



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0917147-9 B1



(22) Data do Depósito: 28/08/2009

(45) Data de Concessão: 15/09/2020

(54) Título: COMPOSTO OU SAL DESTE, USO DE UM COMPOSTO OU SAL DESTE, E, PROCESSO PARA FABRICAR UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 405/04; A61K 31/443; A61K 51/04; A61P 25/28; C07D 307/78.

(30) Prioridade Unionista: 29/08/2008 US 61/092851.

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB.

(72) Inventor(es): SETH BJÖRK; VERN DELISSER; PETER JOHNSTRÖM; NILS ANDERS NILSSON; KATINKA RUDA; PER MAGNUS SCHOU; BRITT-MARIE SWAHN.

(86) Pedido PCT: PCT SE2009050972 de 28/08/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/024769 de 04/03/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/02/2011

(57) Resumo: COMPOSTO OU SAL DESTE USO DE UM COMPOSTO OU SAL DESTE, E, PROCESSO PARA FABRICAR UM COMPOSTO. A presente invenção diz respeito a novos derivados que são adequados como precursores para compostos que são úteis para formação de imagem de depósitos de amilóide em pacientes vivos, as suas composições métodos de uso e processos para fabricar tais componentes. Os compostos que derivam destes precursores dão úteis nos métodos de formação de imagem de depósitos de amilóide no cérebro in vivo para permitir diagnóstico anterior à morte da doença de Alzheimer pela tomografia de emissão de pósitron (PET) assi, como medir a eficácia clínica de agentes terapêuticos para a doença de Alzheimer. Além disso, a presente invenção também divulga os compostos precursores na forma cristalina.

COMPOSTO OU SAL DESTE, USO DE UM COMPOSTO OU SAL DESTE, E, PROCESSO PARA FABRICAR UM COMPOSTO

[001] Esta patente reivindica o benefício do Pedido Provisório US Nº 61/092.851 (depositado em 29 de agosto de 2008). O texto completo do pedido de patente aludido acima é incorporado por referência nesta patente.

[002] A presente invenção diz respeito a novos derivados que são adequados como precursores para compostos úteis para a formação de imagem de depósitos de amilóide em mamíferos tais como pacientes vivos, suas composições, métodos de uso e processos para fabricar tais compostos. Os compostos que derivam destes precursores são úteis nos métodos de formação de imagem de depósitos de amilóide no cérebro *in vivo* para permitir o diagnóstico anterior à morte da doença de Alzheimer com técnicas de formação de imagem tais como a tomografia de emissão de pósitron (PET). Os compostos também podem ser usados para medir a eficácia clínica de agentes terapêuticos para a doença de Alzheimer. Além disso, a presente invenção também divulga os compostos precursores na forma cristalina.

[003] 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 o funcionamento normal do corpo, pode causar a insuficiência de órgão ou morte. A mesma é uma doença rara, que ocorre em cerca de oito de cada 1.000.000 pessoas. A mesma afeta homens e mulheres igualmente e usualmente se desenvolve depois da idade de 40. Pelo menos 15 tipos de amiloidose foram identificados. Cada um está associado com depósitos de um tipo diferente de proteína.

[004] As formas principais de amiloidose são amiloidose primária sistêmica, secundária, e familiar ou hereditária.

[005] Existe também uma outra forma de amiloidose, que está associada com a doença de Alzheimer. A amiloidose sistêmica primária usualmente se desenvolve entre as idades de 50 e 60. Com cerca de 2.000 novos casos diagnosticados anualmente, 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 ósseo da medula). A amiloidose secundária é um resultado da infecção crônica ou doença inflamatória. A mesma está frequentemente associada com a febre Mediterrânea Familiar (uma infecção bacteriana caracterizada por calafrios, fraqueza, dor de cabeça, e febre recorrente), ileíte granulomatosa (inflamação do intestino delgado), doença de Hodgkin, Lepra, Osteomielite e Artrite reumatóide.

[006] 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. A Amiloidose hereditária é considerada ser dominante autossômica, que significa que apenas uma cópia do gene defeituoso é necessária para causar a doença. Uma criança de um pai com amiloidose familiar tem um risco de 50-50 de desenvolver a doença.

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

[008] A doença de Alzheimer (AD) é a forma mais comum de demência, uma doença neurológica caracterizada pela perda de capacidade mental severa o bastante para interferir com as atividades normais da vida diária, durando pelo menos seis meses, e não presente do nascimento. A AD usualmente ocorre na idade avançada, e é marcada por um declínio nas funções cognitivas tais como lembrança, raciocínio, e planejamento.

[009] Entre dois e quatro milhões de americanos têm AD; este número é esperado crescer até tanto quanto 14 milhões em meados do século 21 conforme 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 os idosos. A AD afeta cerca de 3 % de todas as pessoas entre as idades de 65 e 74, cerca de 20 % daquelas entre 75 e 84, e cerca de 50 % daquelas acima de 85.

[0010] O acúmulo de peptídeo amilóide A β no cérebro é uma marca patológica de toda as formas de AD. É no geral aceito que a deposição de peptídeo A β amilóide cerebral é a influência primária que leva à patogênese da AD. (Hardy J e Selkoe D. J., Science. 297: 353-356, 2002).

[0011] As técnicas de formação de imagem, tais como a tomografia de emissão de pósitron (PET) e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT), são eficazes no monitoramento do acúmulo de depósitos de amilóide no cérebro e técnicas úteis para medir a correlação com a progressão da AD (ver por exemplo, Miller, Science, 2006, 313, 1376). A aplicação destas técnicas requer radioligantes que facilmente entrem no cérebro e seletivamente se liguem aos depósitos de amilóide *in vivo*.

[0012] Uma necessidade existe quanto a compostos que liguem amilóide que possam cruzar a barreira hemato-encefálica, e conseqüentemente, possam ser usados em diagnósticos. Além disso, é importante monitorar a eficácia do tratamento dado aos pacientes com AD, medindo-se o efeito do dito tratamento medindo-se as mudanças dos níveis de placa AD.

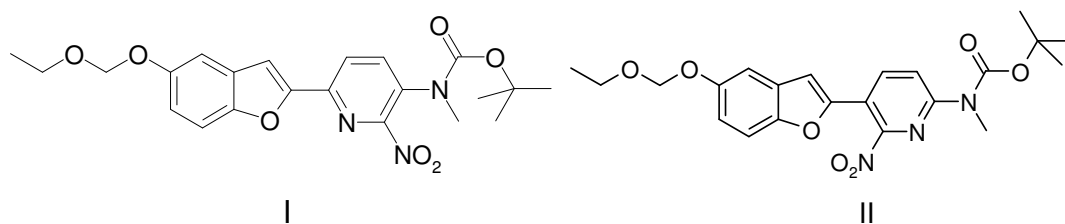
[0013] As propriedades de interesse particular de um composto que ligue amilóide detectável, além de alta afinidade para os depósitos de amilóide *in vivo* e alta e rápida entrada no cérebro, incluem baixa ligação não específica ao tecido normal e rápida depuração do mesmo. Estas propriedades são habitualmente 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 das placas de amilóide, alguns análogos não carregados de tioflavina T foram sintetizados (Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740). Os heterociclos isoestéricos diferentes são relatados como ligantes de ligação de amilóide potenciais (Cai *et al.* J. Med. Chem. 2004, 47, 2208; Kung *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 237). Os derivados de benzofurano foram anteriormente descritos para o uso como agentes de formação de imagem (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 uso 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).

[0014] Em uma forma de realização da presente invenção, é fornecido o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitropiridin-3-il]-metil-carbâmico ou sais deste. Em uma outra forma de realização o sal é um sal farmacologicamente aceitável.

[0015] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido o composto éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitropiridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste. Em uma outra forma de realização o sal é um sal farmacologicamente aceitável.

[0016] As estruturas químicas destes compostos são:



[0017] O composto I refere-se ao éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitropiridin-3-il]-metil-carbâmico e o

composto II refere-se ao éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico.

[0018] Um composto pode ser esperado ser mais quimicamente estável em um estado cristalino em comparação com o mesmo composto em um estado amorfo, como descrito em Haleblan e McCrone J. Pharm. Sci 1969, 58, p911-929, especialmente p913. Esta observação é comum para as moléculas pequenas (isto é, não proteínas) mas nem sempre verdadeira para as macromoléculas como as proteínas, como descrito em Pikal e Rigsbee, Pharm. Res. 1997, 14, p 1379-1387, especialmente p1379. Um estado cristalino é assim benéfico para as moléculas pequenas tais como o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico e o éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico respectivamente.

[0019] Os raios X serão dispersos pelos elétrons em átomos em um composto. O material cristalino desviará os raios X por meio da difração dando picos nas direções de interferência construtiva. As direções são determinadas pela estrutura cristalina, incluindo o tamanho e forma da célula unitária. Todos os valores $^{\circ}2\theta$ do pico de difração aqui divulgado e / ou reivindicado refere-se à radiação de Cu K α . Um material amorfo (não cristalino) não dará tais picos de difração. Ver por exemplo, Klug, H. P. & Alexander, L. E., X-Ray Diffraction Procedures For Polycrystalline and Amorphous Materials, 1974, John Wiley & Sons.

[0020] A capacidade para um composto para agregar-se entre si ou formar bolo sem controle aumentará se o composto é aquecido até próximo à sua temperatura de fusão. Os grumos e bolos terão propriedades de fluxo diferente e de dissolução diferentes quando comparados com um pó. O tratamento mecânico de um pó, tal como durante a redução do tamanho de partícula, levará energia para o material e assim dá uma possibilidade para elevar a temperatura. A armazenagem de um composto assim como o

transporte de um composto pode involuntariamente também levar a uma temperatura aumentada.

[0021] A fusão é um evento endotérmico. Os eventos endotérmicos podem ser medidos, por exemplo, pela calorimetria de varredura diferencial.

[0022] É assim benéfico para o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste; e para o éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste respectivamente ter tais eventos endotérmicos em uma temperatura mais alta do que a temperatura máxima esperada durante o uso normal para impedir os ditos compostos de formar um grumo ou bolo indesejados.

[0023] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste; e o éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste, na forma cristalina.

[0024] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste; e éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste, na forma cristalina, que compreende picos de difração de raio X distintos e tendo pelo menos um evento endotérmico com início entre 70 °C e 300 °C.

[0025] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido o composto éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste, na forma cristalina, tendo um padrão de difração de raio X com pelo menos um pico de difração específico em cerca de $2\text{-teta} = 13,51^\circ$.

[0026] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é

fornecido o composto éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste, na forma cristalina, que compreende os seguintes picos de difração: 11,27, 12,00, 13,51, 15,53, 16,82, 17,91 e 23,72 °2teta.

[0027] Em uma outra forma de realização a dita forma cristalina compreende os seguintes picos de difração: 6,97, 9,24, 11,27, 12,00, 13,51, 15,53, 16,82, 17,91 e 23,72 °2teta.

[0028] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido o composto éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste, na forma cristalina, tendo um padrão de difração de raio X com pelo menos um pico de difração específico em cerca de 2-teta = 6,18°.

[0029] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido o composto éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste, na forma cristalina, que compreende os seguintes picos de difração: 6,18, 9,14, 11,67, 14,98 e 16,44 °2teta.

[0030] Em uma outra forma de realização a dita forma cristalina compreende os seguintes picos de difração: 6,18, 9,14, 11,67, 12,32, 14,65, 14,98, 16,44, 17,52 e 20,66 °2teta.

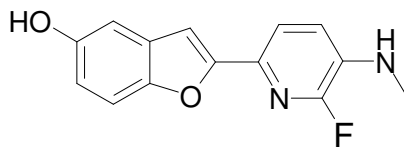
[0031] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido o uso do éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste e do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste, como um precursor sintético, na fabricação de um composto final útil para a formação de imagem de depósitos de amilóide em mamíferos tais como pacientes vivos. Em uma forma de realização, o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste ou o éster terc-butílico do ácido [5-(5-

etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste estão na forma cristalina. Em uma outra forma de realização os ditos compostos têm um padrão de difração descrito acima.

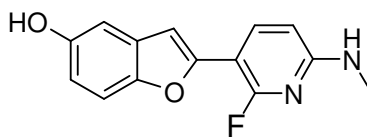
[0032] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido o uso do éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste ou do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste, como um precursor sintético, em um processo para a preparação de um composto rotulado. Em uma outra forma de realização o rótulo é um átomo ^{18}F . Em uma forma de realização, o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste ou o éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste estão na forma cristalina. Em uma outra forma de realização os ditos compostos têm um padrão de difração descrito acima.

[0033] Os compostos éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste e éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste são úteis na preparação de compostos (radio)rotulados das seguintes fórmulas:

[0034] 2-(6-Fluoro-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol



[0035] 2-(2-Fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol



[0036] Em uma forma de realização, o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal

deste ou do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste estão na forma cristalina. Em uma outra forma de realização os ditos compostos têm um padrão de difração descrito acima.

[0037] Em uma outra forma de realização da presente invenção, é fornecido o uso do éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste ou do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste, na preparação dos compostos 2-(6-[¹⁸F]-fluoro-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol e 2-(2-[¹⁸F]-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol.

[0038] Em uma forma de realização, o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico ou sal deste ou o éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico ou sal deste estão na forma cristalina. Em uma outra forma de realização os ditos compostos têm um padrão de difração descrito acima.

