₁₋₃, (CO)-fluoroalquila C₁₋₃, (CO)-alcóxi C₁₋₃, (CO)-fluoroalcóxi C₁₋₃, (CO)NH₂, (CO)NH-alquila C₁₋₃, (CO)NH-fluoroalquila C₁₋₃, (CO)N-(alquila C₁₋₃)₂, (CO)N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, (CO)N(alquilenos C₄₋₆), (CO)N-(fluoroalquilenos C₄₋₆), ciano, SO₂NH-fluoroalquila C₁₋₃, nitro e SO₂NH₂;

20 R2 é selecionado de H, halo, metila, fluoroalquila C₁₋₅, alquilenos C₁₋₃, O-alquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃, O-fluoroalquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃, NH₂, alquilenos C₁₋₃, NH-alquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)₂, alquilenos C₁₋₃, NH-fluoroalquila C₁₋₃, alquilenos C₁₋₃, N-(fluoroalquila C₁₋₃)₂, alquilenos C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, hidróxi, metóxi, fluoroalcóxi C₁₋₅, alquiltio C₁₋₅, fluoroalquiltio C₁₋₅, amino, NH-alquila C₁₋₃, NH-fluoroalquila C₁₋₃, N-(alquila C₁₋₃)₂, N-(alquila C₁₋₃)-fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)-alquila C₁₋₃, NH(CO)-fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)-alcóxi C₁₋₃, NH(CO)-fluoroalcóxi C₁₋₃, NHSO₂-

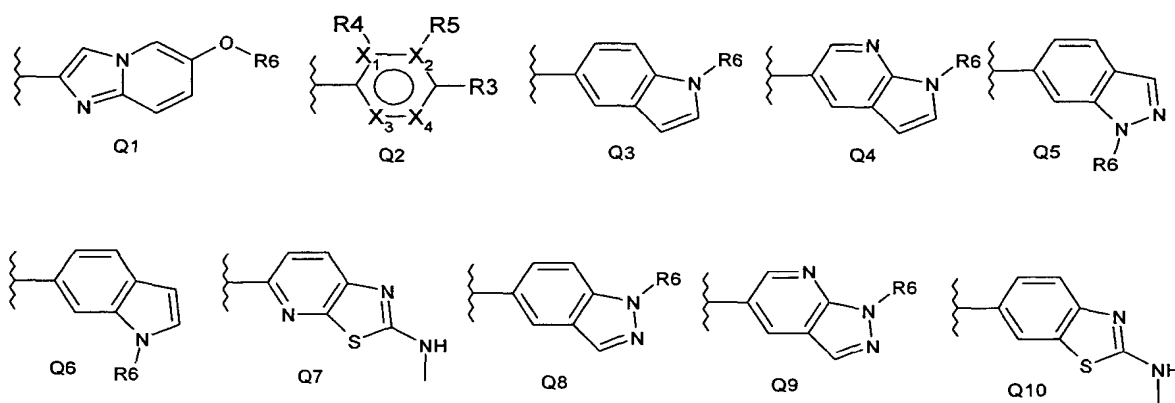
alquila C_{1-3} , NHSO_2 -fluoroalquila C_{1-3} , (CO) -alquila C_{1-3} , (CO) -fluoroalquila C_{1-3} , (CO) -alcóxi C_{1-3} , (CO) -fluoroalcóxi C_{1-3} , $(\text{CO})\text{NH}_2$, $(\text{CO})\text{NH}$ -alquila C_{1-3} , $(\text{CO})\text{NH}$ -fluoroalquila C_{1-3} , $(\text{CO})\text{N}$ -(alquila $C_{1-3})_2$, $(\text{CO})\text{N}$ -(alquila $C_{1-3})$ -fluoroalquila C_{1-3} , $(\text{CO})\text{N}$ -(alquilenos $C_{4-6})$, $(\text{CO})\text{N}$ -(fluoroalquilenos $C_{4-6})$, ciano, SO_2NH -fluoroalquila C_{1-3} , nitro e SO_2NH_2 ; ou

R1 e R2 juntos formam um anel;



X_9 é selecionado de O e S

Q é um heterociclo aromático contendo nitrogênio selecionado de Q1 a Q10;

