

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

(21) **PI0707283-0 A2**

(22) Data de Depósito: 25/01/2007  
(43) Data da Publicação: 26/04/2011  
(RPI 2103)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 417/04  
A61K 31/4436  
A61K 31/496  
A61P 25/28  
C07D 417/14  
C07D 513/04

(54) Título: **COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO IN VIVO PARA MEDIR DEPÓSITOS DE AMILÓIDE EM UM PACIENTE, E, MÉTODO PARA PREVENIR E/OU TRATAR UMA DOENÇA**

(30) Prioridade Unionista: 27/01/2006 US 60/762,654

(73) Titular(es): Astrazeneca AB

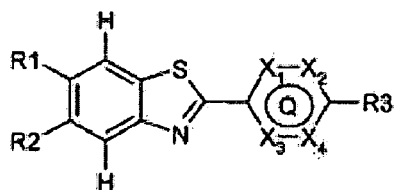
(72) Inventor(es): Can Slivo, Catrin Jonasson, Daniel Sohn, David Pyring, David Wensbo, Gunnar Nordvall, Jonas Malmström, Peter Ström, Ylva Gravenfors

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

(86) Pedido Internacional: PCT SE2007000068 de 25/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/086800 de 02/08/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO IN VIVO PARA MEDIR DEPÓSITOS DE AMILÓIDE EM UM PACIENTE, E, MÉTODO PARA PREVENIR E/OU TRATAR UMA DOENÇA A presente invenção diz respeito a novos derivados de benzotiazol substituídos por heteroarila, precursores deste e usos terapêuticos para tais compostos, tendo a fórmula estrutural (1) abaixo: e ao seu sal farmaceuticamente aceitável, composições e métodos de uso. Além disso, a invenção diz respeito a novos derivados de benzotiazol substituídos por heteroarila que são adequados para formação de imagem de depósitos de amilóide em pacientes vivos, suas composições, métodos de uso e processos para fabricar tais compostos. Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a um método da formação de imagem de depósitos de amilóide no cérebro in vivo para permitir o diagnóstico ante-mortem do Mal de Alzheimer assim como medir a eficácia clínica de agentes terapêuticos contra o Mal de Alzheimer.



(1)

“COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO *IN VIVO* PARA MEDIR DEPÓSITOS DE AMILÓIDE EM UM PACIENTE, E, MÉTODO PARA PREVENIR E/OU TRATAR UMA DOENÇA”

5                   A presente invenção diz respeito a novos derivados de benzotiazol substituídos por heteroarila e usos terapêuticos para tais compostos. Além disso, a invenção diz respeito a novos derivados de benzotiazol substituído por heteroarila que são adequados para a formação de  
10 métodos de uso e processos para fabricar tais compostos. Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a um método de formação de imagem de depósitos de amilóide no cérebro *in vivo* para permitir o diagnóstico *antemortem* de Mal de Alzheimer assim como medir a eficácia clínica de agentes terapêuticos contra o Mal de Alzheimer.

15                   Fundamentos da invenção

A amiloidose é uma doença progressiva, metabólica 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  
20 amiloidose, que ocorre quando depósitos de amilóide acumulados comunicam função corporal normal, podem causar a insuficiência de órgão ou a morte. A mesma é uma doença rara, que ocorre em cerca de oito a cada 1.000.000 de pessoas. A mesma afeta homens e mulheres de modo igual e usualmente desenvolve depois da idade de 40. Pelo menos 15 tipos de amiloidose foram  
25 identificados. Cada um está associado com depósitos de um tipo diferente de proteína.

As formas principais de amiloidose são a amiloidose primária sistêmica, secundária e familiar ou hereditária. Existe também uma outra forma de amiloidose associada com o Mal de Alzheimer. A amiloidose

sistêmica primária usualmente 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, a mesma também  
5 pode ocorrer em associação com mieloma múltiplo (câncer da medula óssea). A amiloidose secundária é um resultado da infecção crônica ou doença inflamatória. A mesma está freqüentemente associada com a Febre do Mediterrâneo Familiar (uma infecção bacteriana caracterizada por calafrios, fraqueza, dor de cabeça e febre recorrente), ileíte granulomatosa (inflamação  
10 do intestino delgado), doença de Hodgkin, Lepra, Osteomielite e Artrite reumatóide.

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

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

O Mal de Alzheimer (AD) é a forma mais comum de demência, uma doença neurológica caracterizada pela perda de capacidade  
25 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 velhice e é marcada por um declínio nas funções cognitivas tais como memória, raciocínio e planejamento.

Entre dois e quatro milhões de americanos têm AD; número

este que é esperado crescer a tanto quanto 14 milhões lá pelos meados do século 21 visto que a população como um todo envelhece. Embora um número pequeno de pessoas nos seus 40 e 50 anos desenvolvam a doença, a AD predominantemente afeta a idade avançada. A AD afeta cerca de 3 % de todas as pessoas entre as idades de 65 e 74, cerca de 20 % destas entre 75 e 84 e cerca de 50 % destas acima de 85. Levemente mais mulheres do que homens são afetados com AD, mesmo quando se considera que as mulheres tendem à vida mais longa e assim existe uma proporção mais alta de mulheres nos grupos de idade mais afetados.

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

As técnicas de formação de imagem, tais como a tomografia de emissão de positron (PET) e a tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT), são eficazes na monitoração do acúmulo de depósitos de amilóide no cérebro e os correlacionam com a progressão da AD (Shoghi-Jadid *et al.* The American journal of geriatric psychiatry 2002, 10, 24; Miller, Science, 2006, 313, 1376; Coimbra *et al.* Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629; Nordberg, Lancet Neurol. 2004, 3, 519). A aplicação destas técnicas requer o desenvolvimento de radioligandos que facilmente entrem no cérebro e seletivamente se liguem aos depósitos de amilóide *in vivo*.

Uma necessidade existe quanto a compostos de ligação de amilóide que não sejam tóxicos e possam cruzar a barreira hematoencefálica e consequentemente, podem ser usados em diagnósticos. Além disso, é importante ser capaz de monitorar a eficácia do tratamento dado aos pacientes com AD, medindo-se o efeito do dito tratamento pela medição das mudanças do nível de placa AD.

As propriedades de interesse particular de um composto de

ligação de amiloide detectável, além da alta afinidade quanto aos depósitos de amiloide *in vivo* e entrada cerebral alta e rápida, incluem a ligação não específica baixa aos tecidos normais e a rápida depuração do mesmo. Estas propriedades são habitualmente dependentes da lipofilicidade do composto (Coimbra *et al.* Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629). Fundamentado parcialmente na depuração relativamente mais alta do tecido cerebral normal quando comparado com análogos relacionados, [<sup>11</sup>C]PIB foi selecionado dentre estes para outras avaliações em pacientes humanos (Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740). Subseqüentemente, um estudo sobre o uso de [<sup>11</sup>C]PIB para a detecção de depósitos de amiloide *in vivo* no ser humano pela técnica PET foi conduzido (Klunk *et al.* Ann Neurol. 2004, 55, 306). Neste estudo, a retenção mais alta significativa de [<sup>11</sup>C]PIB em regiões relevantes do cérebro, foi observada em pacientes com AD diagnosticada quando comparada com controles saudáveis. Os métodos e derivados relacionados são descritos na WO 2002/16333 e WO 2004/083195.

Existe uma necessidade quanto a compostos melhorados de modo a se obter uma razão de sinal para ruído alta o bastante para permitir a detecção detalhada de depósitos de amiloide por todas as regiões cerebrais e fornecer confiabilidade melhorada em estudos quantitativos na carga de placa amiloide em relação aos tratamentos medicamentosos.

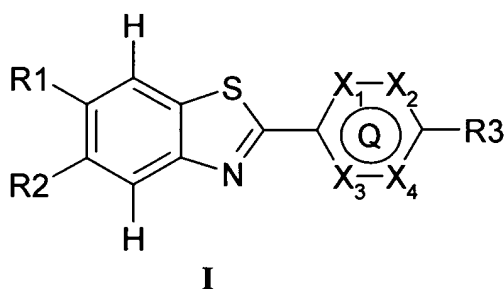
A presente invenção fornece derivados de benzotiazol substituídos por heteroarila que carregam tais melhoras inesperadas em relação aos derivados de benzotiazol conhecidos fornecendo *inter alia* ligação não específica baixa e depuração cerebral rápida vantajosamente associada.

#### Descrição da invenção

A presente invenção fornece métodos para medir os efeitos dos compostos que ligam amiloide, pela medição de mudanças do nível de placa AD.

Em um aspecto da invenção, é fornecido um composto de

acordo com a fórmula I:



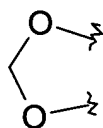
em que

R1 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila C<sub>1-5</sub>, fluoroalquila C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, Oalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, Ofluoroalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>NH alquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>NH fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, fluoroalcóxi C<sub>1-6</sub>, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NH-fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alcóxi C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalcóxi C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>alquila C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)alquila C<sub>1-3</sub>, (CO) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, COOH, (CO)alcóxi C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalcóxi C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NH-alquila C<sub>1-3</sub>, (CO)NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)N-(fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)N(alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)N(C<sub>4-6</sub> alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos C<sub>4-6</sub>), ciano e SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

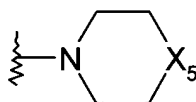
R2 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila C<sub>1-6</sub>, fluoroalquila C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, Oalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, Ofluoroalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub> NHalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub> N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub> NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, hidróxi, alcóxi C<sub>1-6</sub>, fluoroalcóxi C<sub>1-6</sub>, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, NH-(CO)alcóxi C<sub>1-3</sub>,

- NH(CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ ,  $\text{NHSO}_2$ alquila  $C_{1-3}$ ,  $\text{NHSO}_2$ fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 (CO)alquila  $C_{1-3}$ , (CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  $\text{COOH}$ , (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ ,  
 (CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , (CO) $\text{NH}_2$ , (CO)NHalquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  
 5 fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N( $C_{4-6}$  alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos  $C_{4-6}$ ) e  
 ciano; ou

R1 e R2 juntos formam um anel;



- R3 é selecionado de fluoro, bromo, iodo, alquila  $C_{1-4}$ ,  
 fluoroalquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, alquilenos  $C_{1-3}$  Oalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$   
 10 Ofluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}\text{NH}_2$ , alquilenos  $C_{1-3}$  NHalquila  $C_{1-3}$ ,  
 alquilenos  $C_{1-3}\text{N}$  (alquila  $C_{1-3}$ ) $_2$ , alquilenos  $C_{1-3}$  NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  
 $C_{1-3}\text{N}$  (fluoroalquila  $C_{1-3}$ ) $_2$ , alquilenos  $C_{1-3}\text{N}$  (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 hidróxi,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  fluoroalcóxi, amino, NHalquila  $C_{1-3}$ , NHfluoroalquila  
 $C_{1-3}$ , N(alquila  $C_{1-3}$ ) $_2$ , N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ ) $_2$ , N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 15 NH(alquilenos  $C_{0-3}$ )G2, N(alquila  $C_{0-1}$ ) N(alquila  $C_{0-1}$ ) $_2$ , N(alquila  $C_{0-1}$ )  $\text{OC}_{0-1}$   
 alquila, NH(CO)alquila  $C_{1-3}$ , NH(CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)G2, (CO)-  
 alquila  $C_{1-3}$ , (CO)fluoro-alquila  $C_{1-3}$ , (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ ,  
 (CO) $\text{NH}_2$ , (CO)NH-alquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ ) $_2$ ,  
 (CO)N-(fluoroalquila  $C_{1-3}$ ) $_2$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 20 (CO)N( $C_{4-6}$  alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos  $C_{4-6}$ ), (CO) $\text{NH}_2$ G2,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NH}$ -alquila  $C_{1-3}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}$ fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}$ (alquila  $C_{1-3}$ ) $_2$ ,  
 $\text{SO}_2\text{N}$ (fluoro-alquila  $C_{1-3}$ ) $_2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}$ (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , ciano,  
 $\text{SO}_2$ alquila  $C_{1-6}$ , Salquila  $C_{1-6}$ , Sfluoroalquila  $C_{1-6}$ , N(alquilenos  $C_{4-6}$ ) e G1, em  
 que G1 é;



G1

$X_5$  é selecionado de O, NH, Alquila  $C_{1-3}$  e Nfluoroalquila  $C_{1-3}$ ;

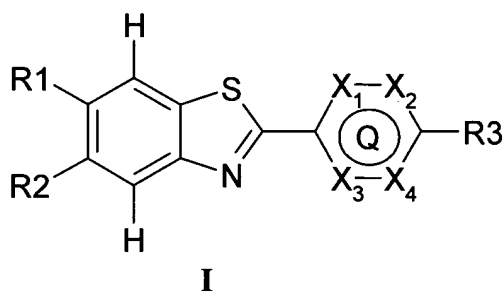
G2 é fenila ou um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de flúor, bromo, iodo, metila e metóxi;

Q é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou dois Átomos de N, em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  são independentemente selecionados de N ou C e em que um ou dois de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  é N e remanescente é C e se  $X_4$  é C, o dito C é opcionalmente substituídos com flúor ou iodo;

e um ou mais dos átomos da Fórmula I é opcionalmente um isótopo detectável;

como uma base livre ou um sal, solvato farmacologicamente aceitáveis ou solvato de um sal deste, com a condição de que quando R1 e R2 são ambos H, R3 não é metila, hidróxi, amino, aminofenila, aminoacetila ou metóxi.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I



em que

R1 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila  $C_{1-5}$ , fluoroalquila  $C_{1-6}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ , Oalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ , Ofluoro-alquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$   $H_2$ , alquilenos  $C_{1-3}$  NHalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  N (alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$  NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  N (fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$  N (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi,

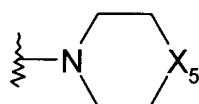


fluoroalcóxi  $C_{1-6}$ , amino, NHalquila  $C_{1-3}$ , NHfluoro-alquila  $C_{1-3}$ , N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)alquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH-(CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , NH(CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , NHSO<sub>2</sub>alquila  $C_{1-3}$ , NHSO<sub>2</sub>fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)alquila  $C_{1-3}$ , (CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , COOH, (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(C<sub>4-6</sub> alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos C<sub>4-6</sub>) e ciano;

10 R2 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila  $C_{1-6}$ , fluoroalquila  $C_{1-6}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  Oalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  Ofluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ NH<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$  NHalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ N (alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$  NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ N (fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$ N (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , hidróxi, 15  $C_{1-6}$  alcóxi, fluoroalcóxi  $C_{1-6}$ , amino, NH-alquila  $C_{1-3}$ , NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)alquila  $C_{1-3}$ , NH(CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , NH(CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , NHSO<sub>2</sub>alquila  $C_{1-3}$ , NHSO<sub>2</sub>fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)alquila  $C_{1-3}$ , (CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , COOH, (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , 20 (CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)-NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(alquilenos C<sub>4-6</sub>), (CO)N(fluoroalquilenos C<sub>4-6</sub>) e ciano;

25 R3 é selecionado de flúor, bromo, iodo, alquila  $C_{1-4}$ , fluoroalquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, alquilenos  $C_{1-3}$  Oalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  Ofluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ NH<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$  NHalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ N (alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$  NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ N (fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$ N (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , hidróxi,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  fluoroalcóxi, amino, NHalquila  $C_{1-3}$ , NHfluoroalquila

$C_{1-3}$ ,  $N(\text{alquila } C_{1-3})_2$ ,  $N(\text{fluoroalquila } C_{1-3})_2$ ,  $N(\text{alquila } C_{1-3}) \text{ fluoroalquila } C_{1-3}$ ,  
 $NH(\text{alquilenos } C_{0-3})G2$ ,  $N(\text{alquila } C_{0-1}) N(\text{alquila } C_{0-1})_2$ ,  $N(\text{alquila } C_{0-1})$   
 $O\text{alquila } C_{0-1}$ ,  $NH(CO)\text{alquila } C_{1-3}$ ,  $NH(CO) \text{ fluoroalquila } C_{1-3}$ ,  $NH(CO)G2$ ,  
 $(CO)\text{alquila } C_{1-3}$ ,  $(CO)\text{fluoro-alquila } C_{1-3}$ ,  $(CO)\text{alcóxi } C_{1-3}$ ,  $(CO)\text{fluoroalcóxi}$   
 5  $C_{1-3}$ ,  $(CO)NH_2$ ,  $(CO)NH\text{-alquila } C_{1-3}$ ,  $(CO)NH\text{fluoroalquila } C_{1-3}$ ,  
 $(CO)N(\text{alquila } C_{1-3})_2$ ,  $(CO)N\text{-(fluoroalquila } C_{1-3})_2$ ,  $(CO)N(\text{alquila } C_{1-3})$   
 $\text{fluoroalquila } C_{1-3}$ ,  $(CO)N(C_{4-6} \text{ alquilenos})$ ,  $(CO)N(\text{fluoroalquilenos } C_{4-6})$ ,  
 $(CO)NH_2G2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NH\text{-alquila } C_{1-3}$ ,  $SO_2NH\text{fluoroalquila } C_{1-3}$ ,  
 $SO_2N(\text{alquila } C_{1-3})_2$ ,  $SO_2N(\text{fluoro-alquila } C_{1-3})_2$ ,  $SO_2N(\text{alquila } C_{1-3})$   
 10  $\text{fluoroalquila } C_{1-3}$ , ciano e G1, em que G1 é;



G1

$X_5$  é selecionado de O, NH,  $N\text{alquila } C_{1-3}$  e  $N\text{fluoroalquila } C_{1-3}$ ;

G2 é fenila ou um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros  
 opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de flúor, bromo,  
 15 iodo, metila e metóxi;

Q é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou  
 dois átomos de N, em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  são independentemente  
 selecionados de N ou C e em que um ou dois de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  é N e C é  
 remanescente;

20 como uma base livre ou um sal, solvato farmacologicamente  
 aceitáveis ou solvato de um sal deste, com a condição de que quando R1 e R2  
 são ambos H, R3 não é metila, hidróxi, amino, aminofenila, aminoacetila ou  
 metóxi.

25 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto  
 de acordo com a fórmula I, em que R1 é selecionado de hidrogênio, halo,  
 alquila, hidróxi  $C_{1-5}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , amino,  $NH\text{alquila } C_{1-3}$ ,  $NH\text{fluoroalquila } C_{1-3}$ ,

N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila C<sub>1-3</sub> e (CO)NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que R<sub>2</sub> é selecionado de hidrogênio, halo, alquila C<sub>1-6</sub>, hidróxi, alcóxi C<sub>1-6</sub>, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila C<sub>1-3</sub> e (CO)NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que R<sub>3</sub> é selecionado de flúor, bromo, iodo, hidróxi, alcóxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometila, fluoroalcóxi C<sub>1-4</sub>, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, NH(alquilenos C<sub>0-3</sub>)G<sub>2</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub> e G<sub>1</sub>, em que X<sub>5</sub> é selecionado de NH, O e NMe; G<sub>2</sub> é fenila ou piridila, o dito fenila ou piridila opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado de flúor, metila e metóxi.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que Q é um anel de piridina, em que X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é N e remanescente de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> é C.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que Q é um anel de pirimidina, em que X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é N; e em que X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um de X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> é N.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que R<sub>2</sub> é selecionado de hidrogênio, flúor, bromo, iodo, amino, metila, hidróxi, metóxi, NHMe e (CO)NH<sub>2</sub>.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que R<sub>2</sub> é selecionado de hidrogênio, metóxi e

amino.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que R1 é selecionado de hidrogênio, flúor, bromo, iodo, amino, metila, hidróxi, metóxi, NHMe e (CO)NH<sub>2</sub>.

5 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que R3 é selecionado de flúor, metóxi, etóxi, trifluorometila, NHMe, amino, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)NH<sub>2</sub> e G1, em que X<sub>5</sub> é selecionado de NH, O e NMe.

10 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que Q é um anel de piridina, em que X<sub>2</sub> é N e X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> é C.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que Q é um anel de piridina, em que X<sub>4</sub> é N e X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> é C.

15 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que Q é um anel de pirimidina, em que X<sub>2</sub> e X<sub>4</sub> são N; e X<sub>1</sub> e X<sub>3</sub> são C.

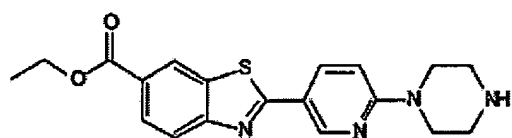
Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, que compreende um átomo de <sup>11</sup>C, em que um de R1 e R2 é hidróxi ou [<sup>11</sup>C]metóxi e o outro um de R1 e R2 é H;

20

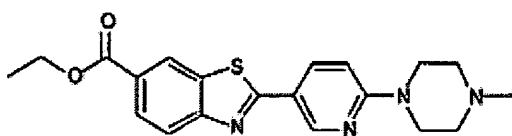
R3 é selecionado de amino, NHMe, NH<sup>11</sup>CH<sub>3</sub> e N(Me)<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>;

Q é um anel de piridina, em que X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é N e remanescente de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são C.

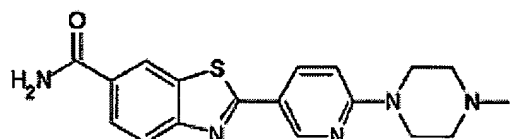
25 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, o dito composto sendo:



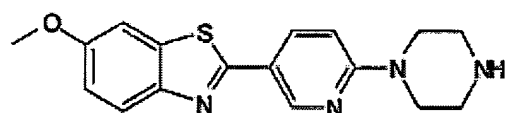
Trifluoroacetato de 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila



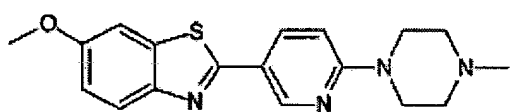
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de Etila



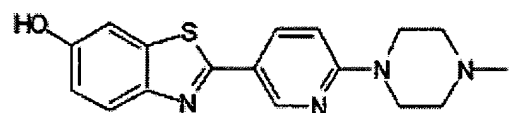
Acetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



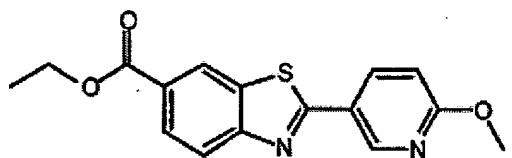
6-Metóxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



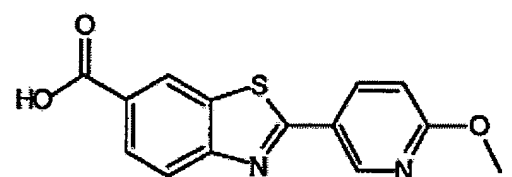
6-Metóxi-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol



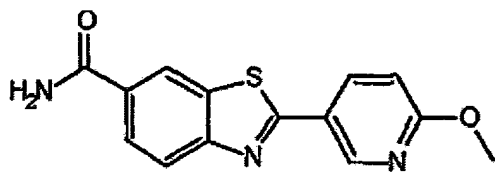
Acetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



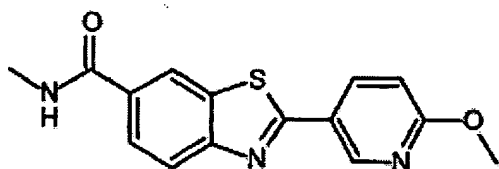
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de Etila



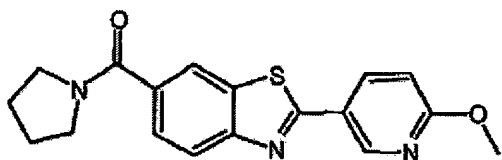
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico



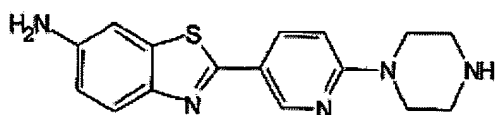
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



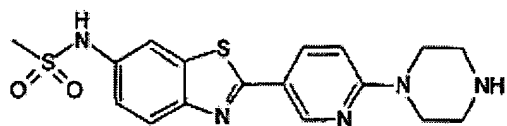
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



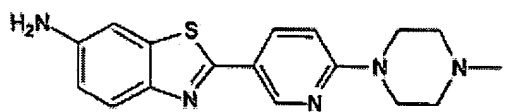
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-6-(pirrolidin-1-il)carbonil-1,3-benzotiazol



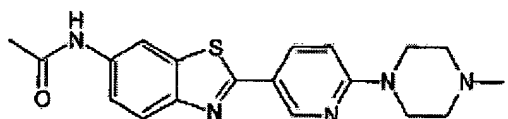
2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



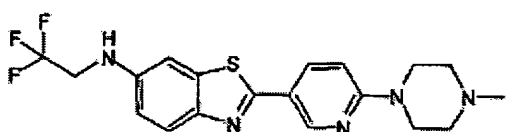
N-[2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metano-sulfonamida



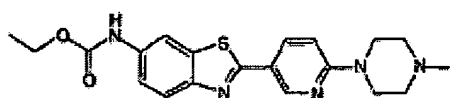
Trifluoroacetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



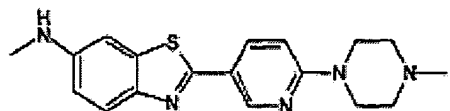
N-{2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}-acetamida



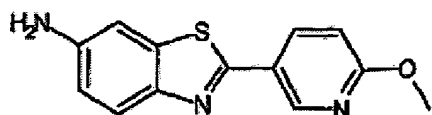
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzotiazol-6-amina



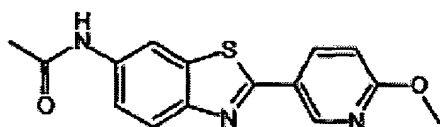
{2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il} carbamato de etila



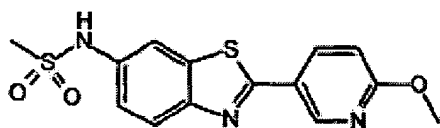
N-Metil-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



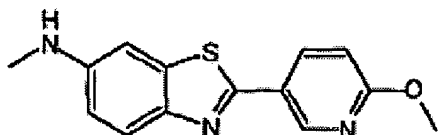
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



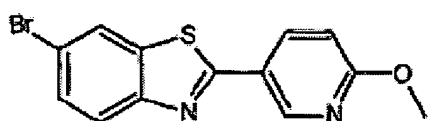
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]acetamida



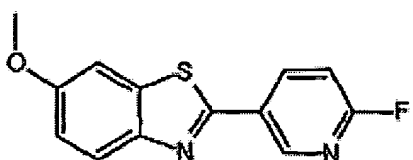
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metanossulfonamida



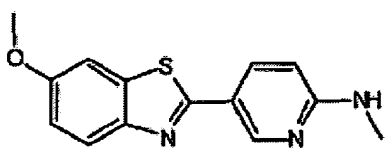
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-amina



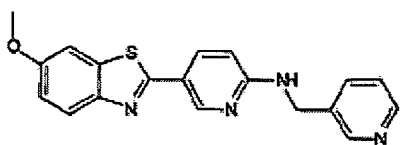
6-Bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



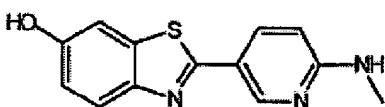
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



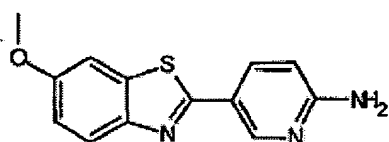
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



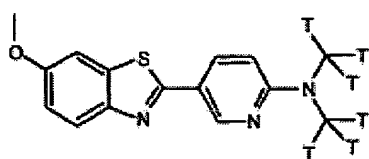
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-amina



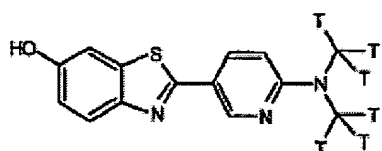
2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



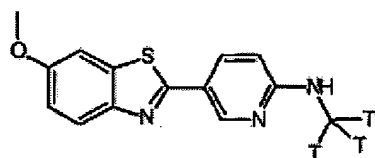
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina



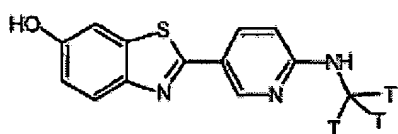
[N-Dimetil-3H6]-[5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina



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

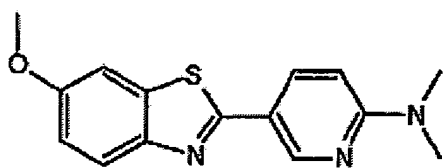


[N-Metil-3H3]-[5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina

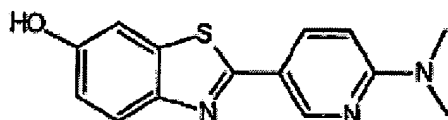


[N-Metil-3H3]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol

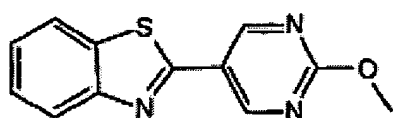




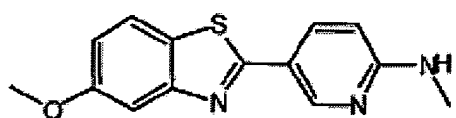
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina



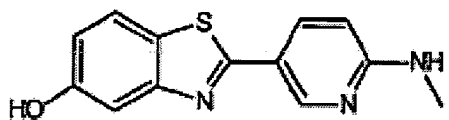
2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



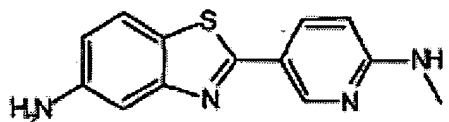
2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



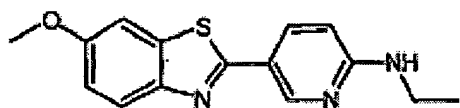
5-(5-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



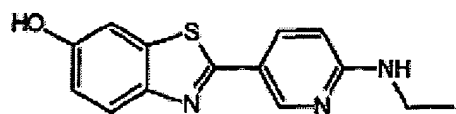
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-5-ol



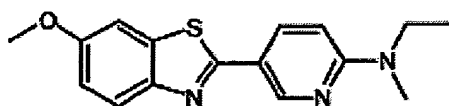
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-5-amina



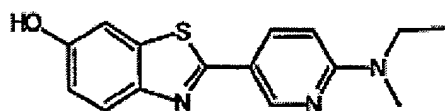
N-etil-5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina



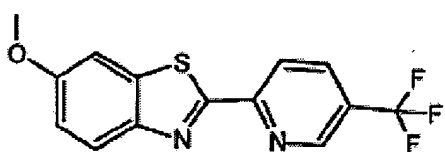
2-[6-(etilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



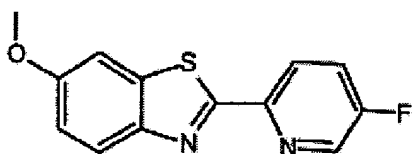
N-etil-5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



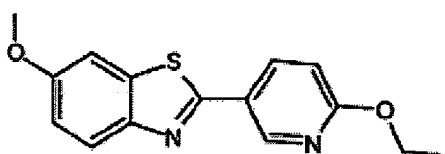
2-{6-[etil(metil)amino]piridin-3-il}-1,3-benzotiazol-6-ol



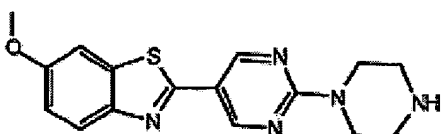
6-metóxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



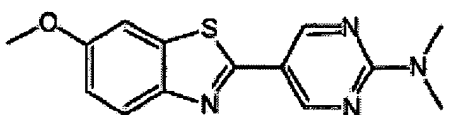
2-(5-fluoropiridin-2-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



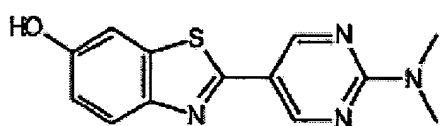
2-(6-etoxipiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



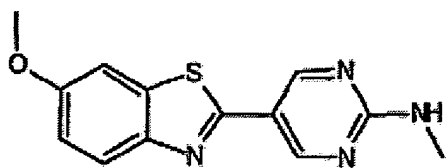
6-metóxi-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



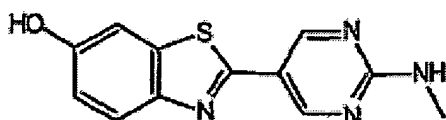
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina



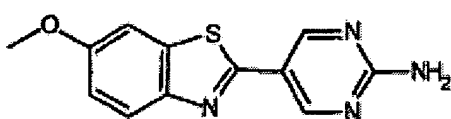
2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



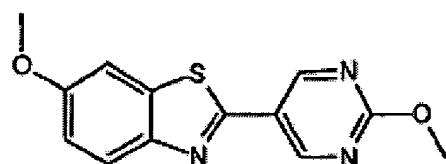
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina



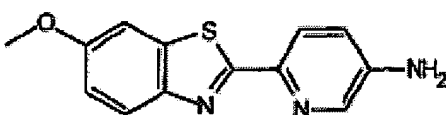
2-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



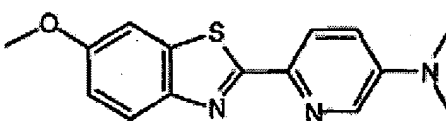
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina



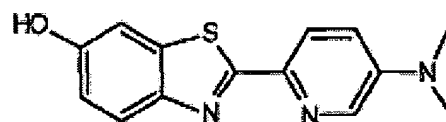
6-metóxi-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



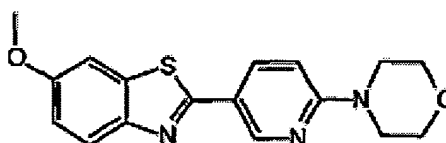
6-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-3-amina



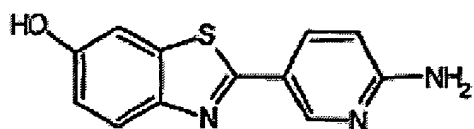
6-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-3-amina



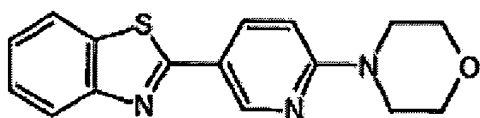
2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



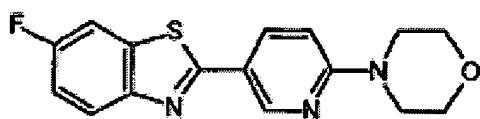
6-metóxi-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



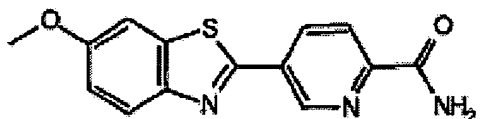
2-(6-aminopiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



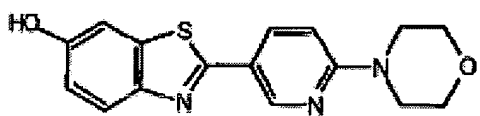
2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



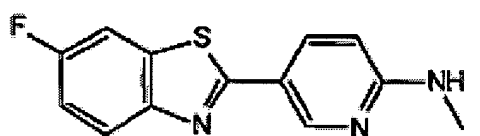
6-fluoro-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



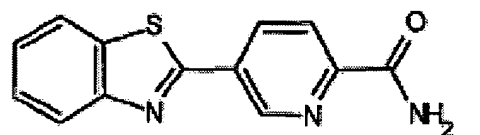
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridino-2-carboxamida



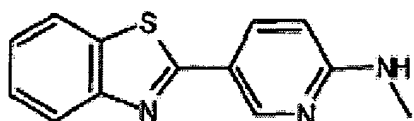
2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



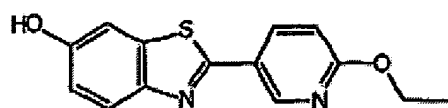
5-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



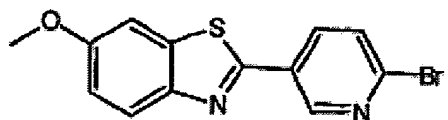
5-(1,3-benzotiazol-2-il)piridino-2-carboxamida



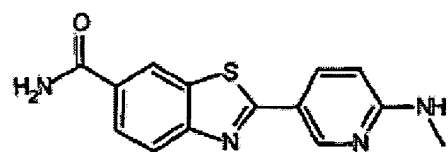
5-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



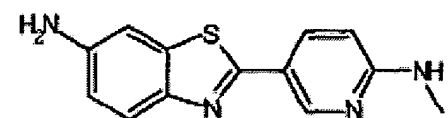
2-(6-etoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



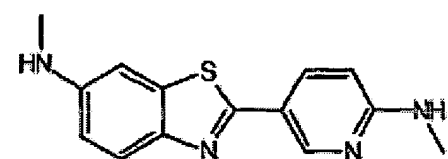
2-(6-bromopiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



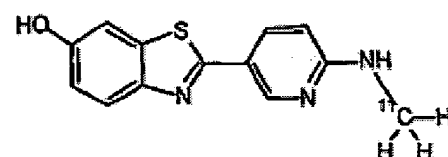
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



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



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



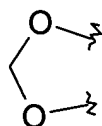
[N-Metil-11C]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que  $X_4$  da Fórmula I é um átomo de carbono substituído com flúor ou iodo.