[0039] Em uma outra forma de realização o sal do éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico e do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico são sais farmacologicamente aceitáveis.

[0040] Em uma forma de realização, a dita detecção é realizada por uma técnica selecionada de formação de imagem gama, tomografia de emissão de pósitron (PET), formação de imagem pela ressonância magnética e espectroscopia de ressonância magnética.

Descrição resumida dos desenhos

[0041] A Figura 1 representa o padrão de difração de raio X do éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-

metil-carbâmico. O eixo vertical representa intensidade (contagens) e o eixo horizontal representa a posição ($^{\circ}2\theta$ para a radiação de Cu $K\alpha$).

[0042] A Figura 2 representa o padrão de difração de raio X do éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico em uma escala diferente no eixo horizontal comparado com a Figura 1. O eixo vertical representa intensidade (contagens) e o eixo horizontal representa a posição ($^{\circ}2\theta$ para a radiação Cu $K\alpha$).

[0043] A Figura 3 retrata o padrão de difração de raio X do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico. o eixo vertical representa a intensidade (contagens) e o eixo horizontal representa a posição ($^{\circ}2\theta$ para a radiação Cu $K\alpha$).

[0044] A Figura 4 retrata o padrão de difração de raio X do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico em uma escala diferente no eixo horizontal comparado com a Figura 1. O eixo vertical representa a intensidade (contagens) e o eixo horizontal representa a posição ($^{\circ}2\theta$ para a radiação Cu $K\alpha$).

[0045] A Figura 5 retrata os padrões de difração de raio X do éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico (A); éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico (B); Sulfato de sódio (C); e Cloreto de sódio (D). O eixo vertical representa intensidade (contagens) e o eixo horizontal representa posição ($^{\circ}2\theta$ para a radiação Cu $K\alpha$).

[0046] Uma forma de realização diz respeito ao composto éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico como descrito na figura 1.

[0047] Uma outra forma de realização diz respeito ao composto éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico como descrito na figura 3.

[0048] Como aqui usado, “farmaceuticamente aceitável” é utilizado

para se referir a aqueles compostos e/ou materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico criterioso, adequado para o uso em contato com os tecidos de mamíferos sem toxicidade, irritação, respostas alérgicas excessivas, ou outro problema ou complicação e comensurado com uma razão de benefício/risco razoável.

[0049] Como aqui usado, “uma base livre ou um sal farmacologicamente aceitável” refere-se a *ansolvates*, incluindo anidratos e solvatos dessolvatados, e solvatos, incluindo hidratos.

[0050] Como aqui usado, “sais farmacologicamente aceitáveis” refere-se a derivados dos compostos divulgados em que o composto precursor é modificado fabricando-se os sais de ácido ou de base ou cocrystalos destes. Os exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e outros. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternários do composto precursor formado, por exemplo, a partir de 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 de ácidos orgânicos tais como láctico, maléico, cítrico, benzóico, metanossulfônico, e outros.

[0051] Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos 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 reagindo-se as 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.

[0052] Um composto ou agente “isotopicamente rotulado”, “radio-rotulado”, “rotulado”, “detectável” ou “ligação de amilóide detectável”, ou um “radioligante” é um composto onde um ou mais átomos são trocados ou substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferentes da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrados na natureza (isto é, que ocorrem naturalmente). Uma exceção não limitante é ^{19}F , que permite a detecção de uma molécula que contém este elemento sem enriquecimento a um grau mais alto do que é de ocorrência natural. Os compostos que carregam o substituinte ^{19}F pode assim ser também aludido como “rotulado” ou semelhante. Os radionuclídeos adequados (isto é, “isótopos detectáveis”) que podem ser incorporados nos compostos da presente invenção incluem mas não são limitados a ^2H (também escrito como D para deutério), ^3H (também escrito como T para 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 precisa apenas ser enriquecido com um isótopo detectável até o, ou acima, do grau que possibilita a detecção com um técnica adequada para a aplicação particular, por exemplo, em um composto detectável rotulado com ^{11}C , o átomo de carbono do grupo rotulado do composto rotulado pode ser constituído pelo ^{12}C ou outros isótopos do carbono em uma fração das moléculas. O radionuclídeo que é incorporado nos compostos radiorrotulados dependerá da aplicação específica deste composto radiorrotulado. Por exemplo, para a rotulação de placa ou receptor *in vitro* e em ensaio de competição, os compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ou ^{125}I no geral serão mais úteis. Para aplicações na 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.

[0053] Os exemplos de uma “quantidade eficaz” incluem quantidades que possibilitam a formação de imagem de depósito(s) de amilóide *in vivo* em níveis de biodisponibilidade para uso farmacêutico ou de formação de

imagem, e/ou prevenir a degeneração e toxicidade celulares associadas com a formação de fibrila.

[0054] Os compostos da presente invenção podem ser usados como precursores para um radioligante ou como um radioligante, para determinar a presença, localização e/ou quantidade de um ou mais depósito(s) de amilóide em um órgão ou área corporal, incluindo o cérebro, de um animal ou ser humano. O(s) depósito(s) de amilóide incluem, sem limitação, depósito(s) de A β (amilóide beta). Permitindo-se que a sequência temporal da deposição de amilóide seja seguida, os compostos da invenção, como precursores para um radioligante ou como um radioligante, podem ser usados ainda para correlacionar a deposição de amilóide com o início de sintomas clínicos associados com uma doença, distúrbio ou condição. Os compostos da invenção por fim podem ser usados para tratar, e para diagnosticar uma doença, distúrbio ou condição caracterizados pela deposição de amilóide, tais como AD, AD familiar, síndrome de Down, amiloidose e homozigotos para o alelo E4 de apolipoproteína.

[0055] Os compostos da invenção, como precursores para um radioligante ou como um radioligante, podem assim ser usados em um método *in vivo* para medir depósitos de amilóide em um mamífero, que compreende as etapas de: (a) administrar uma quantidade detectável de uma composição farmacêutica como apresentada no parágrafo acima, e (b): detectar a ligação do composto ao depósito de amilóide no indivíduo.

[0056] O método determina a presença e localização de depósitos de amilóide em um órgão ou área corporal, preferivelmente no cérebro de um paciente. O presente método compreende a administração de uma quantidade detectável de uma composição farmacêutica que contém um composto de ligação de amilóide da presente invenção chamado de um “composto detectável,” ou um sal deste farmacêuticamente aceitável solúvel em água deste, a um paciente.

[0057] Uma “quantidade detectável” significa que a quantidade do composto detectável que é administrada é suficiente para possibilitar a detecção da ligação do composto ao amilóide. Uma “quantidade eficaz na 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 amilóide.

[0058] A invenção utiliza sondas de amilóide que, em conjunção com técnicas de formação de neuroimagem não invasivas tais como a espectroscopia de ressonância magnética (MRS) ou formação de imagem (MINI), ou formação de imagem gama tal como na tomografia de emissão de pósitron (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT), são usados para quantificar a deposição de amilóide *in vivo*. O termo “formação de imagem *in vivo*”, ou “formação de imagem”, refere-se a qualquer método que permite a detecção de um benzofurano substituído rotulado com heteroarila ou derivados de benzotiofeno como aqui descrito. Para a formação de imagem gama, a radiação emitida a partir do órgão ou área que é examinada é medida e expressada como ligação total ou como uma razão em que a ligação total em um tecido é normalizado (por exemplo, dividido por) para a ligação total em um outro tecido do mesmo indivíduo 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 quanto a correção por uma segunda injeção de uma quantidade idêntica de composto rotulado junto com um excesso grande de composto não rotulado, mas de outro modo quimicamente idêntico. Um “indivíduo” é um mamífero, preferivelmente um ser humano, e mais preferivelmente um ser humano suspeito de ter demência.

[0059] Para os propósitos 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, isótopos radioativos e ^{19}F são particularmente

adequados para a formação de imagem *in vivo*. O tipo de instrumento usado orientará 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.

[0060] Uma outra consideração diz respeito 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 curto o bastante de modo que o hospedeiro não carregue radiação nociva. Os compostos radiorrotulados da invenção podem ser detectados usando a formação de imagem gama em que a irradiação gama emitida do comprimento de onda apropriado seja detectada. Os métodos de formação de imagem gama incluem, mas não são limitados a, SPECT e PET. Preferivelmente, para a detecção SPECT, o radiorrotulo escolhido carece de uma emissão particulada, mas produzirá um número grande de fótons em uma faixa de 140 a 200 keV.

[0061] Para a detecção de PET, o radiorrotulo será um radionuclídeo que emite pósitron, tal como ^{18}F ou ^{11}C , que exterminar-se-á para formar dois raios gama, que serão detectados pela câmara de PET.

[0062] Na presente invenção, precursores para compostos/sondas de ligação de amilóide são fabricados e estes compostos/sondas são úteis para a formação de imagem *in vivo* e quantificação da deposição de amilóide. Estes compostos devem ser usados em conjunção com técnicas de formação de neuroimagem não invasivas tais como a espectroscopia de ressonância magnética (MRS) ou formação de imagem (MRI), tomografia de emissão de pósitron (PET), e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT). De acordo com esta invenção, os derivados de benzofurano substituídos por 2-heteroarila podem ser rotulados com ^{19}F ou ^{13}C para MRS/MRI pelas técnicas da química orgânica geral conhecidas na técnica. Os compostos também podem ser radiorrotulados com, por exemplo, ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ou ^{120}I para PET pelas técnicas bem conhecidas no ramo tais como

descritas por Fowler, J. e Wolf, A. em “Positron Emission Tomography and Autoradiography” 391-450 (Raven Press, 1986). Os compostos também podem ser radiorrotulado 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 de metal conhecidos, tais como Tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). O composto radiorrotulado com metal pode ser usado para detectar depósitos de amilóide. A preparação de derivados radiorrotulados de Tc-99m é bem conhecida na técnica. 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 uma pessoa habilitada na técnica, para a detecção de placa de amilóide *in vitro* e amostras e autópsia. Além disso, os compostos fluorescentes podem ser usados para a detecção das placas presentes *in vitro* e amostras de autópsia pela utilização de técnicas bem conhecidas com base na detecção da fluorescência.

[0063] Os elementos particularmente úteis na espectroscopia de ressonância magnética incluem ^{19}F e ^{13}C .

[0064] Os radioisótopos adequados para os propósitos desta invenção incluem emissores beta, emissores gama, emissores de pósitron e emissores de raio x. Estes radioisótopos incluem ^{120}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , e ^{76}Br . Os isótopos estáveis adequados para o uso na Formação de Imagem pela 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 de autópsia 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 podem ser utilizados de acordo com esta invenção.

[0065] Os compostos finais, radiorrotulados que derivam dos compostos da presente invenção podem ser administrados por qualquer um dos meios conhecidos por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Por exemplo, a administração ao animal podem ser local ou sistêmica e realizada oral, parenteral, pela inalação pulverização, tópica, retal, inalado, nasal, bucal, vaginalmente, ou via um reservatório implantado. O termo “parenteral” como aqui usado inclui a injeção subcutânea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraniana, e intraóssea e técnicas de infusão.

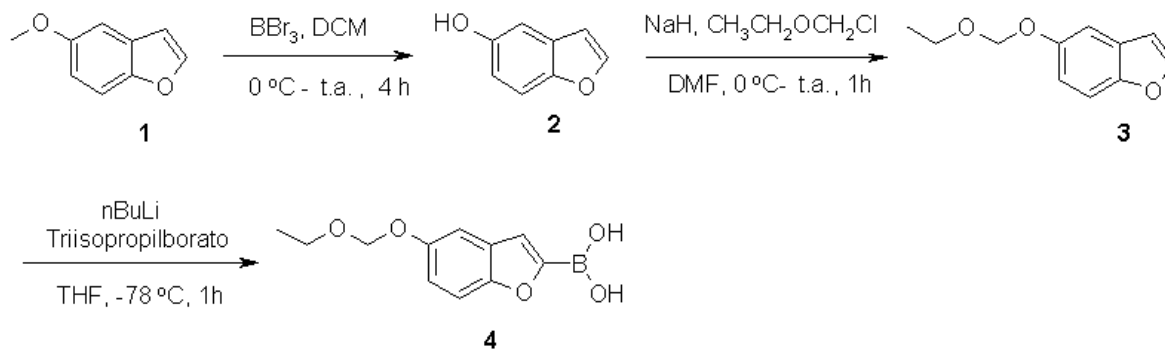
[0066] Os níveis de dose podem variar de cerca de 0,001 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ a cerca de 10.000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$. Em uma forma de realização, o nível de dose é de cerca de 0,001 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ a cerca de 10 $\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. Em uma outra forma de realização, o nível de dose é de cerca de 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ a cerca de 1,0 $\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. Ainda em uma outra forma de realização, o nível de dose é de cerca de 0,1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ a cerca de 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$.

[0067] O protocolo de administração exato e os níveis de dose variarão dependendo de vários fatores incluindo a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; a determinação de procedimentos de administração específicos são rotina para qualquer pessoa de habilidade comum na técnica.

[0068] O regime pode incluir o pré-tratamento e/ou a co-administração com compostos adicionais tais como por exemplo agente(s) terapêuticos.

Processo para preparar os compostos da invenção.