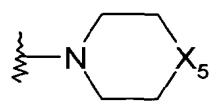


em que

Q2 é um heterociclo aromático de 6 membros que contém, um ou dois átomos N, em que X_1 , X_2 , X_3 e X_4 são independentemente selecionados de N ou C; e em que um ou dois de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é N e o remanescente é C e em que o átomo X_1 é C, o dito C é substituído com R4; e em que o átomo X_2 é C, o dito C é substituído com R5;

R3 é selecionado de metóxi, fluoroalcóxi C_{1-4} , amino, NH -alquila C_{1-3} , NH -fluoroalquila C_{1-3} , N -(alquila $C_{1-3})_2$, N -(alquila $C_{1-3})$ -fluoroalquila C_{1-3} , $\text{NH}(\text{CO})$ -alquila C_{1-3} , $\text{NH}(\text{CO})$ -fluoroalquila C_{1-3} , $\text{NH}(\text{CO})\text{G}_2$, $(\text{CO})\text{NH}_2$, (CO) -alcóxi C_{1-3} , metiltio, fluoroalquiltio C_{1-6} , SO_2NH_2 , N -(alquilenos $C_{4-6})$ e G_1 ;

3



G1

X₅ é selecionado de O, NH, N alquila C₁₋₃ e N(CO)O t-butila;

G2 é fenila, ou heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de flúor, alcóxi C₁₋₃, fluoroalcóxi C₁₋₃ e iodo;

5

R4 é selecionado de H e halo;

R5 é selecionado de H, flúor, bromo e iodo;

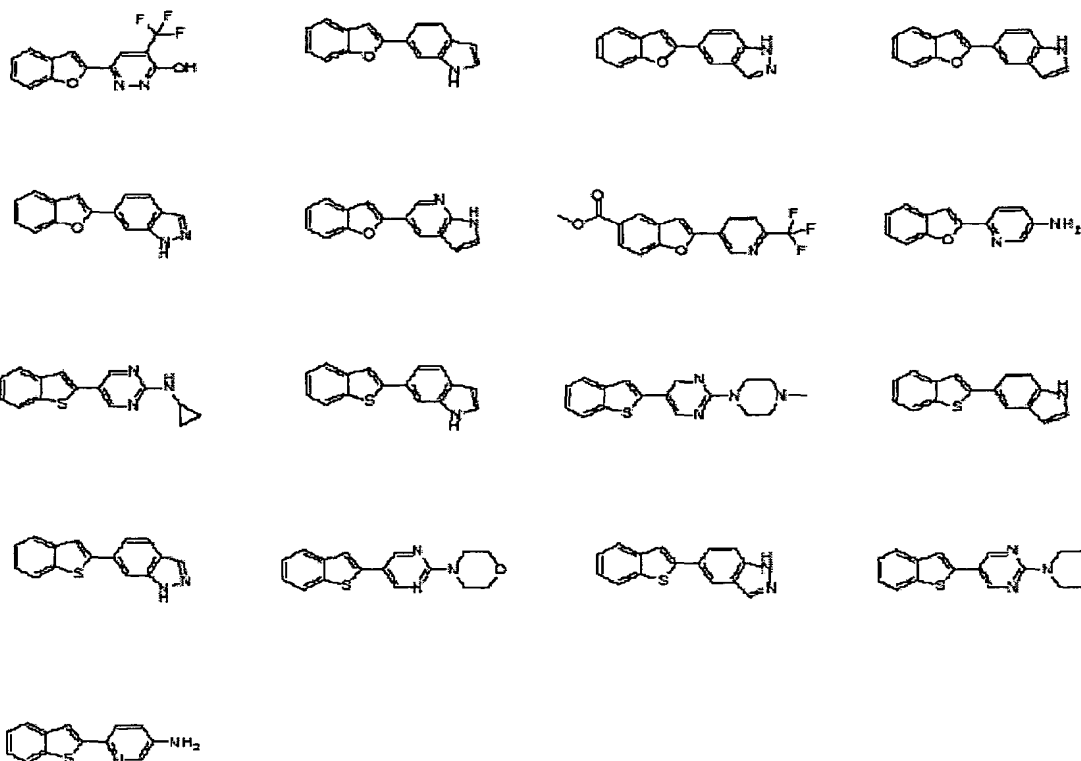
R6 é selecionado de H, metila e (CH₂)₀₋₄CH₂F;

um ou mais dos átomos constituintes opcionalmente são um isótopo detectável;