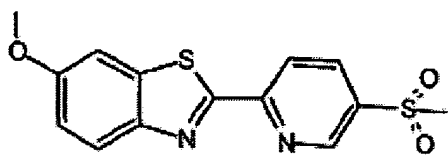
5

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que  $R_3$  da Fórmula I é selecionado de  $SO_2$ alquila  $C_{1-6}$ , Salquila  $C_{1-6}$ , fluoroalquila  $SC_{1-6}$  e N(alquilenos  $C_{4-6}$ ).

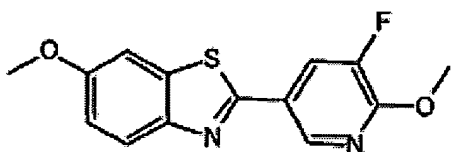
Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que  $R_1$  e  $R_2$  juntos formam um anel;



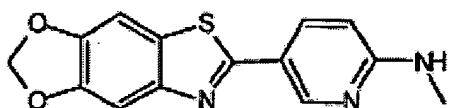
Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, o dito composto sendo:



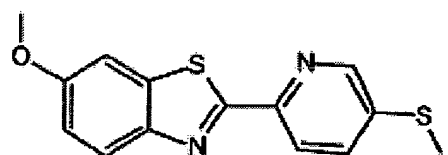
6-metóxi-2-[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



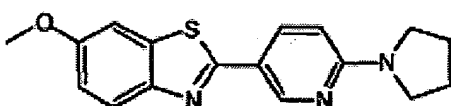
2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



5-[1,3]dioxolo[4,5-[1,3]benzotiazol-6-il]-N-metilpiridin-2-amina



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



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

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que um a três dos átomos representam um isótopo detectável selecionado de  $^3\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{13}\text{C}$  ou em que um dos átomos é um isótopo detectável selecionado de  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^{14}\text{C}$ .

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que um ou mais dos átomos de R1 é um átomo radiorrotulado.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que um ou mais dos átomos de R2 é um átomo

radiorrotulado.

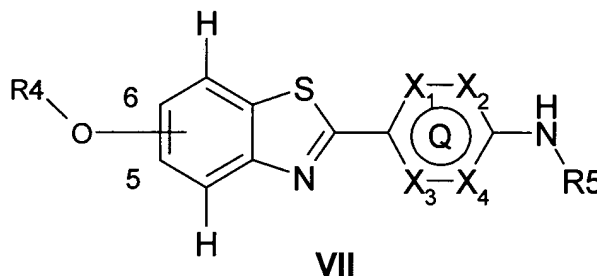
Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que um ou mais dos átomos de R3 é um átomo radiorrotulado.

5 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que o dito átomo radiorrotulado é selecionado de  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ .

10 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que o dito átomo radiorrotulado é selecionado de  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  e  $^{123}\text{I}$ .

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula I, em que o dito átomo radiorrotulado é selecionado de  $^{18}\text{F}$  e  $^{11}\text{C}$ .

15 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII



em que

O resíduo O-R4 está ligado a posição 6 e um átomo de hidrogênio está ligado a posição 5 do anel de benzotiazol;

20 R4 é selecionado de  $\text{Si}(\text{G3})_3$ ,  $\text{CH}_2\text{G4}$ , tetraidropiranila, 1-etoxietila, fenacila, 4-bromofenacila, cicloexila, t-butila, t-butoxi-carbonila, 2,2,2-tricloroetilcarbonila e trifenilmetila;

G3 é, independentemente um do outro, selecionado de alquila  $\text{C}_{1-4}$  e fenila;

25 G4 é selecionado de 2-(trimetilsilil)etóxi, alcóxi  $\text{C}_{1-3}$ , 2-(alcóxi  $\text{C}_{1-3}$ )etóxi, alquila  $\text{C}_{1-3}$ tio, ciclopropila, vinila, fenila, p-metóxi-fenila, o-

nitrofenila e 9-antrila;

Q é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou dois Átomos de N, em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  são independentemente selecionados de N ou C e em que um ou dois de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  é N e C é remanescente;

R5 é selecionado de alquila  $C_{1-3}$  e hidrogênio;

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

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII,

em que R4 é  $Si(G3)_3$ .

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII, em que R4 é selecionado de t-butildimetilsilila, 2-(trimetilsilil)etoximetila e etoximetila.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII, em que R4 é selecionado de t-butildimetilsilila e etoximetila.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII, em que R4 é t-butildimetilsilila.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII, Q é um anel de pirimidina, em que  $X_2$  e  $X_4$  são N e  $X_1$  e  $X_3$  são C.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII, em que Q é um anel de piridina, em que  $X_2$  é N e  $X_1$ ,  $X_3$  e  $X_4$  são C.

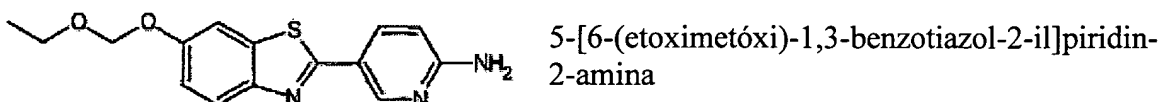
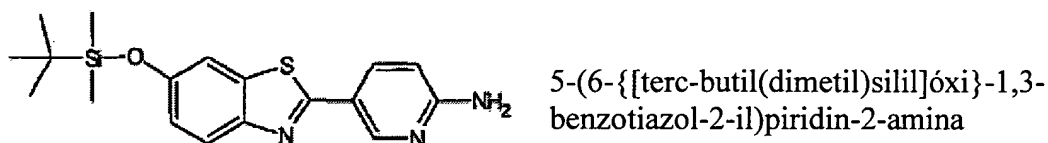
Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII, em que Q é um anel de piridina, em que  $X_4$  é N e  $X_1$ ,  $X_2$  e  $X_3$  são C.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto

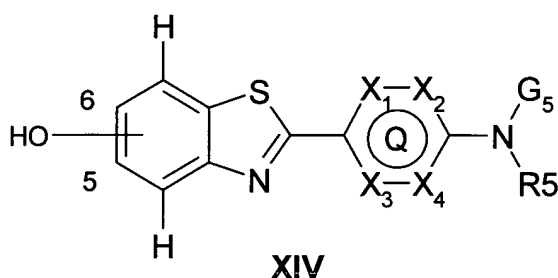


de acordo com a fórmula VII, em que R5 é hidrogênio.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de acordo com a fórmula VII, o dito composto sendo:



Em um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de um composto de acordo com a fórmula VII como precursor sintético em um processo de preparação de um composto rotulado da Fórmula XIV



em que

OH está ligado a posição 6 e um átomo de hidrogênio está ligado a posição 5 do anel de benzotiazol;

Q é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou dois Átomos de N, em que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um ou dois de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> é N e C é remanescente;

R5 é selecionado de alquila C<sub>1-3</sub> e hidrogênio;

G5 é selecionado de alquila C<sub>1-3</sub> e fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, em que um a três dos átomos de G5 são um isótopo detectável selecionado de <sup>3</sup>H, <sup>19</sup>F e <sup>13</sup>C ou em que um dos átomos de G5 são isótopo detectável selecionado de <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C e <sup>14</sup>C.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido uma

composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a fórmula I, juntos com um carreador farmaceuticamente aceitável.

5 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido uma composição farmacêutica para formação de imagem *in vivo* de depósitos de amilóides, que compreende um composto rádio rotulado de acordo com a fórmula I, juntos com um carreador farmaceuticamente aceitável.

10 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um método *in vivo* para medir depósitos de amilóide em um paciente, que compreende as etapas de: (a) administrar uma quantidade detectável de uma composição farmacêutica que compreende um composto rádio rotulado da Fórmula I e detectar a ligação do composto ao depósito de amilóide no paciente. A dita detecção pode ser realizada pela formação de imagem gama, formação de imagem de ressonância magnética ou espectroscopia de ressonância magnética. O dito paciente pode ser suspeito de ter uma doença ou síndrome  
15 selecionadas do grupo que consiste de Mal de Alzheimer, Mal de Alzheimer familiar, Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 de apolipoproteína.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto da Fórmula I para o uso na terapia.

20 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de um composto da Fórmula I na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de Mal de Alzheimer, Mal de Alzheimer familiar, Déficit Cognitivo na Esquizofrenia (CDS), Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 de apolipoproteína.

25 Em um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de um composto da Fórmula I na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de Mal de Alzheimer.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de um composto da Fórmula I na fabricação de um medicamento para prevenção

e/ou tratamento de Déficit Cognitivo na Esquizofrenia (CDS).

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um método de prevenção e/ou tratamento de Mal de Alzheimer, Mal de Alzheimer familiar, Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 de apolipoproteína, que  
5 compreende administrar a um mamífero, incluindo o ser humano em necessidade de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um método de prevenção e/ou tratamento de Mal de Alzheimer, que compreende administrar  
10 a um mamífero, incluindo o ser humano em necessidade de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um método de prevenção e/ou tratamento de Déficit Cognitivo na Esquizofrenia (CDS), que  
15 compreende administrar a um mamífero, incluindo o ser humano em necessidade de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

### Definições

Como aqui usado, “alquila”, “alquilenila” ou “alquilenos”  
20 sozinhos ou como um sufixo ou prefixo, é intencionado a incluir grupos hidrocarbonetos alifáticos saturados tanto de cadeia reta quanto ramificada tendo de 1 a 12 átomos de carbono ou se um número específico de átomos de carbono é fornecido então este número específico seria pretendido. Por exemplo “alquila C<sub>1-6</sub>” denota alquila tendo de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de  
25 carbono. Quando o número específico que denota o grupo alquila é o número inteiro 0 (zero), um átomo de hidrogênio é intencionado como o substituinte na posição do grupo alquila. Por exemplo, “N(alquila C<sub>0</sub>)<sub>2</sub>” é equivalente a “NH<sub>2</sub>” (amino). Quando o número específico que denota o grupo Alquilenila ou Alquilenos é o número inteiro 0 (zero), uma ligação é intencionada para

ligar os grupos nos quais o grupo alquilenila ou alquilenos é substituído. Por exemplo, “NH(alquilenos  $C_0$ )NH<sub>2</sub>” é equivalente a “NHNH<sub>2</sub>” (hidrazino). Como aqui usado, os grupos ligados por um grupo alquilenos ou alquilenila são intencionados serem ligados ao primeiro e ao último carbono para o grupo alquilenos ou alquilenila. No caso de metileno, o primeiro e o segundo carbono são os mesmos. Por exemplo, “N(alquilenos  $C_4$ )”, “N(alquilenos  $C_5$ )” e “N(alquilenos  $C_2$ )<sub>2</sub>NH” são equivalentes a pirrolidinila, piperidinila e piperazinila, respectivamente.

Os exemplos de alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, sec-butila, t-butila, pentila e hexila.

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

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

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

Os exemplos de fluoroalquilenos incluem, mas não são

limitados a, difluorometileno, fluorometileno, 2,2-difluorobutileno e 2,2,3-trifluorobutileno.

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

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

Como aqui usado, o termo “arila” refere-se a uma estrutura de anel aromático fabricada de 5 a 14 átomos de carbono. As estruturas do anel contendo 5, 6, 7 e 8 átomos de carbono seriam grupos de anel aromático único, por exemplo, fenila. As estruturas do anel contendo 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 seriam policíclico, por exemplo naftila. O anel aromático pode ser substituído em um ou mais posições do anel com tais substituintes como descrito acima. O termo “arila” também inclui sistemas de anel policíclico tendo dois ou mais anéis cíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes (os anéis são “anéis fundidos”) em que pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas e/ou heterociclilas. Os termos orto, meta e para aplicam-se a benzenos 1,2-, 1,3- e 1,4 dissustituídos, respectivamente. Por exemplo, os nomes 1,2-dimetilbenzeno e orto-dimetilbenzeno são sinônimos.

Como aqui usado, o termo “cicloalquila” é intencionado a incluir grupos de anel saturado, tendo o número específico de átomos de carbono. Estes podem incluir sistemas policíclicos fundidos ou ligados em

ponte. As cicloalquilas preferidas têm de 3 a 10 átomos de carbono em sua estrutura de anel e mais preferivelmente na estrutura do anel. Por exemplo, “cicloalquila  $C_{3-6}$ ” denota tais grupos como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila.

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

10                   Como aqui usados, os termos “heterociclila” ou “hetero-  
cíclico” ou “heterociclo” referem-se um anel saturado, não saturado ou parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico ou tricíclico (a menos que de outro modo estabelecido) contendo de 3 a 20 átomos dos quais 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos do anel são escolhidos de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que, a menos que de outro modo especificado, podem ser ligados a carbono ou  
15                   nitrogênio, em que um grupo  $-CH_2-$  é opcionalmente substituído por um  $-C(O)-$ ; e onde a menos que estabelecido ao contrário um anel de nitrogênio ou átomo de enxofre são opcionalmente oxidados para formar o N-óxido ou S-óxido(s) ou um anel de nitrogênio é opcionalmente quaternizado; em que um anel  $-NH$  é opcionalmente substituídos por acetila, formila, metila  
20                   ou mesila; e um anel é opcionalmente substituídos por um ou mais halo. É entendido que quando o número total de átomos de S e O na heterociclila excede 1, então estes heteroátomos não são adjacentes entre si. Se o dito grupo heterociclila é bi- ou tricíclico então pelo menos um dos anéis pode ser opcionalmente um anel heteroaromático ou aromático contanto que pelo  
25                   menos um dos anéis não seja heteroaromático. Se o dito grupo heterociclila é monocíclico então o mesmo não deve ser aromático. Os exemplos de heterociclilas incluem, mas não são limitados a, piperidinila, N-acetilpiperidinila, N-metilpiperidinila, N-formil-piperazinila, N-mesilpiperazinila, homopiperazinila, piperazinila, azetidinila, oxetanila,

morfolinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidro-quinolinila, indolinila, tetraidropiranila, diidro-2H-piranila, tetraidro-furanila e 2,5-dioxoimidazolidinila.

Como aqui usado, “heteroarila” refere-se a um heterociclo heteroaromático tendo pelo menos um membro do anel de heteroátomo tal como enxofre, oxigênio ou nitrogênio. Os grupos heteroarila incluem sistemas de monocíclico e policíclico (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). Os exemplos dos grupos heteroarila incluem sem limitação, piridila (isto é, piridinila), pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, furila (isto é furanila), quinolila, isoquinolila, tienila, imidazolila, tiazolila, indolila, pirrila, oxazolila, benzofurila, benzotienila, benzotiazolila, isoxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, 1,2,4-tiadiazolila, isotiazolila, benzotienila, purinila, carbazolila, benzimidazolila, indolinila e outros. Em algumas formas de realização, o grupo heteroarila tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono e em outras formas de realização de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Em algumas formas de realização, o grupo heteroarila contém 3 a cerca de 14, 4 a cerca de 14, 3 a cerca de 7 ou 5 a 6 átomos que formam o anel. Em algumas formas de realização, o grupo heteroarila tem 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3 ou 1 a 2 heteroátomos. Em algumas formas de realização, o grupo heteroarila tem 1 heteroátomo.

Como aqui usado, as frases “grupo proteção” ou “grupo protetor” significam substituintes temporários que protegem um grupo funcional potencialmente reativo de transformações químicas indesejáveis. Os exemplos de tais grupos de proteção incluem ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silílicos de álcoois e acetais e cetais de aldeídos e cetonas respectivamente. Um subgrupo dos grupos de proteção são aqueles que protegem um grupo hidróxi nucleofílico contra à alquilação e assim permite N-alquilação seletiva de um grupo amino presente na mesma molécula sob condições básicas. Os exemplos de tais grupos de proteção incluem, mas não

são limitados a, metila, 2-(trimetilsilil)-etoximetila, alcoximetila e t-butildimetilsilila.

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

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

Como aqui usado, “precursores hidrolisáveis *in vivo*” significa um éster hidrolisável (ou clivável) *in vivo* de um composto da Fórmula I que contém um grupo carbóxi ou um hidróxi. Por exemplo ésteres de aminoácido, ésteres alcóxi C<sub>1-6</sub> metílicos como metoximetila; ésteres alcanoilóxi C<sub>1-6</sub> metílicos como pivaloiloximetila; ésteres de cicloalcoxicarbonilóxi C<sub>3-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub> como 1-cicloexilcarboniloxietila, ésteres de acetoximetóxi ou



fosforamídicos cíclicos.

Como aqui usado, “tautômeros” significa um outro isômero estrutural que existe em equilíbrio resultante da migração de um átomo de hidrogênio. Por exemplo, tautomerismo de ceto-enol onde o composto resultante tem as propriedades tanto de uma cetona e quanto de um álcool não saturado.

Como aqui usado “composto estável” e “estrutura estável” são intencionados a indicar um composto que seja suficientemente robusto para sobreviver à isolação a um grau útil de pureza a partir de uma mistura de reação e formulação em um agente terapêutico ou diagnóstico eficaz.

Os compostos da invenção ainda incluem hidratos e solvatos.

A presente invenção inclui compostos da invenção isotopicamente rotulados. Um composto “isotopicamente rotulado”, “rádio-rotulado”, “rotulado”, “detectável” ou ligação de amilóide detectável ou um “radioligando” é um composto da invenção onde um ou mais átomos são substituídos 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 ocorre naturalmente). Os radionuclídeos adequados (isto é “isótopos detectáveis”) que podem ser incorporados nos compostos da presente invenção incluem mas não são limitados a  $^2\text{H}$  (também escrito como D para deutério),  $^3\text{H}$  (também escrito como T para trítio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ . Deve ser entendido que um composto da invenção isotopicamente rotulado necessita apenas ser enriquecido com um isótopo detectável no, ou acima, do grau que permita a detecção com uma técnica adequada para a aplicação particular, por exemplo, em um composto da invenção detectável rotulado com  $^{11}\text{C}$ , o átomo de carbono do grupo rotulado do composto rotulado pode ser constituído de  $^{12}\text{C}$  ou outros isótopos de carbono em uma fração de moléculas. O radionuclídeo que é incorporado

nos presentes compostos radiorrotulados dependerá aplicação específica deste composto radiorrotulado. Por exemplo, para rotulação de placa ou receptor *in vivo* e ensaios de competição, compostos que incorporam  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  ou  $^{125}\text{I}$  serão no geral mais úteis. Para aplicações em produção de imagem *in vivo*  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$  ou  $^{76}\text{Br}$  serão no geral mais úteis.

Em uma forma de realização da invenção os radionuclídeos estão representados por  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$ .

Os exemplos de uma “quantidade eficaz” incluem quantidades que permitam a formação de imagem de depósito(s) de amilóide *in vivo*, que produzam toxicidade e níveis de biodisponibilidade aceitáveis para uso farmacêutico, e/ou previne a degeneração e toxicidade celulares associados com formação fibrila.

Esta invenção fornece benzotiazóis substituídos por heteroarila radiorrotulados como agentes de formação de imagem de amilóide e compostos sintéticos precursores a partir dos quais tais são preparados.

Acredita-se que o compostos da presente invenção pode ser usados para o tratamento do Mal de Alzheimer. Por este motivo, os compostos da presente invenção e seus sais são esperados serem ativos contra doenças relacionadas com a idade tal como Alzheimer, assim como outras patologias relacionadas com  $\text{A}\beta$  tais como síndromes de Down e angiopatia de  $\beta$ -amilóide. É esperado que os compostos da presente invenção sejam mais provavelmente usados como agentes únicos mas também podem ser usados em combinação com uma faixa ampla de agentes de realce de déficit de cognição.

Em uma forma de realização da presente invenção, é fornecido um composto da Fórmula (I) ou um sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacêuticamente aceitáveis ou um composição ou formulação farmacêuticas que compreende um composto da Fórmula (I) é concorrente,

simultânea, seqüencial ou separadamente administrado com um outro composto farmacêuticamente ativo ou compostos usados nas terapias de Alzheimer incluindo por exemplo donepezila, memantina, tacrina e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) destes farmacêuticamente  
5 aceitáveis.

#### Métodos de uso

Os compostos da presente invenção podem ser usados para determinar a presença, localização e/ou quantidade de um ou mais amilóides depositado(s) em um órgão ou corpo aéreos, incluindo o cérebro, de um  
10 animal. Os amilóides depositado(s) incluem, sem limitação, depositado(s) de A $\beta$ . Permitindo-se que seqüência de deposição temporal de amilóide seja seguida, Os compostos da invenção podem ser ainda usados para correlacionar com a deposição de amilóide com o início dos sintomas clínicos associados com uma doença, distúrbio ou condição. Os compostos da  
15 invenção podem por fim serem usados para tratar e para diagnosticar uma doença, distúrbio ou condição caracterizada pela deposição de amilóide, tal como AD, AD familiar, síndrome de Down, amiloidose e homozigotos para o alelo E4 de apolipoproteína.

O método desta invenção determina a presença e localização  
20 de depósitos de amilóides em um órgão ou corpo aéreos, preferivelmente o cérebro, de um paciente. O presente método compreende administrar 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 solúvel em água farmacêuticamente  
25 aceitável, a um paciente. Uma “quantidade detectável” significa que a quantidade de composto detectável que é administrada é suficiente para permitir a detecção da ligação do composto ao amilóide. Uma “uma quantidade eficaz de formação de imagem” significa que a quantidade de composto detectável que é administrada é suficiente para permitir formação

de imagem da ligação do composto ao amilóide.

A invenção utiliza sondas de amilóide que, em conjunção com técnicas de formação de neuroimagem não invasivas tais como espectroscopia de ressonância magnética (MRS) ou formação de imagem (MINI) ou formação de imagem gama tal como tomografia de emissão de positron (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*” refere-se a qualquer método que permite a detecção de um derivado de benzotriazol substituído heteroarila rotulado como aqui descrito. Para formação de imagem gama, a radiação emitida do órgão ou área que é examinada é medida e expressada com ligação total ou como uma razão em que a ligação total em um tecido é normalizada (por exemplo, dividida por) em relação a ligação total em outro tecido do mesmo paciente durante o mesmo procedimento de formação de imagem *in vivo*. A ligação total *in vivo* é definida como o sinal inteiro detectado em um tecido por uma técnica de formação de imagem *in vivo* sem a necessidade para a correção por uma segunda injeção de uma quantidade idêntica do composto rotulado junto com um excesso grande de um composto não rotulado, mas de outro modo quimicamente idêntico. Um “paciente” é um mamífero, preferivelmente um ser humano e mais preferivelmente um ser humano suspeito de ter demência.

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

Uma outra consideração diz respeito à meia-vida do radionuclídeo. A meia-vida deve ser longa o bastante de modo que a mesma

seja ainda detectável no momento de captação máxima pelo alvo, mas curto o bastante de modo que o hospedeiro não sustente radiação nociva. Os compostos radiorrotulados da invenção podem ser detectados usando formulação de imagem gama em que a irradiação gama emitida do comprimento de onda é detectada. Os métodos da formação de imagem gama incluem, mas não são limitados a, SPECT e PET. Preferivelmente, para a detecção SPECT, o radiorrótulo escolhido carecerá de uma emissão particular, mas produzirá um número grande de fótons em uma faixa de 140 a 200 keV.

Para a detecção PET, o radiorrótulo será um radionuclídeo que emitirá positron tal como  $^{18}\text{F}$  que aniquilará para formar dois raios gama de 511 keV que será detectado pela câmara PET.

Na presente invenção, compostos que ligam amilóide/ sondas são fabricados que são úteis para formação de imagem *in vivo* e quantificação da deposição amilóide. Estes compostos devem ser usados em conjunção com técnicas de formação de neuroimagem não invasivas tais como espectroscopia de ressonância magnética (MRS) ou formação de imagem (MRI), tomografia de emissão de positron (PET) e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT). De acordo com esta invenção, os derivados de benzotriazol substituídos por heteroarila podem ser rotulados com  $^{19}\text{F}$  ou  $^{13}\text{C}$  para MRS/MRI pelas técnicas química orgânica geral conhecidas no ramo. Os compostos também podem ser radiorrotulado com  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  ou  $^{120}\text{I}$  para PET pelas técnicas bem conhecidas no ramo e são descritas por Fowler, J. e Wolf, A. in POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND  
AUTORADIOGRAPHY 391-450 (Raven Press, 1986). Os compostos também pode ser radiorrotulado com  $^{123}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$  para SPECT por qualquer uma de diversas técnicas conhecidas no ramo. Ver, por exemplo,, Kulkarni, Int. J. Rad. Appl. & Inst. (Part B) 18: 647 (1991). Os compostos também podem ser radiorrotulado com radiorrótulos metálicos conhecidos, tais como Tecnécio-

99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). A modificação dos substituintes para introduzir ligandos que ligam tais íons metálicos pode ser efetuada sem experimentação indevida por uma pessoa de habilidade comum na técnica da radiorrotulação. O composto radiorrotulado com o metal pode ser então 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  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  e  $^{125}\text{I}$ , pelos métodos bem conhecidos por uma pessoa habilitada na técnica, para a detecção de placa de amilóide em amostras *in vitro* e *post mortem*.

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

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

Os compostos da presente invenção podem ser administrados

por quaisquer meios conhecidos por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Por exemplo, a administração ao animal pode ser local ou sistêmica e realizada oral, parenteral, pela pulverização por inalação, tópica, retal, nasal, bucal, vaginalmente ou por intermédio de 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.

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

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

O nível de dose específica para qualquer paciente particular variará dependendo de vários fatores, incluindo a atividade e a toxicidade possível do composto específico utilizado; da idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; do tempo de administração; da taxa de excreção; da combinação medicamentosa; e da forma de administração. Tipicamente, os resultados de dosagem-efeito *in vitro* fornecem orientação útil sobre as doses apropriadas para a administração ao paciente. Estudos em modelos de animal também são úteis. As considerações para a determinação dos níveis dose apropriados são bem conhecidos na técnica e dentro das habilidades de um médico comum.

Qualquer regime de administração conhecido para regular o

tempo e a seqüência da liberação medicamentosa pode ser usado e repetido como necessário para efetuar tratamento nos métodos da invenção.

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

5                   Em uma forma de realização, os compostos da invenção são administrados a um mamífero, incluindo o ser humano, que é suspeito de ter ou que está em risco de desenvolver uma doença, distúrbio ou condição caracterizada pela deposição amilóide. Por exemplo, o animal pode ser um ser humano de idade avançada.

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

#### Método para Detectar Depósitos de Amilóide *In vitro*

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

A ligação pode ser detectada por qualquer um dos meios conhecidos na técnica. Os exemplos de meios de detecção incluem, sem  
25                   limitação, técnicas microscópicas, tais como microscopia de campo brilhante, fluorescência, confocal a laser e polarização cruzada.

#### Composições farmacêuticas

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



A composição pode compreender um ou mais ingredientes, adicionais farmacêuticamente aceitáveis, incluindo sem limitação um ou mais agentes umectantes, agentes de tamponamento, agentes de suspensão, agentes de lubrificação, agentes emulsificadores, desintegrantes, absorventes, conservantes, tensoativos, corantes, flavorizantes, adoçantes e agentes terapêuticos.

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

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

A presente invenção fornece ainda composições que

compreendem um composto da Fórmula I e pelo menos um carreador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis.

5 A presente invenção fornece ainda métodos de tratar ou prevenir uma patologia relacionada A $\beta$  em um paciente, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

A presente invenção fornece ainda um composto da Fórmula I para o uso como um medicamento.

10 A presente invenção fornece ainda um composto da Fórmula I para a fabricação de um medicamento.

Alguns compostos da Fórmula I podem ter centros estereogênicos e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E- e Z-) e deve ser entendido que a invenção abrange todos de tais isômeros óticos, enantiômeros, diaestereoisômeros, atropisômeros e isômeros geométricos.

15 A presente invenção diz respeito ao uso de compostos da Fórmula I como mais acima definido assim como aos sais destes. Os sais para o uso em composições farmacêuticas serão sais farmacêuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na produção do compostos da Fórmula I.

20 Os compostos da invenção podem ser usados como medicamentos. Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece compostos da Fórmula I ou sais farmacêuticamente aceitáveis, tautômeros ou precursores destes hidrolisáveis *in vivo*, para o uso como medicamentos. Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece compostos aqui descritos para o uso como medicamentos para tratar  
25 ou prevenir uma patologia relacionada com A $\beta$ . Em algumas outras formas de realização, a patologia relacionada com A $\beta$  é a síndrome de Down, uma angiopatia  $\beta$ -amilóide, angiopatia cerebral amilóide, hemorragia cerebral hereditária, um distúrbio associado com a deterioração cognitiva, MCI (“deterioração cognitiva branda”), Mal de Alzheimer, perda de memória,

sintomas de déficit de atenção associados com o Mal de Alzheimer, neurodegeneração associada com o Mal de Alzheimer, demência de origem vascular mista, demência de origem degenerativa, demência pré-senil, demência senil, demência associada com a doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva ou degeneração basal cortical.

A invenção diz respeito ainda às terapias para o tratamento de:

Distúrbio(s) Neurodegenerativo(s) incluindo mas não limitado à Demência, Déficit Cognitivo na Esquizofrenia (CDS), Deterioração Cognitiva branda (MCI), Deterioração de Memória Associada com a Idade (AAMI), Declínio Cognitivo relacionado com a idade (ARCD), Deterioração Cognitiva que Não Demência (CIND), Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson (PD), parquinsonismo pós encefalítico, Doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doenças neuronais motoras (MND), Atrofia de Sistema Múltiplo (MSA), Degeneração Corticobasal, Paralisia Supranuclear Progressiva, Síndrome de Guillain-Barré (GBS) e Polimeuropatia Desmielinante Inflamatória Crônica (CIDP). A demência inclui, mas não é limitada à, síndrome de Down, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência do HIV, demência Frontotemporal do Tipo de Parkinson (FTDP), Doença de Pick, Doença de Niemann-Pick, lesão cerebral traumática (TBI), demência pugilística, Doença de Creutzfeld-Jacob e doenças priônicas.

#### Métodos de preparação

A presente invenção também diz respeito a processos para preparar o composto da Fórmula I como uma base livre, ácido ou sais farmacologicamente aceitáveis deste. Por toda a seguinte descrição de tais processos deve ser entendido que, onde apropriado, grupos proteção adequados serão adicionados a e subsequente removidos dos vários reagentes e intermediários em uma maneira que será facilmente entendida por uma pessoa habilitada na técnica da síntese orgânica. Os procedimentos

convencionais para usar tais grupos de proteção assim como os exemplos de grupos proteção adequados são descritos, por exemplo, em “Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, Nova Iorque, (1999). Também deve ser entendido que uma

5 transformação de um grupo ou substituinte em um outro grupo ou substituinte pela manipulação química pode ser conduzida em qualquer intermediário ou produto final no caminho sintético voltado para o produto final, em que o tipo possível de transformação é limitado apenas pela incompatibilidade inerente de outras funcionalidades carregadas pela molécula neste estágio com as

10 condições ou reagentes utilizados na transformação. Tais incompatibilidades inerentes e caminhos para contorná-los pela realização de transformações apropriadas e etapas sintéticas em uma ordem adequada, será facilmente entendido por uma pessoa habilitada na técnica da síntese orgânica. Os exemplos de transformações são dados abaixo e deve ser entendido que as

15 transformações descritas não são limitadas apenas pelos grupos genéricos ou substituintes para os quais as transformações são exemplificadas. Referências e descrições sobre outras transformações adequadas são dadas em “Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Referências e

20 descrições de outras reações adequadas são descritas em livros texto de química orgânica, por exemplo, “Advanced Organic Chemistry”, Março 4<sup>a</sup> ed. McGraw Hill (1992) ou, “Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994). As técnicas para a purificação de intermediários e produtos finais incluem por exemplo, cromatografia de fase direta e reversa em coluna ou placa rotativa,

25 recristalização, destilação e extração de líquido-líquido ou sólido-líquido, que será facilmente entendido por uma pessoa habilitada na técnica. As definições de substituintes e grupos são como na fórmula I exceto onde diferentemente definido. Os termos “temperatura da sala” e “temperatura ambiente” devem significar, a menos que de outro modo especificado, uma temperatura entre 16

e 25 °C. O termo “refluxo” deve significar, a menos que de outro modo estabelecido, em referência a um solvente utilizado usar uma temperatura no ou levemente acima do ponto de ebulição do solvente nomeado. É entendido que microondas podem ser usadas para o aquecimento das misturas de reação.