[0069] Esquema 1. Síntese do ácido 5-etoximetóxi-benzofuran-2-borônico (4)



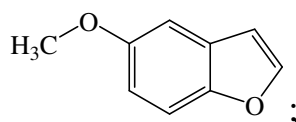
[0070] Uma forma de realização da invenção diz respeito a um processo para fabricar o ácido 5-etoximetóxi-benzofuran-2-borônico, em que o processo compreende:

converter o composto 1 no composto 2 com um reagente de desproteção em um solvente;

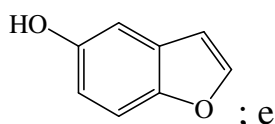
converter o composto 2 no composto 3 com uma base e um reagente de proteção em um solvente; e

converter o composto 3 no ácido 5-etoximetóxi-benzofuran-2-borônico por um processo que compreende desprotonar o composto 3 com uma base e misturar o produto desprotonado com um borato de trialquila em um solvente, em que;

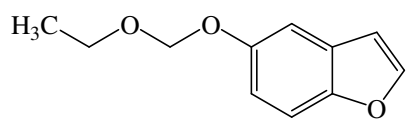
o composto 1 corresponde a:



o composto 2 corresponde a:



o composto 3 corresponde a:



O produto final das etapas de reação diferentes pode ser purificado ainda ou recristalizado se necessário.

[0071] Os solventes adequados para a etapa a) são por exemplo, mas

não limitados a, solventes clorados tais como diclorometano, solvente aromático, tal como tolueno, amidas tais como dimetilformamida e N-metilpirrolidona e alcanos tais como hexano e heptano, ou misturas destes.

[0072] Os solventes adequados para a etapa b) são por exemplo, mas não limitado a, solventes clorados tais como diclorometano, solventes aromáticos tais como tolueno, amidas tais como dimetilformamida e N-metilpirrolidona, éteres tais como tetraidrofurano, 2-metiltetraidrofurano, éter terc-butilmetílico, éter ciclopentil metílico e éter dietílico, e alcanos tais como hexano e heptano, ou misturas destes.

[0073] Os solventes adequados para a etapa c) são por exemplo, mas não limitados a, solventes aromáticos tais como tolueno e xileno, éteres tais como tetraidrofurano, 2-metiltetraidrofurano, éter terc-butilmetílico, éter ciclopentil metílico e éter dietílico, e alcanos tais como hexano e heptano, ou misturas destes.

[0074] Em uma forma de realização o solvente usado na etapa a) é diclorometano, tolueno ou N-metilpirrolidona.

[0075] Em uma outra forma de realização o solvente usado na etapa b) é o éter ciclopentil metílico, tetraidrofurano ou 2-metil tetraidrofurano.

[0076] Em uma outra forma de realização o solvente usado na etapa c) é hexano, tetraidrofurano ou 2-metil tetraidrofurano.

[0077] A quantidade total de solventes usados nas etapas a-c pode variar na faixa de cerca de 2 a 100 (v/p) volumes em peso de material de partida, particularmente na faixa de 6 a 20 (v/p) volumes em peso de material de partida.

[0078] Os reagentes adequados para a etapa a) são por exemplo, mas não limitados a, ácidos de Lewis tais como BBr_3 e BCl_3 , alquiltiolatos tais como tiometilato de sódio e tiooctilato de sódio e cloridreto de piridina.

[0079] Os reagentes adequados para a etapa b) são por exemplo, mas não limitados a, haletos de etóxi metóxi tais como brometo de etóxi metóxi ou

cloreto de etóxi metóxi e hidretos metálicos tais como hidreto de sódio ou hidreto de lítio.

[0080] Os reagentes adequados para a etapa c) são por exemplo, mas não limitados a, reagentes de alquilítio tais como metilítio, butilítio e hexilítio e trialkilboratos tais como borato de trimetila, borato de tripropila, borato de triisopropila e borato de tributila.

[0081] Em uma forma de realização os reagentes usados na etapa a) são BBr_3 ou cloridreto de piridina

[0082] Em uma outra forma de realização os reagentes usados na etapa b) são cloreto de etóxi metóxi com hidreto de sódio ou hidreto de lítio.

[0083] Em uma outra forma de realização os reagentes usados na etapa c) são butilítio e borato de triisopropila.

[0084] Em uma forma de realização o reagente na etapa a) é tribrometo de boro.

[0085] Em uma outra forma de realização o reagente na etapa a) é cloridreto de piridina.

[0086] Em uma outra forma de realização os reagentes na etapa b) são hidreto de sódio em mistura com éter clorometil etílico.

[0087] Em uma outra forma de realização os reagentes na etapa b) são Hidreto de lítio em mistura com éter clorometil etílico.

[0088] Em uma outra forma de realização os reagentes na etapa c) são n-butilítio em mistura com borato de triisopropila.

[0089] Uma outra forma de realização diz respeito ao processo descrito acima no esquema 1 em que o processo compreende:

converter o composto 1 no composto 2 usando BBr_3 em diclorometano;

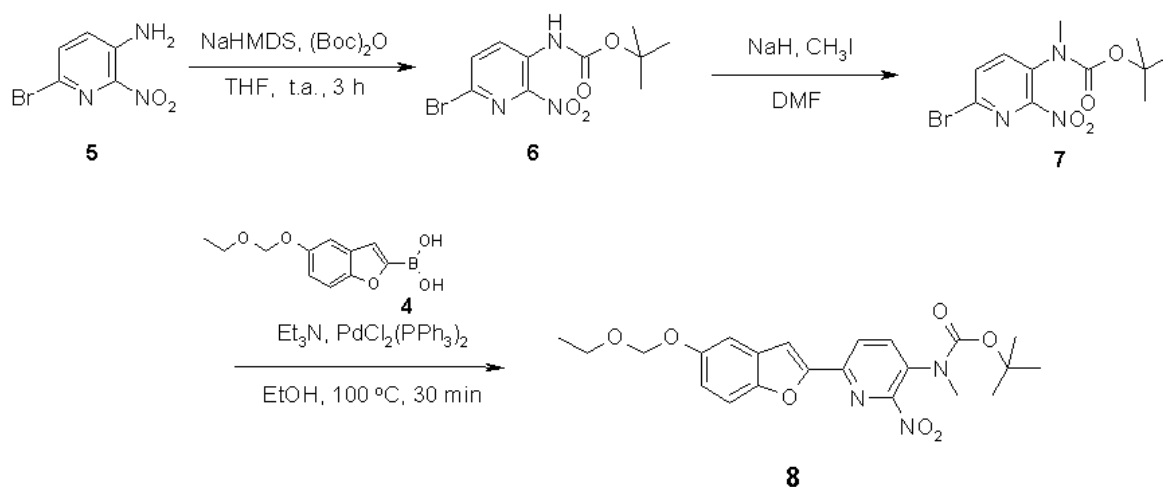
converter o composto 2 no composto 3 usando NaH e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ em dimetilformamida; e

converter o composto 3 no ácido 5-etoximetóxi-benzofuran-2-

borônico por um processo que compreende desprotonar o composto 3 usando n-butillítio e misturando o produto desprotonado com borato de triisopropila em tetraidrofurano.

[0090] A temperatura para as etapas a-c pode estar na faixa de cerca de -78 a 250 °C, particularmente na faixa de cerca de -25 a 200 °C.

[0091] Esquema 2. Síntese de éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico (8)



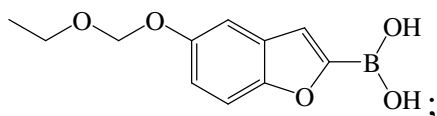
[0092] Uma forma de realização da invenção diz respeito a um processo para fabricar éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico, em que o processo compreende:

converter o composto 5 no composto 6 por um processo que compreende proteger o grupo amino no composto 5 usando um grupo de proteção na presença de uma base;

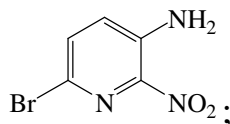
converter o composto 6 no composto 7 por um processo que compreende alquilar o composto 6 usando um agente de alquilação na presença de uma base; e

reagir o composto 7 e o composto 4 na presença de um catalisador de paládio e base em um solvente; em que;

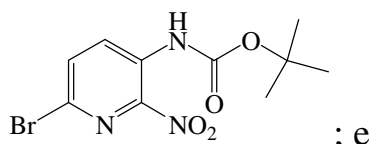
o composto 4 corresponde a:



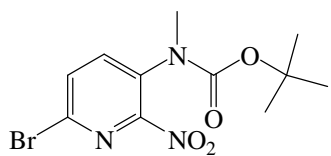
o composto 5 corresponde a:



o composto 6 corresponde a:



o composto 7 corresponde a:



O produto final das etapas de reação diferentes pode ser ainda purificado ou recristalizado se necessário.

[0093] Os solventes adequados são por exemplo, mas não limitados a, na etapa d) THF ou éter dietílico; na etapa e) DMF ou THF; na etapa f) etanol ou DMF, ou misturas destes.

[0094] Em uma forma de realização o solvente na etapa d) é THF.

[0095] Em uma outra forma de realização o solvente na etapa e) é DMF.

[0096] Em uma outra forma de realização o solvente na etapa f) é etanol.

[0097] As bases adequadas são por exemplo, mas não limitadas a, na etapa d) NaHMDS, KHMDS, ou NaH, na etapa e) NaH, NaHMDS; na etapa f) Et₃-N ou K₂CO₃.

[0098] Em uma outra forma de realização a base na etapa d) é NaHMDS.

[0099] Em uma forma de realização a base na etapa e) é NaH.

[00100] Em uma outra forma de realização a base na etapa f) é Et₃-N.

[00101] Os catalisadores adequados para a etapa f) são por exemplo mas não limitados a, Pd(PPh₃)₂Cl₂ ou Pd(dppf)Cl₂

[00102] Uma outra forma de realização diz respeito ao processo descrito acima no esquema 2 em que o processo compreende:

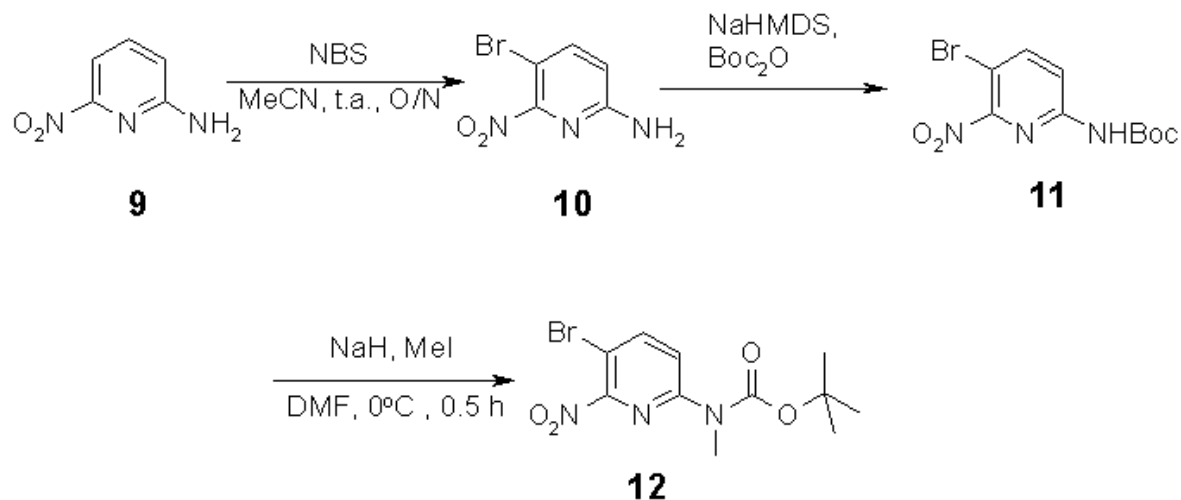
converter o composto 5 no composto 6 por um processo que compreende proteger o grupo amino no composto 5 usando bicarbonato de t-butila na presença de hexametildissilazida de sódio;

converter o composto 6 no composto 7 por um processo que compreende alquilar o composto 6 usando CH₃I na presença de NaH; e

reagir o composto 7 e o composto 4 na presença de diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) e (CH₃CH₂)₃N em etanol.

As temperaturas de reação para as etapas d-f estão entre -80 até a temperatura ambiente.

[00103] Esquema 3. Síntese do éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12)



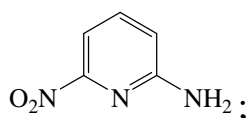
[00104] Uma forma de realização da invenção diz respeito a um processo para fabricar o éster terc-butílico do ácido (5-bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico, em que o processo compreende:

converter o composto 9 no composto 10 por um processo que compreende a bromação do composto 9 em um solvente usando um reagente de bromação;

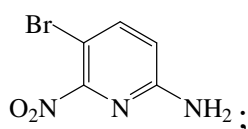
converter o composto 10 no composto 11 por um processo que compreende combinar o composto 10 e o composto 11 em um solvente na presença de uma base seguido pela adição de bicarbonato de t-butila; e

converter o composto 11 no éster terc-butílico do ácido (5-bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico por um processo que compreende alquilar o composto 11 em um solvente usando um agente de alquilação na presença de uma base; em que;

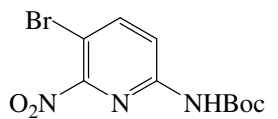
o composto 9 corresponde a:



o composto 10 corresponde a:



o composto 11 corresponde a:



O produto final das etapas de reação diferentes pode ser ainda purificado ou recristalizado se necessário.