10

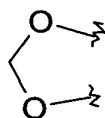
como uma base livre ou um sal, solvato ou solvato de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:



2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 é selecionado de H, halo, metila, fluoroalquila C₁₋₅, hidróxi, metóxi, fluoroalcóxi C₁₋₅, metiltio, fluoroalquiltio C₁₋₅, amino, NH-metila, NH-fluoroalquila C₁₋₃, N(CH₃)CH₃, N(alquila C₁₋₃) fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)alquila C₁₋₃, NH(CO) fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)alcóxi C₁₋₃, NH(CO)fluoroalcóxi C₁₋₃, NHSO₂ alquila C₁₋₃, NHSO₂ fluoroalquila C₁₋₃, (CO) fluoroalquila C₁₋₃, (CO)alcóxi C₁₋₃, (CO)fluoroalcóxi C₁₋₃, (CO)NH₂, (CO)NH fluoroalquila C₁₋₃, ciano, SO₂NH fluoroalquila C₁₋₃, nitro e SO₂NH₂; ou

10 R1 e R2 juntos formam um anel;



3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 é selecionado de H, flúor, iodo, metila, fluoroalquila C₁₋₅, hidróxi, metóxi, ciano, fluoroalcóxi C₁₋₅, metiltio, amino, NH-metila, NH fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO)alquila C₁₋₃, NH(CO) fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO) fluoroalcóxi C₁₋₃, (CO) alcóxi C₁₋₃ e (CO)NH₂.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 é selecionado de H, hidróxi e metóxi.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R2 é selecionado de H, flúor, iodo, fluoroalquila C₁₋₅, hidróxi, metóxi, (CO)NH₂, ciano e metiltio.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R2 é selecionado de H, flúor, hidróxi e metóxi.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R2 é H.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que Q é Q1.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que Q é Q2.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que Q é selecionado de Q3 a Q10.

5 11. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que Q2 é um anel de piridina, em que X₃ e X₄ são independentemente selecionado de N ou C, e em que um de X₃ e X₄ é N e o resto de X₁, X₂, X₃ e X₄ são C.

10 12. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que Q2 é um anel de pirimidina, em que X₂ e X₄ são N, e em que X₁ e X₃ são C.

13. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que Q2 é um anel de pirimidina, em que X₁ e X₃ são N, e em que X₂ e X₄ são C.

15 14. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que Q2 é um anel de piridazina, em que X₃ e X₄ são N, e em que X₁ e X₂ são C.

20 15. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que Q2 é um anel de pirazina, em que X₁ e X₄ são N, e em que X₂ e X₃ são C; ou em que X₁ e X₄ são C, e em que X₂ e X₃ são N.

25 16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, 9 e 11 a 15, caracterizado pelo fato de que R3 é selecionado de metóxi, fluoroalcóxi C₁₋₄, amino, NH-alquila C₁₋₃, NH fluoroalquila C₁₋₃, N(alquila C₁₋₃)₂, N(alquila C₁₋₃) fluoroalquila C₁₋₃, NH(CO) alquila C₁₋₃, NH(CO) fluoroalquila C₁₋₃, (CO)NH₂, (CO)alcóxi C₁₋₃, metiltio, fluoroalquiltio C₁₋₆, SO₂NH₂, e G1; em que X₅ é selecionado de O, NH e N-metila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R3 é selecionado de amino, NH-metila e (CO)NH₂.

18. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R4 é selecionado de H e flúor.

19. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R4 é flúor.

5 20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, 9 e 11 a 19, caracterizado pelo fato de que R5 é selecionado de H e flúor.

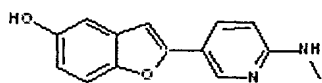
21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R5 é flúor.

10 22. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R6 é selecionado de H e metila.

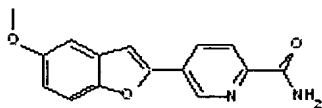
23. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R6 é H.

15 24. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R6 é metila.