- 5 Os termos “cromatografia cintilante” ou “cromatografia de coluna cintilante” deve significar a cromatografia preparativa em sílica usando um solvente orgânico ou misturas deste, como fase móvel.

### Abreviações

	atm	atmosfera;
10	aq.	aquoso;
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila
	DBA	dibenzilidenoacetona;
	DCM	diclorometano;
	DME	1,2-dimetoxietano;
15	DMF	dimetilformamida;
	DMSO	sulfóxido de dimetila;
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
	EA	acetato de etila;
	EtOAc	acetato de etila;
20	EtOH	etanol;
	h	hora;
	hep	heptano;
	hex	hexano(s);
	LAH	aluminoidreto de lítio;
25	MeCN	acetonitrila;
	MeOH	metanol;
	min	minutos;
	NaHMDS	hexametil disilazida de sódio;
	o.n. ou on	durante a noite;

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  ou  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ :

Aduto de diclorometano de cloreto de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)  
paládio(II);

prep. HPLC HPLC preparativa;

5 r.t. ou rt temperatura ambiente;

r.m. mistura de reação;

sat. saturado;

TBAF fluoreto de tetra-N-butilamônio

TBDMS terc-butildimetilsilila;

10 TFA ácido trifluoroacético;

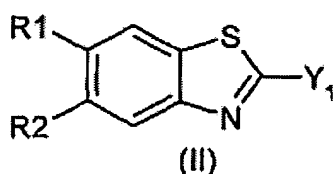
THF tetraidrofurano;

$\text{NEt}_3$  trietilamina;

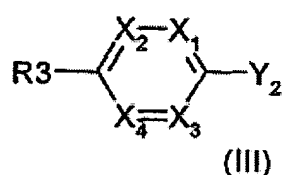
Otf tiometila.

### Preparação de Intermediários

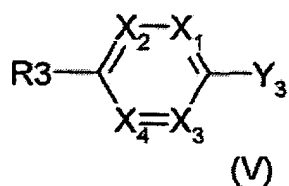
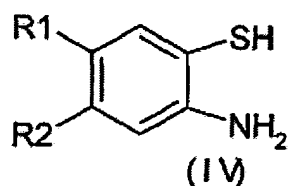
15 Os compostos das Fórmulas II, III, IV V e VI são intermediários úteis na preparação do composto da Fórmula I. R1, R2, R3 e X1 a X4 são definidos como na fórmula I. Os compostos das fórmulas II a VI são comercialmente disponível ou podem ser preparados a partir de compostos comercialmente disponíveis ou descritos na literatura. Por  
20 exemplo, os compostos em que um ou mais de Y1, Y2, Y3, Y4, R1, R2 e R3 não correspondem às definições das fórmulas II a VI, podem ser usados para a preparação dos compostos das fórmulas II a VI pelas transformações ou introdução substituintes ou grupos. Tais exemplos são dados abaixo:



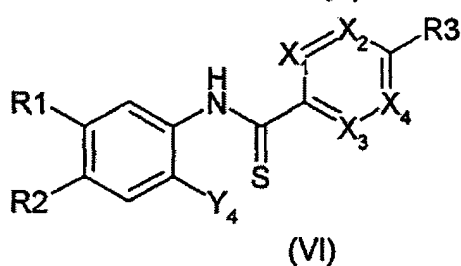
$\text{Y}_1 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}, \text{SMe}, \text{B(OH)}_2, \text{B(Oalquila)}_2, \text{Sn(n-Bu)}_3, \text{MgX}, \text{ZnX}$



$\text{Y}_2 = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}, \text{SMe}, \text{B(OH)}_2, \text{B(Oalquila)}_2, \text{Sn(n-Bu)}_3, \text{MgX}, \text{ZnX}$



$Y_3 = \text{I, CHO, COOH, COCl, CN, COOalkyla, CONH}_2, \text{CSNH}_2, \text{beta-clorocianamaldeido ou derivados do ácido carboxílico equivalentes}$



$Y_4 = \text{H, Br}$

1) Preparação dos compostos das Fórmulas II ou III em que  $Y_1$  e  $Y_2$ , respectivamente são  $\text{B(Oalkyla)}_2$ ,  $\text{B(OH)}_2$ ,  $\text{MgX}$  ou  $\text{ZnX}$ :

5 a) A partir dos cloretos, brometos, iodetos ou triflatos correspondentes através da borilação catalisada por paládio com por exemplo bis(pinacolato)diborano usando por exemplo  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  ou  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  com tricloexilfosfina adicionada, como catalisadores, juntos com quantidades estequiométricas de uma base tal como KOAc e  $\text{NEt}_3$  em solventes tais como DMSO, DMF, DMA ou dioxano em uma temperatura da temperatura ambiente até  $80^\circ\text{C}$ , alternativamente de modo subsequente seguido pela

10 hidrólise ácida (Ishiyama *et al.* Tetrahedron 2001, 57, 9813; Murata *et al.* J. Org. Chem. 2000, 65, 164).

b) Pela conversão inicial em um arilmagnésio ( $Y_1$  ou  $Y_2 = \text{MgX}$ ) ou reagente de lítio pelo tratamento com por exemplo  $n\text{BuLi}$ ,  $n\text{Bu}_3\text{MgLi}$  ou Mg, seguido pelo aprisionamento com por exemplo borato de

15 triisopropila ou semelhante e alternativamente hidrólise ácida subsequente para dar os compostos borilados correspondentes ou com pó de zinco para dar os compostos-Zn orgânicos correspondentes.

2) Preparação dos compostos da Fórmula II em que  $Y_1$  é um haleto:

a) A partir do benzotiazol não substituído correspondente ( $Y_1 = H$ ) por intermédio de metilação com um reagente de lítio tal como  $nBuLi$ , seguido por uma troca metal-halogênios usando fontes de halogênio tais como  $CCl_4$ ,  $CBr_4$  ou  $I_2$  (Boga *et al.* J. Organometallic Chem 2000, 601, 233)

5                    b) A partir da amina correspondente por intermédio de uma reação de Sandmeyer iniciada pela conversão de amina a um sal de diazônio seguido pelo tratamento com cloreto cuproso ou brometo cuproso (Das *et al.* Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2587).

10                    3) Preparação dos compostos das Fórmulas II ou III em que  $Y_1$  e  $Y_2$  respectivamente são um triflato:

A partir do álcool correspondente pela conversão no triflato usando  $O(SO_2CF_3)_2$  e um base tal como trietilamina e piridina.

4) Preparação dos compostos das Fórmulas II ou III em que  $Y_1$  e  $Y_2$  respectivamente são um tioéter, tal como tiometila:

15                    A partir do tiol correspondente pelo tratamento com iodeto de metila em um solvente tal como DMF MeCN ou DCM sob condições básicas (Karlsson *et al.* Bioorg. & Med. Chem. 2004, 12, 2369).

5) Preparação dos compostos das Fórmulas II ou III em que  $Y_1$  e  $Y_2$  respectivamente são  $Sn(nBu)_3$  ou  $Sn(Me)_3$ ,  $Sn(Ph)_3$  ou  $ZnX$ :

20                    A partir de benzotiazol não substituído correspondente ( $Y_1 = H$ ) por intermédio de metilação com um reagente de lítio, tal como  $MeLi$  ou  $nBuLi$ , seguido por transmetalização usando cloretos de organoestanho tais como  $Me_3SnCl$  ou  $nBu_3SnCl$  ou um sal de zinco (Molloy *et al.* J. Organometallic Chem 1989, 365, 61)

25                    6) Preparação do Intermediário IV

a) A partir de 2 amino-benzotiazóis correspondentes pela hidrólise de base usando uma base tal como  $KOH$  aq.,  $NaOH$  em um solvente tal como etileno glicol, etanol e água sob temperaturas elevadas. (Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Inoue *et al.* Chem. Pharm. Bull. 1997, 45,



1008).

b) A partir de benzotiazol correspondente por intermédio de hidrazinólise usando hidrazina em um solvente tal como etanol em temperaturas elevadas. (Tsuruoka *et al.* Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 623)

#### 5 7) Preparação do Intermediário VI

Uma anilina adequadamente substituída é transferida m uma benzoilamida pela ligação com um cloreto ácido apropriado. A benzoilamida é subsequêntemente convertida na benzoiltioamida correspondente usando reagente de Lawesson em um solvente tal como HMPA ou clorobenzeno. (Shi  
10 *et al.* J. Med. Chem. 1996, 39, 3375; Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Hutchinson *et al.* J. Med. Chem. 2001, 44, 1446).

Métodos de Preparação dos compostos não rotulados da  
Fórmula I

Os exemplos não limitantes de métodos para a preparação dos  
15 compostos da Fórmula I são dados abaixo:

1) Preparação pelas reações de ligação cruzada catalisadas por Pd ou Ni de intermediários II e III:

a) Ligação de Suzuki catalisada por paládio de haletos ou pseudo-haletos de arila, de intermediários das Fórmulas II e III (por exemplo,  
20  $Y_1, Y_2 =$  cloreto, brometo, iodeto ou triflatos) com ácidos borônicos ou ésteres das Fórmulas III ou II ( $Y_1, Y_2 = B(OH)_2, B(Oalquil)_2$ ), respectivamente. Um catalisador de paládio, tal como  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  ou  $Pd_2(dba)_3$ , são usados em combinação com quantidade estequiométrica de uma base, tal como  $K_2CO_3$  (aq.),  $K_3PO_4$ ,  $NaOH$  (aq.) ou  $NaHCO_3$  (aq.), em  
25 solventes tais como DME, DMF, THF, tolueno ou dioxano, em uma temperatura da temperatura ambiente até 120 °C (Kumar *et al.* J. Label Compd. Radiopharm. 2003, 46, 1055; Majo *et al.* Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8535; Arterburn *et al.* Chem. Commun. 2003, 1890).

b) Ligação cruzada catalisada por paládio e mediada por cobre

I de tioéteres de intermediários das Fórmulas II e III (por exemplo,  $Y_1, Y_2 = \text{SMe}$ ) com ácidos borônicos ou ésteres ou estananos das Fórmulas III ou II (por exemplo,  $Y_1, Y_2 = \text{B(OH)}_2$ ,  $\text{B(Oalquil)}_2$ ,  $\text{Sn(n-Bu)}_3$ ), respectivamente. Um catalisador de paládio tal como  $\text{Pd(dba)}_2$ , junto com aditivos, tais como

5 tris(2-furil)fosfina e  $\text{ZnOAc}$ , podem ser usados em um solvente, tal como THF, no caso de ligação de ácidos ou ésteres borônicos (Liebeskind *et al.* Org. Lett. 2002, 4, 979). No caso de ligação of estananos, um catalisador de paládio tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  ou  $\text{PdCl(PPh}_3)_2(\text{CH}_2\text{Ph})$ , podem ser usados em um solvente, tal como THF (Liebeskind *et al.* Org. Lett. 2003, 5, 801).

10 c) Ligação de Stille catalisado por paládio de haletos ou pseudo-haletos de arila, de intermediários das Fórmulas II e III (por exemplo,  $Y_1, Y_2 = \text{cloreto, brometo, iodeto ou triflatos}$ ) com aril estananos das Fórmulas III ou II (por exemplo,  $Y_1, Y_2 = \text{Sn(n-Bu)}_3$ ), respectivamente. Um catalisador de paládio tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  ou  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  juntos com aditivos,

15 tais como  $\text{CuI}$ , tri-fenilarsina, tri-2-furilfosfina, podem ser usados em solventes tais como DMF, THF, tolueno ou xileno, em uma temperatura da temperatura ambiente até 120 °C (Benhida *et al.* Tetrahedron Lett. 1999, 40, 5701).

d) Ligação cruzada catalisada por níquel de haletos de

20 intermediários das Fórmulas II e III (por exemplo,  $Y_1, Y_2 = \text{Cl, Br, I}$ ) com reagentes de Grignard das Fórmulas III ou II (por exemplo,  $Y_1, Y_2 = \text{MgBr}$ ), respectivamente. Um catalisador de Níquel, tal como  $\text{NiCl}_2(\text{PEt}_3)_2$ ,  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ou  $\text{NiCl}_2(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)$ , podem ser usados em solventes tais como THF, em temperatura elevada. (Babudri *et al.*

25 Tetrahedron 1983, 39, 1515).

e) Ligação cruzada catalisada por paládio e mediada por cobre I de benzotiazóis II ( $Y_1 = \text{H}$ ) com brometos da Fórmula III ( $Y_2 = \text{Br}$ ). Um catalisador de paládio, tal como  $\text{Pd(OAc)}_2$ , juntos com um co-catalisador, tal como  $\text{CuBr}$  e aditivos, tais como o ligando  $\text{P(t-Bu)}_3$  e a base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , podem

ser usados em um solvente, tal como DMF, em uma temperatura elevada (Yokooji *et al.* Tetrahedron 2003, 59, 5685 e Alagille *et al.* Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1349).

5 2) Preparação pela utilização dos compostos IV e V como materiais de partida:

(a) Condensação do orto-amino tiofenol IV com intermediário V em que Y<sub>3</sub> é aldeído, ácido carboxílico, cloreto ácido, nitrila, éster fenólico, anidrido, amida, tioamida ou derivados de ácido carboxílico equivalentes em solventes tais como DMSO, EtOH, tolueno, CHCl<sub>3</sub>, piridina ou líquidos iônicos, em uma temperatura da temperatura ambiente até 220 °C pelo aquecimento convencional ou com irradiação de microonda. Um aditivo, tal como ácido polifosfórico, triflato de escândio, nitrato de amônio cérico ou sílica, são usados para facilitar a reação (Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Kodomari *et al.* Synth. Commun. 2004, 34, 3029; Hein *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 427; Karlsson *et al.* Bioorg. & Med. Chem. 2004, 12, 2369; Tale Org. Lett. 2002, 4, 1641; Chakraborti *et al.* Synlett 2004, 1533; Matsushita *et al.* Tetrahedron Lett. 2004, 45, 313; Dyes and Pigments 1990, 12, 243-8; Archiv der Pharmazie 1991, 324, 185).

20 (b) Reação do orto-amino tiofenóis IV com intermediários V em que Y<sub>3</sub> é um haleto através da carbonilação catalisada por paládio sob pressão alta na presença de 2,6-lutidina em solventes tais como dimetil acetamida. (Perry *et al.* Organometallics 1994, 13, 3346).

(c) Reação mediada por microonda de o-amino tiofenóis IV com intermediário V em que Y<sub>3</sub> é um β-clorocinamaldeído na presença de p-TsOH (Paul *et al.* Synth. Commun 2002, 32, 3541).

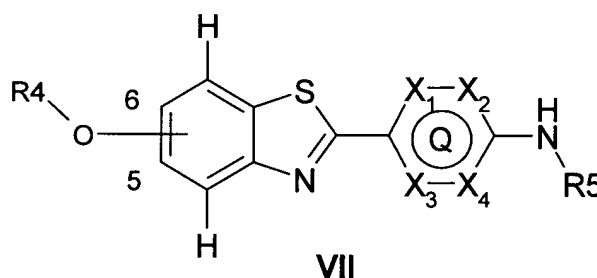
3. As outras vias seguintes pode ser usadas para a síntese dos compostos da Fórmula I partindo dos intermediários da Fórmula VI:

a) Pelo método de Jacobson através da ciclização de radical oxidativa de tioanelidas VI (Y<sub>3</sub> = H) pelo tratamento com excesso de

ferricianeto de potássio em temperatura elevada sob condições básicas (Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Hutchinson *et al.* J. Med. Chem. 2001, 44, 1446; Shi *et al.* J. Med. Chem. 1996, 39, 3375; Zeitschrift fuer Chemie 1985, 25, 23).

- 5 b) Através da ciclização intramolecular tioanelidas substituídas por o-bromo VI ( $Y_4 = \text{Br}$ ) sob condições básicas, por exemplo, com NaH como base em NMP como o solvente (Hutchinson *et al.* Tetrahedron Lett 2000, 41, 425; Hutchinson *et al.* J. Med. Chem. 2001, 44, 1446) ou por intermédio de catálise de paládio (Benodi *et al.* Tetrahedron Lett 2003, 44, 6073).
- 10 6073).

#### Métodos de preparação de precursores da Fórmula VII

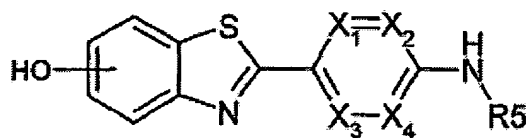


- Os exemplos não limitantes de métodos para preparação de precursores da Fórmula VII são dados abaixo. Os compostos da Fórmula VII são precursores úteis para preparação de compostos da Fórmula I rotulados com [ $^{11}\text{C}$ ]metila.
- 15 com [ $^{11}\text{C}$ ]metila.

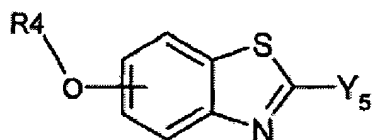
Preparação de Intermediários úteis para a preparação de precursores VII

- Os compostos das Fórmulas VIII, IX, X, XI, XII e XIII são intermediários úteis na preparação de precursores da Fórmula VII.  $R_4$ ,  $R_5$  e  $X_1$  a  $X_4$  são definidos como na fórmula VII. Os compostos da Fórmula VIII a XIII são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados a partir de amostras comercialmente disponíveis ou métodos não limitantes para a sua preparação são aqui descritos ou na literatura. Por exemplo, os compostos em que um ou mais de  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$ ,  $Y_6$ ,  $R_4$  ou  $R_5$  não correspondem às definições da Fórmula VIII a XIII, podem ser usados para a preparação dos compostos
- 20
- 25

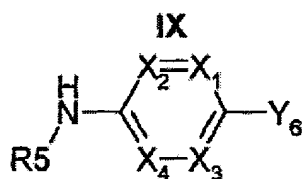
da Fórmula VIII a XIII pelas transformações ou introdução de substituintes ou grupos. Tais exemplos são dados abaixo:



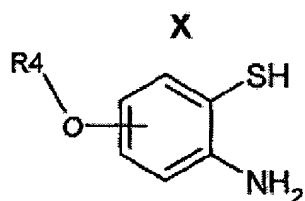
VIII



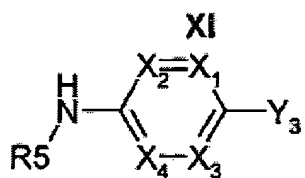
$Y_5 = \text{Cl, Br, I, OTf, B(OH)}_2, \text{B(Oalquila)}_2, \text{Sn(n-Bu)}_3, \text{MgX}$



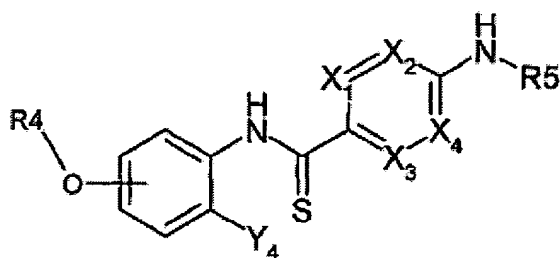
$Y_6 = \text{Cl, Br, I, OTf, B(OH)}_2, \text{B(Oalquila)}_2, \text{Sn(n-Bu)}_3, \text{MgX}$



$Y_3 = \text{I, CHO, COOH, COCl, CN, COOalquil, CONH}_2, \text{CSNH}_2, \text{beta-clorocinamaldeído ou derivados do ácido carboxílico equivalentes}$



XII



$Y_4 = \text{H, Br}$

XIII

1) Preparação dos compostos da Fórmula VIII:

- a) Ligação de Suzuki catalisada por paládio de haletos ou pseudo-haletos de arila, de intermediários da Fórmula II ( $R_1$  ou  $R_2 = \text{OH}$ ) e X (por exemplo,  $Y_5, Y_6 = \text{cloreto, brometo, iodeto ou triflatos}$ ) com ácidos borônicos ou ésteres da Fórmula X ou II ( $R_1$  ou  $R_2 = \text{OH}, Y_5, Y_6 = \text{B(OH)}_2$ )

ou  $B(Oalquil)_2$ ), respectivamente, de acordo com procedimento descrito para a preparação dos compostos I. Quando  $R_1$  ou  $R_2$  da Fórmula II é um grupo hidróxi protegido e o grupo protetor utilizado não é estável sob condições de Suzuki básicas aquosas padrão, como no caso de por exemplo grupos hidróxi protegidos por t-butildimetilsilila, será normalmente clivado durante a reação para gerar um produto em que o primeiro grupo hidróxi protegido é encontrado como hidróxi livre.

b) ligação de Stille catalisado por paládio de haletos ou pseudo-haletos de arila, de intermediários da Fórmula II ( $R_1$  ou  $R_2 = OH$ ) e X (por exemplo,  $Y_5, Y_6 =$  cloreto, brometo, iodeto ou triflatos) com aril estananos da Fórmula X ou II ( $R_1$  ou  $R_2 = OH, Y_5, Y_6 =$  por exemplo,  $Sn(n-Bu)_3$ ), respectivamente, de acordo com procedimento descrito na preparação de compostos I.

c) Pela utilização dos compostos XI e XII como materiais de partida em analogia aos métodos descritos para a preparação dos compostos I partindo de IV e V.

d) Partindo dos intermediários XIII em analogia à síntese de I a partir de VI.

2) Preparação de IX e X, em que  $Y_5$  e  $Y_6$  é um haleto, um triflete,  $B(Oalquil)_2$ ,  $B(OH)_2$ ,  $Sn(n-Bu)_3$  ou  $MgX$ , pode ser feita pelos mesmos procedimentos como descrito para a preparação de compostos II correspondentes, em que  $R_1$  ou  $R_2$  é  $O-R_4$ , onde  $R_4$  é um grupo protetor adequado compatível com as respectivas condições de reação utilizadas como bem conhecido por uma pessoa habilitada na técnica.

3) Compostos XI e XIII podem ser preparados de acordo com a síntese de intermediários IV e VI.

#### Métodos de preparação de precursores da Fórmula VII

Na síntese de precursores VII, o grupo protetor  $R_4$  pode ser introduzido em um derivado de benzotiazol antes da ligação dos

intermediários IX então produzidos com intermediários X ou depois da fusão de derivados de benzotiazol com heterociclos X, isto é em estruturas VIII. Todos os grupos protetores que representam R4 podem ser introduzidos por procedimentos convencionais. Os exemplos não limitantes de métodos para a preparação de precursores da Fórmula VII são dados abaixo:

1) Intermediários de reação VIII com um agente de sililação, tal como cloreto de t-butildimetilsilila, na presença de uma base, tal como imidazol ou trietilamina, em um solvente, tal como DMF ou DCM, em uma temperatura de 0 °C até a temperatura ambiente.

2) Intermediários VIII podem ser tratados com cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila e uma base, por exemplo (i-Pr)<sub>2</sub>NEt, NaH ou Et<sub>3</sub>N na presença de DMAP, em um solvente, tal como DCM, DMF ou benzeno, na temperatura ambiente ou temperatura elevada.

3) Pelo tratamento de VIII com brometo de p-metoxibenzila e uma base tal como (i-Pr)<sub>2</sub>NEt em DCM na temperatura ambiente.

4) Ligações cruzadas catalisadas por metal de transição de intermediários IX e X:

Precursores VII podem ser preparados a partir de intermediários IX e X pelas reações de ligação cruzada catalisadas por metal descritas para a preparação dos compostos I pela ligação II (R1 ou R2 = OH) e III contanto que a porção R4 é estável sob as condições utilizadas.

5) Preparação de precursores da Fórmula VII pode ser feita através de reações intermoleculares entre intermediários XI e XII ou alternativamente, através de reações intramoleculares de XIII, de acordo com os métodos 1c e 1d, respectivamente, como descrito para a síntese de VIII.

Métodos de preparação do composto rotulados da Fórmula I

No geral, as mesmas reações sintéticas usadas para montagem dos compostos não rotulados da Fórmula I de reagentes ou intermediários não rotulados, podem ser utilizados para a incorporação análoga de um isótopo

detectável pelo uso dos reagentes ou intermediários rotulados correspondentes.

É preferido introduzir o rótulo em um estágio posterior da síntese dos compostos da Fórmula I, especialmente se o rótulo é um isótopo com meia vida relativamente curta, tal como  $^{11}\text{C}$ . Mais preferida é fazer esta introdução como a última etapa sintética.

Vários reagentes úteis, sintons ou intermediários rotulados com isótopos de vida longa ou não radioativos, incluindo por exemplo  $[\text{}^{2/3}\text{H}]\text{H}_2$ ,  $[\text{}^{2/3}\text{H}]\text{CH}_3\text{I}$ ,  $[\text{}^{13/14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ ,  $[\text{}^{13/14}\text{C}]\text{CN}^-$ ,  $[\text{}^{13/14}\text{C}]\text{CO}_2$  são comercialmente disponíveis e se necessário, podem ser ainda sinteticamente transformados pelos métodos sintéticos convencionais. Os reagentes rotulados com isótopos com vida mais curta, tais como  $^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$ , são gerados por um ciclotron, seguido por aprisionamento adequado e opcionalmente outras manipulações sintéticas para fornecer o reagente desejado. A geração e as manipulações sintéticas de reagentes rotulados e intermediários e o uso e químicas destes precursores para a síntese de moléculas rotuladas mais complexas, é bem conhecido por uma pessoa habilitada na técnica de radio-síntese e rotulação e revisado na literatura (Långström *et al.* Acta Chem. Scand. 1999, 53, 651). Para referências adicionais ver por exemplo: Ali *et al.* Synthesis 1996, 423 para a rotulação com halogênios; Antoni G., Kihlberg T. e Långström B. (2003) Handbook of nuclear chemistry, editado por Vertes A., Nagy S. e Klenscar Z., Vol. 4, 119-165 para a rotulação para aplicações em PET; Saljoughian *et al.* Synthesis 2002, 1781 para a rotulação com  $^3\text{H}$ ; McCarthy *et al.* Curr. Pharm. Des. 2000, 6, 1057 para a rotulação com  $^{14}\text{C}$ .

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



Abaixo seguem as descrições não limitantes sobre processos para a preparação dos compostos rotulados da Fórmula I:

Os compostos da Fórmula I, em que R1, R2 ou R3 são hidróxi, amino ou aminoalquila são precursores úteis para a O- e N-alquilação, respectivamente, com um agente de alquilação rotulado, tal como [ $^{11}\text{C}$ ]iodeto de metila ou triflete, como descrito por exemplo em Solbach *et al.* Applied Radiation and Isotopes 2005, 62, 591 e Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740, [ $^3\text{H}$ ]-iodeto de metila ou [ $^{14}\text{C}$ ]-iodeto de metila.

Por exemplo, os compostos da Fórmula I em que R1 ou R2 são hidróxi (o outro é hidrogênio), X1 ou X2 é nitrogênio (o outro é carbono), X3 e X4 são carbono e R3 é amino ou aminometila, constituem precursores adequados para a rotulação. O tratamento de um excesso de cada um destes precursores com triflete de  $^{11}\text{C}$ -metila, em um solvente tal como acetona sem base adicionada, resulta na N-alquilação seletiva e assim na formação dos compostos rotulados com  $^{11}\text{C}$  correspondentes da Fórmula I em que R3 é transformado em  $\text{NH}[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$  (a partir de amino) e  $\text{NCH}_3[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$  (a partir de aminometila), respectivamente. Quando os mesmos precursores anteriormente mencionados, entretanto, são tratados com [ $^{11}\text{C}$ ]iodeto de metila sob condição básica, tal como na presença de carbonato de potássio, em um solvente tal como DMSO, a O-alquilação seletiva ocorre por causa da reatividade relativamente mais alta do átomo de oxigênio depois da desprotonação e assim na formação dos compostos da Fórmula I em que o grupo OH (R1 ou R2) é transformado no grupo  $\text{O}[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$ .

Os precursores mais adequados e preferidos para a rotulação pela introdução seletiva de um grupo  $^{11}\text{C}$ -metila pela N-alquilação, são compostos em que a reatividade para alquilação, de um grupo funcional nucleofílico competidor presente, tal como hidróxi, é diminuída ou bloqueada por um grupo protetor adequado. A função do grupo protetor é neste contexto para proteger o grupo funcional nucleofílico contra a alquilação e deve ser

preferivelmente estável sob condições básicas não aquosas, sob as quais a N-alquilação desejada é facilitada, mas facilmente removido por outros meios depois do cumprimento da sua função. Tais grupos protetores e métodos para a sua introdução e remoção, são bem conhecidos por uma pessoa habilitada na técnica. Os exemplos de grupos protetores úteis para a proteção de grupos hidróxi aromáticos contra a alquilação competitiva incluem, mas não são limitados a, metila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, alcóximetila e t-butildimetilsilila. A remoção de um tal grupo protetor depois da alquilação é bem conhecida por uma pessoa habilitada na técnica e inclui, no caso de grupos protetores com base em silila tais como t-butildimetilsilila, por exemplo tratamento com uma fonte de íon fluoreto, tal como TBAF ou tratamento com água sob condições básicas em um solvente adequado, tal como DMSO na presença de KOH na temperatura ambiente.

Os compostos da Fórmula I, em que R1, R2 ou R3 são amino, são precursores úteis para a rotulação pela diazotização inicial, quando apropriado seguido pela conversão no derivado de triazina correspondente, antes do tratamento subsequente com reagentes nucleofílicos rotulados de acordo com as reações padrão. Os isótopos detectáveis que podem ser introduzidos deste modo incluem, mas não são limitados a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$  como descrito por exemplo em Zhu *et al.* J. Org. Chem. 2002, 67, 943; Maeda *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1985, 22, 487; Berridge *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1985, 22, 687; Suehiro *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1987, 24, 1143; Stroupbauer *et al.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1984, 35, 787; Kortilevycz *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1994, 34, 1129; Khalaj *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 235 e Rzezotarski *et al.* J. Med. Chem. 1984, 27, 156.

Nos compostos da Fórmula I, onde R1, R2 ou R3 são um grupo de trialkilestanho, a halogenação com reagentes rotulados resulta no deslocamento do grupo trialkilestanho como descrito por exemplo em

Staelens *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2005, 48, 101; Hocke *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3963; Zhuang *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 237; Füchtner *et al.* Appl. Rad. Isot. 2003, 58, 575 e Kao *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 889. Os mesmos precursores também são úteis  
5 para a conversão catalisada por paládio nas cetonas rotuladas com  $^{11}\text{C}$  correspondentes e derivados de metila como descrito por exemplo em Lidström *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 2701 e Tarkiainen *et al.* J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 1013. Os compostos substituídos de trialquilestanho, por sua vez, são preferivelmente preparados a partir dos  
10 haletos ou pseudo-haletos correspondentes, tais como os triflatos, por métodos bem conhecidos que utilizam paládio como catalisador na reação com o diestano correspondente. Quando esta metodologia é usada, o grupo trialquilestanho é preferivelmente trimetilestanho ou tributilestanho.

Quando R1, R2 ou R3, em um composto da Fórmula I, é um  
15 grupo de partida adequado para a substituição aromática nucleofílica, um nucleófilo rotulado, tal como um halogeneto ou cianeto, pode ser introduzido por um tal deslocamento, resultando em um composto rotulado da Fórmula I como descrito por exemplo em Zhang *et al.* Appl. Rad. Isot. 2002, 57, 145. O  
20 anel aromático no qual o deslocamento ocorre é de modo preferível relativamente pobre em elétron para uma reação fácil e portanto pode necessitar ser substituído com um grupo ativador que retira elétron tal como ciano, carbaldeído ou nitro. As reações úteis, intimamente relacionadas com as substituições aromáticas nucleofílicas e bem conhecidas por uma pessoa  
25 habilitada na técnica, incluem a utilização de quantidades estequiométricas de sais de cobre para a introdução de um átomo rotulado com iodo e o uso de catálise de paládio para a introdução de um grupo ciano rotulado com  $^{11}\text{C}$ , como descrito por exemplo em Musacio *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1997, 34, 39 e Andersson *et al.* J. Label Compd Radiopharm 1998, 41, 567 respectivamente.

Se o anel aromático nos quais o grupo de partida é posicionado é mais deficiente em elétron quando comparado ao benzeno, tal como Q da Fórmula I como aqui definido, no geral não é necessário utilizar grupos ativadores para que a substituição aromática eletrofílica ocorra. Os compostos da Fórmula I, onde R3 é cada um dos grupos de partida flúor, cloro, bromo, iodo ou um éster de sulfonato e cada um ou ambos de X2 e X4 é nitrogênio, são precursores adequados para a rotulação por intermédio da substituição aromática nucleofílica de R3. É além disso no geral preferível usar um grupo de partida que seja quimicamente distinto do grupo introduzido pela reação com o nucleófilo rotulado, de modo a facilitar a separação cromatográfica do produto de reação rotulado do precursor não consumido.

Os métodos úteis adicionais, bem conhecidos por uma pessoa habilitada na técnica, para preparação dos compostos rotulados da Fórmula I pelas transformações de grupo funcional de precursores adequados incluem N-acilação de aminas com cloretos de [ $^{11}\text{C}$ ], [ $^{14}\text{C}$ ] ou [ $^3\text{H}$ ]acila, [ $^{11}\text{C}$ ] ou [ $^{14}\text{C}$ ] cianação catalisada por paládio de cloretos, brometos ou iodetos aromáticos, substituição catalisada por metal de transição de haletos adequados para  $^3\text{H}$  na presença de [ $^3\text{H}$ ]H<sub>2</sub> e carbonilações catalisadas com paládio com [ $^{11/14}\text{C}$ ]CO (Perry *et al.* Organometallics 1994, 13, 3346).

#### Exemplos de Composto

Abaixo seguem vários dos exemplos não limitantes dos compostos da invenção. Todos os compostos exemplificados abaixo sob o parágrafo “exemplos de composto” ou seus análogos não rotulados correspondentes, demonstram um IC<sub>50</sub> de menos do que 20  $\mu\text{M}$  no ensaio de ligação de competição aqui descrito.