[00105] Os solventes adequados para as etapas g-i são por exemplo, mas não limitados a, nitrilas tais como acetonitrila e propionitrila, solventes clorados tais como diclorometano, solventes aromáticos tais como tolueno e xileno, éteres tais como tetraidrofurano, 2-metil-tetraidrofurano, éter terc-butilmetílico, éter ciclopentil metílico e éter dietílico, amidas tais como dimetilformamida e N-metilpirrolidona e alcanos tais como hexano e heptano, ou misturas destes.

[00106] Em uma forma de realização o solvente usado na etapa g) é água, acetonitrila (MeCN), tolueno, tetraidrofurano, ou misturas destes.

[00107] Em uma outra forma de realização o solvente usado na etapa h) é tetraidrofurano, heptano, 2-metil tetraidrofurano, ou misturas destes.

[00108] Em uma outra forma de realização o solvente usado na etapa i) é água, hexano, acetonitrila, dimetil formamida, tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano, ou misturas destes.

[00109] Em uma forma de realização o solvente na etapa g) é MeCN misturado com água.

[00110] Em uma outra forma de realização o solvente na etapa h) é THF misturado com heptano.

[00111] Em uma outra forma de realização o solvente na etapa h) é THF misturado com hexano.

[00112] Em uma outra forma de realização o solvente na etapa i) é DMF misturado com água.

[00113] Em uma outra forma de realização o solvente na etapa i) é THF misturado com heptano.

[00114] Em uma outra forma de realização o solvente na etapa i) é MeCN misturado com água.

[00115] A quantidade total de solventes usados nas etapas g) a i) pode variar na faixa de cerca de 2 a 100 (v/p) volumes em peso de material de partida, particularmente na faixa de 6 a 20 (v/p) volumes em peso de material de partida.

[00116] Os reagentes adequados para a etapa g) são por exemplo, mas não limitados a reagentes de bromação tais como N-bromossuccinimida.

[00117] Os reagentes adequados para a etapa h) são por exemplo, mas não limitados a, bicarbonato de di-terc-butila e base tal como bis(trimetilsilil)amida de sódio, hidreto de sódio ou hidreto de lítio.

[00118] Em uma forma de realização os reagentes usados na etapa h) são bicarbonato de di-terc-butila com hidreto de sódio, hidreto de lítio ou bis(trimetilsilil)amida de sódio.

[00119] Os reagentes adequados para a etapa i) são por exemplo, mas não limitados a, reagentes de alquilação tais como iodeto de metila e sulfato

de dimetila, e base tal como hidreto de sódio, hidreto de lítio, bis(trimetilsilil)amida de sódio e 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.

[00120] Em uma outra forma de realização o reagente na etapa g) é N-bromossuccinimida.

[00121] Em uma forma de realização a base na etapa h) é NaHMDS e Boc₂O.

[00122] Em uma outra forma de realização a base na etapa i) é DBU.

[00123] Em uma outra forma de realização a base na etapa i) é NaH.

[00124] Uma outra forma de realização diz respeito ao processo descrito acima no esquema 3 em que o processo compreende:

converter o composto 9 no composto 10 por um processo que compreende a bromação do composto 9 em CH₃CN usando n-bromossuccinimida;

converter o composto 10 no composto 11 por um processo que compreende combinar o composto 10 e o composto 11 em um solvente na presença de hexametildissilazida de sódio seguido pela adição de bicarbonato de t-butila; e

converter o composto 11 no éster terc-butílico do ácido (5-bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico por um processo que compreende alquilar o composto 11 em dimetilformamida usando CH₃I na presença de NaH.

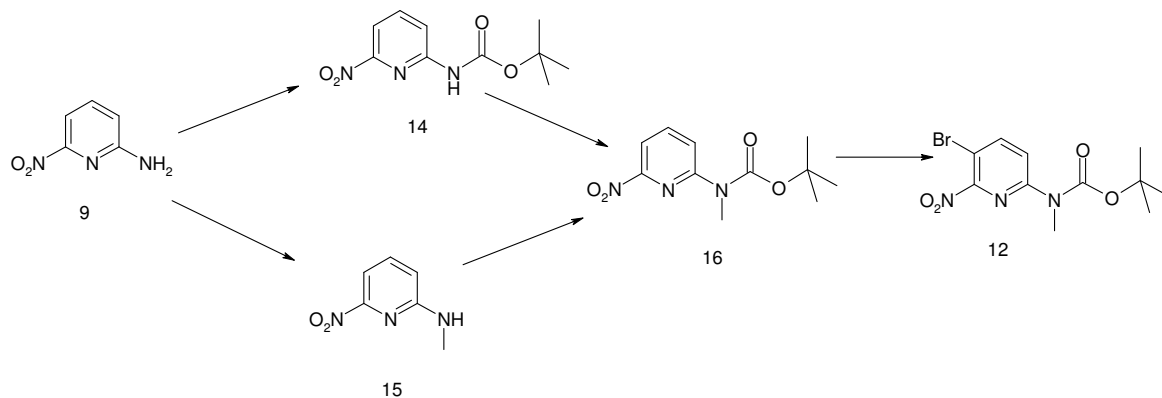
[00125] A temperatura para as etapas g-i pode estar na faixa de cerca de -78 a 150 °C, particularmente na faixa de cerca de 0° a 50 °C.

[00126] O produto na etapa i), o éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12) pode ser purificado pela precipitação a partir de uma mistura de DMF/ água ou a partir de uma mistura de MeCN/ água.

[00127] Em uma forma de realização o éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12) é purificado a partir de uma

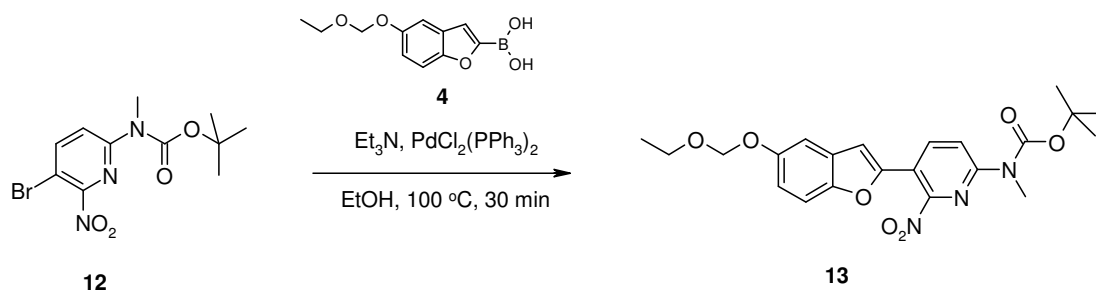
mistura de MeCN/água.

[00128] Esquema 4. Vias alternativas para o éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12):



[00129] O éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12) pode ser preparado por duas vias alternativas. Por exemplo o composto 12 pode ser preparado a partir de 6-nitro-piridin-2-ilamina (9), por intermédio da N-metil-6-nitropiridin-2-amina (14) ou (6-nitropiridin-2-il)carbamato de terc-butil metila (16), onde a bromação é introduzida no final em ambas as sequências.

[00130] Esquema 4. Síntese do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico (13)



[00131] Uma forma de realização da invenção diz respeito a um processo para a preparação do composto 13 misturando-se o composto 12 e o composto 4 em um solvente adequado usando uma base adequada na presença de um catalisador adequado seguido pela extração.

[00132] O produto final pode ser ainda purificado ou recristalizado se necessário.

[00133] Os solventes adequados são por exemplo, mas não limitados a,

álcoois tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol e butanol, éteres tais como dioxano, tetraidrofurano e 2-metiltetraidrofurano e solventes aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno, ou misturas destes.

[00134] Em uma forma de realização o solvente na etapa j) é etanol.

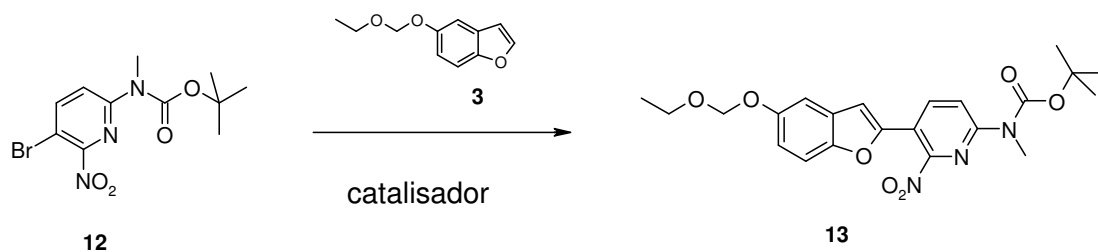
[00135] A quantidade total de solventes usados na etapa j) pode variar na faixa de cerca de 2 a 100 (v/p) volumes em peso de material de partida, particularmente na faixa de 6 a 20 (v/p) volumes em peso de material de partida.

[00136] Os reagentes adequados são por exemplo, mas não limitados a, aminas, tais como trietilamina, carbonatos tais como carbonato de céσιο, carbonato de potássio e carbonato de sódio, fosfatos tais como fosfato de potássio e fosfato de sódio ou fluoreto de potássio junto com catalisadores de paládio. Também, uma plethora de ligantes de fosfina adequados e ligantes de imidazol-2-ilideno podem ser considerados.

[00137] Em uma outra forma de realização os reagentes na etapa j) são trietilamina e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.

[00138] A temperatura para a etapa j) podem estar na faixa de cerca de $-0\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$, particularmente na faixa de cerca de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$.

[00139] Esquema 5. A síntese alternativa de éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico (13) via arilação direta.



[00140] O éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico (13) pode ser fabricado por intermédio de uma arilação direta de 5-etoximetóxi-benzofurano (3) com éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12) na

presença de um catalisador adequado.

[00141] Os solventes adequados são por exemplo, mas não limitados a, amidas tais como dimetilacetamida, solventes aromáticos tais como tolueno, e xileno.

[00142] A quantidade total de solventes usados nas etapas de g a i pode variar na faixa de cerca de 2 a 100 (v/p) volumes em peso de material de partida, particularmente na faixa de 6 a 20 (v/p) volumes em peso de material de partida.

[00143] Os reagentes adequados são por exemplo, mas não limitados a, sistemas de catalisador de paládio tais como Pd(PPh₃)₄ com acetato de potássio ou acetato de paládio com triciclohexilfosfina, álcool pivaloílico e carbonato de potássio.

Exemplos de Composto

[00144] Abaixo seguem vários exemplos não limitantes de compostos precursores da invenção.

Métodos Gerais

[00145] Todos os solventes usados foram comercialmente disponíveis e foram usados sem outra purificação. As reações foram tipicamente conduzidas usando solventes anidros sob uma atmosfera inerte de nitrogênio.

[00146] Os espectros de ¹H e ¹³C RMN foram registrados a 400 MHz para próton e 100 MHz para carbono-13 em um Espectrômetro de RMN Varian Mercury Plus 400 equipado com uma sonda Varian 400 ATB PFG. Todos os solventes deuterados contiveram tipicamente 0,03 % a 0,05 % v/v de tetrametilsilano, que foi usada como o sinal de referência (ajustado em δ 0,00 tanto para ¹H quanto para ¹³C).

[00147] Os espectros de massa 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 a 1000 com um tempo de varredura de 0,3 s.

[00148] As análises pela HPLC foram realizadas em um sistema Waters 600 Controller com um Autoamostrador Waters 717 Plus e um Detetor de Arranjo de Fotodiodo Waters 2996. A coluna usada foi uma ACE C₁₈, 5 μ m, 4 60X150 mm. Em uma condução de 20 min, um gradiente linear foi aplicado partindo de 95 % A (A: 0,1 % de H₃PO₄ em água) e terminando a 90 % de C (C: MeCN) em 6 min, mantendo em 90 % de C por 4 min e depois terminando de volta a 95 % de A. A coluna estava na temperatura ambiente com a taxa de fluxo de 1,0 ml/min. O Detetor de Arranjo de Diodo foi escaneado de 200 a 400 nm.

[00149] 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.

[00150] A cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada em Alugram[®] (Gel de Sílica 60 F₂₅₄) da Mancherey-Nagel e a UV foi tipicamente usada para visualizar as manchas. Os métodos de visualização adicionais foram também utilizados em alguns casos. Nestes casos a placa de TLC foi desenvolvida com iodo (gerado pela adição de aproximadamente 1 g de I₂ para 10 g de gel de sílica e misturando completamente), vanilina (gerada dissolvendo-se cerca de 1 g de vanilina em 100 ml de H₂SO₄ a 10 %), ninhidrina (comercialmente disponível da Aldrich), ou Magic Stain (gerado misturando-se completamente 25 g de (NH₄)₆Mo₇O₂₄.4H₂O, 5 g de (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆, 450 ml de H₂O e 50 ml de H₂SO₄ concentrado) para visualizar o composto. A cromatografia cintilante foi pré-formada usando gel de sílica de 40 a 63 μ m (230 a 400 malhas) da Silicicle seguindo técnicas análogas às aquelas divulgadas em Still, W. C.; Kahn, M.; e Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923 a 2925. Os solventes típicos usados para a cromatografia cintilante ou cromatografia de camada fina foram misturas de

diclorometano/metanol, acetato de etila/metanol e hexanos/ acetato de etila.