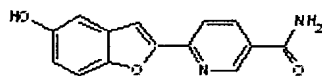
25. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto é:



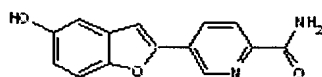
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



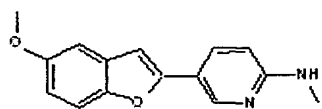
5-(5-metóxi-1-benzofuran-2-il)piridino-2-carboxamida



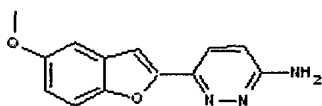
6-(5-hidróxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



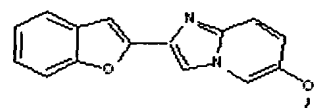
5-(5-hidróxi-1-benzofuran-2-il)piridino-2-carboxamida



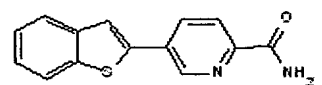
5-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



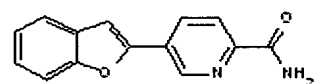
6-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



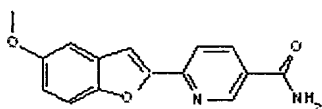
2-(1-benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazol[1,2-a]piridina



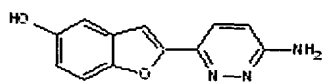
5-(1-benzotien-2-il)piridino-2-carboxamida



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



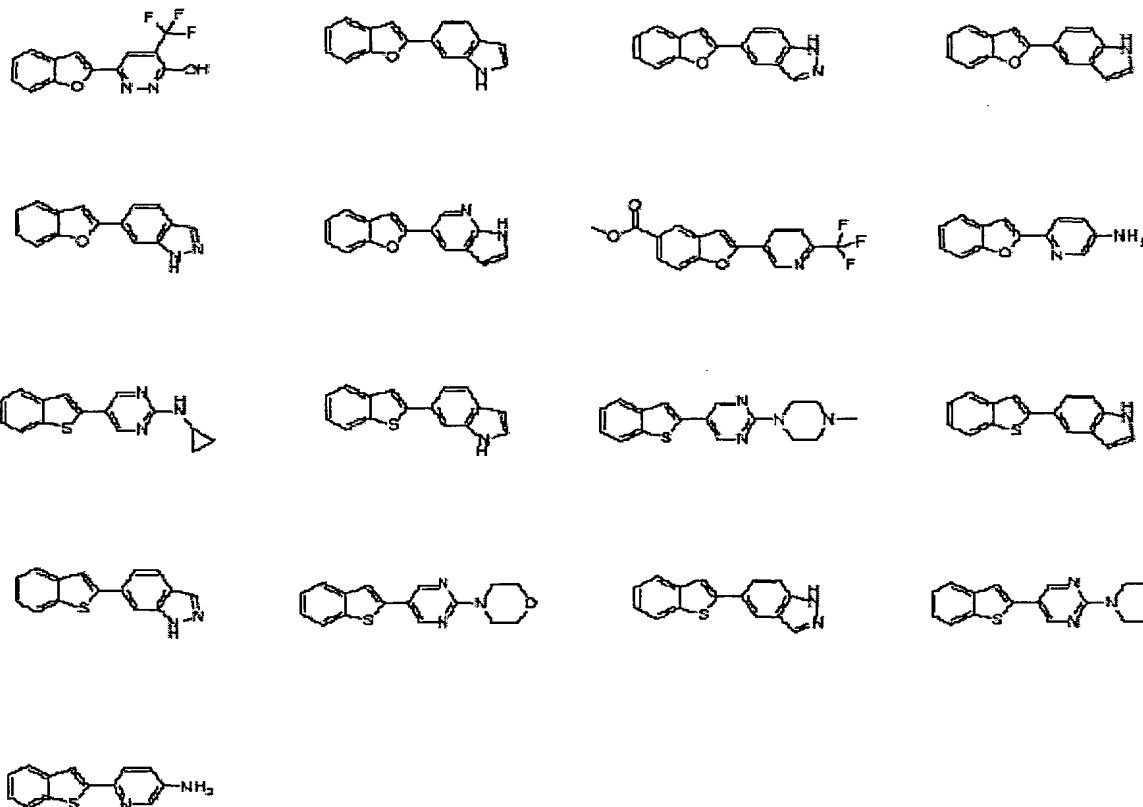
6-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



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

26. Composto, caracterizado pelo fato de que de um a seis dos átomos componentes é o isótopo detectável ^3H , ou em que de um a três dos

átomos componentes é o isótopo detectável ^{13}C , ou em que um dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{38}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I e ^{14}C , o dito composto sendo selecionado de:



27. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que um dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{11}C .

28. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que um dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{18}F .

29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, caracterizado pelo fato de que um ou mais dos átomos da molécula representa um isótopo detectável.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, caracterizado pelo fato de que de um a seis dos átomos componentes é o isótopo detectável ^3H , ou em que de um a três dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{19}F e ^{13}C , ou em que um dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{18}F , ^{11}C ,

^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I e ^{14}C .

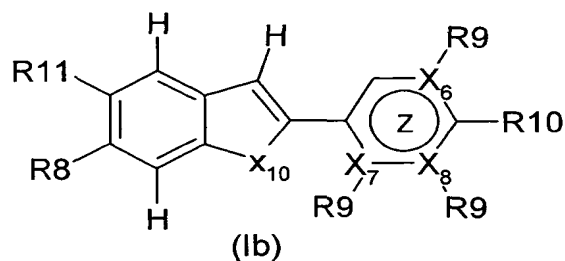
31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, caracterizado pelo fato de que de um a seis dos átomos componentes é o isótopo detectável ^3H , ou em que de um a três dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{19}F , ou em que um dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{18}F , ^{11}C e ^{123}I .

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, caracterizado pelo fato de que de um a seis dos átomos componentes é o isótopo detectável ^3H , ou em que de um a três dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{19}F , ou em que um dos átomos componentes é um isótopo detectável selecionado de ^{18}F e ^{11}C .

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, caracterizado pelo fato de que um dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{11}C .

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, caracterizado pelo fato de que um dos átomos componentes é o isótopo detectável ^{18}F .

35. Composto, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a fórmula Ib



em que

Z é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou dois átomos N, em que X_6 , X_7 e X_8 são independentemente selecionados de N ou C, e em que um ou dois de X_6 , X_7 e X_8 é N e o restante é C, e em que X_6 é C, o dito C é opcionalmente substituído com R9; e em que X_7 é C, o dito C é opcionalmente substituído com R9, e em que X_8 é C, o dito C é

opcionalmente substituído com R9;

X_{10} é selecionado de O e S;

R8 é selecionado de $OSi(G3)_3$, OCH_2G4 , $OG5$, H, bromo, flúor, hidróxi, metóxi, $Sn(\text{alquila } C_{1-4})_3$, $N(CH_3)_3^+$, $IG6^+$, N_2^+ e nitro;

5 R9 é selecionado de H, bromo, flúor, $Sn(\text{alquila } C_{1-4})_3$, $N(CH_3)_3^+$, $IG6^+$, N_2^+ e nitro;

R10 é selecionado de amino, metilamino, $NH(CH_2)_{2-4}G7$, dimetilamino, $N(CH_3)CHO$, $N(CH_3)COCH_3$, $N(CH_3)CO_2$ -t-butila, metóxi, hidróxi, $(CO)NH_2$ e $O(CH_2)_{2-4}G7$;

10 R11 é selecionado de $OSi(G3)_3$, OCH_2G4 , $OG5$, H, bromo, flúor, hidróxi, metóxi, $Sn(\text{alquila } C_{1-4})_3$, $N(CH_3)_3^+$, $IG6^+$, N_2^+ e nitro;

G3 é selecionado de alquila C_{1-4} e fenila;

15 G4 é selecionado de 2-(trimetilsilil)etóxi, alcóxi C_{1-3} , 2-(alcóxi C_{1-3})etóxi, alquiltio C_{1-3} , ciclopropila, vinila, fenila, p-metoxifenila, o-nitrofenila, e 9-antrila;

G5 é selecionado de tetraidropirânica, 1-etoxietila, fenacila, 4-bromofenacila, cicloexila, t-butila, t-butóxicarbonila, 2,2,2-tricloroetilcarbonila e trifenilmetila;

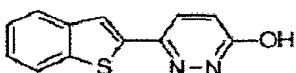
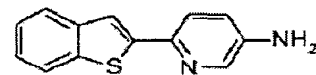
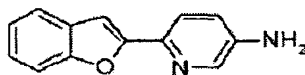
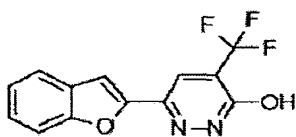
20 $IG6^+$ é um constituinte de um sal de iodônio, em que o átomo de iodo é hiper-valente e tem uma carga formal positiva e, em que, G6 é fenila, opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de metila e bromo;