#### Métodos Gerais

Todos os solventes usados foram de grau analítico e os solventes anidros comercialmente disponíveis foram rotineiramente usados para as reações. As reações foram tipicamente conduzidas sob uma atmosfera

inerte de nitrogênio ou argônio.

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

A menos que especificamente mencionado nos exemplos, os espectros de  $^1\text{H}$  foram registrados a 400 MHz em DMSO- $\text{d}_6$  como o solvente. O sinal do solvente residual foi usado como referência. Os seguintes sinais de referência foram usados: a linha intermediária de DMSO- $\text{d}_6$   $\delta$  2,50; a linha intermediária de  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  3,31;  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  7,26. Nestes casos onde os espectros foram conduzidos em uma mistura de  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{CD}_3\text{OD}$ , a referência foi ajustada a 3,31 ppm. Todas as mudanças químicas são em ppm na escala delta ( $\delta$ ) e a divisão fina dos sinais como aparecem nos registros (s: singlete, br. s: singlete amplo, d: duplete, t: tripleto, q: quarteto, m: multiplete).

Os espectros de  $^3\text{H}$  foram registrados em um Espectrômetro de RMN Bruker DRX600, operando a 640 MHz para trítio e a 600 MHz para próton, equipado com uma ponta de sonda  $^3\text{H}/^1\text{H}$  SEX de 5 mm com gradientes Z. Os espectros de  $^3\text{H}$  desconectados de  $^1\text{H}$  foram registrados em amostras dissolvidas em  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Para a referência dos espectros de  $^3\text{H}$  RMN, uma frequência de referência fantasma foi usada, como calculado pela multiplicação da frequência de TMS interna em um espectro de  $^1\text{H}$  com a razão de frequência Larmor entre  $^3\text{H}$  e  $^1\text{H}$  (1,06663975), de acordo com a descrição em Al-Rawi *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1974, 1635.

Os espectros de massa foram registrados em um Waters LCMS consistindo de um Alliance 2795 (LC), Waters PDA 2996 e detector ELS (Sedex 75) e um espectrômetro de massa de quadripolo único ZMD. O

espectrômetro de massa foi equipado com uma fonte iônica de eletropulverização (ES) operada em um modo de íon positivo ou negativo. A voltagem capilar foi 3 kV e a voltagem de cone foi 30 V. O espectrômetro de massa foi escaneado entre  $m/z$  100-600 com um tempo de varredura de 0,7 s.

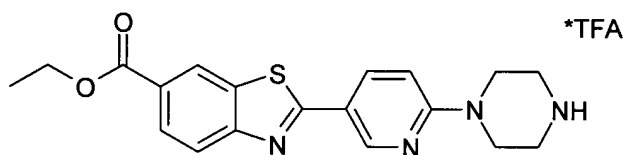
- 5 A temperatura da coluna foi ajustada a 40° C. Um gradiente linear foi aplicado partindo de 100 % de A (A: 10 mM de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  em 5 % de MeCN) e terminando em 100 % de B (B: MeCN). A coluna usada foi um X-Terra MS C8, 3,0 x 50; 3,5  $\mu\text{m}$  (Waters) conduzido a 1,0 ml/min.

- 10 A cromatografia preparativa (HPLC prep.) foi conduzida em um Waters autopurification HPLC com um detector de série de diodo. Coluna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10  $\mu\text{m}$ . Gradientes estreitos com MeCN/(95:5 0,1 M de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :MeCN) foram usados em uma taxa de fluxo de 20 ml/min.

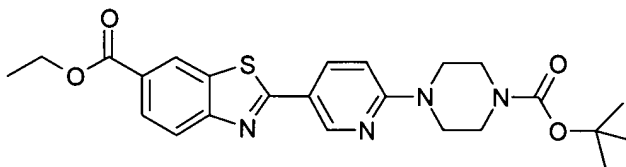
- 15 O aquecimento por microonda foi realizado em uma cavidade de microonda de modo único de Sintetizador Creator, Initiator ou Smith que produz irradiação contínua a 2450 MHz.

### Exemplo 1

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



- 20 (a) Éster etílico do ácido 2-[6-[4-[(1,1-Dimetiletóxi)carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazolcarboxílico



Uma mistura de éster etílico do ácido 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (Ver WO 95/25108) (0,74 g, 2,57 mmol), éster terc-

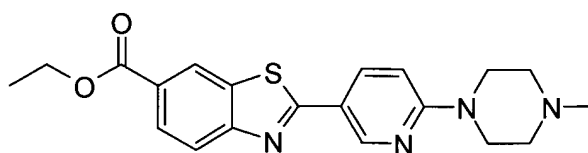
butílico do ácido 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-piperazina-1-carboxílico (1,0 g, 2,57 mmol), carbonato de sódio (0,820 g, 7,71 mmol) e Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*DCM (0,094 g, 0,13 mmol) em THF/água (9:1, 15 ml) foi agitada no refluxo durante a noite. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*DCM adicional (20 mg) foi adicionado e a reação foi refluxada por mais um dia. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e ao resíduo foi adicionado DCM e água. A camada aquosa foi extraída três vezes com DCM, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada a vácuo. O produto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (acetato de etila a 35 % em hexano), dando o composto título (0,85 g) como um sólido. <sup>1</sup>H RMN δ 8,83 (d, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,19 (dd, 1 H) 8,04 (s, 2 H) 7,00 (d, 1 H) 4,36 (q, 2 H) 3,65 - 3,72 (m, 4 H) 3,42 - 3,50 (m, 4 H) 1,43 (s, 9 H) 1,36 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 469.

(b) Trifluoroacetato de 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila (composto título)

Éster etílico do ácido 2-[6-[4-[(1,1-Dimetiletóxi)carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazolcarboxílico (0,42 g, 0,90 mmol) foi dissolvido em DCM (35 ml) e TFA (2 ml) foi adicionado. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 3 dias. Hidrogeno carbonato de sódio saturado foi adicionado à mistura. O precipitado foi coletado, seguido por lavagem com DCM e água, antes da secagem a vácuo em P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para dar o composto título (0,34 g) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ 8,82 - 8,93 (m, 3 H) 8,76 (s, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,07 (d, 2 H) 7,11 (d, 1 H) 4,37 (q, 2 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 3,23 (br. s., 4 H) 1,36 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 369.

### Exemplo 2

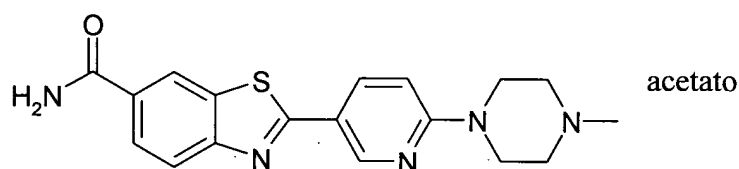
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila



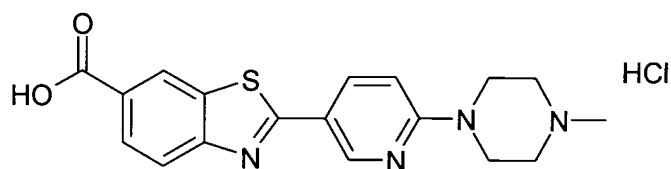
Formaldeído (37 % aq., 0,212 ml, 2,61 mmol) foi adicionado a uma suspensão de trifluoroacetato de 2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila (0,315 g, 0,65 mmol) em metanol (10 ml). Cianoboroidreto de sódio (74 mg, 1,17 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi depois mantida a -10 °C durante a noite. O sólido formado foi coletado, lavado com metanol frio e secado para dar o composto título. O líquido precursor foi evaporado a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM e hidrogeno carbonato de sódio saturado. A camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada a vácuo, dando junto com o sólido filtrado o composto título (0,20 g) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 8,83 (d, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,17 (dd, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,01 (d, 1 H) 4,36 (q, 2 H) 3,70 (br. s., 4 H) 3,32 (s, 4 H) 2,29 (s, 3 H) 1,36 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 383.

### Exemplo 3

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



(a) Cloreto do ácido 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico



2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila 1 (46 mg, 0,12 mmol) foi aquecido até 110 °C em HCl 6 M (2 ml) por 3 horas. O solvente foi evaporado a vácuo, antes da co-evaporação com o tolueno três vezes, para dar o composto título (46 mg)



como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  10,90 (br. s., 1 H) 8,88 (d, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 6,97 - 7,40 (m, 2 H) 4,59 (d, 2 H) 3,51 (d, 2 H) 3,33 - 3,45 (m, 2 H) 3,02 - 3,16 (m, 2 H) 2,80 (d, 3 H); MS m/z (M + H) 355, (M-H) 353.

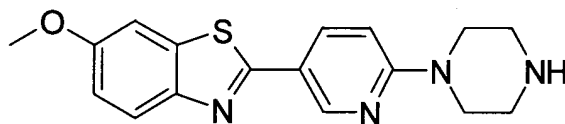
5 (b) Acetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida (composto título)

Ácido de cloridreto do 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (46 mg, 0,12 mmol) foi adicionado ao cloreto de tionila (3 ml), seguido por 3 gotas de DMF, antes de aquecer a 70  
10  $^{\circ}\text{C}$  durante a noite. O solvente depois disso foi evaporado a vácuo e uma vez com tolueno para dar o cloreto 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carbonila bruto. Hidróxido de amônio (conc., 3 ml) foi adicionado às gotas a este produto bruto e a mistura depois disso foi agitada por 1 hora na temperatura ambiente A mistura de reação foi extraída duas  
15 vezes com DCM, secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado pela HPLC prep. para dar o composto título (7 mg) como um sólido amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,81 (d, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,16 (dd, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,45 (br. s., 1 H) 7,00 (d, 1 H) 3,61 - 3,71 (m, 4 H) 2,37 - 2,46 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 1,89 (s, 3 H); ); MS m/z (M + H) 354.

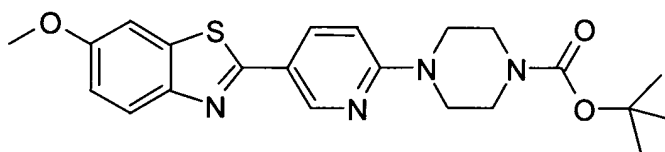
20

#### Exemplo 4

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



(a) 4-[5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazino-1-carboxilato de terc-butila



4-[5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazino-1-

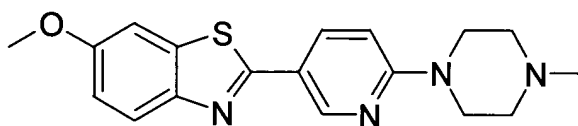
carboxilato de terc-butila foi preparado de acordo com o método usado para a preparação do éster etílico do ácido 2-[6-[4-[(1,1-dimetiletóxi)-carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazolcarboxílico, a partir de 2-bromo-6-metoxibenzotiazol (Yang *et al.* J. Biological Chem. 1989, 2, 891-898) (0,20 g) e obtido como um sólido (0,23 g).  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,74 (s, 1 H) 8,12 (d, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,09 (dd, 1 H) 6,98 (d, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,64 (br. s., 4 H) 3,45 (br. s., 4 H) 1,43 (s, 9 H); MS  $m/z$   $M + H$  427.

(b) 6-Metóxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol (composto título)

6-Metóxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol foi preparado de acordo com o método usado para a preparação de trifluoroacetato de 2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila, a partir de 4-[5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazino-1-carboxilato de terc-butila (0,22 g), com a exceção de que hidróxido de sódio foi usado ao invés do hidrogeno carbonato de sódio saturado depois da conclusão de reação e que o produto foi absorvido em DCM depois disso. O composto título foi obtido como um sólido (0,15 g) depois da secagem e concentração.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,71 (d, 1 H) 8,07 (dd, 1 H) 7,85 (d, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,09 (dd, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,47 - 3,64 (m, 4 H) 2,65 - 2,89 (m, 4 H); MS  $m/z$  ( $M + H$ ) 327.

#### Exemplo 5

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

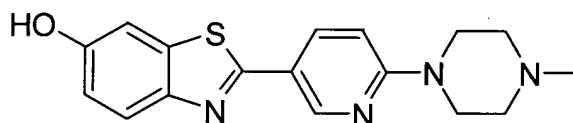


O composto título foi obtido como um sólido (70 mg) depois da preparação de acordo com o método usado para a preparação de 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila, a partir de 6-metóxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol (0,13 g), com

seguintes exceções: Três gotas de ácido acético foi adicionado à mistura de reação e a reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O produto foi filtrado e lavado com metanol.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,72 (d, 1 H) 8,08 (dd, 1 H) 7,86 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,09 (dd, 1 H) 6,97 (d, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,53 - 3,69 (m, 4 H) 2,36 - 2,45 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 341.

#### Exemplo 6

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



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

10 benzotiazol (0,050 g, 0,15 mmol) foi dissolvido em DCM (20 ml). A mistura foi feita ácida pela adição de HCl éster dietílico. O solvente foi removido pela concentração a vácuo e o resíduo foi colocado em suspensão em DCM (5 ml). Tribrometo de boro (0,05 ml, 0,54 mmol) em DCM (1 ml) depois disso foi adicionado às gotas a 0 °C, seguido pela agitação na temperatura ambiente

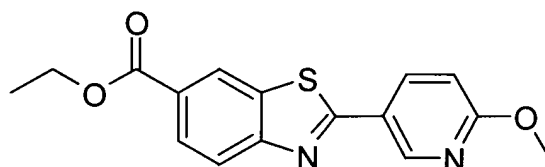
15 durante a noite. DCM adicional (5 ml) e tribrometo de boro (0,05 ml) foram adicionados e a reação continuada agitar na temperatura ambiente por 3 dias. A mistura de reação foi depois particionada entre DCM e hidrogeno carbonato de sódio saturado. A camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM e os orgânicos combinados secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados e evaporados a vácuo. O

20 produto bruto foi purificado pela HPLC prep. para dar o composto título (11 mg) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  9,94 (br. s., 1 H) 8,69 (d, 1 H) 8,06 (dd, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,37 (d, 1 H) 6,84 - 7,06 (m, 2 H) 3,50 - 3,73 (m, 4 H) 2,35 - 2,45 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 1,90 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 327, (M-H) 325.

25

#### Exemplo 7

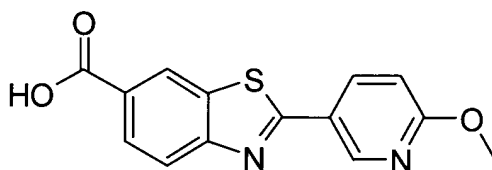
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila



O composto título foi preparado de acordo com o método usado para a preparação de éster etílico do ácido 2-[6-[4-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazolcarboxílico, a partir de ácido 2-metóxi-5-piridinoborônico (0,48 g, 3,14 mmol) e obtido como um sólido (0,29 g) depois da purificação pela cromatografia de coluna cintilante usando acetato de etila a 15 % em hexano.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,94 (d, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,40 (dd, 1 H) 8,00 - 8,19 (m, 2 H) 7,04 (d, 1 H) 4,37 (q, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 1,36 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 315.

#### Exemplo 8

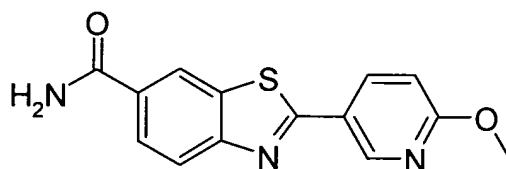
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico



2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila (0,28 g, 0,89 mmol) foi colocado em suspensão em uma mistura de etanol (6 ml) e THF (2 ml). NaOH 2 M (1,3 ml) foi depois disso adicionado e a reação foi agitada na temperatura ambiente por 6 horas, antes de aquecer por 5 minutos com uma pistola de aquecimento para dar uma solução clara. A solução foi evaporada a vácuo, água foi adicionada e a mistura foi filtrada. O filtrado foi feito ácido com HCl 3 M. O precipitado sólido foi coletado, lavado com água, secado (a vácuo em  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) para dar o composto título (0,23 g) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  13,13 (s, 1 H) 8,93 (d, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,40 (dd, 1 H) 7,95 - 8,21 (m, 2 H) 7,04 (d, 1 H) 3,97 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 287, (M - H) 285.

#### Exemplo 9

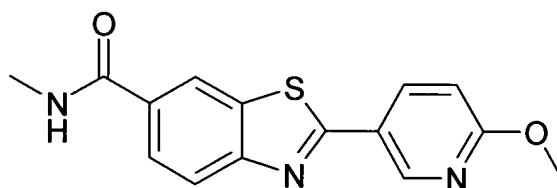
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6- carboxílico (30 mg, 0,10 mmol) foi misturado com cloreto de tionila (0,8 ml) e agitado na temperatura ambiente por 3 horas, depois aquecido até 50 °C por 1 hora. O solvente foi evaporado a vácuo para dar o intermediário cloreto de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbonila como um produto bruto. O cloreto ácido foi dissolvido em DCM (3 ml) e adicionado ao hidróxido de amônio (conc., 2 ml). A reação foi agitada na temperatura ambiente sem tampa durante a noite. O sólido formado foi coletado pela filtração, lavado com água e secado (a vácuo em P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) para dar o composto título (23 mg) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ 8,93 (d, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 7,95 - 8,19 (m, 3 H) 7,50 (s, 1 H) 7,04 (d, 1 H) 3,97 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 286, (M - H) 284.

#### Exemplo 10

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



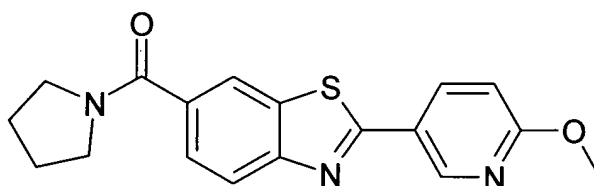
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6- carboxílico (40 mg, 0,14 mmol) foi misturado com cloreto de tionila (1 ml) e agitado na temperatura ambiente por 3 horas, depois de aquecido até 50 °C por 1 hora. O solvente foi evaporado a vácuo para dar o intermediário de cloreto de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbonila como um produto bruto. O cloreto ácido foi dissolvido em DCM (3 ml) e adicionado à metilamina (40 % em metanol, 2 ml). A reação foi agitada na temperatura ambiente sem tampa durante a noite. O sólido formado foi coletado pela filtração, lavado com água

e secado (a vácuo em  $P_2O_5$ ) para dar o composto título (35 mg) como um sólido amarelo claro.  $^1H$  RMN  $\delta$  8,92 (d, 1 H) 8,51 - 8,68 (m, 2 H) 8,39 (dd, 1 H) 8,09 (d, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 7,04 (d, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 2,83 (d, 3 H); MS m/z (M + H) 300, (M - H) 298.

5

### Exemplo 11

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



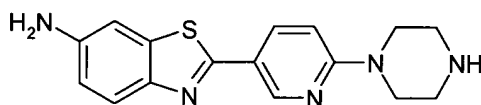
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico

(40 mg, 0,14 mmol) foi misturado com cloreto de tionila (1 ml) e agitado na temperatura ambiente por 3 horas, depois de aquecido até 50 °C por 1 hora. O solvente foi evaporado a vácuo para dar o intermediário, cloreto de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbonila como um produto bruto. O cloreto ácido foi dissolvido em DCM (3 ml) e adicionado à pirrolidina (0,5 ml) em  $CH_2Cl_2$  (1,5 ml). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída, duas vezes, com DCM, secada ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O sólido foi secado (a vácuo em  $P_2O_5$ ) para dar o composto título (45 mg) como um sólido branco amarelado.  $^1H$  RMN  $\delta$  8,92 (d, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,07 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,04 (d, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 3,51 (t, 2 H) 3,45 (t, 2 H) 1,78 - 1,95 (m, 4 H); MS m/z (M + H) 340.

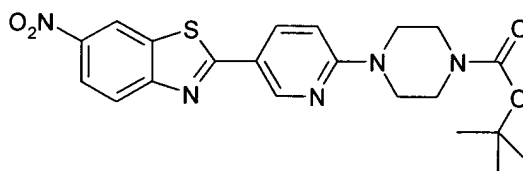
20

### Exemplo 12

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

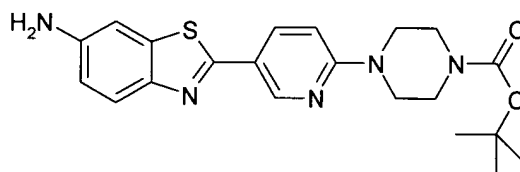


(a) 4-[5-(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazino-1-carboxilato de terc-butila



O composto 4-[5-(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazino-1-carboxilato de terc-butila foi preparado de acordo com o método usado para preparação de éster etílico do ácido 2-[6-[4-[(1,1-dimetiletóxi)carbonila]-1-piperazinil]-3-piridinil]-6-benzotiazol-carboxílico, a partir de 2-bromo-6-nitrobenzotiazol (0,55 g, 2,14 mmol), com as seguintes modificações: No trabalho o sódio foi separado por filtração e lavado com THF/água (9:1), seguido por água. O produto sólido foi secado (a vácuo em  $P_2O_5$ ). O filtrado foi extraído três vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas ( $Na_2SO_4$ ), filtradas e evaporadas a vácuo. O sólido bruto combinado foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (heptano:acetato de etila; 80:20 a 60:40) para dar o composto título (0,47 g) como um sólido. MS m/z (M + H) 442.

(b) éster terc-butílico do ácido 4-[5-(6-Amino-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-piperazino-1-carboxílico



4-[5-(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazino-1-carboxilato de terc-Butila (90 mg, 0,2 mmol) foi dissolvido em metanol (8 ml). Depois da adição de  $NH_3$  7 M em metanol (2 ml), paládio em carbono (10 %, 10 mg) foi adicionado e o frasco foi evacuado e enchido com gás hidrogênio. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura depois disso foi filtrada através de terra diatomácea e evaporada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (heptano:acetato de etila; 70:30 a 35:65), para dar o composto título (38 mg) como um sólido. MS m/z (M + H) 412.

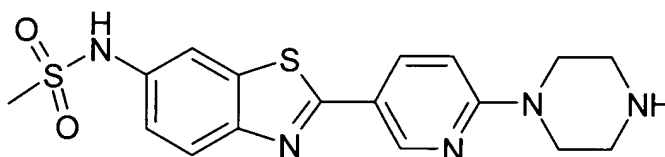
(c) 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina

(composto título)

Éster terc-butílico do ácido 4-[5-(6-Amino-benzotiazol-2-il)-  
 piridin-2-il]-piperazino-1-carboxílico (13 mg, 0,032 mmol) foi dissolvido em  
 DCM (1 ml), seguido pela adição de TFA (70  $\mu$ l). A mistura de reação foi  
 5 depois disso agitada por 4 horas na temperatura ambiente. Depois da adição de  
 HCl (1 M; 1 ml), as duas camadas foram separadas. A camada orgânica foi  
 extraída com HCl (1 M). As camadas aquosas combinadas foram feitas  
 básicas (pH 9 a 10) com NaOH (2 M) e extraídas com DCM. As camadas  
 orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),  
 10 filtradas e o solvente foi evaporado para dar o composto título (10 mg) como  
 um sólido de cor opaca.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,70 (d, 1 H) 8,07 (dd, 1 H) 7,67 (d, 1 H)  
 7,13 (d, 1 H) 6,97 (d, 1 H) 6,81 (dd, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 3,53 - 3,66 (m, 4 H)  
 2,77 - 2,92 (m, 4 H); MS m/z (M + H) 311.

### Exemplo 13

15 N-[2-(6-Piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-  
 il]metanossulfonamida



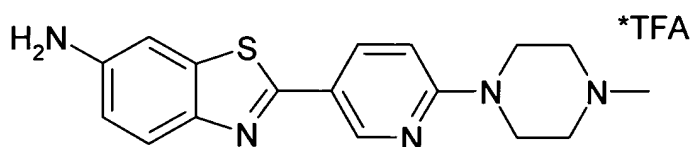
Ao éster terc-butílico do ácido 4-[5-(6-amino-benzotiazol-2-  
 il)-piridin-2-il]-piperazino-1-carboxílico (12,7 mg, 0,031 mmol) em DCM (1  
 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (3  $\mu$ l, 0,034 mmol) seguido  
 20 por piridina (3  $\mu$ l, 0,034 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a  
 noite, na temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada pela  
 cromatografia de coluna cintilante (heptano:acetato de etila; 50:50 a 40:60),  
 para dar o intermediário 4-(5-{6-[(metilsulfonil)amino]-1,3-benzotiazol-2-  
 il}piridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de terc-butila (7,4 mg) como um  
 25 sólido. MS m/z (M + H) 490, (M - H) 488. Este intermediário foi dissolvido  
 em DCM (1 ml) e TFA (300  $\mu$ l) foi adicionado. A mistura de reação foi



depois disso agitada por três horas na temperatura ambiente O solvente foi removido em uma corrente de nitrogênio e o resíduo foi dissolvido em DMF (400  $\mu$ l) e purificado pela HPLC prep., para dar o composto título (3 mg) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,71 (d, 1 H) 8,09 (dd, 1 H) 7,72 - 7,86 (m, 2 H) 7,27 (dd, 1 H) 6,88 (d, 1 H) 3,63 - 3,77 (m, 4 H) 2,95 - 3,08 (m, 4 H) 2,90 (s, 3 H); MS m/z M + H 390, M - H 388.

#### Exemplo 14

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

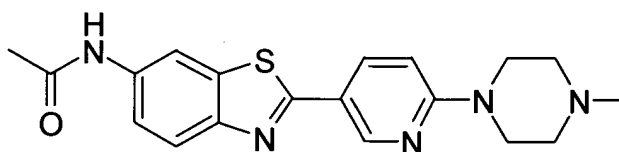


Ao 4-[5-(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]piperazino-1-carboxilato de terc-butila (0,29 g) em DCM (15 ml) foi adicionado TFA (1,5 ml) antes de agitar durante a noite na temperatura ambiente. O solvente foi depois disso removido soprando-se com nitrogênio e o resíduo, 6-nitro-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol bruto (MS m/z [M + H] 342.), foi usado diretamente na etapa seguinte. A este resíduo em metanol (3 ml), foi adicionado formaldeído (37 % aq., 0,25 ml) e cianoboroidreto de sódio (74 mg), seguido por aquecimento a 70 °C por 5 minutos. Um sólido espesso formou-se e mais metanol (3 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, depois filtrado. O sólido foi lavado com gelometanol frio e foi depois secado sob vácuo em  $\text{P}_2\text{O}_5$ , para dar o intermediário de trifluoroacetato 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-6-nitro-1,3-benzotiazol (0,26 g) como um sólido. MS m/z (M + H) 356. Este intermediário (0,26 g) foi dissolvido em metanol (8 ml) e amônia (7 M em metanol, 2 ml) foi adicionada. O frasco foi evacuado e fluxado com argônio. Paládio (10 % em carbono, 30 mg) foi adicionado e o frasco foi evacuado e enchido com gás de hidrogênio. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite na temperatura ambiente A mistura

depois disso foi filtrada através de terra diatomácea e evaporada a vácuo, para dar o composto título (0,22 g) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (CLOROFÓRMIO- $d$ )  $\delta$  8,67 (d, 1 H) 8,05 (dd, 1 H) 7,70 (d, 1 H) 7,04 (d, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 6,63 (d, 1 H) 3,33 - 4,01 (m, 6 H) 2,42 - 2,55 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H); MS  $m/z$  ( $M + H$ ) 326.

#### Exemplo 15

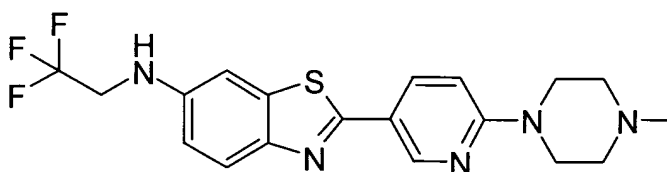
N-{2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}-acetamida



Trifluoroacetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina (40 mg, 0,09 mmol) foi particionado entre DCM e hidrogeno carbonato de sódio saturado e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtradas e evaporadas a vácuo, dando a amina livre. A amina livre em DCM (2 ml) foi adicionado cloreto de acetila (0,01 ml) e piridina (0,01 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado pela HPLC prep., dando o composto título (20 mg) como um sólido amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN (CLOROFÓRMIO- $d$ )  $\delta$  8,72 (d, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,07 (dd, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 1 H) 6,63 (d, 1 H) 3,57 - 3,71 (m, 4 H) 2,43 - 2,54 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H); MS  $m/z$  ( $M + H$ ) 368, ( $M - H$ ) 366.

#### Exemplo 16

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



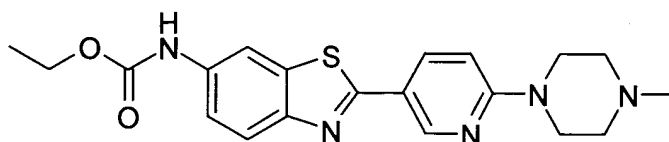
Uma mistura de trifluoroacetato de 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina (0,12 g, 0,27 mmol), cloro-formiato de etila (36  $\mu$ l, 0,38 mmol) e diisopropiletilamina (0,238 ml, 1,44 mmol) em DCM/THF (1:1, 7 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante a noite.

- 5 DCM adicional foi adicionado antes de lavagem com sol. com hidrogeno carbonato de sódio saturado e depois salmoura. A sol. foi depois secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC prep., para dar o intermediário 2,2,2-trifluoro-N-{2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}acetamida (43 mg). MS m/z (M + H) 422, (M - H) 420. A este intermediário (43 mg) em THF (5 ml) foi adicionado
- 10 alumino hidreto de lítio (12 mg, 0,3 mmol). A mistura de reação foi refluxada por 1,5 hora depois deixada atingir a temperatura ambiente. Duas gotas de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sat., seguido por acetato de etila foi adicionado e a mistura foi agitada por mais cinco minutos. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada
- 15 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC prep. para produzir o composto título (25 mg) como um sólido amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{MeOH-D}_4$ )  $\delta$  8,59 (d, 1 H) 7,97 (dd, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 7,11 (d, 1 H) 6,75 - 6,87 (m, 2 H) 3,80 (q, 2 H) 3,55 - 3,70 (m, 4 H) 2,50 - 2,61 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 408, (M - H) 406.

20

#### Exemplo 17

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



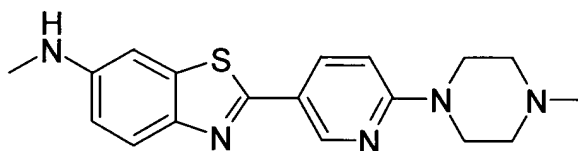
25

Trifluoroacetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina (40 mg, 0,09 mmol) foi particionado entre DCM e hidrogeno carbonato de sódio saturado e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtradas e evaporadas a vácuo, dando a amina livre. A amina livre em

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (1:1, 4 ml) foi adicionado cloroformiato de etila (15 µl, 0,15 mmol) e diisopropiletilamina (97 µl, 0,59 mmol) antes de agitação a mistura de reação na temperatura ambiente durante a noite. DCM adicional foi depois adicionado e a camada orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio saturado e salmoura, depois secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada a vácuo, para dar o composto título (37 mg) como um sólido branco amarelado. <sup>1</sup>H RMN δ 9,81 (s, 1 H) 8,67 (d, 1 H) 8,15 (d, 1 H) 8,02 (dd, 1 H) 7,80 (d, 1 H) 7,42 (dd, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 4,09 (q, 2 H) 3,50 - 3,64 (m, 4 H) 2,30 - 2,38 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H) 1,20 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 398, (M - H) 396.

### Exemplo 18

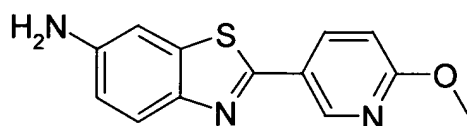
N-Metil-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



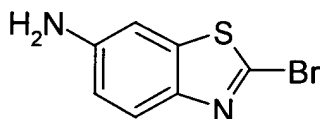
O composto título (11 mg, 38 %) foi preparado pela redução de acordo com o método descrito para a preparação de 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzotiazol-6-amina pelo uso de {2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzo-tiazol-6-il}carbamato de etila (37 mg, 0,088 mmol) como material de partida e aluminoidreto de lítio (10 mg, 0,26 mmol) como reagente, com a seguinte modificação: A mistura de reação foi agitada no refluxo por 1 hora depois na temperatura ambiente durante a noite. O bruto foi purificado pela HPLC prep., para dar o composto título (11 mg) como um sólido amarelo claro. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-D<sub>4</sub>) δ 8,59 (d, 1 H) 7,98 (dd, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 6,82 (d, 1 H) 6,73 (dd, 1 H) 3,55 - 3,69 (m, 4 H) 2,74 (s, 3 H) 2,48 - 2,60 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 340.

### Exemplo 19

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



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



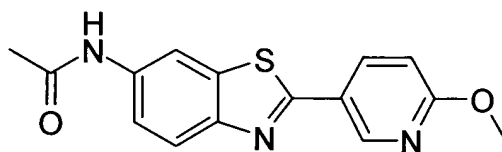
Ferro (0,53 g, 9,45 mmol) foi adicionado a uma sol. de 2-bromo-6-nitrobenzotiazol (0,5 g, 1,93 mmol) em ácido acético (10 ml) na temperatura ambiente. Depois da agitação vigorosa por 1,5 hora, ferro adicional (0,3 g) e ácido acético (6 ml) foram adicionados. Depois de 5 horas, a mistura foi filtrada e lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (20 até 50 % acetato de etila em heptano), para dar o composto título (0,12 g) como um sólido rosa claro.  $^1\text{H}$  RMN (CLOROFÓRMIO- $d$ )  $\delta$  7,74 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 6,80 (dd, 1 H) 3,85 (s, 2 H); MS  $m/z$  ( $M + H$ ) 229, 231.

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

Uma mistura de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-amina (53 mg, 0,23 mmol), ácido 2-metóxi-5-piridinoborônico (50 mg, 0,327 mmol),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (8 mg, 0,01 mmol) e carbonato de sódio (0,1 g, 1 mmol) em THF/água (9:1, 3 ml) foi aquecido até 140 °C por 10 minutos em um reator de microondas sob atmosfera de argônio. A mistura foi filtrada e lavada com THF/água (9:1). Depois tendo adicionado DCM ao filtrado, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (20 a 70 % de acetato de etila em heptano), para produzir o composto título (57 mg) como um sólido branco amarelado.  $^1\text{H}$  RMN (CLOROFÓRMIO- $d$ )  $\delta$  8,68 (d, 1 H) 8,16 (dd, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,06 (d, 1 H) 6,70 - 6,81 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,77 (s, 2 H); MS  $m/z$  ( $M + H$ ) 258.