[00151] A cromatografia preparativa foi realizada em um Sistema Waters Prep LC 4000 usando um Arranjo de Diodo Waters 2487 ou em um Waters LC Module 1 plus. A coluna usada foi uma Waters XTerra Prep C₁₈, 5 µm, 30 X 100 mm (taxa de fluxo de 40 ml/min) ou um Fenomenex Luna C₁₈, 5 µm, 21,6 X 250 mm (taxa de fluxo 20 ml/min). Gradientes estreitos com acetonitrila/ água, com a água contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético ou 10 mM de acetato de amônio, foram usados para eluir o composto em um tempo de condução total entre 20 e 30 min.

[00152] Os padrões de Difração de Raio X no Pó (XRPD) foram coletados em um sistema PANalytical X'Pert PRO MPD teta-teta usando radiação de Cu K α de foco fino longo (40 kV, 50 mA) e um detector X'Celerator. Uma fenda de divergência programável e uma fenda anti-dispersão programável dando um comprimento irradiado de 20 mm foram usados. Fendas de Soller de 0,02 rad foram usadas no caminho de feixe incidente e no difratado. Uma máscara fixa de 20 mm foi usada no caminho de feixe incidente e um filtro de níquel foi colocado em frente do detector. Amostras planas finas foram preparadas em placas de fundo zero de silício plano usando uma espátula. As placas foram montadas em suportes de amostras e giradas em uma posição horizontal durante a medição. Os padrões de difração foram coletados entre 2°2teta e 80°2teta em um modo de varredura contínua. O tempo total para uma varredura foi de 25 minutos 30 segundos. A pessoa habilitada na difração de raio X no pó constatará que a intensidade relativa dos picos pode ser afetada, por exemplo, pelos grãos aproximadamente acima de 30 micrômetros no tamanho e razões de aspecto não unitárias, que podem afetar a análise da amostra. Além disso, deve ser entendido que as intensidades podem flutuar dependendo das condições experimentais e preparação da amostra tais como orientação preferida das partículas na amostra. O uso das fendas de divergência automáticas ou fixas

também influenciará nos cálculos da intensidade relativa. Uma pessoa habilitada na técnica pode manejar tais efeitos quando da comparação dos padrões de difração.

[00153] A pessoa habilitada também constatará que a posição das reflexões pode ser afetada pela altura exata na qual a amostra se situa no difratômetro, temperatura e a calibração do zero do difratômetro. A planaridade da superfície da amostra também pode ter um efeito pequeno. O valor exato para a posição de uma reflexão pode variar levemente entre as amostras, por exemplo, devido às diferenças na cristalinidade do material. O uso do programas de descobrimento de picos automáticos ou manuais, subjetivos, a determinação de pico também pode afetar levemente a posição relatada de uma reflexão. É óbvio para a pessoa habilitada que diferenças no desempenho do instrumento pode influencia a resolução de pico. Conseqüentemente os dados de padrão de difração apresentados não devem ser interpretados como valores absolutos.

[00154] No geral, um erro de medição de um ângulo de difração em um difratograma de raio X no pó é de cerca de 5 % ou menos, em particular dentro da faixa de mais $0,5^\circ$ 2-teta a menos $0,5^\circ$ 2-teta quando do uso da radiação Cu $K\alpha$, e tal grau de um erro de medição deve ser levado em conta quando da consideração dos padrões de difração de raio X nas figuras 1 a 5 e quando da leitura das Tabelas 1 e 2.

[00155] A pessoa habilitada também constatará que traços de quaisquer impurezas cristalinas da preparação do material de amostra, por exemplo, resíduos salinos tais como sulfato de sódio ou cloreto de sódio das etapas de secagem, precipitação por saturação de sal e / ou ajuste de pH, podem fazer com que a difração e aqueles picos que têm ângulos de difração próximos aos picos esperados de tais impurezas cristalinas emanem total ou parcialmente de tais impurezas cristalinas.

[00156] Os padrões de difração de muitos compostos podem ser

simulados, por exemplo, a partir das bases de dados tais como as bases de dados da Powder Diffraction File (PDF) do International Centre for Diffraction Data (ICDD). A pessoa habilitada pode comparar tais padrões de difração simulados com os padrões experimentais.

[00157] A calorimetria de varredura diferencial (DSC) de 30 °C a 300 °C foi realizada sob nitrogênio em copos de amostra de alumínio com tampas perfuradas usando um instrumento Perkin Elmer Diamond DSC. A taxa de varredura foi de 10 °C por minuto. O tamanho da amostra foi menor do que 1 mg. É bem conhecido que as temperaturas de início e pico da DSC assim como valores de energia podem variar devido, por exemplo, à pureza da amostra e tamanho da amostra e devido aos parâmetros instrumentais, especialmente a taxa de varredura da temperatura. Conseqüentemente os dados de DSC apresentados não devem ser interpretados como valores absolutos.

[00158] Uma pessoa habilitada na técnica pode ajustar os parâmetros instrumentais para um calorímetro de varredura diferencial de modo que os dados comparáveis com os dados aqui apresentados possam ser coletados de acordo com métodos padrão, por exemplo aqueles descritos em Höhne, G. W. H. *et al* (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlim.

[00159] A análise termogravimétrica (TGA) da temperatura ambiente até 250 °C foi realizada sob nitrogênio em um copo de amostra de platina usando um analisador termogravimétrico Perkin Elmer Piris 1 TGA. A taxa de varredura foi de 10 °C por minuto. O tamanho da amostra foi menor do que 1 mg. É bem conhecido que o traço de TGA possa variar devido a, por exemplo, o tamanho da amostra e devido aos parâmetros instrumentais, especialmente a taxa de varredura da temperatura. Conseqüentemente os dados de TGA apresentados não devem ser interpretados como valores absolutos.

As seguintes abreviações foram usadas:

Ac acetila;

aq. aquoso;

Boc₂O bicarbonato de di-terc-butila;

DCM diclorometano;

DIPEA N,N-Diisopropiletilamina;

DMF N,N-dimetilformamida;

DMSO sulfóxido de dimetila;

DSC Calorimetria de Varredura Diferencial

EtOH etanol;

MeOH metanol;

HMDS bis(trimetilsilil)amida;

NBS N-bromossuccinimida;

r.t. temperatura ambiente;

THF tetraidrofurano;

TFA ácido trifluoroacético;

TGA Análise Termogravimétrica

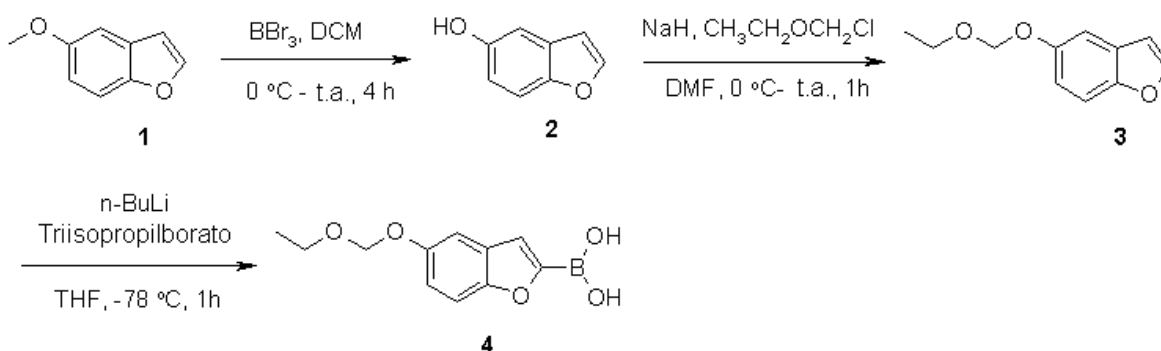
XRPD Difração de Raio X no Pó

DBU 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

Et₃N Trietilamina

Os materiais de partida usados foram disponíveis de fontes comerciais ou preparados de acordo com procedimentos da literatura e tiveram dados experimentais de acordo com aqueles relatados.

[00160] Exemplo intermediário 1: ácido 5-etoximetóxi-benzofuran-2-benzóico (4)



a) Benzofuran-5-ol (2)

[00161] A uma solução agitada de 5-metoxibenzofurano (1) (0,50 g, 3,38 mmol) em diclorometano (15 ml), tribrometo de boro (16,87 ml, 16,87 mmol, solução 1 M em diclorometano) foi adicionada lentamente a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 4 horas. A mistura de reação foi depois esfriada até 0 °C, extinta com solução saturada aquosa de NaHCO₃ e extraída com diclorometano (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (25 ml), secados em Na₂SO₄, e concentrados sob pressão reduzida para dar o composto (2) como um sólido branco amarelado (300 mg) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

[00162] ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ: 7,59 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,73 Hz, 1 H), 6,80 (dd, 8,59, 2,74 Hz, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 4,66 (s, 1 H)

b) 5-etoximetóxi-benzofurano (3)

[00163] A uma solução agitada de benzofuran-5-ol (2) (257 mg, 1,92 mmol) em DMF (3 ml), NaH (81 mg, 1,92 mmol, dispersão a 57 % em óleo) foi adicionado a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada 1 hora. O éter clorometil etílico (214 µl, 2,30 mmol) foi depois adicionado às gotas até 0 °C e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por um adicional de 1 hora. A água (10 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com água, salmoura, secados em Na₂SO₄, e concentrados a vácuo. A purificação do produto bruto pela cromatografia de coluna cintilante usando acetato de etila a 10 % em hexano produziu o composto (3) (273 mg) como um óleo incolor.

[00164] ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ: 7,59 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 2,73 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,98, 2,34 Hz, 1H), 6,70 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 3,77 (q, J = 7,03 Hz, 2 H),

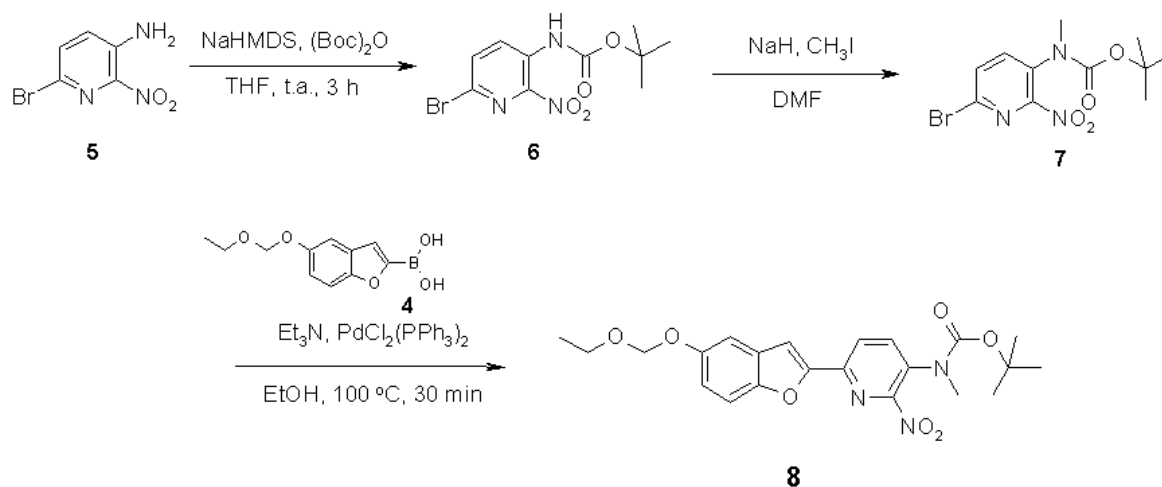
1,25 (t, J = 7,03 Hz, 3 H).

c) ácido 5-etoximetóxi-benzofuran-2-benzóico (4)

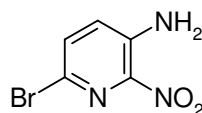
[00165] A uma solução agitada de 5-etoximetóxi-benzofurano (3) (265 mg, 1,38 mmol) em THF (5 ml) a -78 °C, n-butillítio (solução em hexano 2,5 M, 0,56 ml, 1,44 mmol) foi adicionado às gotas. Depois a mistura de reação foi agitada por 1 hora, borato de triisopropila (0,635 ml, 2,76 mmol) foi adicionado lentamente e a agitação foi continuada por um adicional de 20 minutos a -78 °C. A mistura de reação foi extinta com a solução saturada de cloreto de amônio (10 ml) e foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A água (10 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída em éter dietílico (2 x 50 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados em MgSO₄, e concentrados sob pressão reduzida. A purificação do produto bruto pela recristalização a partir de acetato de etila e hexano produziu o composto desejado (4) (170 mg) como um sólido branco.

[00166] ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,54 (s, 2 H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,68 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3 H)

[00167] Exemplo precursor final 1: Síntese do éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico (8)



[00168] 6-Bromo-2-nitro-piridin-3-ilamina (5)

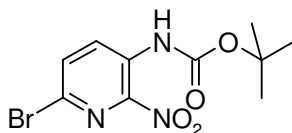


[00169] A uma suspensão agitada de 2-nitro-piridin-3-ilamina (5,06 g, 36,40 mmol) e acetato de sódio (2,99 g, 36,46 mmol) em ácido acético (40 ml), uma solução de bromo (2,5 ml, 48,79 mmol) em ácido acético (8 ml) foi adicionada às gotas e a mistura de reação foi agitada durante a noite. O ácido acético foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi esfriado até 0 °C, neutralizado com solução saturada de bicarbonato de sódio para ajustar até o pH ~ 7, e extraída com acetato de etila (4 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em Na₂SO₄ anidro, e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com acetato de etila para produzir o composto (5) (5,1 g) como um sólido amarelo.