25 G7 é selecionado de bromo, iodo, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 e OSO_2 fenila, o dito fenila sendo opcionalmente substituído com metila ou bromo;

com referência à fórmula Ib, um ou vários dos substituintes selecionados de R8, R9, R10 e R11 é um dos grupos funcionais selecionados de bromo, flúor, hidróxi, $Sn(\text{alquila } C_{1-4})_3$, $N(CH_3)_3^+$, $IG6^+$, N_2^+ , nitro, amino, metilamino, $NH(CH_2)_{2-4}G7$;

como uma base livre ou um sal, solvato ou solvato de um sal do mesmo;

com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:



- 5 36. Composto de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que R8 é H; R9 é H, F, NO₂; R10 é selecionado de amino, metilamino, dimetilamino, NH(CH₂)₂₋₄G7, N(CH₃)CHO, N(CH₃)COCH₃, N(CH₃)CO₂-t-butila, (CO)NH₂ e O(CH₂)₂₋₄G7; R11 é selecionado de OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, H, flúor, hidróxi, metóxi, OCH₂G4, Sn(alquila C₁₋₄)₃ e N₂⁺.

37. Composto de acordo com as reivindicações 35 ou 36, caracterizado pelo fato de que Z é um anel de piridina, em que X₆ e X₇ são C, e em que X₈ é N.

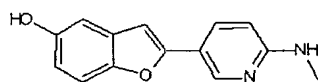
- 15 38. Composto de acordo com as reivindicações 35 ou 36, caracterizado pelo fato de que Z é um anel de piridina, em que X₆ e X₈ são C, e em que X₇ é N.

39. Composto de acordo com as reivindicações 35 ou 36, caracterizado pelo fato de que Z é um anel de pirimidina, em que X₆ e X₈ são N, e em que X₇ é C.

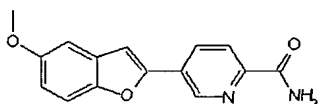
- 20 40. Composto de acordo com as reivindicações 35 ou 36, caracterizado pelo fato de que Z é um anel de pirazina, em que X₆ e X₇ são N, e em que X₈ é C.

- 25 41. Composto de acordo com as reivindicações 35 ou 36, caracterizado pelo fato de que Z é um anel de piridazina, em que X₇ e X₈ são N, e em que X₆ é C.

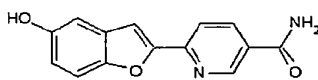
42. Composto de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o dito composto é:



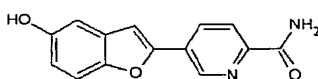
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



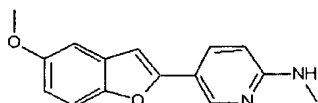
5-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)piridino-2-carboxamida



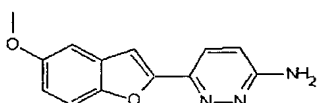
6-(5-hidróxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



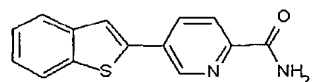
5-(5-hidróxi-1-benzofuran-2-il)piridino-2-carboxamida



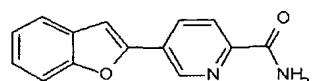
5-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



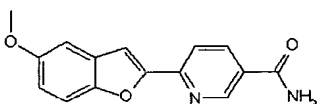
6-(5-Metóxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



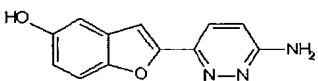
5-(1-benzotien-2-il)piridino-2-carboxamida