Exemplo 20

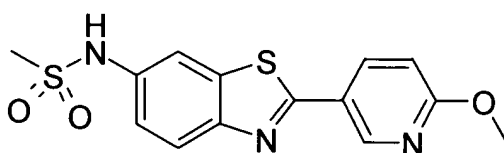
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]acetamida



Cloreto de acetila (3  $\mu$ l, 0,037 mmol) e piridina (3  $\mu$ l, 0,037 mmol) foram adicionados a uma sol. de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina (9 mg, 0,034 mmol) em DCM (1 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Metade do solvente foi destilado a vácuo e umas poucas gotas de hexano foram adicionadas. O precipitado sólido foi coletado e secado a vácuo, para dar o composto título (4 mg) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  10,30 (s, 1 H) 8,91 (d, 1 H) 8,57 (d, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 8,03 (d, 1 H) 7,63 (dd, 1 H) 7,08 (d, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 300, (M - H) 298.

Exemplo 21

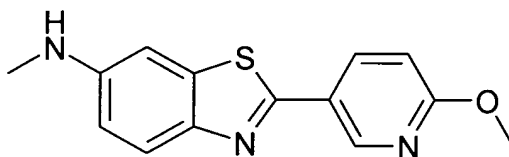
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metanossulfonamida



Cloreto de mesila (3  $\mu$ l, 0,037 mmol) e piridina (3  $\mu$ l, 0,037 mmol) foram adicionados a uma sol. De 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina (9 mg, 0,034 mmol) em DCM (1 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 6 dias. Umas poucas gotas de hexano foram adicionadas e o precipitado sólido foi coletado e secado a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (20 a 100 % de acetato de etila em heptano), para dar o composto título (8 mg) como um sólido branco amarelado.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  9,84 (s, 1 H) 8,63 (d, 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,14 (dd, 1 H) 6,79 (d, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 336, (M - H) 334.

Exemplo 22

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

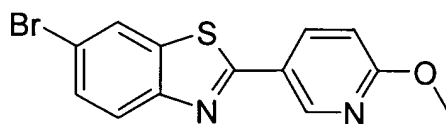


A 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina (57 mg, 0,22 mmol) em DCM/THF (1:1, 5 ml), foram adicionados cloroformiato de etila (22,5 µl, 0,24 mmol) e diisopropiletilamina (0,147 ml, 0,89 mmol), antes de agitação a mistura de reação na temperatura ambiente durante a noite. DCM adicional foi depois adicionado e a camada orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio saturado e salmoura, depois secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada a vácuo, para dar o intermediário [2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]carbamato de etila (70 mg) como um sólido. MS m/z (M + H) 330, (M - H) 328. Este intermediário (70 mg) foi reagido com aluminoide de lítio (24 mg, 0,63 mmol) de acordo com procedimento descrito para a preparação de 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3-benzotiazol-6-amina. O produto bruto obtido foi purificado pela HPLC prep. para dar o composto título (2 mg) como um sólido amarelo claro. <sup>1</sup>H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 8,60 (d, 1 H) 8,08 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,69 (d, 1 H) 6,63 (dd, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,77 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 272.

Exemplo 23

20

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

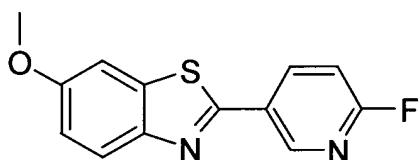


Uma mistura de 2,6-dibromo-benzotiazol (0,29 g, 1,0 mmol), ácido 2-metóxi-5-piridinoborônico (0,17 g, 1,1 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>\*DCM (41 mg, 0,05 mmol) e carbonato de sódio (0,382 g, 3,6 mmol) em THF/água (9:1, 4 ml) foi aquecida até 140 °C por 10 minutos em um reator de

microonda. A mistura de reação foi depois disso filtrada através de um tampão de sílica usando DCM como eluente. O filtrado foi concentrado e o produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (10 % de acetato de etila em heptano), seguido pela recristalização a partir de acetato de etila, para dar o composto título (61 mg) como um sólido. <sup>1</sup>H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 8,83 (d, 2 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,03 (d, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 7,60 (dd, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 4,03 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 321.

#### Exemplo 24

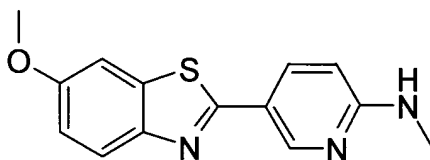
##### 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para a preparação de 6-bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol, pela reação de 2-bromo-6-metóxi-benzotiazol (1,09 g, 4,46 mmol) com ácido 2-fluopiridina-5-borônico (0,692 g, 4,9 mmol). O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (0 até 2 % de metanol em DCM), para dar o composto título (0,57 g). <sup>1</sup>H RMN δ 8,88 (d, 1 H) 8,58 (td, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,16 (dd, 1 H) 3,86 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 261.

#### Exemplo 25

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



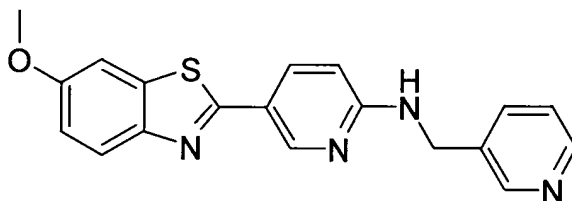
Uma mistura de 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol (0,20 g, 0,77 mmol) em metilamina (8 M em etanol, 5 ml) foi aquecida até 100 °C por 5 minutos em um reator de microonda. A mistura foi diluída com água e o produto sólido foi coletado pela filtração e secado a



vácuo, para produzir o composto título (0,17 g) como um sólido.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,64 (d, 1 H) 7,97 (dd, 1 H) 7,83 (d, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 6,58 (d, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 2,85 (d, 3 H); MS  $m/z$  (M + H) 271,9.

#### Exemplo 26

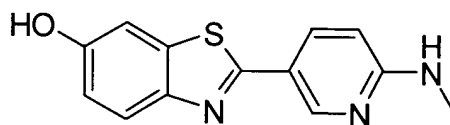
5 5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-amina



Uma mistura de 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol (0,10 g, 0,38 mmol) e 3-(aminometil)piridina (1,0 ml, 9,5 mmol) em etanol (4 ml) foi aquecida até 100 °C por 9 minutos em um reator de microonda. A mistura foi diluída com água, depois esfriada até a temperatura ambiente e o precipitado formado foi coletado pela filtração e secado. O produto bruto foi purificado pela HPLC prep. para dar o composto título (71 mg) como um sólido.  $^1\text{H}$  RMN (CLOROFORMIO- $d$ )  $\delta$  8,75 (d, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,56 (dd, 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 7,89 (d, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 7,34 (d, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,07 (dd, 1 H) 6,50 (d, 1 H) 5,18 (t, 1 H) 4,67 (d, 2 H) 3,90 (s, 3 H); MS  $m/z$  (M + H) 348,9.

#### Exemplo 27

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

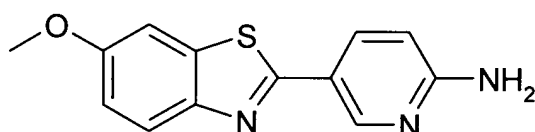


Uma mistura de 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina (50 mg, 0,18 mmol) e brometo de tetrabutilamônio (quantidade catalítica) em brometo de hidrogênio (48 % aq., 2 ml) foi aquecida até 120 °C por 10 minutos em um reator de microonda. A solução foi neutralizada com hidrogeno carbonato de sódio e a camada aquosa foi

extraída duas vezes com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas a vácuo e o produto bruto foi purificado pela HPLC prep. para dar o composto título (22 mg) como um sólido.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  9,78 (s, 1 H) 8,60 (d, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,35 (d, 1 H) 7,17 (q, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 6,57 (d, 1 H) 2,85 (d, 3 H); MS  $m/z$  (M + H) 357,9.

### Exemplo 28

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

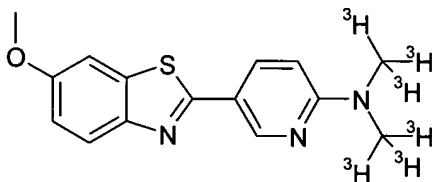


Uma mistura de 2-bromo-6-metóxi-benzotiazol (1,14 g), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,23g, 1,2 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*DCM (170 mg, 0,05 eq.) e 2,0 M aq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml, 4 eq.) em DMF(20 ml) foi aquecida até 80 °C por 2 horas sob argônio durante a agitação. Acetato de etila (200 ml) foi subsequentelemente adicionado antes da concentração da sol. em terra diatomácea a vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante (DCM:metanol, 99:1 a 95:5) forneceu o composto título (730 mg) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,56 (d, 1 H) 7,96 (dd, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 6,67 (br. s, 2 H) 6,55 (d, 1 H) 3,83 (s, 3 H); MS  $m/z$  (M + H) 258,1.

### Exemplo 29

[N-Dimetil- $^3\text{H}_6$ ]-[5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]

20 dimetilamina

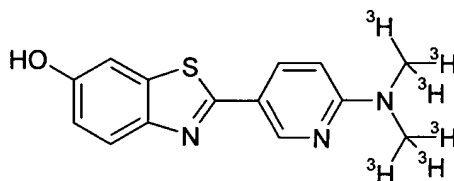


5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (0,7 mg, 2,7  $\mu\text{mol}$ ) foi misturado com [ $^3\text{H}$ ]iodeto de metila (100 mCi, 1,2  $\mu\text{mol}$ ) em DMF (0,4 ml) com hidreto de sódio (4 mg) como base e aquecido até 50 °C por 1 hora. A mistura de reação foi purificada pela HPLC de fase reversa para

produzir o composto título (8,4 mCi, 8 %). MS m/z (M + H) 298.

### Exemplo 30

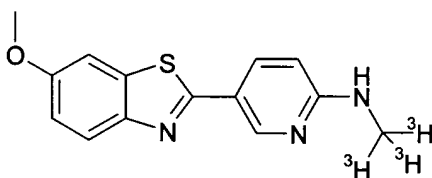
[N-Dimetil- $^3\text{H}_6$ ]-2-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol



5 [N-Dimetil- $^3\text{H}_6$ ]-[5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-  
dimetil-amina (5 mCi, 0,06  $\mu\text{mol}$ ) foi misturada com tiofenóxido de sódio (4  
mg) em pirrolidinona de N-metila (0,4 ml) e aquecida até 250 °C por 10  
minutos pelo meio de um reator de microonda. A mistura de reação foi  
purificada pela HPLC de fase reversa para produzir o composto título (4,6  
10 mCi, 92 %). MS m/z M + H 284;  $^3\text{H}$  RMN (desacoplamento de próton em  
 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,90 (s,  $\text{CHT}_2$ ) 2,88 (s,  $\text{CT}_3$ ) com as intensidades relativa 1:9,1.

### Exemplo 31

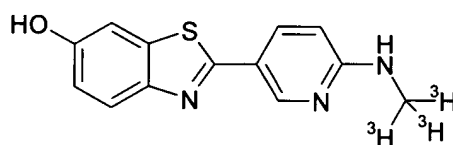
[N-Metil- $^3\text{H}_3$ ]-[5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-  
metil-amina



15 5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (3,6 mg, 14  
 $\mu\text{mol}$ ) foi misturada com [ $^3\text{H}$ ]iodeto de metila (30 mCi, 0,35  $\mu\text{mol}$ ) em  
dimetilformamida (0,4 ml) com hidreto de sódio (24 mg) como base e  
aquecida até 60 °C por 30 min. A mistura de reação foi purificada pela HPLC  
de fase reversa para produzir o composto título (17 mCi, 57 %). MS m/z M +  
20 H 278.

### Exemplo 32

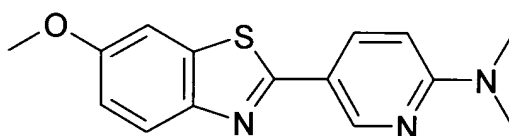
[N-Metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol



[N-Metil-<sup>3</sup>H<sub>3</sub>]-[5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina (12,7 mCi, 0,15  $\mu$ mol) foi misturada com tiofenóxido de sódio (4,4 mg) em pirrolidinona N-metila (0,4 ml) e aquecida até 250 °C por 20 minutos pelo meio de um reator de microonda. A mistura de reação foi purificada pela HPLC de fase reversa para produzir o composto título (11 mCi, 87 %). MS m/z M + H 264; <sup>3</sup>H RMN (desacoplamento de próton em CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  3,14 (s, CHT<sub>2</sub>) 3,11 (s, CT<sub>3</sub>) com as intensidades relativa 1:9,6.

### Exemplo 33

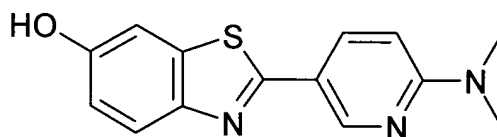
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina



2-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol (0,201 g) e dimetilamina 2 M em THF (5 ml) foram aquecidas em um forno de microonda até 100 °C por 5 minutos. Água foi adicionada e o produto precipitado foi separado por filtração, lavado com água e secado em um dessecador em P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para produzir 0,193 g do produto como um sólido bege claro. <sup>1</sup>H RMN  $\delta$  ppm 8,71 (d, 1 H) 8,07 (dd, 1 H) 7,84 (d, 1 H) 7,65 (d, 1 H) 7,08 (dd, 1 H) 6,77 (d, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,12 (s, 6 H); MS m/z (M + H) 286.

### Exemplo 34

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



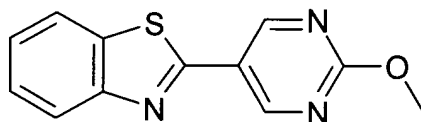
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (131 mg) foi submetida ao procedimento usado para a preparação de 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. Depois da neutralização, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x), secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o

solvente removido a vácuo. A recristalização a partir de metanol deu o composto título (75 mg) como um sólido bege claro.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ppm 9,75 (s, 1 H) 8,68 (d, 1 H) 8,04 (dd, 1 H) 7,75 (d, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 6,77 (d, 1 H) 3,12 (s, 6 H); MS  $m/z$  (M + H) 272.

5

Exemplo 35

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



10

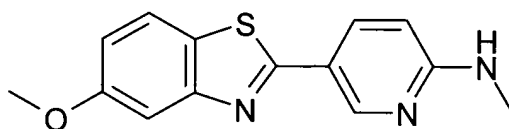
Ao 1,3-benzotiazol (0,100 g, 0,74 mmol) em DMF seco (3,5 ml) foram adicionados 5-bromo-2-metoxipirimidina (0,168 g, 0,89 mmol), Cu(I)Br (23 mg, 0,16 mmol), carbonato de cério (0,242 g, 0,74 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfino) paládio (0) (38 mg, 0,075 mmol) e a reação foi aquecida em um tubo selado sob argônio até 150 °C por 1 hora. Água e diclorometano foram adicionados e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e o solvente foi removido a vácuo. O material bruto foi purificado pela cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc 1:1) para dar o composto título (71 mg) como um sólido marrom claro.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ppm 9,26 (s, 2 H) 8,20 (d, 1 H) 8,09 (d, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 4,04 (s, 3 H); MS  $m/z$  (M + H) 244.

15

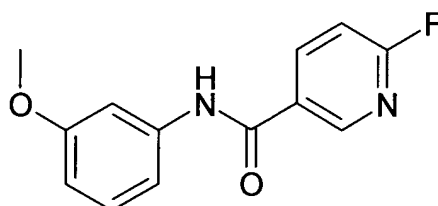
Exemplo 36

20

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

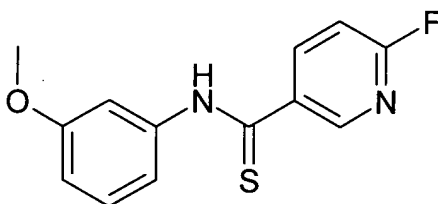


## (a) 6-Fluoro-N-(3-metoxifenil)nicotinamida



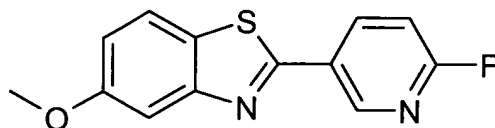
A uma solução de 3-metoxianilina (3,00 g, 24,4 mmol), ácido 6-fluoronicotínico (4,41 g, 31,3 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,298 g, 2,44 mmol) em diclorometano (210 ml) foi adicionada, sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de N,N'-dícicloexilcarbodiimida (6,48 g, 31,4 mmol) em DCM (60 ml) às gotas a 0 °C. A solução foi depois aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada e a fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat. aq., água e salmoura. A fase orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente removido a vácuo para dar o composto título (quant.) como um sólido laranja que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação. MS m/z (M + H) 247.

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



6-Fluoro-N-(3-metoxifenil)nicotinamida (1,00 g, 4,07 mmol) foi dispersada em tolueno (20 ml) e hexametildisiloxano (1,65 ml, 7,73 mmol) foi adicionado com agitação sob argônio. A mistura de reação foi aquecida até 60 °C e pentassulfeto de fósforo (2,23 g) foi adicionado com mais tolueno (7 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 3,5 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, tolueno foi removido a vácuo e água e DCM foi adicionado e as camadas separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e o solvente removido a vácuo. O material bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (heptano/EtOAc 60:40) para dar o composto título (0,337 g) como um óleo amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 11,98 (s, 1 H) 8,64 (d, 1 H) 8,31 - 8,46 (m, 1 H) 7,58 (t, 1 H) 7,23 - 7,49 (m, 3 H) 6,89 (dd, 1 H) 3,78 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 263.

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



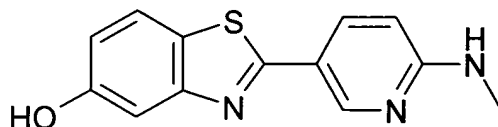
6-Fluoro-N-(3-metoxifenil)piridino-3-carbotioamida (0,317 g, 1,21 mmol) foi primeiro umedecido com etanol e NaOH (30 % aq, 0,30 ml) foi adicionado. A mistura foi diluída com água para fornecer uma suspensão final de NaOH a 10 %. As alíquotas desta mistura foram adicionadas em intervalos de 1 minuto a uma solução agitada de hexacianoferrato de potássio(III) (1,59 g, 4,84 mmol) em água (3,2 ml) até 85°C. A mistura de reação foi depois aquecida até 85 °C por mais 45 minutos. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, água e DCM foram adicionados e as camadas separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x). As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e o solvente removido a vácuo. O material bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (DCM) para dar o composto título (61 mg) como um sólido amarelo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 8,89 (d, 1 H) 8,44 - 8,52 (m, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,57 (d, 1 H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 261.

(d) 5-(5-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina (composto título)

Ao 2-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metóxi-1,3-benzotiazol (59,2 mg, 0,227 mmol) foi adicionada metilamina em etanol (8 M, 2 ml) e a mistura de reação foi aquecida em um forno de microonda até 100 °C por 5 minutos. Água e diclorometano foram adicionados e as camadas separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e o solvente removido a vácuo. O material bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (heptano/EtOAc 60:40 até 50:50) para dar o composto título (39 mg) como um sólido amarelo claro. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 8,68 (d, 1 H) 7,98 (dd, 1 H) 7,91 (d, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,27 (q, 1 H) 7,01 (dd, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 2,86 (d, 3 H); MS m/z (M + H) 272.

Exemplo 37

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

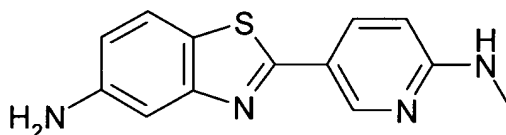


5-(5-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina

(29,6 mg, 0,109 mmol) foi submetida ao procedimento usado para a  
 5 preparação de 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. Depois da  
 neutralização, o produto precipitado foi separado por filtração, lavado com  
 água e EtOAc e secado sob vácuo para produzir o composto título (23 mg)  
 como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,57 (br s, 1 H) 8,45 (d, 1 H) 7,78  
 (dd, 1 H) 7,59 (d, 1 H) 6,98 - 7,16 (m, 2 H) 6,67 (dd, 1 H) 6,38 (d, 1 H) 2,66  
 10 (d, 3 H); MS m/z (M + H) 258.

Exemplo 38

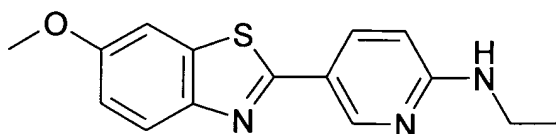
2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-5-amina



O composto título foi preparado de acordo com o método  
 usado para a preparação de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol, agora  
 15 partindo de 1,3-benzotiazol-5-amina (50 mg, 0,33 mmol) e 5-bromo-N-  
 metilpiridin-2-amina (75 mg, 0,40 mmol). O material bruto foi purificado em  
 uma HPLC preparativa para dar o composto título (12 mg) como um sólido  
 bege claro. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 8,62 (d, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,19 (q,  
 1 H) 7,07 (d, 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 6,56 (d, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 2,85 (d, 3 H); MS  
 20 m/z (M + H) 257.

Exemplo 39

N-Etil-5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina

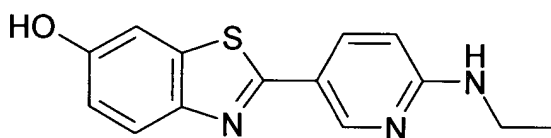




Em um frasco de microonda foram adicionados 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol (75 mg, 0,289 mmol), água (1,2 ml) e etilamina em água (70 %, 1,2 ml) e a reação foi aquecida em um forno de microonda até 100 °C por 5 minutos. O produto precipitado foi separado por filtração, lavado com água e secado em um dessecador em P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para produzir o produto (67 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 8,62 (d, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,23 (t, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 6,57 (d, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,33 - 3,40 (m, 2 H) 1,16 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 286.

#### Exemplo 40

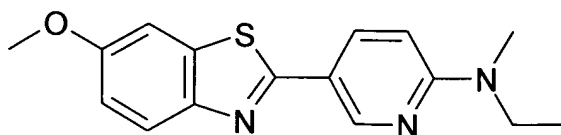
2-[6-(Etilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



À N-etil-5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina (52,8 mg, 0,185 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionado BBr<sub>3</sub> em diclorometano (1 M, 925 µl) a 0 °C sob uma atmosfera de argônio. A reação foi depois agita a 0 °C por 3 horas antes que a mesma fosse neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> (sat aq). O produto precipitado foi separado por filtração, lavado com água e DCM e secada. A recristalização a partir de (MeOH/tolueno) deu o composto título (11 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,75 (br s, 1 H) 8,58 (d, 1 H) 7,93 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,34 (d, 1 H) 7,19 (t, 1 H) 6,92 (dd, 1 H) 6,56 (d, 1 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H) 1,16 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 272.

#### Exemplo 41

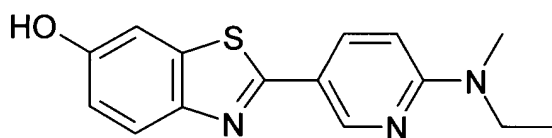
N-Etil-5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



Em um frasco de microonda foram adicionados 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol (75 mg, 0,289 mmol), água (2,0 ml) e etilmetilamina (0,50 ml) e a reação foi aquecida em um forno de microonda até 100 °C por 5 minutos. O produto precipitado foi separado por filtração, lavado com água e secado em um dessecador em P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para produzir o produto (70 mg) como um sólido bege. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 8,71 (d, 1 H) 8,06 (dd, 2,53 Hz, 1 H) 7,85 (d, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,08 (dd, 1 H) 6,76 (d, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,64 (q, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 1,12 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 300.

#### Exemplo 42

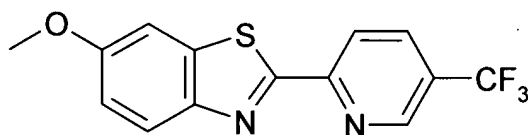
10 2-{6-[Etil(metil)amino]piridin-3-il}-1,3-benzotiazol-6-ol



N-Etil-5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina (55,4 mg, 0,185 mmol) foi submetida ao procedimento descrito por 2-[6-(etilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. A recristalização a partir de metanol deu 23,7 mg do composto título como um sólido amarelo claro. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,75 (s, 1 H) 8,67 (d, 1 H) 8,03 (dd, 1 H) 7,75 (d, 1 H) 7,35 (d, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 6,75 (d, 1 H) 3,63 (q, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 1,11 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 286.

#### Exemplo 43

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

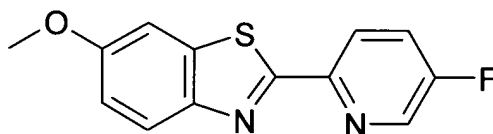


20 6-Metóxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0,21 mmol) e 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (1,1 equiv) foram dissolvidos em DMF seco, degaseificado (1,5 ml). Carbonato de cézio (72,5 mg, 0,22 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfino) paládio (0) (5,5 mg, 0,011 mmol) foram adicionados e a reação foi aquecida sob argônio até 150 °C por 3 horas. Depois de esfriar a cerca de

40 °C, a mistura de reação foi filtrada e o filtro foi lavado com DMF. O filtrado foi concentrado em uma centrífuga e o resíduo foi absorvido em DMSO e purificado pela HPLC preparativa para dar o composto título (11 mg) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 8,88 - 8,95 (m, 1 H) 8,44 (d, 1 H) 8,06 (dd, 1 H) 8,00 (d, 1 H) 7,42 (d, 1 H) 7,15 (dd, 1 H) 3,93 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 311.

#### Exemplo 44

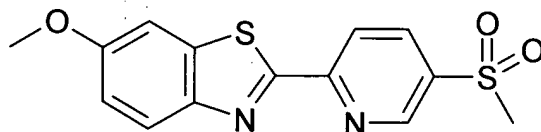
2-(5-Fluoropiridin-2-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



6-Metóxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0,21 mmol) e 2-bromo-5-fluoropiridina (1,1 equiv) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 6-metóxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Este deu o composto título (6 mg) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 8,52 (d, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 7,96 (d, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 3,92 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 261.

#### Exemplo 45

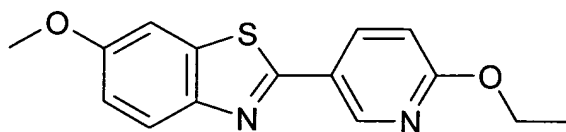
6-Metóxi-2-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



6-Metóxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0,21 mmol) e 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina (1,1 equiv) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 6-metóxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Este deu o composto título (3 mg) como um sólido marrom. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 9,11 (d, 1 H) 8,46 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 7,96 (d, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 321.

Exemplo 46

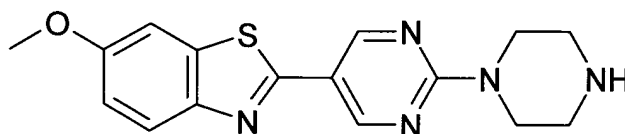
## 2-(6-Etoxipiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



6-Metóxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0,21 mmol) e 2-bromo-5-etoxipiridina (1,1 equiv) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 6-metóxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Este deu o composto título (17 mg) como um sólido bege claro.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ppm 8,81 (d, 1 H) 8,30 (dd, 1 H) 7,93 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 6,97 (d, 1 H) 4,40 (q, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 1,36 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 287.

Exemplo 47

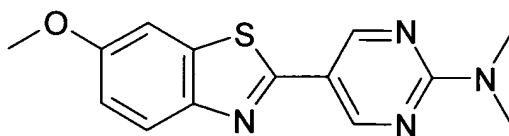
## 6-Metóxi-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



6-Metóxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0,21 mmol) e 5-bromo-2-piperazin-1-ilpirimidina (1,1 equiv) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 6-metóxi-2-[5-(trifluoro-metil) - piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Este deu o composto título (3 mg) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOH)  $\delta$  ppm 8,84 (s, 2 H) 7,83 (d, 1 H) 7,30 (d, 1 H) 7,04 (dd, 1 H) 3,87 - 3,94 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 2,90 - 2,99 (m, 4 H); MS m/z (M + H) 328.

Exemplo 48

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

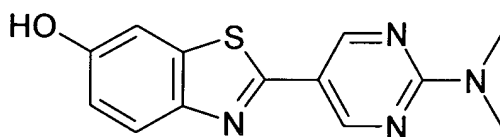


6-Metóxi-1,3-benzotiazol (0,165 g, 1,00 mmol) e 5-bromo-

N,N-dimetilpirimidin-2-amina (0,242 g, 1,20 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol com a exceção de que a reação foi aquecida até 170 °C em um reator de microonda por 3 horas. A purificação pela cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente) seguida pela recristalização a partir de acetonitrila deu o composto título (10 mg) como cristais de agulha incolores. <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d) δ 8,92 (s, 2 H) 7,90 (d, 1 H) 7,34 (d, 1 H) 7,08 (dd, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,29 (s, 6 H); MS m/z (M + H) 287.

#### Exemplo 49

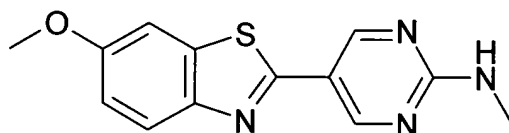
10 2-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



A uma pasta fluída agitada de 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (0,196 mg, 0,68 mmol) em DCM (2 ml) a 0 °C sob argônio, foi adicionado BBr<sub>3</sub> (1 M em DCM, 4,1 ml) de uma seringa. Depois de 5 minutos de agitação, a mistura de reação foi deixada atingir temperatura ambiente em 6,5 horas, enquanto é agitada sob um tubo de secagem (CaCl<sub>2</sub>). Depois NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. foi cuidadosamente adicionado e a mistura foi vigorosamente agitada na temperatura ambiente durante a noite antes que a mesma fosse concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH, concentrado durante a noite e filtrado através de sílica (EtOAc/MeOH 15 10:1). A purificação pela HPLC deu o composto título (12 mg) como sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ 8,89 (s, 2H) 7,79 (d, 1H) 7,39 (d, 1H) 6,96 (dd, 1H) 3,22 (s, 6H); MS m/z (M + H) 273.

#### Exemplo 50

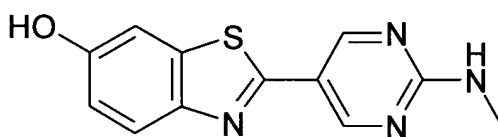
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina



6-Metóxi-1,3-benzotiazol (0,100 g, 0,61 mmol) e 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina (0,171 g, 0,91 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol com a exceção de que a reação foi aquecida até 170 °C em um reator de microonda por 1,5 hora. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e água e a mistura foi filtrada. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 ×). A fase orgânica foi lavada com salmoura (2 ×), secada (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob vácuo. A cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente) deu o composto título (54 mg) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d) δ 8,93 (s, 2 H) 7,91 (d, 1 H) 7,35 (d, 1 H) 7,10 (dd, 1 H) 5,53 (br s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,11 (d, 3 H); MS m/z (M + H) 273.

#### Exemplo 51

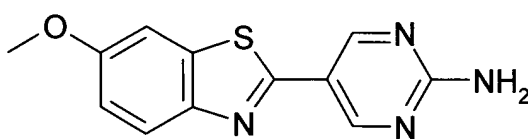
2-[2-(Metilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina (0,146 g, 0,54 mmol) foi reagida de acordo com o procedimento usado para a preparação de 2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. O resíduo obtido depois da evaporação foi purificado pela HPLC para produzir o composto título (11 mg). <sup>1</sup>H RMN δ 8,96 (br s, 1H) 8,86 (s, 1H) 8,82 (s, 1H) 7,81 - 7,76 (m, 2H) 7,39 (d, 1H) 6,95 (dd, 1H) 2,88 (d, 3H); MS m/z (M + H) 259.

#### Exemplo 52

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



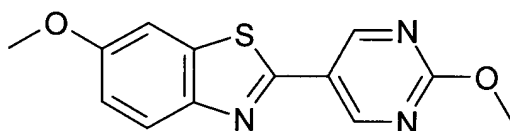
Uma mistura de 2-bromo-6-metóxi-1,3-benzotiazol (0,300 g,

1,23 mmol), 5-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,326 g, 1,47 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*DCM (50 mg, 0,061 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M aq. (3 ml) em DMF (7 ml) foi agitada sob argônio até 80 °C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada atingir temperatura ambiente e foi filtrada através de sílica. A torta de filtro foi lavada com DCM e DMF. O filtrado foi concentrado sob vácuo. A cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente) do resíduo deu o composto título (0,171 g) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 8,83 (s, 2 H) 7,87 (d, 1 H) 7,70 (d, 1 H) 7,35 (br s, 2 H) 7,11 (dd, 1 H) 3,84 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 259.

10

Exemplo 53

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

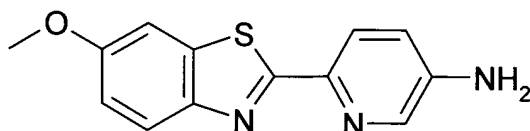


6-Metóxi-1,3-benzotiazol (30 mg, 0,18 mmol) e 5-bromo-2-metoxipirimidina (41 mg, 0,22 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol com a exceção de que a reação foi aquecida até 150 °C em um reator de microonda por 15 minutos. A purificação pela cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc 3:1) deu o composto título (13 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d) δ 9,13 (s, 2 H) 7,97 (d, 1 H) 7,38 (d, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 4,12 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 274.

20

Exemplo 54

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

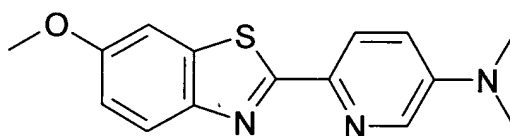


6-Metóxi-1,3-benzotiazol (60 mg, 0,36 mmol) e 6-bromopiridin-3-amina (76 mg, 0,44 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-

benzotiazol com a exceção de que a reação foi aquecida até 170 °C em um reator de microonda por 1,5 hora. Água e EtOAc foram adicionados e a mistura foi filtrada. As fases do filtrado foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 ×). A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc) seguido por HPLC preparativa deu o composto título (22 mg) como um sólido branco amarelado. <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d) δ 8,16 - 8,11 (m, 2H) 7,91 (d, 1H) 7,38 (d, 1H) 7,11 - 7,05 (m, 2H) 4,01 (br s, 2H) 3,91 (s, 3H); MS m/z (M + H) 258.