[00170] ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,58 (s, 2 H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1 H)

ESMS: m/z 216,33 [M - 1]⁻

d) Éster terc-butílico do ácido de (6-Bromo-2-nitro-piridin-3-il)-carbâmico (6)



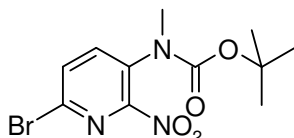
[00171] A uma solução agitada de 6-bromo-2-nitro-piridin-3-ilamina (5) (854 mg, 3,92 mmol) em THF (50 ml), NaHMDS (5,09 ml, 5,09 mmol, 1 M em THF) foi adicionado a 0 °C. Depois agitado por 15 minutos, uma solução de bicarbonato de di-terc-butila (853 mg, 3,91 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada em um período de 30 minutos. A mistura de reação foi agitada por 3,5 horas na temperatura ambiente e depois NaHCO₃ saturado aquoso foi adicionado. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). Os extratos combinados foram lavados com água, salmoura, secados em Na₂SO₄, e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando acetato de etila a 10 % em hexano para produzir o composto (6) (293 mg) como um sólido branco

amarelado.

[00172] ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ : 9,41 (br. s., 1 H), 9,00 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 1,55 ppm (s, 9 H)

ESMS: m/z 318,36 [M + 1]⁺

e) Éster terc-butílico do ácido (6-Bromo-2-nitro-piridin-3-il)-metil-carbâmico (7)

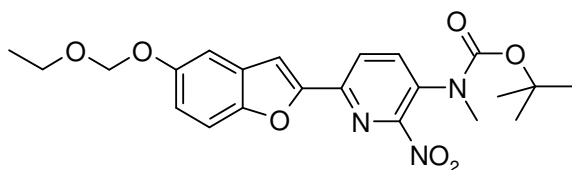


[00173] A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido (6-bromo-2-nitro-piridin-3-il)-carbâmico (6) (290 mg, 0,91 mmol) em DMF (10 ml), NaH (57 mg, 1,36 mmol, dispersão a 57 % em óleo) foi adicionado a 0 °C. Depois de agitar por 15 minutos, iodeto de metila (79 μl , 1,27 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi depois extinta com a solução saturada de cloreto de amônio (15 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 40 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secados em MgSO_4 , e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando acetato de etila a 20 % em hexano para dar o composto (7) (268 mg) como um sólido amarelo claro.

[00174] ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ : 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 1,39 (br. s., 9 H)

ESMS: m/z 276,36 [M - 56]⁻

f) Éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico (8)



[00175] A uma solução desgaseificada de ácido 5-etoximetóxi-benzofurano benzóico (4) (140 mg, 0,593 mmol) em etanol (10 ml), éster

terc-butílico do ácido (6-bromo-2-nitro-piridin-3-il)-metil-carbâmico (7) (151 mg, 0,455 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0,059 mmol) e Et₃N (127 µl, 0,909 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 30 minutos em um reator de microonda. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 ml) e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secados em Na₂SO₄, e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando acetato de etila a 20 % em hexano. A evaporação do solvente deu o composto do título 8 (170 mg) como um sólido amarelo claro.

[00176] ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ : 8,10 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 7,02 - 7,16 (m, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,78 (q, J = 6,63 Hz, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 1,36 (br. s., 9 H), 1,26 (t, J = 7,22 Hz, 3 H)

ESMS: m/z 444,51 [M + 1]⁺

DSC: evento endotérmico com início a 109,5 °C e o pico a 110,8 °C. ΔH 89,6 Jg⁻¹

TGA: nenhum evento percebido entre a temperatura ambiente e 160 °C

Tabela 1

Picos de Difração de Raio X no Pó Representativos para o éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico

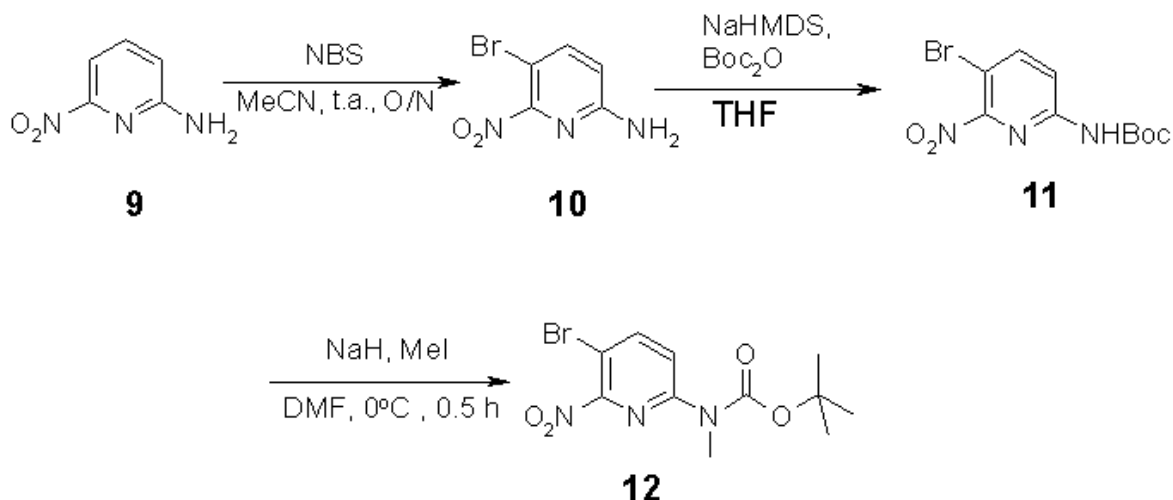
Ângulo 2-Teta (2θ) Cu Kα	Intensidade Relativa
6,97	w
9,24	w
11,27	w
12,00	w
13,51	vs
15,53	s
16,82	s
17,91	w
23,72	s

vs = muito forte

s = forte

w = fraco

[00177] Exemplo intermediário 2: éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12)



g) 5-Bromo-6-nitro-piridin-2-ilamina (10)

[00178] A uma solução agitada de 6-nitro-piridin-2-ilamina (1,0 g, 7,18 mmol) em CH₃CN (100 ml), protegida da luz e sob atmosfera de nitrogênio, N-bromossuccinamida (636 mg, 3,59 mmol) foi adicionada a 0 °C. Depois de 1 hora, uma outra porção de N-bromossuccinamida (636 mg, 3,59 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e a agitação continuou durante a noite. A mistura de reação foi depois extinta pela adição de Na₂S₂O₃ saturado aquoso e extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secados em MgSO₄ (anidro) e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado pela Biotage usando acetato de etila a 10 % em hexano para produzir 1,2 g de 5-bromo-6-nitro-piridin-2-ilamina (10).

[00179] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,84 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,03 (s, 2 H), 6,66 (d, J = 8,98 Hz, 1 H)

h) Éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-carbâmico (11)

[00180] A uma solução de 5-bromo-6-nitro-piridin-2-ilamina (900 mg, 4,12 mmol) em THF seco (40 ml), NaHMDS (1 M em THF, 5,8 ml) foi adicionado 0 °C. Depois agitado por 15 minutos, uma solução de Boc₂O (901 mg, 4,12 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada lentamente a 0 °C em 30

minutos. A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente, agitada por 3 horas, extinta com NaHCO_3 saturado aquoso e extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, secados em Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela Biotage usando 5 a 10 % de acetato de etila em hexano para dar 786 mg do éster terc-butílico do ácido (5-bromo-6-nitropiridin-2-il)-carbâmico (11).

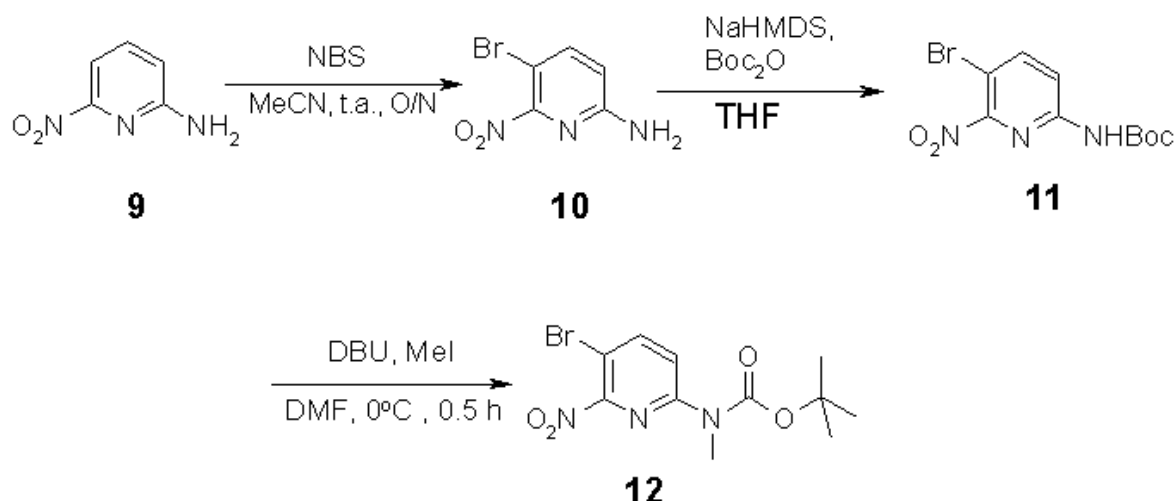
[00181] ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 8,14 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 1,53 (s, 9 H)

i) éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitropiridin-2-il)-metil-carbâmico (12)

[00182] A uma solução de éster terc-butílico do ácido (5-bromo-6-nitropiridin-2-il)-carbâmico (11) (800 mg, 2,52 mmol) em DMF seco (15 ml), NaH (60 % dispersão óleo mineral, 191 mg, 4,53 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura resultante foi agitada por 30 minutos a 0 °C e iodeto de metila (0,23 ml, 3,68 mmol) foi depois adicionado. Depois de agitar a mistura de reação por 30 minutos a 10 °C, NH_4Cl saturado aquoso (15 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). Os extratos combinados foram lavados com água, salmoura, secados em MgSO_4 (anidro) e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela Biotage usando acetato de etila a 10 % em hexano para produzir éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitropiridin-2-il)-metil-carbâmico 12 (789 mg).

[00183] ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 8,12 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,99 Hz, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 1,55 (s, 9 H)

ou procedimento alternativo para éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitropiridin-2-il)-metil-carbâmico (12):



g) 5-Bromo-6-nitro-piridin-2-ilamina (10)

[00184] A uma solução agitada de 6-nitro-piridin-2-ilamina (9) (5,1 g, 18,4 mmol) em MeCN (125 ml) sob atmosfera de nitrogênio, N-bromossuccinimida (3,43 g, 19,3 mmol) foi adicionada a 0 °C. Depois de 1 hora, uma outra porção de N-bromossuccinimida (3,57 g, 20,1 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e a agitação continuou durante a noite. O produto foi precipitado pela adição de água (125 ml). A pasta fluida foi esfriada até 0 °C e o produto precipitado foi isolado pela filtração, lavado com MeCN:água (1:1) pré-misturados e secados sob vácuo a 40 °C para produzir 3,8 g de 5-bromo-6-nitro-piridin-2-ilamina (2).

[00185] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,84 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,03 (s, 2 H), 6,66 (d, J = 8,98 Hz, 1 H)

h) Éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-carbâmico (11)

[00186] A uma solução de 5-bromo-6-nitro-piridin-2-ilamina (10) (3,8 g, 18,4 mmol) em THF seco (40 ml), NaHMDS (1 M em THF, 45 ml, 45 mmol) foi adicionado a 0 °C. Depois de agitar por 15 minutos, uma solução de Boc₂O (28,3 % em peso em THF, 14,2 g, 18,4 mmol) foi adicionada lentamente a 0 °C em 1 hora. A mistura resultante foi extinta com NaHSO₄ aquoso (1 M, 110 ml, 110 mmol) e aquecida até a temperatura ambiente. A fase aquosa foi descartada e o produto contendo a fase orgânica foi

concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em THF (40 ml) e impurezas foram precipitadas na adição de heptano (160 ml) e removidas pela filtração. O produto filtrado claro contendo a solução foi evaporado até a secura produzindo 4,2 g do éster terc-butílico do ácido (5-bromo-6-nitropiridin-2-il)-carbâmico (11) como um resíduo escuro, marrom avermelhado que foi usado sem outra purificação na etapa seguinte.