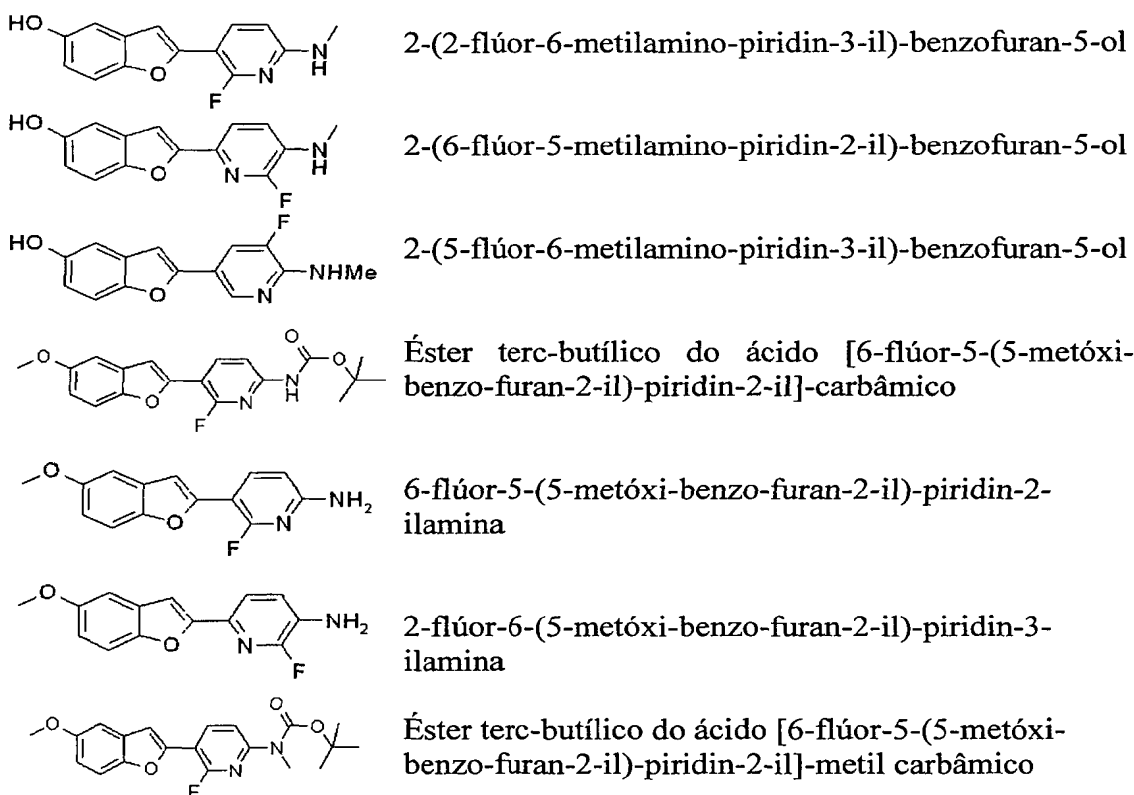
5-(1-benzofuran-2-il)piridino-2-carboxamida



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



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



43. Uso de um composto como definida em qualquer uma das reivindicações de 35 a 42, caracterizado pelo fato de ser como precursor sintético em um processo para a preparação de um composto rotulado de acordo com a reivindicação 33, em que o dito rótulo é constituído por um grupo [^{11}C]metila.

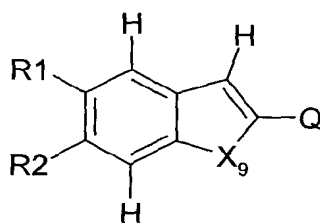
44. Uso de um composto como definida em qualquer uma das reivindicações de 35 a 42, caracterizado pelo fato de ser como precursor sintético em um processo para a preparação de um composto rotulado de acordo com a reivindicação 34, em que o dito rótulo é constituído por um átomo ^{18}F .

45. Uso de um composto como definida em qualquer uma das reivindicações de 35 a 42, caracterizado pelo fato de ser como precursor sintético em um processo para a preparação de um composto rotulado de acordo com a reivindicação 30, em que o dito rótulo é constituído por um átomo selecionado de ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I e ^{131}I .

RESUMO

“COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO”

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos por 2-heteroarila, precursores destes e usos terapêuticos de tais compostos tendo a fórmula estrutural (1a) abaixo:



(1a)

e aos seus sais farmacologicamente aceitáveis, composições e métodos de uso. Além disso, a invenção refere-se a novos derivados de benzotiofeno e benzofurano substituídos por 2-heteroarila que são adequados para formação de imagem de depósitos de amiloide em pacientes vivos, suas composições, métodos de uso e processos para fabricar tais compostos. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um método de formação de imagem de depósitos de amiloide no cérebro *in vivo* para permitir o diagnóstico anterior à morte do mal de Alzheimer bem como a medição da eficácia clínica de agentes terapêuticos para o mal de Alzheimer.