#### Exemplo 55

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

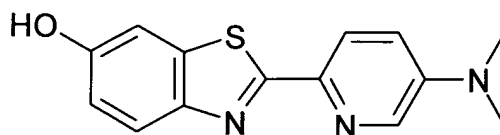


6-Metóxi-1,3-benzotiazol (0,136 g, 0,82 mmol; M. A. Matulenko *et al.* Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3705.) e 6-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (0,199 g, 0,99 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 6-metóxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol, com seguintes exceções: 10 % em mol bis(tri-t-butilfosfino) paládio (0) foi usado, a quantidade de DMF foi reduzida (2 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 150 °C por 4,5 horas antes a mesma foi filtrada através um tampão curto de sílica que foi enxaguado pela DCM e DMF. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente). O composto título (0,100 g) foi isolado como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d) δ 8,19 - 8,15 (m, 2H) 7,90 (d, 1H) 7,38 (d, 1H) 7,09 - 7,04 (m, 2H) 3,90 (s, 3H) 3,10 (s, 6H); MS m/z (M + H) 286.

#### Exemplo 56

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

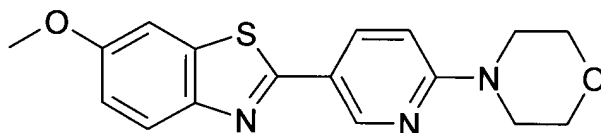




A uma solução agitada de 6-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-3-amina (61 mg, 0,21 mmol) em DCM (1 ml) a 0 °C sob argônio, foi adicionado BBr<sub>3</sub> (1 M em DCM, 1,1 ml) de uma seringa. Depois de 5 minutos de agitação, a mistura de reação foi deixada atingir temperatura ambiente durante a noite enquanto é agitada sob um tubo de secagem (CaCl<sub>2</sub>). Depois NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. foi cuidadosamente adicionado e a mistura foi vigorosamente agitada para mais 4 horas na temperatura ambiente. DCM foi evaporado sob pressão reduzida e a fase aquosa foi continuamente extraída com EtOAc durante a noite. A camada orgânica foi concentrada para dar o composto título (15 mg) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,74 (s, 1 H) 8,16 (d, 1 H) 8,01 (d, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 7,21 (dd, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 3,04 (s, 6 H); MS m/z (M + H) 272.

#### Exemplo 57

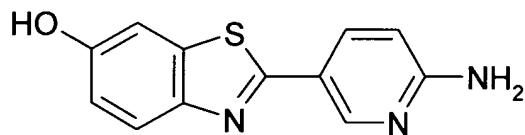
##### 6-Metóxi-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



2-Bromo-6-metóxi-1,3-benzotiazol (49 mg, 0,20 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (70 mg, 0,24 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina, com seguintes exceções: A reação foi aquecida por 4 horas antes o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH/DCM 1:1 e filtrado através de sílica. O filtrado foi concentrado e o produto bruto foi purificado pela HPLC preparativa para dar o composto título (0,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d) δ 8,79 (d, 1 H) 8,18 (dd, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 7,35 (d, 1 H) 7,08 (dd, 1 H) 6,71 (d, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,87 - 3,83 (m, 4H) 3,67 - 3,63 (m, 4H); MS m/z (M + H) 328.

Exemplo 58

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

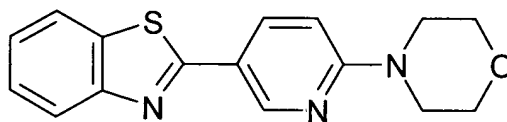


5 5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina (190 mg, 0,74 mmol) foi exposto ao procedimento usado para a preparação de 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol. Depois da neutralização, o precipitado foi separado por filtração e lavado com água. O sólido bruto foi empastado em EtOAc/MeOH 95:5 quente e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a cromatografia cintilante (EtOAc/MeOH 95:5) para dar um produto que foi submetido a

10 cromatografia uma vez mais (DCM/MeOH 95:5) para produzir o composto título (65 mg).  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  9,74 (s, 1 H) 8,53 (d, 1 H) 7,93 (dd, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,35 (d, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 6,61 (br s, 2 H) 6,55 (d, 1 H); MS m/z (M + H) 244.

Exemplo 59

## 15 2-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol

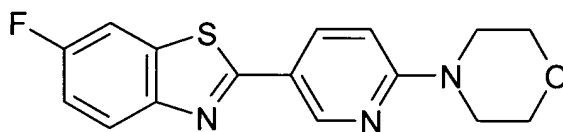


2-Bromo-1,3-benzotiazol (100 mg, 0,47 mmol) e 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (163 mg, 0,56 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina. A cromatografia cintilante

20 (Heptano/EtOAc 1:1) forneceu o composto título (73 mg) como um sólido branco amarelado.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,81 (d, 1 H) 8,18 (dd, 1 H) 8,10 (d, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 7,54 - 7,48 (m, 1 H) 7,44 - 7,38 (m, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 3,74 - 3,70 (m, 4 H) 3,65 - 3,60 (m, 4 H); MS m/z (M + H) 298.

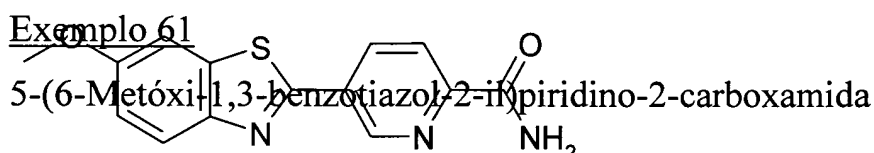
Exemplo 60

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



2-Bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol (100 mg, 0,43 mmol) e 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (150 mg, 0,52 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a  
 5 preparação de 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina. A cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc 1:1) forneceu o composto título (126 mg) como um sólido branco amarelado.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,79 (d, 1 H) 8,15 (dd, 1 H) 8,05 - 7,97 (m, 2 H) 7,40 - 7,34 (m, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 3,73 - 3,69 (m, 4 H) 3,64 - 3,60 (m, 4 H); MS m/z (M + H) 316.

10

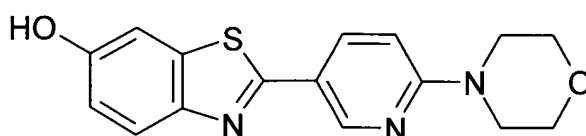
Exemplo 61

15

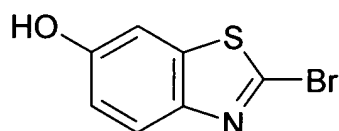
6-Metóxi-1,3-benzotiazol (0,100 g, 0,61 mmol) e 5-bromopiridino-2-carboxamida (0,146 g, 0,73 mmol) foram reagidos de acordo  
 com o procedimento usado para a preparação de 6-metóxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol, com seguintes exceções: 10 % em mol bis(tri-t-butilfosfino) paládio (0) foi usado e a quantidade de DMF foi reduzida (3 ml). A mistura de reação foi concentrada e cromatografia  
 cintilante do resíduo deu o composto título (10 mg) como um sólido branco  
 20 amarelado.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  9,25 (dd, 1 H) 8,56 (dd, 1 H) 8,23 (br s, 1 H) 8,19 (dd, 1 H) 8,04 (d, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 7,78 (br s, 1 H) 7,20 (dd, 1 H) 3,88 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 286.

Exemplo 62

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



## (a) 2-Bromo-1,3-benzotiazol-6-ol



2-Bromo-6-metóxi-1,3-benzotiazol (0,832 g, 3,41 mmol) foi submetido ao procedimento usado para a preparação de 2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol, com seguintes exceções:

5 4,4 equiv de solução de  $\text{BBr}_3$  foi usado e depois agitada durante a noite, a mistura foi vertida em MeOH e depois concentrada sob pressão reduzida. Uma pasta fluída deste resíduo em EtOAc foi filtrada através de sílica e eluída com EtOAc/DCM/MeOH 10:10:1 e DCM/MeOH 9:1. O produto bruto foi

10 g).  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  10,00 (br s, 1H) 7,77 (d, 1H) 7,39 (d, 1H) 6,97 (dd, 1H).

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

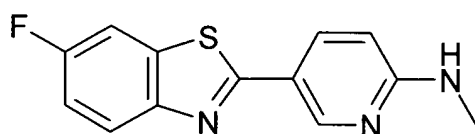
2-Bromo-1,3-benzotiazol-6-ol (40 mg, 0,17 mmol) e 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (61 mg, 0,21

15 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. A cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc 1:1) deu o composto título (21 mg) como um sólido branco amarelado.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  9,80 (br s, 1 H) 8,71 (d, 1 H)

20 8,09 (dd, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,37 (d, 1 H) 6,98–6,93 (m, 2 H) 3,73 - 3,69 (m, 4 H) 3,61–3,56 (m, 4 H); MS  $m/z$  (M + H) 314.

Exemplo 63

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

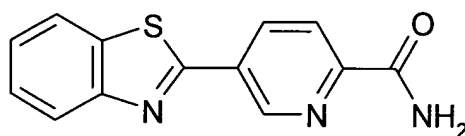


Uma mistura de 5-bromo-N-metilpiridin-2-amina (50 mg, 0,27

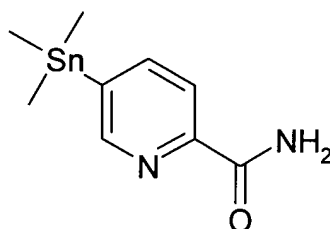
mmol), bis(pinacolato)diboro (75 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*DCM (6,5 mg, 0,008 mmol) e KOAc (79 mg, 0,80 mmol) em DMF (2 ml) foi aquecida até 150 °C por 10 minutos em um reator de microonda. Depois 2-bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol (93 mg, 0,40 mmol), um outro lote de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*DCM (6,5 mg, 0,008 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M aq. (0,5 ml) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida até 100 °C por 5 minutos em um reator de microonda. A mistura foi deixada esfriar e foi particionada entre EtOAc e H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A concentração sob vácuo e a purificação pela HPLC deu o composto título (8 mg). <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d: CD<sub>3</sub>OD) δ 8,61 (d, 1 H) 8,02 (dd, 1 H) 7,87 (dd, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,22 - 7,15 (m, 1 H) 6,55 (d, 1 H) 2,94 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 260, (M - H) 258.

#### Exemplo 64

##### 5-(1,3-Benzotiazol-2-il)piridino-2-carboxamida



##### 15 (a) 5-(Trimetilestanil)piridino-2-carboxamida



Uma mistura de 5-bromo-2-piridinacarboxamida (0,100 g, 0,50 mmol), hexametildiestanho (0,21 ml, 1,0 mmol) e tetrakis(trifenil-fosfino)paládio (0) (57 mg, 0,05 mmol) em dioxano (2 ml) foi aquecida em um reator de microonda em uma energia de 300 W por 10 minutos. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente) deu 5-(Trimetilestanil)piridino-2-carboxamida (98 mg) como um sólido branco. MS m/z (M + H) 287.

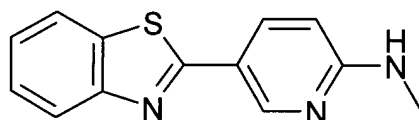
##### (b) 5-(1,3-Benzotiazol-2-il)piridino-2-carboxamida (composto

título)

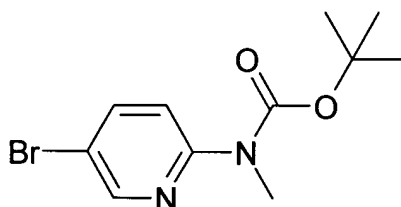
Uma mistura de 2-cloro-1,3-benzotiazol (38  $\mu$ l, 0,31 mmol), 5-(Trimetilestanil)piridino-2-carboxamida (97 mg, 0,34 mmol) e  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (35 mg, 0,03 mmol) em dioxano seco (2 ml) foi aquecida sob argônio até 160 °C por 30 minutos em um reator de microonda. O precipitado foi separado por filtração. A cromatografia cintilante (DCM/MeOH 99:1  $\rightarrow$  DCM/Acetona 1:1) deu o composto título (23 mg) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  9,31 (dd, 1 H) 8,63 (dd, 1 H) 8,27 (br s, 1 H) 8,26 - 8,19 (m, 2 H) 8,16 (d, 1 H) 7,83 (br s, 1 H) 7,64 - 7,59 (m, 1 H) 7,57 - 7,52 (m, 1 H); MS m/z (M + H) 256.

#### Exemplo 65

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



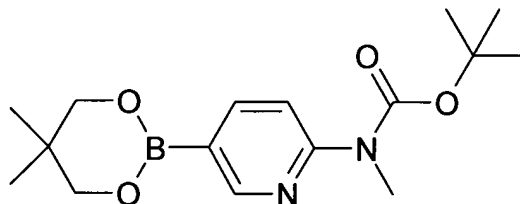
(a) (5-bromopiridin-2-il)metilcarbamato de terc-butila



NaHMDS (88 ml, 1 M em THF) foi adicionado às gotas à 5-bromo-N-metilpiridin-2-amina (15,0 g, 80,2 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (21,0 g, 96,2 mmol) em THF (50 ml) a °C. A mistura de reação foi deixada atingir temperatura ambiente e foi agitada por 3 horas antes a mesma foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre EtOAc e  $\text{NaHCO}_3$  sat. aq.. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas. A filtração através de sílica, eluindo com Heptano/EtOAc 9:1, deu (5-bromopiridin-2-il)metilcarbamato de terc-butila (22,7 g) como um óleo amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,48 (d, 1 H) 7,96 (dd, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 3,27 (s, 3

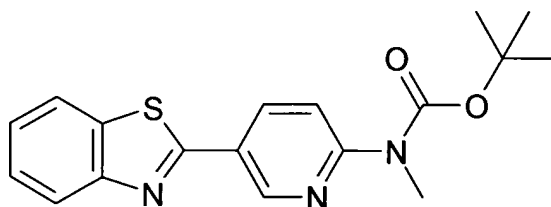
H) 1,46 (s, 9 H).

(b) [5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila



n-BuLi (27 ml, 2,5 M) foi lentamente adicionado a uma  
 5 solução agitada de (5-bromopiridin-2-il)metilcarbamato de terc-butila (17,7 g, 61,6 mmol) em THF (280 ml) até -78 °C sob uma atmosfera de argônio. Depois de 5 minutos a -78 °C, borato de triisopropila (28,5 ml, 123 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a -78 °C por 1 hora. Neopentil glicol (6,4 g, 61,4 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada atingir  
 10 temperatura ambiente e foi agitada por 2,5 d. A reação foi extinta com água (300 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por duas cromatografias cintilantes sucessivas (Heptano /EtOAc 9:1 → 1:4 e DCM/MeOH 24:1 respectivamente) para dar o produto (2,23 g) como um  
 15 sólido branco. <sup>1</sup>H RMN δ 8,57 (dd, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 7,65 (dd, 1 H) 3,76 (s, 4 H) 3,30 (s, 3 H) 1,47 (s, 9 H) 0,96 (s, 6 H).

(c) [5-(1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila



20 2-Clorobenzotiazol (31 µl, 0,25 mmol) e [5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila (80 mg, 0,25 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina. Depois de

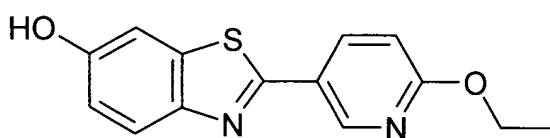
1 hora até 80 °C, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre DCM e H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi concentrada. A cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente) deu o produto (53 mg) como um sólido branco. MS m/z (M + H) 342.

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

[5-(1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila (40 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em DCM (5 ml). TFA (0,5 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 4  
10 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO<sub>3</sub> sat. aq.. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação pela HPLC deu o composto título (18 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN δ 8,70 (d, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,02 (dd, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,40 - 7,35 (m, 1 H) 7,29  
15 (br q, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 2,86 (d, 3 H); MS m/z (M + H) 242, (M - H) 240.

#### Exemplo 66

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



2-(6-Etoxipiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol (23 mg, 80 μmol) foi reagido de acordo com o procedimento usado para a preparação de  
20 2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol, com seguintes exceções: A mistura de reação foi deixada atingir temperatura ambiente durante a noite. NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada e concentrada sob pressão reduzida. HPLC preparativa do resíduo deu o composto título (4 mg). <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d:  
25 CD<sub>3</sub>OD) δ 8,69 (d, 1 H) 8,20 (dd, 1 H) 7,79 (d, 1 H) 7,29 (d, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 4,39 (q, 2 H) 1,41 (t, 3 H); MS m/z (M + H) 273.

#### Exemplo 67



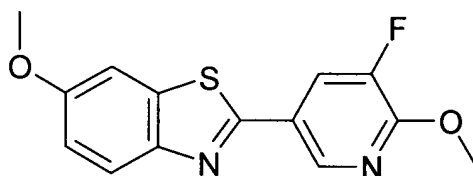
## 2-(6-Bromopiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



2-Bromo-6-metóxi-1,3-benzotiazol (49 mg, 0,20 mmol) e 2-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (68 mg, 0,24 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a  
 5 preparação de 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina, com seguintes exceções: A reação foi agitada por 2 horas e foi depois deixada atingir temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada através de um tampão de sílica e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, eluindo com DCM. O volume do filtrado foi reduzido em uma centrífuga e o remanescente foi purificado pela HPLC para  
 10 dar o composto título (4,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d: CD<sub>3</sub>OD) δ 8,93 (d, 1 H) 8,21 (dd, 1 H) 7,92 (d, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 3,89 (s, 3 H).

Exemplo 68

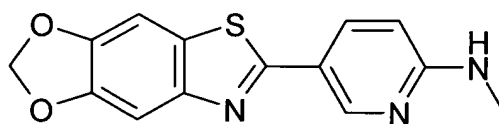
## 2-(5-Fluoro-6-metóxi-piridin-3-il)-6-metóxi-benzotiazol



15 2-Bromo-6-metóxi-1,3-benzotiazol (49 mg, 0,20 mmol) e ácido (5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)borônico a (45 mg, 0,24 mmol) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 2-(6-bromopiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol para dar o composto título (0,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d: CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51 (d, 1 H) 8,03 (dd, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 7,10 (dd, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H); MS m/z (M + H)  
 20 291.

Exemplo 69

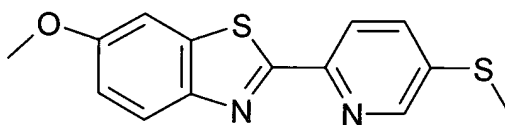
5-[1,3]Dioxolo[4,5-f][1,3]benzotiazol-6-il-N-metilpiridin-2-amina



À [1,3]Dioxolo[4,5-f][1,3]benzotiazol (98 mg, 0,55 mmol) e 5-bromo-N-metilpiridin-2-amina (112 mg, 0,60 mmol) foram submetidas ao procedimento usado para a preparação de 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol, com seguintes exceções: 5 % em mol bis(tri-t-butil-fosfino) paládio (0) foi usados e a reação foi aquecida sob argônio até 170 °C em um forno de microonda por 30 minutos. O material bruto foi purificado pela cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc 1:1) para dar o composto título (56 mg) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ 8,62 (d, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,19 (q, 1 H) 6,57 (d, 1 H) 6,13 (s, 2 H) 2,85 (d, 3 H); MS m/z (M + H) 286.

#### Exemplo 70

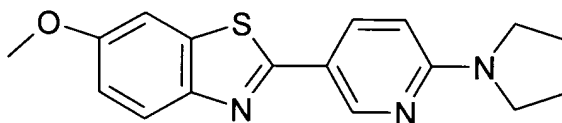
##### 6-Metóxi-2-[5-(metiltio)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



6-Metóxi-1,3-benzotiazol (35 mg, 0,21 mmol) e 2-bromo-5-(metiltio)piridina (1,1 equiv) foram reagidos de acordo com o procedimento usado para a preparação de 6-metóxi-2-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-1,3-benzotiazol. Este deu o composto título (1 mg) como um sólido amarelo claro. <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d) δ 8,52 (d, 1 H) 8,22 (d, 1 H) 7,95 (d, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,11 (dd, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H); MS m/z (M + H) 289.

#### Exemplo 71

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

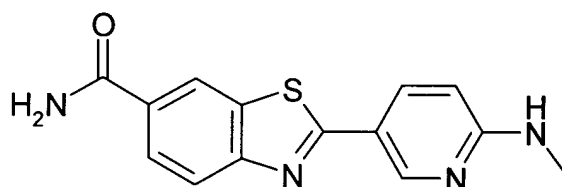


Em um frasco de microonda foram adicionados 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol (75 mg, 0,29 mmol), água (2,5

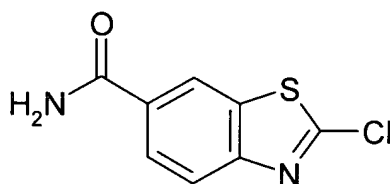
ml) e pirrolidina (0,50 ml) e a reação foi aquecida em um forno de microonda até 100 °C por 5 minutos. O produto precipitado foi separado por filtração, lavado com água e metanol e secado em um dessecador em P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para dar o composto título (76 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (clorofórmio-d) δ 8,77 (d, 1 H) 8,13 (dd, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 6,44 (d, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,63 - 3,46 (m, 4 H) 2,11-1,98 (m, 4 H); MS m/z (M + H) 312.

### Exemplo 72

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

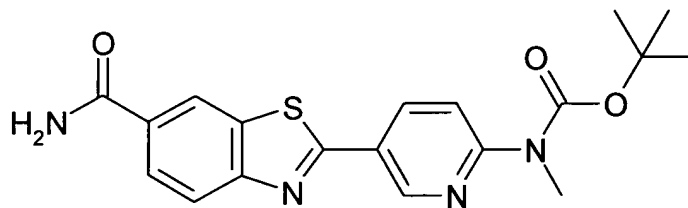


a) 2-Cloro-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



Ácido 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol) e cloreto de tionila (2 ml) foram misturados e agitados na temperatura ambiente por 1 hora depois a 60 °C por 30 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CHCl<sub>3</sub> (3 ml). Esta solução foi adicionada às gotas ao NH<sub>3</sub> (cerca de 7 N em MeOH, 5 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora antes a mesma foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi particionado entre EtOAc e H<sub>2</sub>O. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e a fase orgânica foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada para dar o produto (77 mg) como um sólido branco. MS m/z (M + H) 213, (M - H) 211.

b) [5-(6-carbamoil-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila



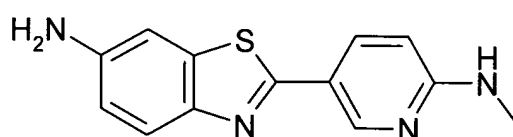
Uma mistura de 2-cloro-1,3-benzotiazol-6-carboxamida (77 mg, 0,36 mmol), [5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila (0,174 g, 0,54 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (30 mg, 0,036 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M aq. (0,8 ml) em DMF (2 ml) foi agitada sob argônio até 80 °C por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi particionado entre EtOAc e H<sub>2</sub>O. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas. A cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente) deu o produto (66 mg) como um sólido branco. MS m/z (M - H) 383.

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

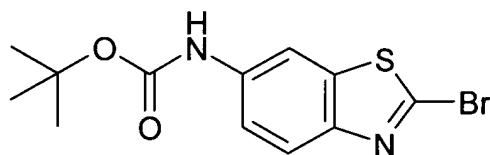
A uma pasta fluída agitada de [5-(6-carbamoil-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila (10 mg, 0,026 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado TFA (1 ml) às gotas a 0 °C e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. HPLC preparativa do resíduo deu o composto título (6 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN δ 8,74 (d, 1H) 8,56 (s, 1H) 8,11 - 7,94 (m, 4H) 7,50 - 7,36 (m, 2H) 6,60 (d, 1H) 2,87 (d, 3H); MS m/z (M + H) 285.

### Exemplo 73

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

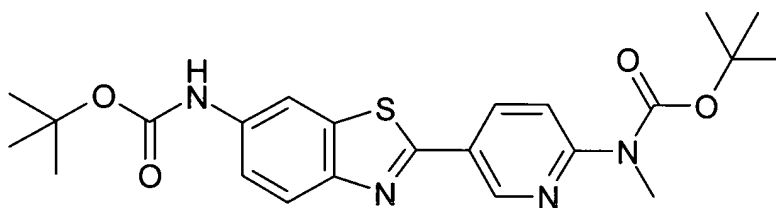


a) (2-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)carbamato de terc-butila



Trietilamina (1,94 ml, 13,9 mmol) e difenilfosforil azida (2,76 ml, 12,8 mmol) foram adicionados a uma solução de ácido 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (3,0 g, 11,6 mmol) em terc-butanol (100 ml) e a mistura de reação foi agitada até 80 °C por 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente) para dar (2-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)carbamato de terc-butila (1,1 g) como um sólido branco. MS m/z (M + H) 329, 331.

b) (5-{6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato de terc-butila



(2-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)carbamato de terc-butila (100 mg, 0,30 mmol) e [5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila (0,146 g, 0,46 mmol) foram submetida ao procedimento usado para a preparação de [5-(6-carbamoi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-il]metilcarbamato de terc-butila. Este deu o produto (110 mg) como um sólido branco. MS m/z (M - H) 455.

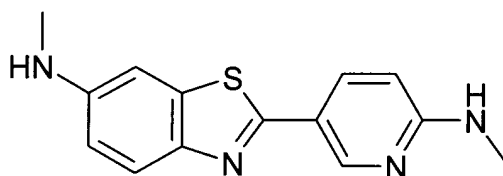
c) 2-(6-Metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-amina (composto título)

TFA (1,5 ml) foi adicionado a uma solução de (5-{6-[(terc-butoxicarbonila)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato de terc-butila (40 mg, 0,088 mmol) em DCM (1,5 ml) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A HPLC preparativa do resíduo deu o composto título (12 mg) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN δ 8,55 (d, 1H) 7,90

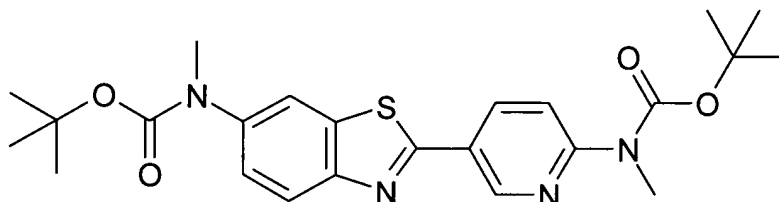
(dd, 1H) 7,59 (d, 1H) 7,12 (br q, 1H) 7,05 (s, 1H) 6,74 (dd, 1H) 6,55 (d, 1H) 5,37 (br s, 2H) 2,83 (d, 3H); MS m/z (M + H) 257, (M - H) 255.

#### Exemplo 74

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



5 (a) (5-{6-[(terc-butoxicarbonila)(metil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato de terc-butila



NaH (95 %, 4,5 mg, 0,18 mmol) foi adicionado a uma solução de (5-{6-[(terc-butoxicarbonila)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato de terc-butila (66 mg, 0,14 mmol) em DMF (2 ml). A mistura foi esfriada até 0 °C e MeI (10 µl, 0,16 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 ×) As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas. A cromatografia cintilante (Heptano/EtOAc gradiente) deu o produto (60 mg) como um sólido branco. MS m/z (M + H) 471.

(b) N-Metil-2-(6-metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-amina (composto título)

(5-{6-[(terc-butoxicarbonila)(metil)amino]-1,3-benzotiazol-2-il}piridin-2-il)metilcarbamato de terc-butila (53 mg, 0,11 mmol) foi reagido de acordo com o procedimento usado para a preparação de 2-(6-metilaminopiridin-3-il)benzotiazol-6-amina. Esta deu o composto título (20 mg) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN δ 8,56 (d, 1H) 7,91 (dd, 1H) 7,63 (d,

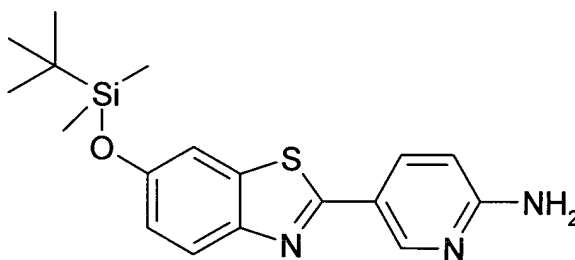
1H) 7,12 (br q, 1H) 7,00 (d, 1H) 6,75 (dd, 1H) 6,55 (d, 1H) 5,99 (br q, 1H) 2,84 (d, 3H) 2,73 (d, 3H); MS m/z (M + H) 271.

### Exemplo precursor

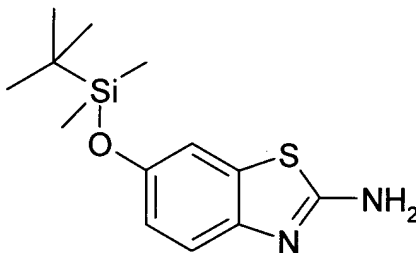
5 Seguem abaixo vários exemplos não limitantes dos compostos da invenção. Os compostos abaixo exemplificados são úteis como precursores para a preparação de [ $^{11}\text{C}$ ]metila compostos rotulados da invenção. Os métodos gerais usados para a preparação destes precursores foram os mesmos como aqueles usados para a preparação dos exemplos de composto destes.

### Exemplo precursor 1

10 5-(6-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina



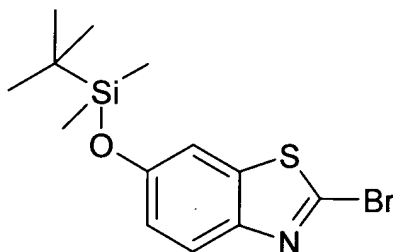
a) 6-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-1,3-benzotiazol-2-amina



Uma solução de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (5,00 g, 30,1 mmol), TBDMSCl (5,40 g, 1,2 equiv) e imidazol (2,46 g, 1,2 equiv) em DMF  
15 (160 ml) foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi depois particionada entre água e acetato de etila. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e os orgânicos combinados secados (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados a vácuo. O produto bruto assim obtido foi purificado pela cromatografia de gel de sílica pela eluição de gradiente (n-  
20 heptano:acetato de etila) para produzir 3,0 g do composto título como um

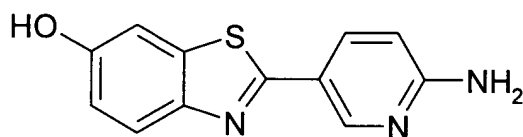
sólido amarelado.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  7,23 (br s, 2H) 7,18 (d, 1H) 7,16 (d, 1H) 6,70 (dd, 1H) 0,95 (s, 9H) 0,16 (s, 6H); MS  $m/z$  (M + H) 281.

(b) 2-Bromo-6-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-1,3-benzotiazol



A uma suspensão esfriada (0 °C) de 6-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-1,3-benzotiazol-2-amina (2,00 g, 7,13 mmol) e brometo de cobre (II) (2,40 g, 1,5 equiv) em acetonitrila (70 ml), foi adicionado nitrito de terc-butila (1,27 ml, 1,5 equiv) em uma porção. A mistura de reação foi depois deixada chegar até a temperatura ambiente e agitada por mais 5 horas antes do particionamento entre água e acetato de etila. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e os orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com água e salmoura antes da secagem ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentração a vácuo. O produto bruto obtido assim obtido foi purificado pela cromatografia de gel de sílica pela eluição de gradiente (n-heptano:acetato de etila) para produzir 1,95 g do composto título como um óleo vermelho.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  7,85 (d, 1H) 7,62 (d, 1H) 7,03 (dd, 1H) 0,96 (s, 9H) 0,22 (s, 6H); MS  $m/z$  (M + H) 344, 346.

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



Uma mistura de 2-bromo-6-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-1,3-benzotiazol (500 mg, 1,45 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (383 mg, 1,2 equiv), carbonato de potássio aquoso (2,0 M, 2,9 ml, 4,0 equiv) e  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (119 mg, 0,10 equiv) em DMF (6,0 ml) foi agitada até 80 °C sob argônio por 2 horas. A mistura foi depois adicionada ao



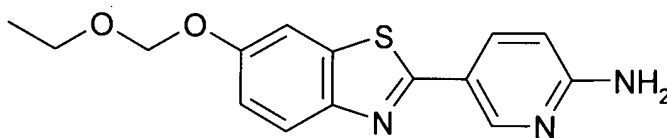
DCM (100 ml), secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada a vácuo. O bruto assim obtido foi purificado pela cromatografia de gel de sílica pela eluição de gradiente (n-heptano :acetato de etila) para produzir 237 mg do composto título.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  9,74 (s, 1H) 8,53 (d, 1H) 7,94 (dd, 1H) 7,73 (d, 1H) 7,35 (d, 1H) 6,93 (dd, 1H) 6,61 (s, 2H) 6,55 (d, 1H); MS m/z (M + H) 244.

(d) 5-(6-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina (composto título)

Uma solução de 2-(6-aminopiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol (177 mg, 0,73 mmol), TBDMSCl (121 mg, 1,1 equiv) e imidazol (124 mg, 2,5 equiv) em DMF (2,0 ml) foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi depois particionada entre água e acetato de etila. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e os orgânicos combinados secados ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada a vácuo. O produto bruto assim obtido foi purificado pela cromatografia de gel de sílica, usando uma mistura de DCM e metanol (95:5) como eluente, para produzir 200 mg do composto título como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,56 (d, 1H) 7,96 (dd, 1H) 7,80 (d, 1H) 7,54 (d, 1H) 6,98 (dd, 1H) 6,67 (s, 2H) 6,56 (d, 1H) 0,97 (s, 9H) 0,22 (s, 6H); MS m/z (M + H) 358.