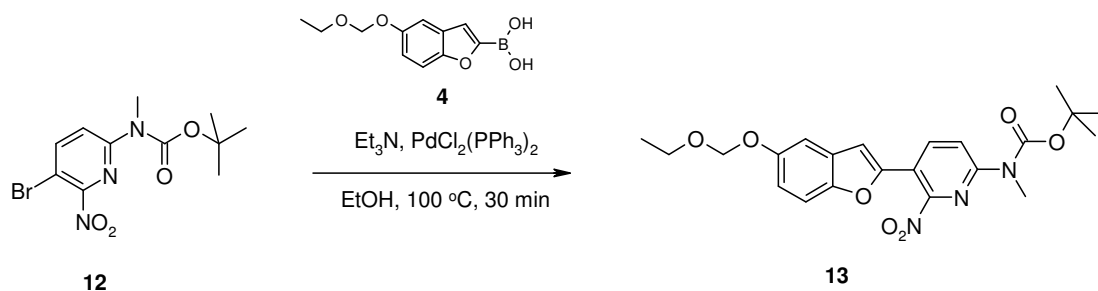
[00187] ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 8,14 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 1,53 (s, 9 H)

i) éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12)

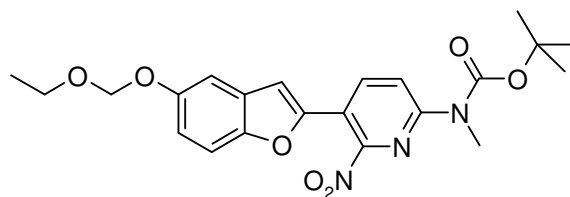
[00188] A uma solução de éster terc-butílico do ácido (5-bromo-6-nitro-piridin-2-il)-carbâmico (11) (4,2 g, 13,2 mmol) em DMF seco (21 ml), DBU (5,02 g, 33,0 mmol) foi adicionado a 0 °C. Iodeto de metila (3,75 g, 26,4 mmol) foi adicionado lentamente a 0 °C. Depois de agitar por 3 horas a 0 °C a mistura de reação foi extinta e o produto foi precipitado na adição de NaHSO₄ (1M) aquoso. O produto bruto foi isolado pela filtração e purificado pela recristalização de uma mistura de MeCN e água para produzir éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico 12 (1,55 g).

[00189] ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 8,12 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,99 Hz, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 1,55 (s, 9 H)

[00190] Exemplo precursor final 2: Síntese do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico (13)



j) éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitropiridin-2-il]-metil-carbâmico (13)



[00191] Seguindo-se o mesmo procedimento como descrito no Exemplo 1 (etapa d), foi preparado usando éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico (12) (100 mg, 0,30 mmol) e ácido 5-etóxi-metóxi-benzofuran-2-benzóico (4) (92,5 mg, 0,39 mmol). O trabalho como descrito no Exemplo 1d, seguido pela purificação do produto bruto pela cromatografia de coluna cintilante usando de 10 a 25 % de acetato de etila em hexano. A evaporação do solvente produziu 120 mg do composto desejado (13) como sólido amarelado.

[00192] ^1H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm: 8,48 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 8,36 (d, $J = 8,98$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,98$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,09 (dd, $J = 8,98, 2,34$ Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,74 (q, $J = 7,02$ Hz, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 1,58 (s, 9 H), 1,19 (t, $J = 7,02$ Hz, 3 H)

ESMS: m/z 444,44 $[\text{M} + 1]^+$; 388,45 $[(\text{M} - 56) + 1]^+$

DSC: evento endotérmico com início a 81,0 °C e o pico a 83,4 °C. ΔH 76,4 Jg^{-1}

TGA: nenhum evento percebido entre a temperatura ambiente e 160 °C.

[00193] Ou uma alternativa para o éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico (13)

j) éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico (13)

[00194] A uma solução desgaseificada de ácido 5-etoximetóxi-benzofurano benzóico (4) (0,69 g, 2,63 mmol) em etanol (17,5 ml), éster terc-butílico do ácido (5-Bromo-6-nitro-piridin-2-il)-metil-carbâmico 12 (0,50 g, 1,51 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,14 g, 0,20 mmol) e Et_3N (0,48 ml, 3,46 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 30 minutos. A

mistura de reação foi esfriada até 0 °C e filtrada clara. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com salmoura e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante. A evaporação do solvente deu o composto do título 13 (58 % de rendimento).

[00195] ^1H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm: 8,48 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,73 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,98, 2,34 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,74 (q, J = 7,02 Hz, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 1,58 (s, 9 H), 1,19 (t, J = 7,02 Hz, 3 H)

ESMS: m/z 444,44 [M + 1]⁺; 388,45 [(M-56) + 1]⁺

Tabela 2

Picos de Difração de Raio X no Pó Representativos para o éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico.

Ângulo 2-Teta (2 θ) Cu K α	Intensidade Relativa
6,18	vs
9,14	vw
11,67	w
12,32	w
14,65	w
14,98	vw
16,44	w
17,52	w
20,66	w

vs = muito forte
s = forte
w = fraco
vw = muito fraco

Exemplo de radiorrotulação 1

[00196] O procedimento para a preparação de [^{18}F](2-(2- ^{18}F -fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)benzofuran-5-ol) a partir do éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico.

[00197] O Fluoreto ^{18}F foi isolado em linha a partir da solução alvo do ciclotron em um cartucho QMA SepPak Light (Waters) que foi pré-

condicionado com carbonato de potássio aquoso (0,5 M, 10 ml) e água (18 MΩ, 15 ml). Depois de 3 min, o QMA SepPak Light foi fluxado com uma porção de 2 ml de uma solução de kryptofix (4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazobicyclo[8,8,8]hexacosano) (99 mg, 0,26 mmol) e carbonato de potássio (16 mg, 0,12 mmol) em água (0,85 ml) e acetonitrila seca (20 ml). O eluído foi aquecido a 160 °C sob fluxo de nitrogênio (110 ml/min) até seco, esfriado até a temperatura ambiente e uma solução de 5-(5-(etoximetóxi)benzofuran-2-il)-6-nitropiridin-2-il(metil)carbamato de terc-butila (3 mg, 6,8 μmol) em DMSO (1 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 85 °C por 15 min, depois esfriada a 70 °C e ácido clorídrico (6 M, 0,25 ml) foi adicionado. Depois de 30 min, a mistura de reação foi diluída com água (0,5 ml) e carregada em uma coluna de HPLC semi-preparativa (coluna ACE C-18, 5*250 mm, 5 μm), que foi eluída com MeOH/HCO₂NH₄ (0,1 M) (50:50 (v/v)) a 6 ml/min. A fração que elui a 34 min foi coletada, evaporada até a secura, o resíduo foi redissolvido em uma mistura de solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4) e etanol (70 %) em propileno glicol, 5:3 (v/v) e filtrada através de um filtro estéril (0,22 μm, Millipore). Rendimento radioquímico estimado: 3 %. Pureza Radioquímica (HPLC): > 99 %. O espectro de MS/MS do produto está de acordo com o espectro do 2-(2-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol não rotulado autêntico.

[00198] O 2-(2-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol não rotulado demonstra uma IC₅₀ de 13 nM no ensaio de ligação de competição descrito na WO2007/086800.

[00199] Procedimento para a preparação de [¹⁸F]2-(6-fluoro-5-metilamino-2-piridil)benzofuran-5-ol a partir do N-[6-[5-(etoximetóxi)benzofuran-2-il]-2-nitro-3-piridil]-N-metil-carbamato de terc-butila

[00200] O Fluoreto ¹⁸F foi isolado *on-line* da solução alvo do ciclotron em um cartucho QMA SepPak Light (Waters) que foi pré-condicionado com carbonato de potássio aquoso (0,5 M, 10 ml) e água (18 MΩ, 15 ml). Depois

de 3 min, o QMA SepPak Light foi fluxado com uma porção de 2 ml de uma solução de kryptofix (4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazobicyclo[8,8,8]-hexacosano) (99 mg, 0,26 mmol) e carbonato de potássio (16 mg, 0,12 mmol) em água (0,85 ml) e acetonitrila seco (20 ml). O eluído foi aquecido a 160 °C sob fluxo de nitrogênio (110 ml/min) até seco, esfriado até a temperatura ambiente e uma solução de 6-(5-(etoximetóxi)benzofuran-2-il)-2-nitropiridin-3-il(metil)carbamato de terc-butila (2,7 mg, 0,26 mmol) em acetonitrila (1 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 85 °C por 15 min, depois esfriada a 70 °C e ácido clorídrico (2 M, 1 ml) foi adicionado. Depois de 30 min, a mistura de reação foi diluída com água (0,5 ml) e carregada em uma coluna de HPLC semi-preparativa (Coluna Waters μ Bondapak C-18, 7,8*300 mm, 10 μ m), que foi eluída com MeOH/HCO₂NH₄ (0,1 M) (30:70 (v/v)) a 6 ml/min. A fração que elui em 24 min foi coletada, evaporada até a secura, e o resíduo foi redissolvido em solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4) e filtrada através de um filtro estéril (0,22 μ m, Millipore). Rendimento Radioquímico: 11 %. Pureza Radioquímica (HPLC): > 99 %. O espectro de MS/MS do produto está de acordo com o espectro do 2-(6-fluoro-5-metilamino-2-piridil)benzofuran-5-ol não rotulado autêntico.

[00201] O 2-(6-fluoro-5-metilamino-2-piridil)benzofuran-5-ol não rotulado demonstra uma IC₅₀ de 44 nM no ensaio de ligação de competição descrito na WO 2007/086800.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou sal deste, caracterizado pelo fato de que o composto é éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico.

2. Composto ou sal deste de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que estão na forma cristalina.

3. Composto ou sal deste de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina tem pelo menos um evento endotérmico com início entre 70° C e 300° C.

4. Composto ou sal deste de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que têm uma forma cristalina tendo um padrão de difração de raio X que compreende pelo menos um pico de difração específico de 2-teta = 13,51° para radiação de Cu K α .

5. Composto ou sal deste de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que têm uma forma cristalina que compreende os seguintes picos de difração: 11,27, 12,00, 13,51, 15,53, 16,82, 17,91, e 23,72 °2teta para radiação de Cu K α .

6. Uso de um composto ou sal deste como definido na reivindicação 1 ou 2 como um precursor sintético, caracterizado pelo fato de ser para fabricar um composto rotulado.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o rótulo é um átomo de ¹⁸F.

8. Uso de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que o composto rotulado é o 2-(6-[¹⁸F]-fluoro-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol ou um sal deste.

9. Processo para fabricar um composto, o composto sendo éster terc-butílico do ácido [6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico, o processo caracterizado pelo fato de que compreende:

converter o composto 5 no composto 6 por um processo que

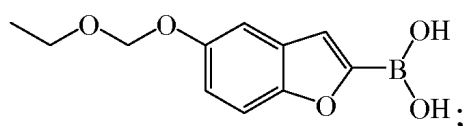
compreende proteger o grupo amino no composto 5 usando bicarbonato de t-butila na presença de hexametildissilazida de sódio;

converter o composto 6 no composto 7 por um processo que compreende alquilar o composto 6 usando CH_3I na presença de NaH ; e

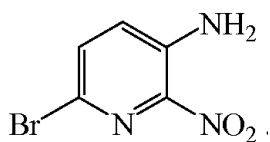
reagir o composto 7 e o composto 4 na presença de diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) e $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ em etanol;

em que;

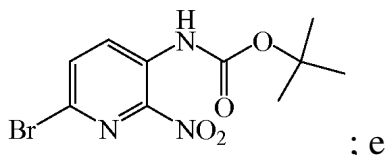
o composto 4 corresponde a:



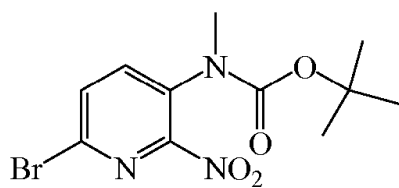
o composto 5 corresponde a:



o composto 6 corresponde a:



o composto 7 corresponde a:



10. Composto ou sal deste, caracterizado pelo fato de que o composto é éster terc-butílico do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-6-nitro-piridin-2-il]-metil-carbâmico.

11. Composto ou sal deste de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que está na forma cristalina.

12. Composto ou sal deste de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina tem pelo menos um evento

endotérmico com início entre 70° C e 300° C.

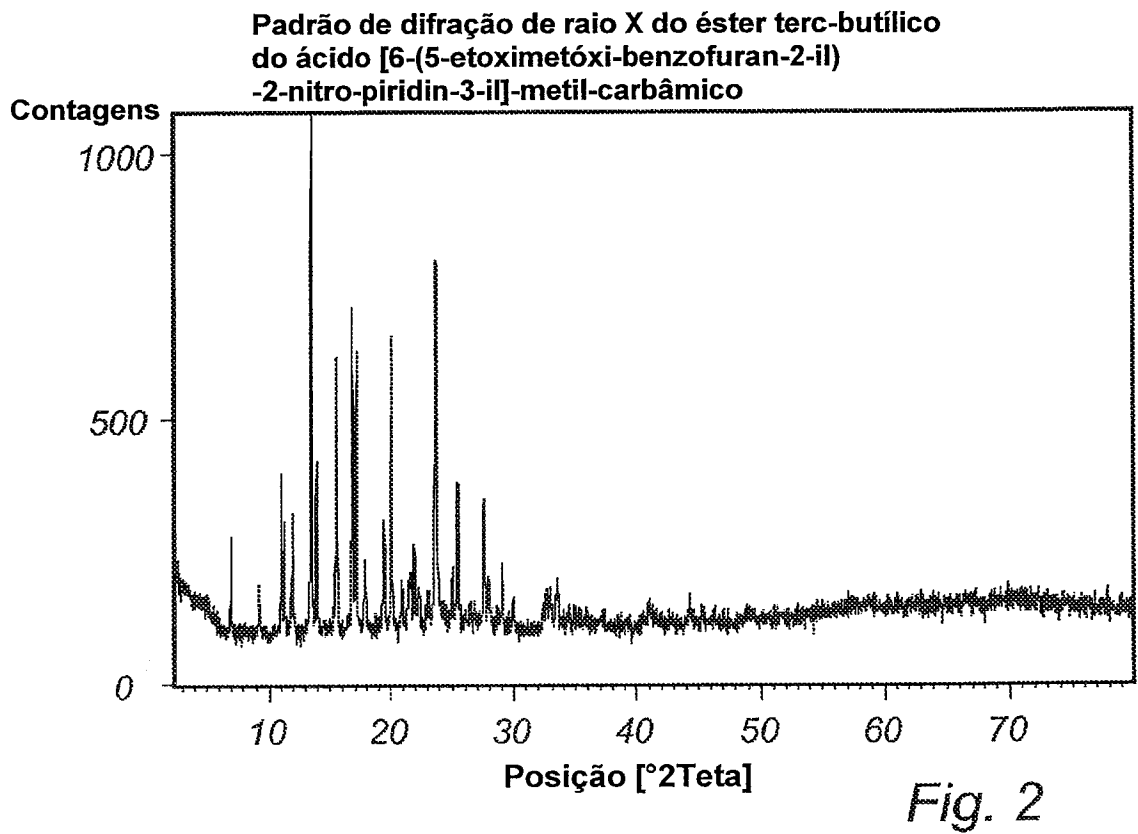
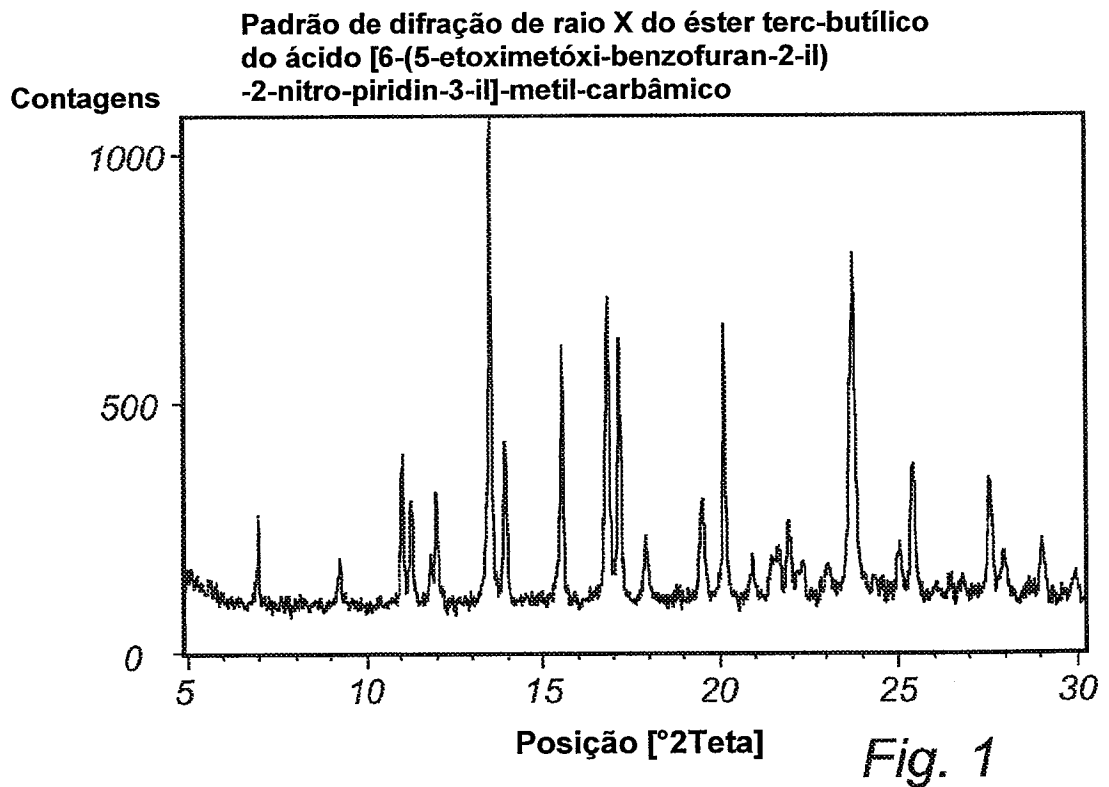
13. Composto ou sal deste de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que uma forma cristalina tendo um padrão de difração de raio X que compreende pelo menos um pico de difração específico de 2-teta = 6,18° para radiação de Cu K α .

14. Composto ou sal deste de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que está em uma forma cristalina compreendendo os seguintes picos de difração: 6,18, 9,14, 11,67, 14,98, e 16,44° 2teta para radiação de Cu K α .

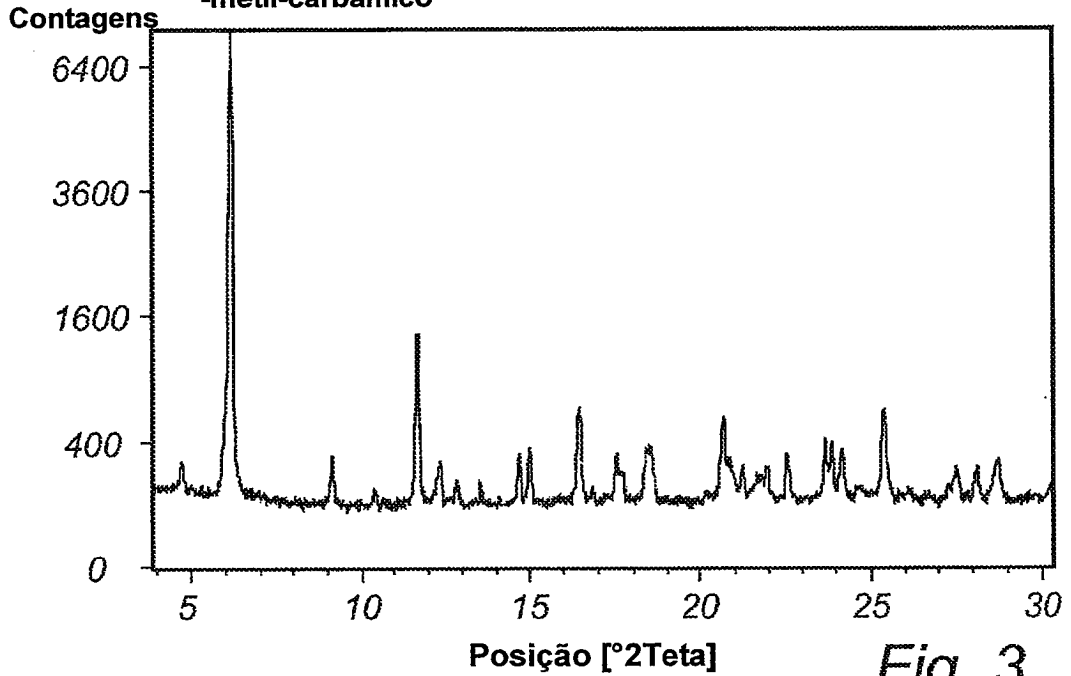
15. Uso do composto ou sal deste como definido na reivindicação 10 ou 11 como um precursor sintético, caracterizado pelo fato de ser para fabricar um composto rotulado.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o rótulo é um átomo de ¹⁸F.

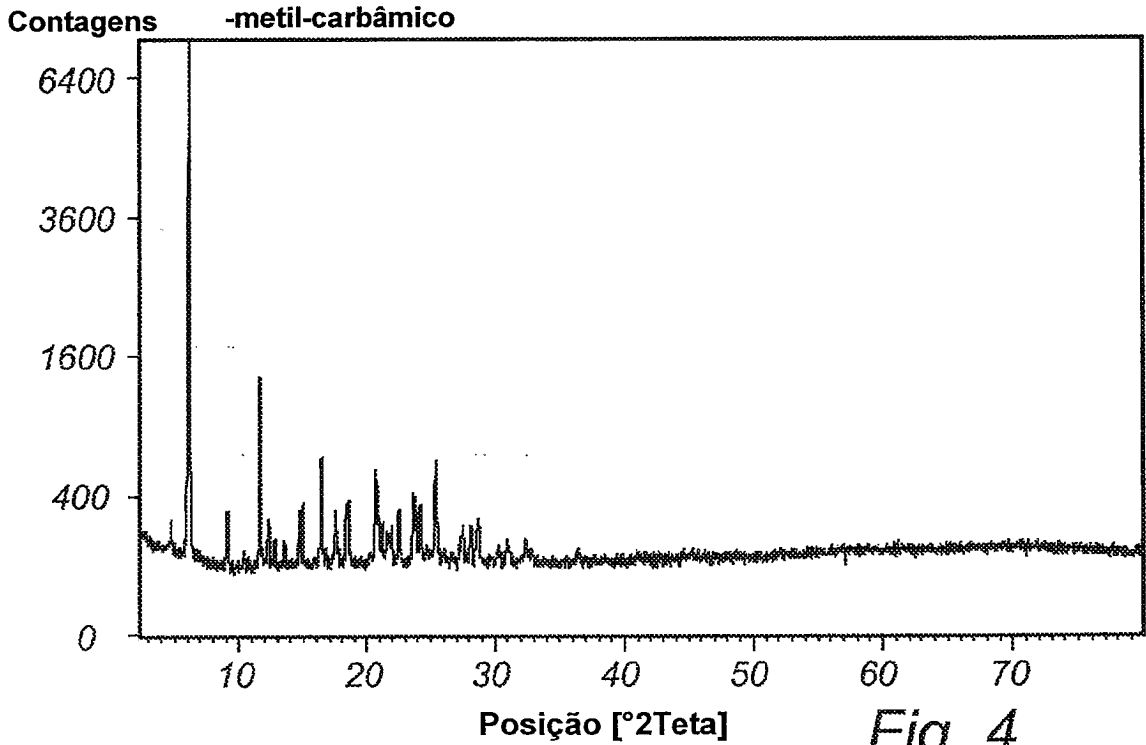
17. Uso de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o composto rotulado é o 2-(2-[¹⁸F]-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol ou um sal deste.



Padrão de difração de raio X do éster terc-butílico
do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-
-metil-carbâmico



Padrão de difração de raio X do éster terc-butílico
do ácido [5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-
-metil-carbâmico



Padrões de difração de raio X do éster terc-butílico do ácido
[6-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico (A);
[5-(5-etoximetóxi-benzofuran-2-il)-2-nitro-piridin-3-il]-metil-carbâmico (B);
Sulfato de sódio (C); e Cloreto de sódio (D)

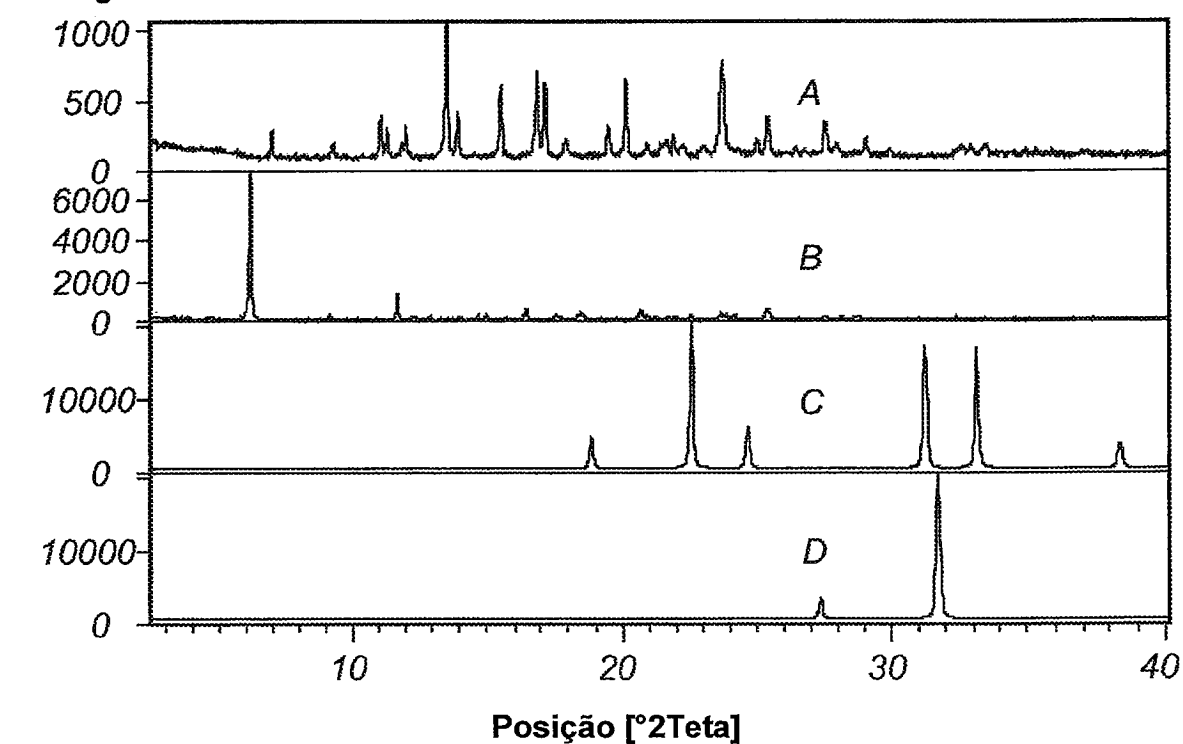


Fig. 5