#### Exemplo precursor 2

20 5-[6-(Etoximetóxi)-1,3-benzotiazol-2-il]piridin-2-amina



Éter clorometil etílico (0,24 ml) foi adicionado em uma porção a uma solução rapidamente agitada de 2-(6-aminopiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol (0,319 g, 1,31 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,543 g) em DMF (10 ml) a 0 °C. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a cromatografia cintilante (DCM/MeOH 99:1  $\rightarrow$  95:5) para produzir o composto título (31 mg).  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  8,57 (d, 1H) 7,97 (dd, 1H) 7,84 (d, 1H)

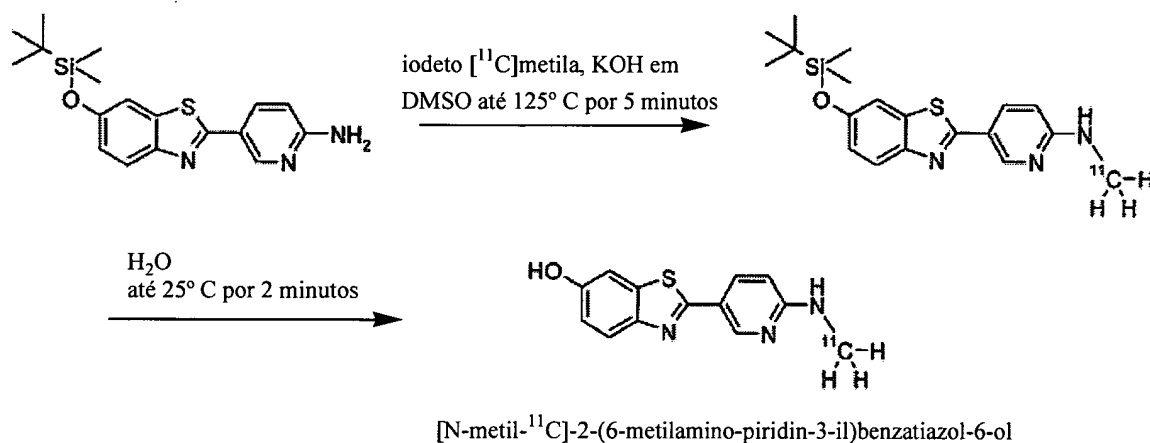
7,71 (d, 1H) 7,16 (dd, 1H) 6,66 (br s, 2H) 6,56 (d, 1H) 5,30 (s, 2H) 3,69 (q, 2H) 1,15 (t, 3H); MS m/z (M + H) 302, (M - H) 300.

### Exemplos de composto rotulado com $^{11}\text{C}$

5 Seguem abaixo o(s) exemplo(s) não limitante(s) dos compostos da invenção. Os análogos não rotulados correspondentes demonstram um  $\text{IC}_{50}$  menos do que  $20\mu\text{M}$  no ensaio de ligação de competição aqui descrito.

#### $^{11}\text{C}$ -Exemplo 1

[N-Metil- $^{11}\text{C}$ ]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol



10 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol não rotulado, preparado como aqui descrito, foi usado como referência analítica e padrão. Outros produtos químicos e reagentes usados foram obtidos de fontes comerciais e foram grau analítico. [ $^{11}\text{C}$ ]metano foi obtido por intermédio da reação  $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$  em nitrogênio com hidrogênio a 10 %, com 18 prótons

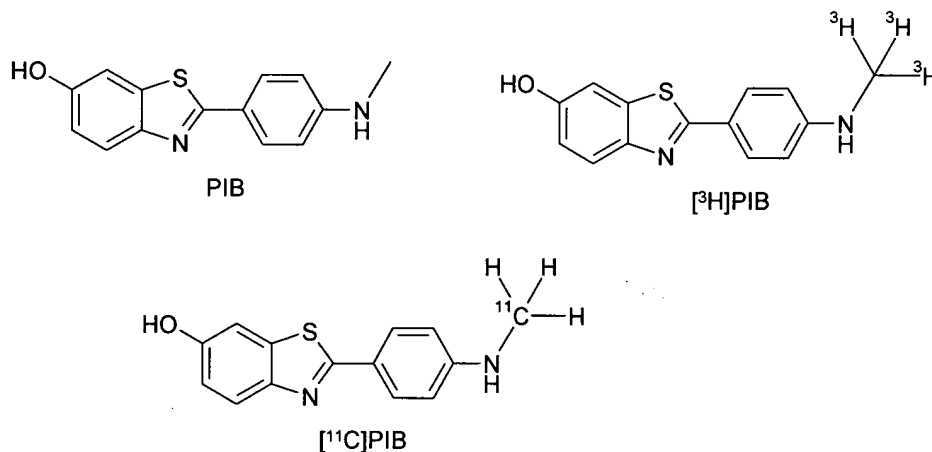
15 MeV usando um ciclotron de traço de GEMS PET. O [ $^{11}\text{C}$ ]metano foi passado através uma coluna de aquecida contendo  $\text{I}_2$  para produzir [ $^{11}\text{C}$ ]iodeto de metila (Larsen *et al.* Appl. Radiat. Isot. 1997, 48, 153 e Sandell *et al.* J. Labelled Compd Radiopharm. 2000, 43, 331). O [ $^{11}\text{C}$ ]MeI gerado foi aprisionado na temperatura ambiente em um vaso contendo 5-(6-{[terc-

20 butil(dimetil)-silil]óxi}-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina (2,5 mg), DMSO (300  $\mu\text{l}$ ) e KOH (10mg). A mistura de reação foi depois aquecida até  $125^\circ\text{C}$  por 5 minutos, seguida pela remoção do grupo TBDMS pelo tratamento com

água (200 µl) na temperatura ambiente por 2 minutos. O material bruto assim obtido foi purificado pela HPLC de fase reversa, usando uma coluna Waters µ-Bondapak C-18 (300 x 7,8 mm, 10 mm) equipada com um detector de UV ( $\lambda = 254$  nm) e tubo GM para detecção da radiação, utilizando CH<sub>3</sub>CN - HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> aq. (0,1 M) 30:70 v/v como a fase móvel em taxa de fluxo de 6 ml/minuto. A análise do composto título obtido revelou um rendimento de incorporação de [<sup>11</sup>C]MeI de cerca de 50 %, uma pureza radioquímica de > 99 % e uma radioatividade específica de 3861 Ci/mmol.

### Exemplos biológicos

- 10 [N-Metil-<sup>3</sup>H<sub>3</sub>]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (Exemplo 32) e [N-metil-<sup>11</sup>C]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (<sup>11</sup>C-Exemplo 1), ambos os compostos da presente invenção, são aludidos abaixo pelos nomes de ou por “[<sup>3</sup>H]AZAD” e “[<sup>11</sup>C]AZAD”, respectivamente. Os seguintes compostos foram usados como compostos comparativos e são
- 15 aludidos no texto abaixo pelos seus nomes correspondentes indicados.



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

### Competição de ensaio de ligação

- 20 A competição de ligação foi realizada em placas filtrantes FB de 384 reservatórios usando Aβ 1-40 sintético em 2,7 nM de [<sup>3</sup>H]PIB (ou um outro radioligando rotulado com <sup>3</sup>H quando assim mencionado) em tampão de fosfato no pH 7,5, adicionando-se várias concentrações de compostos não

radioativos originalmente dissolvidos em DMSO. A mistura de ligação foi incubada por 30 min na temperatura ambiente, seguido por filtração a vácuo e subsequentemente lavando-se duas vezes com 1 % de Triton-X100. Fluido de cintilação foi depois disso adicionado ao A $\beta$  1-40 coletado na placa filtrante e a atividade do radioligando remanescente ligado ([ $^3\text{H}$ ]PIB ou um outro radioligando rotulado com  $^3\text{H}$ ) foi medida usando 1450 Microbeta da PerkinElmer.

### Experimentos de Dissociação

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

### Estudos de entrada em cérebro de rato *in vivo*

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

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

Seções cerebrais montadas em lâmina (10  $\mu$ m) de camundongos transgênicos APP/PS1 foram coletadas ao nível do septo lateral (bregma + 0,98 mm; ver Paxinos e Franklin, 2001). Seções corticais humanas (7  $\mu$ m) de dois pacientes AD e 1 paciente de controle foram obtidos de um banco de tecido holandês.

As seções foram pré incubadas por 30 minutos na temperatura ambiente em 50 mM de Tris HCl (pH 7,4) na presença ou ausência de 1  $\mu$ M de PIB. As seções foram transferidas para tampão contendo composto rotulado trítio (1 nM) com ou sem PIB (1  $\mu$ M) e incubado por 30 minutos na temperatura ambiente. A incubação foi terminada por 3 enxágües de 10 minutos em tampão (1 °C) seguido por um enxágüe rápido em água destilada (1 °C). As seções foram secadas ao ar em frente a um ventilador. As seções secadas e os padrões de trítio plástico (Amersham microescalas-<sup>3</sup>H) foram apostos às placas de fosfoimagem (Fuji) em um cassete e exposto durante a noite. Na manhã seguinte, as placas de imagem foram processadas com um Fuji phospoimager (BAS 2500) usando o software BAS Reader. A imagem resultante foi convertida ao formato TIF usando o software Aida, otimizado com Adobe Photoshop (v 8.0) e quantificado usando Image-J (NIH). Os dados foram estatisticamente analisados usando Excel.

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

Camundongos ingênuos, despertos foram contidos e intravenosamente infundidos por intermédio da veia da cauda com um composto rotulado com trítio da presente invenção ou um composto de referência rotulado com trítio por intermédio da veia da cauda. Em um tipo de experimento, os animais foram rapidamente anestesiados com isoflurano e decapitados vinte minutos depois da administração do composto (1 mCi). Em

um outro tipo de experimento, os camundongos foram administrados com 1 mCi de um composto e foram anestesiados e decapitados em um ponto de tempo de 20, 40 ou 80 minutos depois da administração. Os cérebros foram removidos e congelados com gelo seco em pó. Os cérebros foram seccionados (10  $\mu$ m) no plano coronal ao nível do estriado com um criostato, montado congelado sobre lâminas de microscópio supercongelada e secadas ao ar.

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

#### Estudos PET em primatas não humanos

O estudo de PET em macacos intenciona avaliar e comparar um composto rotulado por [ $^{11}\text{C}$ ] desta invenção com [ $^{11}\text{C}$ ]PIB com respeito às medidas de disponibilidade cerebral, ligação não específica no cérebro, biodistribuição em corpo inteiro, eliminação e exploração de diferenças regionais na captação. Cinco medições de PET cerebral foram realizadas em três macacos sob anestesia. Em cada medição de PET uma solução de tampão de fosfato fisiológico estéril (pH = 7,4) contendo 52 a 55 MBq de um composto rotulado com [ $^{11}\text{C}$ ] desta invenção ou [ $^{11}\text{C}$ ]PIB, foi injetado como um bolo em uma veia sural em um período de 5 segundos com início simultâneo de aquisição de dados PET. A radioatividade no cérebro foi medida continuamente por 93 minutos. Apenas as medições [ $^{11}\text{C}$ ]PIB foi realizada no primeiro macaco. Nos outros dois macacos um composto

rotulado com [ $^{11}\text{C}$ ] da presente invenção foi medido primeiro e [ $^{11}\text{C}$ ]PIB foi administrado em uma medição subsequente. O tempo entre as injeções de radioligando foi de aprox. 2 h. As medições de PET foram avaliadas com respeito à curva de tempo-atividade para o cérebro inteiro expressada como porcentagem da dose de radioatividade injetada.

As medições de PET de corpo inteiro foi realizada em um macaco. Uma solução de tampão de fosfato fisiológico estéril (pH = 7,4) contendo 51 MBq de [ $^{11}\text{C}$ ]PIB na primeira medição e 57 MBq de um composto rotulado com [ $^{11}\text{C}$ ] da presente invenção na segunda medição, foi injetada como um bolo em uma veia sural em um período de 5 segundos com início simultâneo de aquisição de dados PET que durou 87 min. O tempo entre as injeções de radioligando foi 2 h. as medições PET foram avaliadas, visualmente criando-se imagens de projeção de intensidade máxima planar de dados não corrigidos de decaimento e também convertendo as imagens corrigidas de decaimento para aquelas contendo valores em partes-por-milhão (ppm) da radioatividade injetada total.

#### Exemplo Biológico 1

Caracterização da ligação específica de novos derivados de benzotiazol substituídos por heteroarila às fibrilas de amiloide A $\beta$  *in vitro*

A ligação específica foi determinada de acordo com o ensaio de competição de ligação aqui descrito. As IC $_{50}$ 's determinadas nos ensaios de competição de ligação (usando [ $^3\text{H}$ ]PIB como radioligando) de 5 dos compostos da presente invenção são mostradas na Tabela 1. Os resultados (atividade de [ $^3\text{H}$ ]PIB remanescente versus concentração crescente de compostos não rotulados) de experimentos de ensaio de competição típicos são exemplificados na Figura 1. Em um modo similar, estudos de competição com os derivados de derivados de benzotiazol substituídos por heteroarila rotulados com  $^3\text{H}$  da presente invenção também foram conduzidos. Tais resultados, de um estudo de competição típico, são exemplificados na Figura

2. PIB e 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol (um novo composto da presente invenção) ambos deslocaram [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (um composto da presente invenção rotulado com  $^3\text{H}$ ). A ligação de [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (exemplo 32) às fibrilas de A $\beta$ 1-40, foi reversível como evidente a partir do experimento de dissociação exemplificado na Figura 3.

Tabela 1. IC<sub>50</sub>'s obtidas de 5 compostos exemplificados da presente invenção quando conduzidos no ensaio de ligação de competição.

NOME	EXEMPLO	IC50 (nM)
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	25	58
2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol	27	58
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida	9	170
Acetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol	6	176
N-{2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}-acetamida	15	186

### Exemplo Biológico 2

#### 10 Estudo de entrada em cérebro de rato *in vivo*

Com referência à Figura 4, pode ser observado que 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol (exemplo 27), um composto da presente invenção, entra no cérebro de rato rapidamente com um valor de captação de 1 % da dose injetada no ponto de tempo de 2 min e depura rapidamente do tecido de cérebro de rato com uma razão da concentração cerebral de 2 minutos a 30 minutos de >15. Os resultados do experimento correspondente, conduzido sob os mesmos ajustes mas com PIB ao invés do 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol, é incluído para comparação (Figura 4).

#### 20 Exemplo Biológico 3

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



Seções de tecido cerebral *post-mortem* de cérebro AD e camundongos transgênicos APP/PS1 envelhecidos foram tingidos com [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (exemplo 32). O camundongo APP/PS1 é um modelo transgênico duplo combinando duas mutações de gene humano conhecidas por causar a AD. Em seções de cérebro de camundongo APP/PS1 e em seções corticais humanas, [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol e placas de núcleo denso rotuladas com [ $^3\text{H}$ ]PIB. Em ambos os tecidos, a ligação foi atenuada por 1  $\mu\text{M}$  de PIB. Em regiões de matéria cinza superficiais de seções corticais humanas, a rotulação de placa de núcleo denso na matéria cinza foi visível contra um fundo de rotulação difusa. A rotulação difusa foi confinada às regiões de matéria cinza ao passo que a rotulação de placa de núcleo denso pôde ser observada fora das regiões cinzas superficiais.

A rotulação com [N-Metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol e com [ $^3\text{H}$ ]PIB foram quantificadas nas matérias cinza e branca de seções corticais humanas. A ligação específica foi determinada subtraindo-se a ligação em tecidos co-expostos a 1  $\mu\text{M}$  de PIB. A análise destes dados mostraram que os níveis de ligação de [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol específicos em camadas cinzas superficiais de córtex humano foi aproximadamente 40 % maior do que a ligação observada com [ $^3\text{H}$ ]PIB ( $p = 0,0033$ ,  $t = 4,13$ ; teste t de Student). Esta diferença foi atribuída aos níveis substancialmente reduzidos de ligação não específica observados em tecidos rotulados com [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol comparados com aqueles expostos ao [ $^3\text{H}$ ]PIB. Outra análise de rotulação nas camadas corticais superficiais de tecido tratado com ou sem PIB revelou grandes diferenças entre [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol e [ $^3\text{H}$ ]PIB na razão da ligação total comparada com a ligação não específica ([N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol; 10,78:1 vs PIB; 2,48:1). Um

exemplo representativo de [N-metil- $^3\text{H}$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (imagens à direita) e [ $^3\text{H}$ ]PIB (imagens à esquerda) ligação de placas de amilóide em cérebro AD humano (imagens superiores) e de cérebro de camundongos transgênicos APP/PS1 (imagens inferiores), são mostrados na Figura 5.

#### Exemplo Biológico 4

Ligação de [ $^3\text{H}$ ]AZAD em Cérebro de Camundongo APP/PS1 depois da Administração de Composto *In Vivo*

As propriedades de ligação *in vivo* de [ $^3\text{H}$ ]AZAD, um composto da presente invenção (exemplo 32), foram exploradas neste exemplo com relevância especial aos métodos de formação de imagem PET em um modelo de camundongo transgênico (APP/PS1) engendrado para super produzir amilóide- $\beta$  humano.

Em um experimento as propriedades *in vivo* de [ $^3\text{H}$ ]AZAD foram diretamente comparadas com aquelas de [ $^3\text{H}$ ]PIB: Depois da administração, seguido por decapitação 20 minutos depois disso, as estruturas corticais rotuladas tanto com [ $^3\text{H}$ ]AZAD quanto com [ $^3\text{H}$ ]PIB (Figura 6), que fundamentadas no seu tamanho e distribuição se parece com a aparência de placas de amilóide imunoistoquimicamente rotuladas com anticorpos de amilóide- $\beta$  (Klunk *et al.* J. Neurosci. 2005, 25, 10598). Os níveis de ligação de fundo (quantificados na Figura 7), especialmente em tratos de matéria branca tais como o *corpus callosum* e linhas de junção anteriores, mas também em regiões compostas primariamente de matéria cinza tais como o *striatum* foram mais pesadamente rotulados com [ $^3\text{H}$ ]PIB do que com [ $^3\text{H}$ ]AZAD em tecidos enxaguados assim como em tecidos não enxaguados. Em áreas cerebrais ricas em matéria cinza tais como o *striatum*, a ligação não específica foi no geral mais baixa do que nas regiões de matéria branca tanto para compostos quanto em tecidos não enxaguados, não diferem significativamente entre os compostos. Entretanto, embora a ligação não

específica não fosse significativamente reduzida em tecidos enxaguados de camundongos administrados com [ $^3\text{H}$ ]PIB em áreas cerebrais ricas em matéria cinza (*striatum*), o procedimento de enxágüe *in vitro* reduziu a ligação não específica [ $^3\text{H}$ ]AZAD em 78,5 % (interação de Ligando x Enxágüe:  $p < 0,0001$ ;  $df = 1,6$ ;  $F = 72,72$ ). Em regiões de matéria branca, exemplificadas pelo *corpus callosum*, a ligação não específica de [ $^3\text{H}$ ]PIB foi mais alta do que aquela de [ $^3\text{H}$ ]AZAD independente da condição de enxágüe. Além disso, embora o enxágüe *in vitro* fosse apenas marginalmente eficaz em *corpus callosum* de camundongos administrados com [ $^3\text{H}$ ]PIB, o mesmo reduziu dramaticamente os níveis de [ $^3\text{H}$ ]AZAD em *corpus callosum* (interação de ligando x enxágüe:  $p < 0,0001$ ;  $df = 1,6$ ;  $F = 107,8$ ). A razão da rotulação de placa cortical dividida pela área de córtex medida tanto para [ $^3\text{H}$ ]PIB quanto [ $^3\text{H}$ ]AZAD em seções de cérebro enxaguados são mostrados na Figura 8.

Um segundo experimento focalizou no curso de tempo da captação e depuração de [ $^3\text{H}$ ]AZAD em pontos de tempo relevantes para a formação de imagem de [ $^{11}\text{C}$ ]-PET. Autorradiogramas que ilustram a ligação de [ $^3\text{H}$ ]AZAD em seções de cérebro de camundongo transgênico APP/PS1 20, 40 e 80 minutos depois da administração são mostrados na Figura 9. ANOVA de via única de rotulação de placa cortical em tecido enxaguado em diferentes intervalos de exposição (Figura 10) mostrou que a ligação de [ $^3\text{H}$ ]AZAD foi mais alta a 20 minutos e declinou tal que os níveis foram escassamente detectáveis depois de 80 minutos ( $p = 0,0424$ ;  $df = 2,5$ ;  $F = 10,84$ ). Além disso para a rotulação de placa cortical com [ $^3\text{H}$ ]AZAD, os níveis de radioatividade total em regiões isentas de placa foram comparadas para fornecer uma medida da rotulação não específica (Figura 11). ANOVA de via dupla de níveis de radioatividade total em intervalos de exposição diferentes mostrou que os níveis diminuíram significativamente como a duração da exposição aumentada (efeito principal da duração da exposição,  $p = 0,0063$ ;  $df = 2,6$ ;  $F = 13,26$ )

### Exemplo Biológico 5

#### Estudos PET em macacos

O curso de tempo da radioatividade cerebral total reflete a disponibilidade do ligando no órgão alvo. Para os radioligandos de referência, por exemplo, [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride, a fração da radioatividade injetada total presente no cérebro durante os primeiros 5 a 10 min é usualmente acima de 1 a 2 %. [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD rapidamente entrou no cérebro e a exposição foi de cerca de 1 a 3 % da radioatividade injetada total (Figura 12). A captação pelo cérebro de [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD teve pico no primeiro minuto depois da injeção superando aquela de [ $^{11}\text{C}$ ]PIB neste ponto de tempo inicial. A concentração cerebral de [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD depois disso declinou rapidamente com concentrações mais baixas quando comparada com [ $^{11}\text{C}$ ]PIB em todos os pontos de tempo. Por causa da falta de sítios de ligação específicos, isto é placas de amilóide, nos macacos estudados neste exemplo, nenhuma comparação pôde ser feita entre [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD e [ $^{11}\text{C}$ ]PIB com respeito às suas características de ligação *in vivo* a tais placas. A captação cerebral neste experimento é, entretanto, ilustrativa e refletem a ligação não específica (Figura 13). Quando juntos, estas descobertas sustentam que [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD entra no tecido cerebral em primatas e tem ligação não específica significativamente mais baixa quando comparada com [ $^{11}\text{C}$ ]PIB nos pontos de tempo de relevância para a detecção de placas de amilóide PET-a. as medições de PET de corpo inteiro foram realizadas para investigar e comparar as vias de distribuição e eliminação periféricas de [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD e [ $^{11}\text{C}$ ]PIB. Como pode ser observado nas Figuras 14 e 15, os dois ligandos têm vias de eliminação similares consistindo de excreção urinária e secreção hepatobiliar. 1 hora após a administração, a maior parte da radioatividade foi localizada na bexiga e no trato gastroenteral. O acúmulo em outros órgãos, por exemplo, pulmões ou medula óssea, foi muito baixo. [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD teve a eliminação mais rápida e a disposição não eliminatória mais baixa (por exemplo, pulmão) quando comparada com

[ $^{11}\text{C}$ ]PIB. Estes resultados indicam uma segurança de radiação favorável de [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD.

### Descrição Resumida das Figuras

Figura 1. Atividade (“% de Atividade”) de [ $^3\text{H}$ ]PIB remanescente versus concentração crescente de compostos não rotulados (“composto log”) da presente invenção (quadrado: 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol [ex. 27]; triângulo: 5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina [exemplo 25]) no ensaio de ligação de competição.

Figura 2. Atividade (“% de Atividade”) de [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol remanescente (exemplo 32) versus concentração crescente (“composto log”) de um composto não rotulado da presente invenção (triângulo: 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol [exemplo 27]) e PIB (quadrados) no ensaio de ligação de competição.

Figura 3. Exemplo de um experimento de dissociação: A dissociação de [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (exemplo 32) de fibrilas A $\beta$ 1-40 com o tempo.

Figura 4. Concentração cerebral e plasmática a 2 e 30 minutos depois da administração i.v. em rato de PIB (gráfico superior “A”) e 2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol (gráfico inferior “B”), um composto da presente intervenção (exemplo 27).

Figura 5. Exemplo de ligação de amiloide *post mortem* em tecido cerebral humano (superior) e fatias de cérebro de camundongos APP/PS1 (inferior), usando [ $^3\text{H}$ ]PIB (esquerda) e [N-metil- $^3\text{H}_3$ ]-2-(6-metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol (direita), um novo composto da presente intervenção, para tingimento. Os painéis inseridos mostram a ligação na presença de 1  $\mu\text{M}$  de PIB.

Figura 6. Autorradiogramas que ilustram a rotulação depois da administração *in vivo* de [ $^3\text{H}$ ]PIB (imagens esquerdas) e [ $^3\text{H}$ ]AZAD (imagens direitas) em seções cerebrais de camundongos APP/PS1. As seções cerebrais

foram não enxaguadas (imagens superiores) ou enxaguadas (imagens inferiores).

Figura 7. Comparação quantitativa de ligação não específica entre [ $^3\text{H}$ ]PIB e [ $^3\text{H}$ ]AZAD, A; regiões de matéria branca (*Corpus Callosum*) e B; em regiões de matéria cinza (*Striatum*).

Figura 8. Análise de carga de placa cortical. Os dados são expressados como uma razão da rotulação de placa cortical com [ $^3\text{H}$ ]AZAD dividido pela área de córtex medida.

Figura 9. Autorradiogramas que ilustram a ligação em seções enxaguadas e não enxaguadas em intervalos de exposição diferentes depois da administração de [ $^3\text{H}$ ]AZAD *in vivo*.

Figura 10. Comparação quantitativa de rotulação de placa cortical com [ $^3\text{H}$ ]AZAD depois de intervalos de exposição diferentes em seções enxaguadas *in vitro*.

Figura 11. Análise de níveis de radioatividade total em seções enxaguadas e não enxaguadas coletadas de animais expostos *in vivo* a [ $^3\text{H}$ ]AZAD por 20, 40 ou 80 minutos.

Figura 12. Curso de tempo de captação cerebral em cérebro de macaco depois da administração de [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD e [ $^{11}\text{C}$ ]PIB (MX significa macacoX, onde X é um número inteiro com que cada macaco individual foi designado).

Figura 13. Imagens de PET com código de cor (imagens de soma, 9-93 minutos) mostrando a distribuição da radioatividade em cérebro de macaco depois da administração de [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD e [ $^{11}\text{C}$ ]PIB.

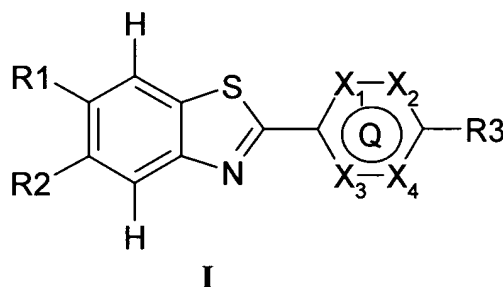
Figura 14. Imagens de PET codificadas por cor mostrando a exposição à radioatividade no corpo inteiro do macaco (projeções de intensidade máxima coronal, dados de decaimento não corrigidos) depois da injeção de a: [ $^{11}\text{C}$ ]PIB, b: [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD.

Figura 15. Biodistribuição de [ $^{11}\text{C}$ ]PIB e [ $^{11}\text{C}$ ]AZAD no corpo

inteiro do macaco (vista tridimensional, oblíqua esquerda anterior de imagens de dose injetada em partes por milhão, dados de decaimento corrigidos). “ppm ID/voxel” denota partes por milhão de dose injetada (radioatividade) por voxel (dados corrigidos de decaimento).

## REIVINDICAÇÕES

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



em que

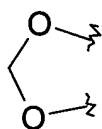
5 R1 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila C<sub>1-5</sub>, fluoroalquila C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, Oalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, Ofluoroalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub> NHalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub> NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, hidróxi, 10 C<sub>1-6</sub> alcóxi, fluoroalcóxi C<sub>1-6</sub>, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alcóxi C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalcóxi C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>alquila C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)alquila C<sub>1-3</sub>, (CO) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, COOH, (CO)alcóxi C<sub>1-3</sub>, 15 (CO)fluoroalcóxi C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)N(fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)N(alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)N(C<sub>4-6</sub> alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos C<sub>4-6</sub>), ciano e SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

20 R2 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila C<sub>1-6</sub>, fluoroalquila C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, Oalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, Ofluoroalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub> NHalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub> NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N (alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, fluoroalcóxi C<sub>1-6</sub>, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>,



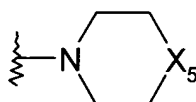
N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)alquila  $C_{1-3}$ , NH(CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , NH(CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , NHSO<sub>2</sub>alquila  $C_{1-3}$ , NHSO<sub>2</sub>fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)alquila  $C_{1-3}$ , (CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , COOH, (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ ,  
 5 (CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(C<sub>4-6</sub> alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos C<sub>4-6</sub>) e ciano; ou

R1 e R2 juntos formam um anel;



10 R3 é selecionado de flúor, bromo, iodo, alquila  $C_{1-4}$ , fluoroalquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, alquilenos  $C_{1-3}$  Oalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  Ofluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ NH<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$  NHalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ N (alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$  NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ N (fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$ N (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 15 hidróxi,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  fluoroalcóxi, amino, NHalquila  $C_{1-3}$ , NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(alquilenos  $C_{0-3}$ )G<sub>2</sub>, N(alquila  $C_{0-1}$ ) N(alquila  $C_{0-1}$ )<sub>2</sub>, N(alquila  $C_{0-1}$ ) OC<sub>0-1</sub> alquila, NH(CO)alquila  $C_{1-3}$ , NH(CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)G<sub>2</sub>, (CO)alquila  $C_{1-3}$ , (CO)fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ ,  
 20 (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NH alquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N (fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(C<sub>4-6</sub> alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos C<sub>4-6</sub>), (CO)NH<sub>2</sub>G<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH alquila  $C_{1-3}$ , SO<sub>2</sub>NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , SO<sub>2</sub>N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , ciano, SO<sub>2</sub>alquila  $C_{1-6}$ , Salquila  $C_{1-6}$ , Sfluoroalquila  $C_{1-6}$ ,  
 25 N(C<sub>4-6</sub> alquilenos) e G<sub>1</sub>, em que G<sub>1</sub> é;

3



G1

$X_5$  é selecionado de O, NH, Nalquila  $C_{1-3}$  e Nfluoroalquila  $C_{1-3}$ ;

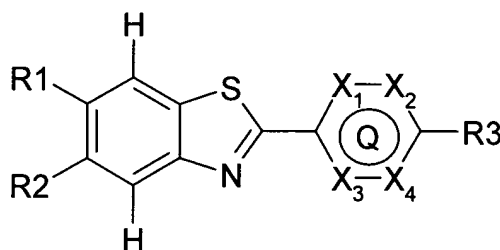
G2 é fenila ou um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de flúor, bromo, iodo, metila e metóxi;

Q é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou dois átomos de N, em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  são independentemente selecionados de N ou C e em que um ou dois de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  é N e C é remanescente e se  $X_4$  é C, o dito C é opcionalmente substituído com flúor ou iodo;

e um ou mais dos átomos da Fórmula I é opcionalmente um isótopo detectável;

como uma base livre ou um sal, solvato farmacologicamente aceitáveis ou solvato de um sal deste, com a condição de que quando R1 e R2 são ambos H, R3 não é metila, hidróxi, amino, aminofenila, aminoacetila ou metóxi.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a fórmula I



I

em que

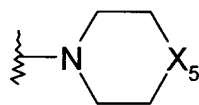
R1 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila  $C_{1-5}$ , fluoroalquila  $C_{1-6}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ Oalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  Ofluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ NH<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}$ NHalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ N (alquila

$C_{1-3})_2$ , alquilenos  $C_{1-3}$  NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}N$  (fluoroalquila  $C_{1-3})_2$ , alquilenos  $C_{1-3}N$  (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, fluoroalcóxi  $C_{1-6}$ , amino, NHalquila  $C_{1-3}$ , NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , N(alquila  $C_{1-3})_2$ , N(fluoroalquila  $C_{1-3})_2$ , N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 5 NH(CO)alquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , NH(CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ ,  $NHSO_2$ alquila  $C_{1-3}$ ,  $NHSO_2$ fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)alquila  $C_{1-3}$ , (CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , COOH, (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N (alquila  $C_{1-3})_2$ , (CO)N(fluoroalquila  $C_{1-3})_2$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoro-  
 10 fluoro-alquila  $C_{1-3}$ , (CO)N( $C_{4-6}$  alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos  $C_{4-6}$ ) e ciano;

R2 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila  $C_{1-6}$ , fluoroalquila  $C_{1-6}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  Oalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  Ofluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}NH_2$ , alquilenos  $C_{1-3}$  NHalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}N$  (alquila  $C_{1-3})_2$ , alquilenos  $C_{1-3}N$  (fluoroalquila  $C_{1-3})_2$ , alquilenos  $C_{1-3}N$  (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, fluoroalcóxi  $C_{1-6}$ , amino, NHalquila  $C_{1-3}$ , NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , N(alquila  $C_{1-3})_2$ , N(fluoroalquila  $C_{1-3})_2$ , N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)alquila  $C_{1-3}$ , NH(CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ ,  
 15 NH(CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ ,  $NHSO_2$ alquila  $C_{1-3}$ ,  $NHSO_2$  fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)alquila  $C_{1-3}$ , (CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , COOH, (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)fluoroalcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3})_2$ , (CO)N(fluoroalquila  $C_{1-3})_2$ , (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N( $C_{4-6}$  alquilenos), (CO)N(fluoroalquilenos  $C_{4-6}$ ) e  
 20 ciano;

R3 é selecionado de flúor, bromo, iodo, alquila  $C_{1-4}$ , fluoroalquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, alquilenos  $C_{1-3}$  Oalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}$  Ofluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}NH_2$ , alquilenos  $C_{1-3}$  NHalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos  $C_{1-3}N$  (alquila  $C_{1-3})_2$ , alquilenos  $C_{1-3}$  NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ , alquilenos

$C_{1-3}N$  (fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, alquilenos  $C_{1-3}N$  (alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 hidróxi,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  fluoroalcóxi, amino, NHalquila  $C_{1-3}$ , NHfluoroalquila  
 $C_{1-3}$ , N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, N(alquila  $C_{1-3}$ ) fluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 NH(alquilenos  $C_{0-3}$ )G2, N(alquila  $C_{0-1}$ )N(alquila  $C_{0-1}$ )<sub>2</sub>, N(alquila  $C_{0-1}$ )OC<sub>0-1</sub>  
 5 alquila, NH(CO)alquila  $C_{1-3}$ , NH(CO) fluoroalquila  $C_{1-3}$ , NH(CO)G2,  
 (CO)alquila  $C_{1-3}$ , (CO)fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)alcóxi  $C_{1-3}$ , (CO)fluoroalcóxi  
 $C_{1-3}$ , (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NH-alquila  $C_{1-3}$ , (CO)NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N (fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, (CO)N(alquila  $C_{1-3}$ )  
 fluoroalquila  $C_{1-3}$ , (CO)N (alquilenos  $C_{4-6}$ ), (CO)N(fluoroalquilenos  $C_{4-6}$ ),  
 10 (CO)NH<sub>2</sub>G2, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHalquila  $C_{1-3}$ , SO<sub>2</sub>NHfluoroalquila  $C_{1-3}$ ,  
 SO<sub>2</sub>N(alquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(fluoroalquila  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(alquila  $C_{1-3}$ )  
 fluoroalquila  $C_{1-3}$ , ciano e G1, em que G1 é;



G1

$X_5$  é selecionado de O, NH, Nalquila  $C_{1-3}$  e Nfluoroalquila  
 $C_{1-3}$ ;

15 G2 é fenila ou um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros  
 opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de flúor, bromo,  
 iodo, metila e metóxi;

Q é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou  
 dois átomos de N, em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  são independentemente  
 20 selecionados de N ou C e em que um ou dois de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  é N e C é  
 remanescente;

como uma base livre ou um sal, solvato farmacologicamente  
 aceitáveis ou solvato de um sal deste, com a condição de que quando R1 e R2  
 são ambos H, R3 não é metila, hidróxi, amino, aminofenila, aminoacetila ou  
 25 metóxi.

3. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2,

caracterizado pelo fato de que R1 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila C<sub>1-5</sub>, hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila C<sub>1-3</sub> e (CO)NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>.

5 4. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R2 é selecionado de hidrogênio, halo, alquila C<sub>1-6</sub>, hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub>, NH(CO) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquila C<sub>1-3</sub> e (CO)NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>.

10 5. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R3 é selecionado de flúor, bromo, iodo, hidróxi, C<sub>1-4</sub> alcóxi, trifluorometila, C<sub>1-4</sub> fluoroalcóxi, amino, NHalquila C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquila C<sub>1-3</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(fluoroalquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquila C<sub>1-3</sub>) fluoroalquila C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, NH(alquilenos C<sub>0-3</sub>)G<sub>2</sub>, NH(CO)alquila C<sub>1-3</sub> e  
15 G<sub>1</sub>, em que X<sub>5</sub> é selecionado de NH, O e NMe; G<sub>2</sub> é fenila ou piridila, o dito fenila ou piridila opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado de flúor, metila e metóxi.

6. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que Q é um anel de piridina, em que X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> são  
20 independentemente selecionados de N ou C e em que um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é N e remanescente de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são C.

7. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que Q é um anel de pirimidina, em que X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é N; e  
25 em que X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um de X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> é N.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R2 é selecionado de hidrogênio, flúor, bromo, iodo, amino, metila, hidróxi, metóxi, NHMe e (CO)NH<sub>2</sub>.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R2 é selecionado de hidrogênio, metóxi e amino.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R1 é selecionado de hidrogênio, flúor, bromo, iodo, amino, metila, hidróxi, metóxi, NHMe e (CO)NH<sub>2</sub>.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R3 é selecionado de flúor, metóxi, etóxi, trifluorometila, NHMe, amino, N(alquila C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)NH<sub>2</sub> e G1, em que X<sub>5</sub> é selecionado de NH, O e NMe.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que Q é um anel de piridina, em que X<sub>2</sub> é N e X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são C.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que Q é um anel de piridina, em que X<sub>4</sub> é N e X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> são C.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que Q é um anel de pirimidina, em que X<sub>2</sub> e X<sub>4</sub> são N; e X<sub>1</sub> e X<sub>3</sub> são C.

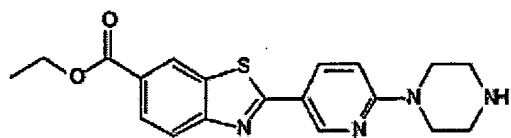
15. Composto da Fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que um átomo <sup>11</sup>C, em que :

um de R1 e R2 é hidróxi ou [<sup>11</sup>C]metóxi e o outro um de R1 e R2 é H;

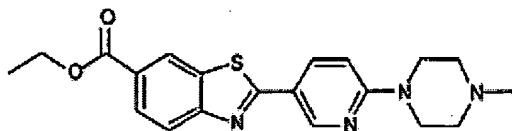
R3 é selecionado de amino, NHMe, NH<sup>11</sup>CH<sub>3</sub> e N(Me)<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>;

Q é um anel de piridina, em que X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é N e remanescente de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são C.

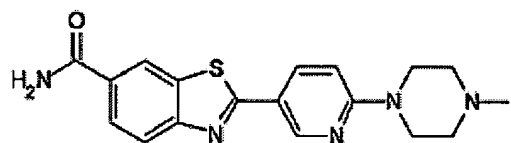
16. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o dito composto é:



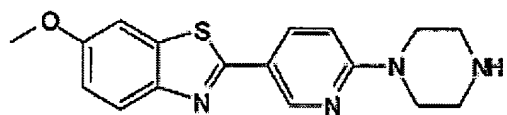
Trifluoroacetato de 2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etila



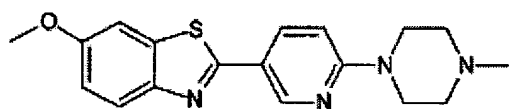
2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de Etila



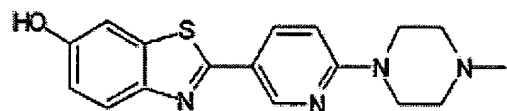
Acetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



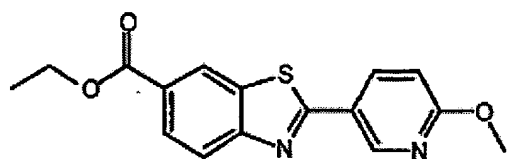
6-Metóxi-2-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



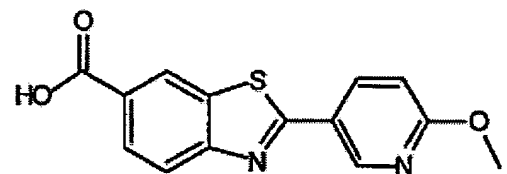
6-Metóxi-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol



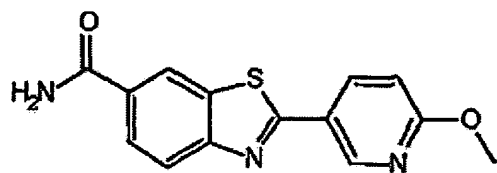
Acetato de 2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



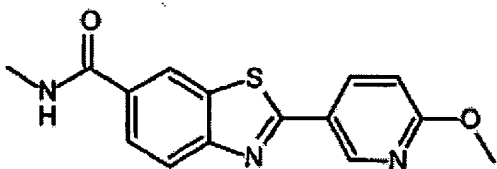
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de Etila



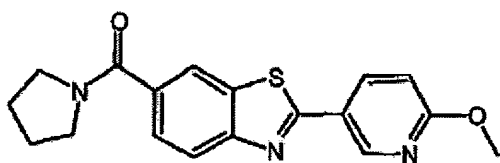
Ácido 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico



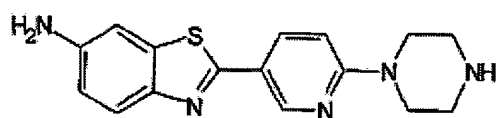
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



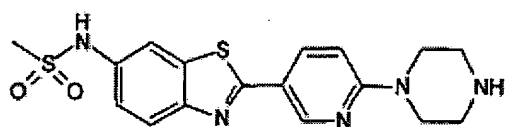
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



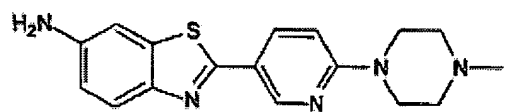
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol



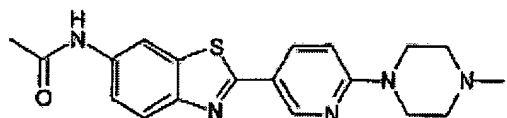
2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



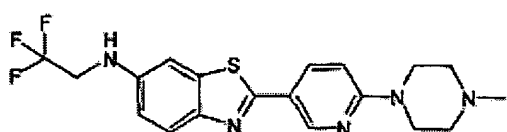
N-[2-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metano-sulfonamida



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

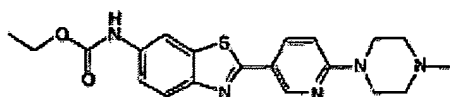


N-{2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il}-acetamida

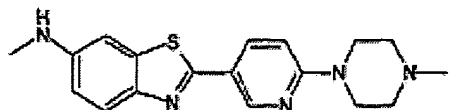


2-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-benzotiazol-6-amina

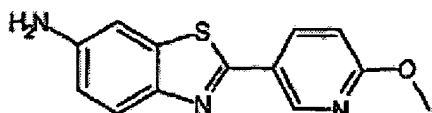




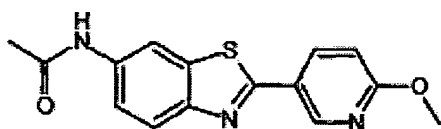
{2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-il} carbamato de etila



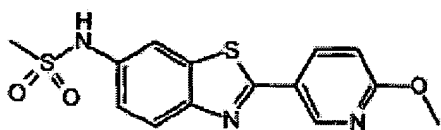
N-Metil-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-amina



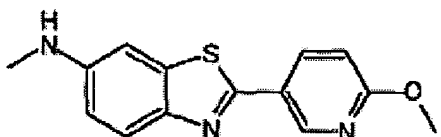
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-amina



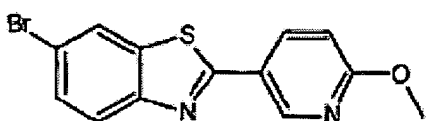
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]acetamida



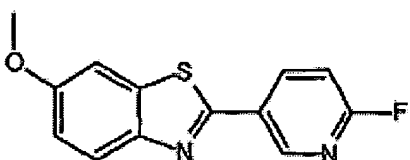
N-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metanossulfonamida



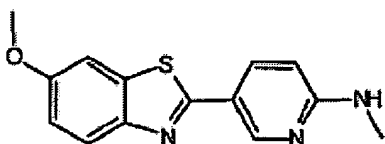
2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metil-1,3-benzotiazol-6-amina



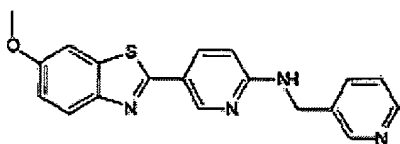
6-Bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



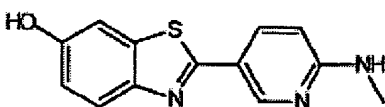
2-(6-Fluoropiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



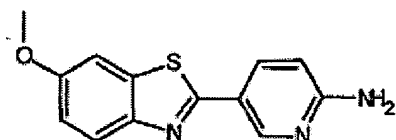
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



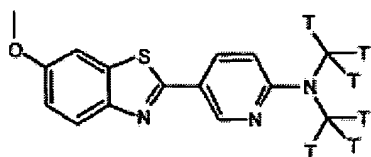
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-amina



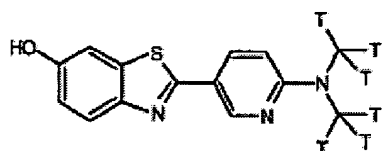
2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



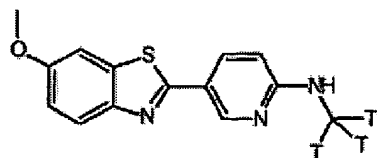
5-(6-Metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina



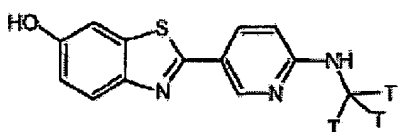
[N-Dimetil-3H6]-[5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina



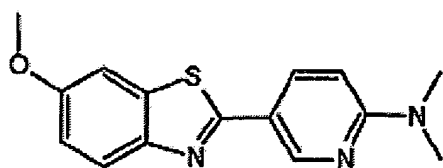
[N-Dimetil-3H6]-2-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol



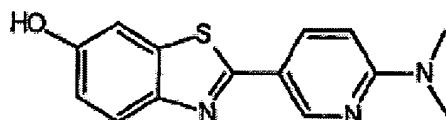
[N-Metil-3H3]-[5-(6-Metóxi-benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina



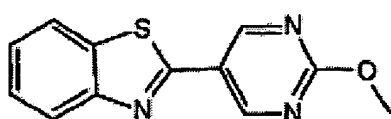
[N-Metil-3H3]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol



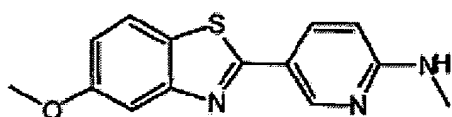
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina



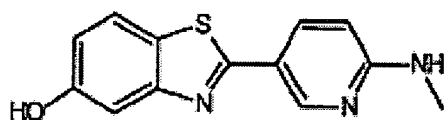
2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



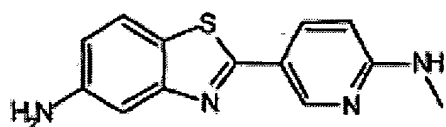
2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



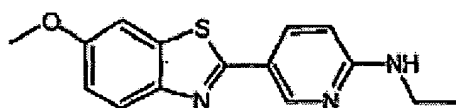
5-(5-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



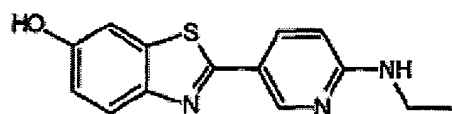
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-5-ol



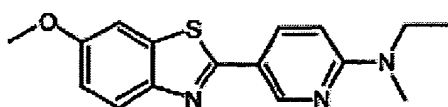
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-5-amina



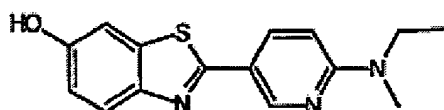
N-etil-5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina



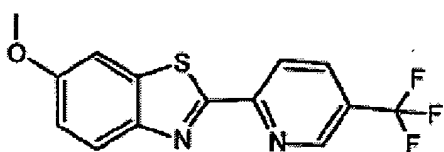
2-[6-(etilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



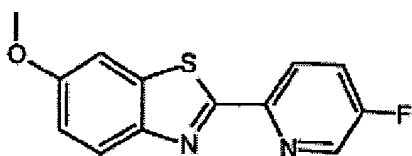
N-etil-5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



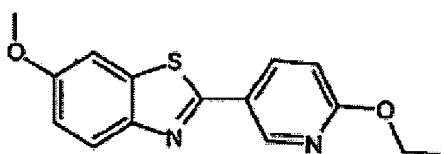
2-{6-[etil(metil)amino]piridin-3-il}-1,3-benzotiazol-6-ol



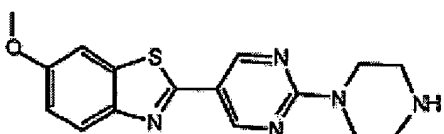
6-metóxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



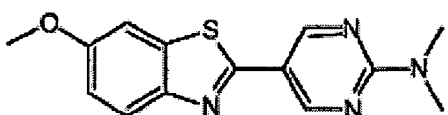
2-(5-fluoropiridin-2-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



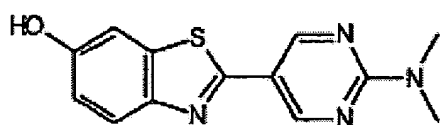
2-(6-etoxipiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



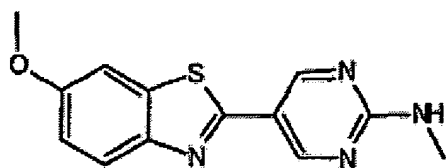
6-metóxi-2-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



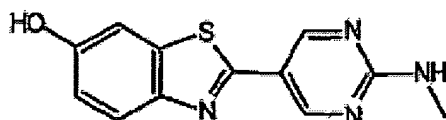
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina



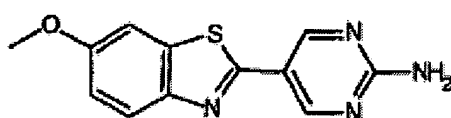
2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



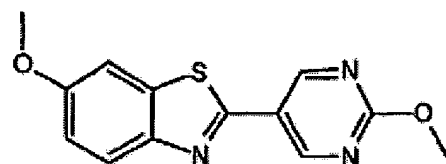
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina



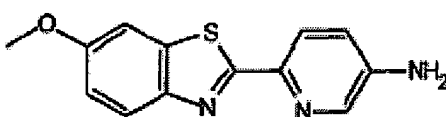
2-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



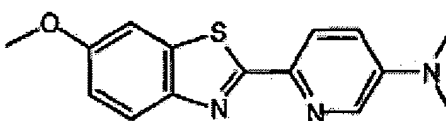
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)pirimidin-2-amina



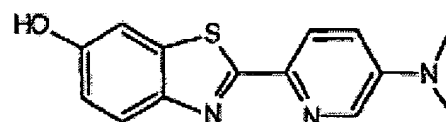
6-metóxi-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol



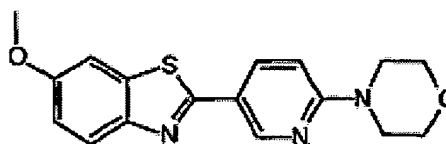
6-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-3-amina



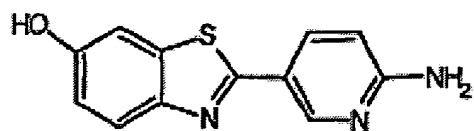
6-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N,N-dimetilpiridin-3-amina



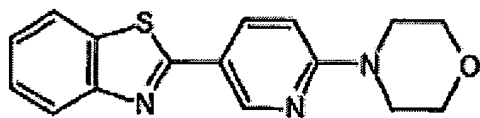
2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



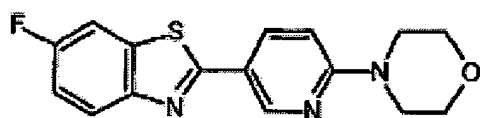
6-metóxi-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



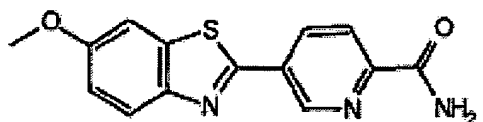
2-(6-aminopiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



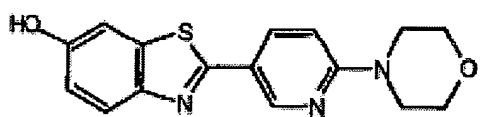
2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



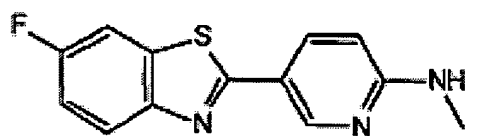
6-fluoro-2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol



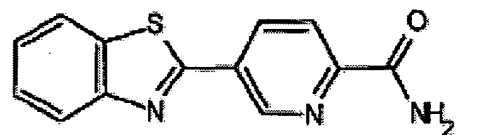
5-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)piridino-2-carboxamida



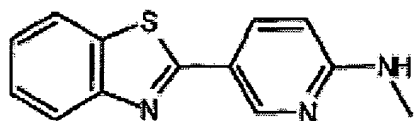
2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



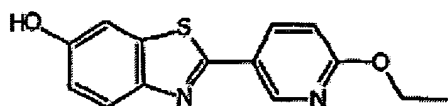
5-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



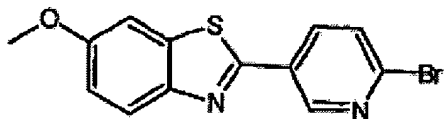
5-(1,3-benzotiazol-2-il)piridino-2-carboxamida



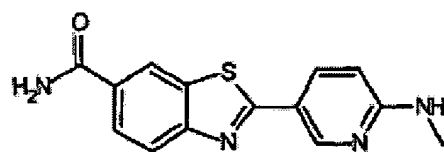
5-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



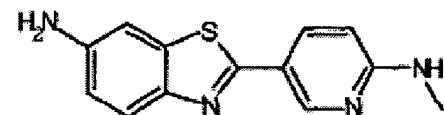
2-(6-etoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-6-ol



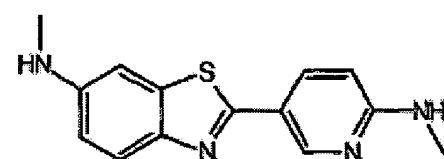
2-(6-bromopiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



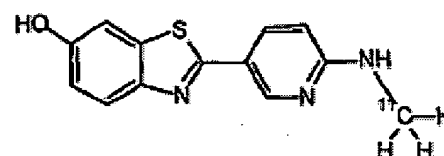
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



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



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



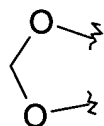
[N-Metil-11C]-2-(6-Metilamino-piridin-3-il)-benzotiazol-6-ol

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1, 3 a 5 e 7 a 13, caracterizado pelo fato de que X<sub>4</sub> da Fórmula I é um átomo de carbono substituído com flúor ou iodo.

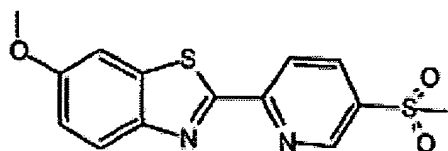
5 18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1, 3 a 4, 6 a 10, 12 a 14 e 17, caracterizado pelo fato de que R<sub>3</sub> da Fórmula I é selecionado de SO<sub>2</sub>alquila C<sub>1-6</sub>, Salquila C<sub>1-6</sub>, S fluoroalquila C<sub>1-6</sub> e N(alquilenos C<sub>4-6</sub>).

10 19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1, 5 a 7, 11 a 14 e 17 a 18, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> juntos

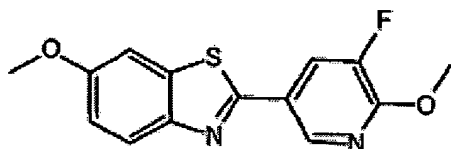
formam um anel;



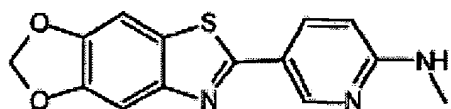
20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 17 a 19, caracterizado pelo fato de que o dito composto é:



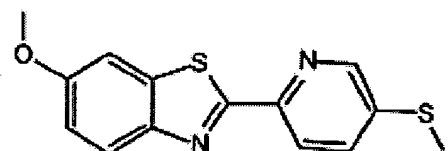
6-metóxi-2-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-1,3-benzotiazol



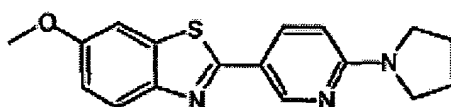
2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



5-[1,3]dioxolo[4,5-[1,3]benzotiazol-6-il]-N-metilpiridin-2-amina



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



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

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 17 até 20, caracterizado pelo fato de que um a três dos átomos representam um isótopo detectável selecionado de  $^3\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{13}\text{C}$  ou em que um dos átomos é um isótopo detectável selecionado de  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^{14}\text{C}$ .

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16, caracterizado pelo fato de que um ou mais dos átomos de R1 é um átomo radiorrotulado.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações



de 1 a 14 e 16, caracterizado pelo fato de que um ou mais dos átomos de R2 é um átomo radiorrotulado.

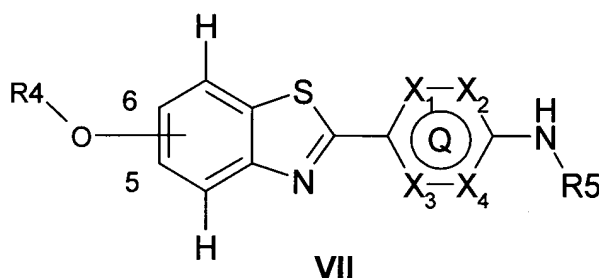
24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16, caracterizado pelo fato de que um ou mais dos átomos de R3 é um átomo radiorrotulado.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 24, caracterizado pelo fato de que o dito átomo radiorrotulado é selecionado de  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ .

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 24, caracterizado pelo fato de que o dito átomo radiorrotulado é selecionado de  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  e  $^{123}\text{I}$ .

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 24, caracterizado pelo fato de que o dito átomo radiorrotulado é selecionado de  $^{18}\text{F}$  e  $^{11}\text{C}$ .

28. Composto, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a fórmula VII



em que

o resíduo O-R4 está ligado na posição 6 e um átomo de hidrogênio está ligado na posição 5 do anel de benzotiazol;

R4 é selecionado de  $\text{Si}(\text{G3})_3$ ,  $\text{CH}_2\text{G4}$ , tetraidropiranila, 1-etoxietila, fenacila, 4-bromofenacila, cicloexila, t-butila, t-butoxicarbonila, 2,2,2-tricloroetilcarbonilaa e trifenilmetila;

G3 é, independentemente um do outro, selecionado de alquila  $\text{C}_{1-4}$  e fenila;

G4 é selecionado de 2-(trimetilsilil)etóxi, alcóxi  $\text{C}_{1-3}$ , 2-(alcóxi

C<sub>1-3</sub>)-etóxi, alquila C<sub>1-3</sub>tio, ciclopropila, vinila, fenila, p-metoxifenila, o-nitrofenila e 9-antrila;

Q é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou dois átomos de N, em que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são independentemente selecionados de N ou C e em que um ou dois de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> é N e C é remanescente;

R5 é selecionado de alquila C<sub>1-3</sub> e hidrogênio;

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

29. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que R4 é Si(G3)<sub>3</sub>.

30. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que R4 é selecionado de t-butildimetilsilila, 2-(trimetilsilil)etoximetila e etoximetila.

31. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que R4 é selecionado de t-butildimetilsilila e etoximetila.

32. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que R4 é t-butildimetilsilila.

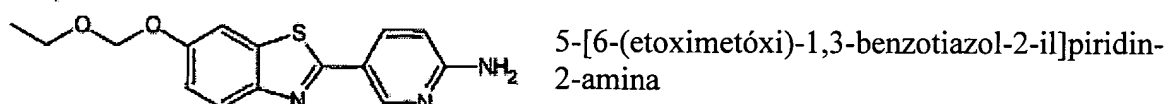
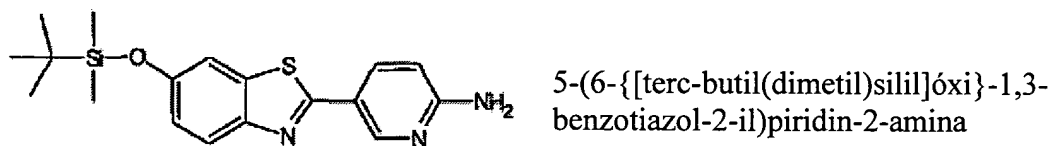
33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 28 a 32, caracterizado pelo fato de que Q é um anel de pirimidina, em que X<sub>2</sub> e X<sub>4</sub> são N e X<sub>1</sub> e X<sub>3</sub> são C.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 28 a 32, caracterizado pelo fato de que Q é um anel de piridina, em que X<sub>2</sub> é N e X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> e X<sub>4</sub> são C.

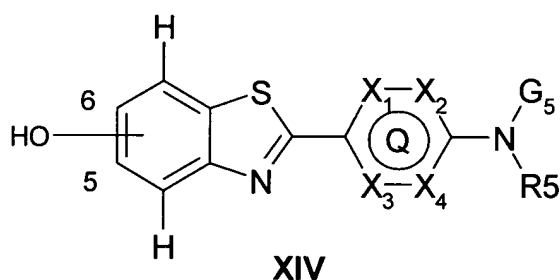
35. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 28 a 32, caracterizado pelo fato de que Q é um anel de piridina, em que X<sub>4</sub> é N e X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e X<sub>3</sub> são C.

36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 28 a 35, caracterizado pelo fato de que R5 é hidrogênio.

37. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o dito composto é:



38. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 28 a 37, caracterizado pelo fato de ser como precursor sintético em um processo de preparação de um composto rotulado da Fórmula XIV



em que

OH está ligado à posição 6 e um átomo de hidrogênio está ligado à posição 5 do anel de benzotiazol;

10 Q é um heterociclo aromático de 6 membros contendo um ou dois átomos de N, em que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  são independentemente selecionados de N ou C e em que um ou dois de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$  é N e C é remanescente;

R5 é selecionado de alquila  $C_{1-3}$  e hidrogênio;

15 G5 é selecionado de alquila  $C_{1-3}$  e fluoroalquila  $C_{1-3}$ , em que um a três dos átomos de G5 é um isótopo detectável selecionado de  $^3H$ ,  $^{19}F$  e  $^{13}C$  ou em que um dos átomos de G5 é isótopo detectável selecionado de  $^{18}F$ ,  $^{11}C$  e  $^{14}C$ .

39. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16 a 20, juntos com um carreador farmacologicamente aceitável.

5 40. Composição farmacêutica para formação de imagem *in vivo* de depósitos de amiloide, caracterizada pelo fato de que compreende um composto radiorrotulado como definido em qualquer uma das reivindicações de 15 e 21 a 27, junto com um carreador farmacologicamente aceitável.

10 41. Método *in vivo* para medir depósitos de amiloide em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de: (a) administrar uma quantidade detectável de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 40 e detectar a ligação do composto ao depósito de amiloide no paciente.

15 42. Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que a dita detecção é realizada pela formação de imagem gama, formação de imagem de ressonância magnética ou espectroscopia de ressonância magnética.

20 43. Método de acordo com as reivindicações 41 ou 42, caracterizado pelo fato de que o paciente é suspeito de ter uma doença ou síndrome selecionadas do grupo que consiste de Mal de Alzheimer, Mal de Alzheimer familiar, Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 de apolipoproteína.

44. Método de acordo com as reivindicações 41 ou 42, caracterizado pelo fato de que o paciente é suspeito de ter o Mal de Alzheimer.

25 45. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16 a 20, caracterizado pelo fato de ser para o uso na terapia.

46. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16 a 20, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de Mal de Alzheimer,

Mal de Alzheimer familiar, Déficit Cognitivo na Esquizofrenia (CDS), Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 de apolipoproteína.

5 47. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16 a 20, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento do Mal de Alzheimer.

48. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16 a 20, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de Déficit Cognitivo na Esquizofrenia (CDS).

10 49. Método para prevenir e/ou tratar uma doença sendo Mal de Alzheimer, Mal de Alzheimer familiar, Síndrome de Down e homozigotos para o alelo E4 de apolipoproteína, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, incluindo o ser humano em necessidade de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um  
15 composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16 a 20.

50. Método para prevenir e/ou tratar uma doença sendo Mal de Alzheimer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, incluindo o ser humano em necessidade de tal prevenção e/ou  
20 tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16 a 20.

51. Método para prevenir e/ou tratar uma doença sendo Déficit Cognitivo na Esquizofrenia (CDS), caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, incluindo o ser humano em  
25 necessidade de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e 16 a 20.

Fig. 1

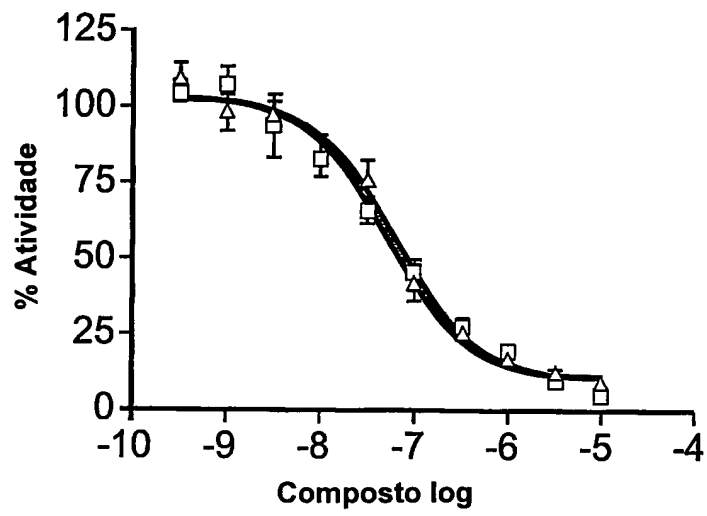


Fig. 2

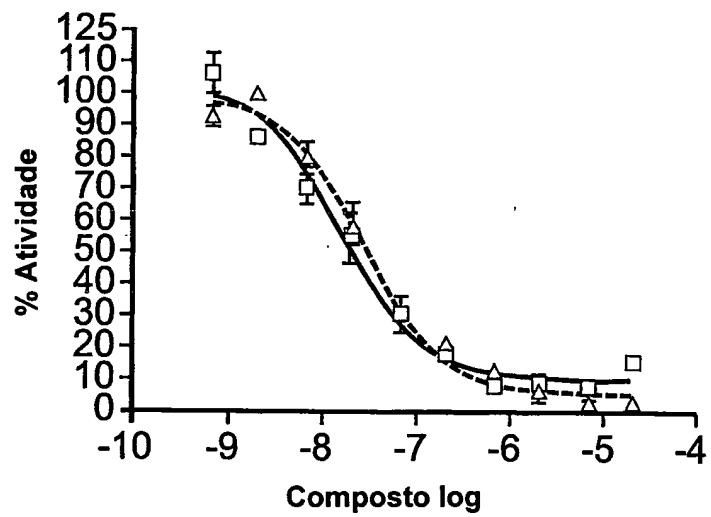


Fig. 3

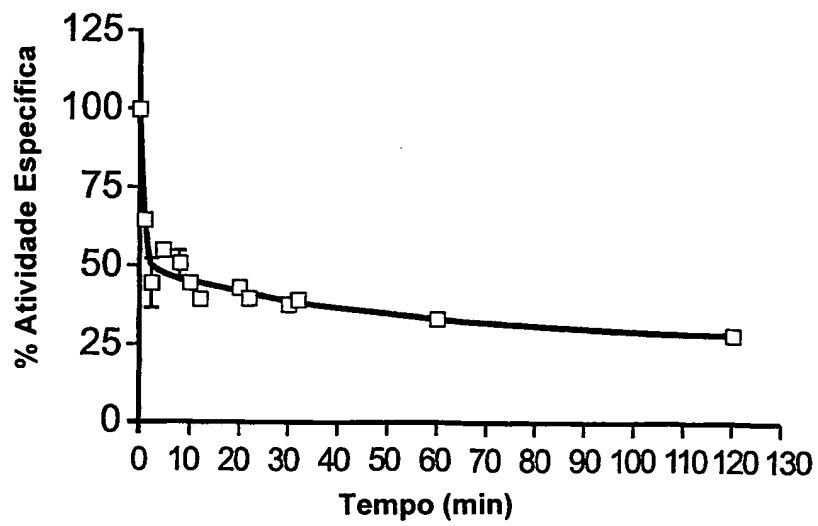


Fig. 4A

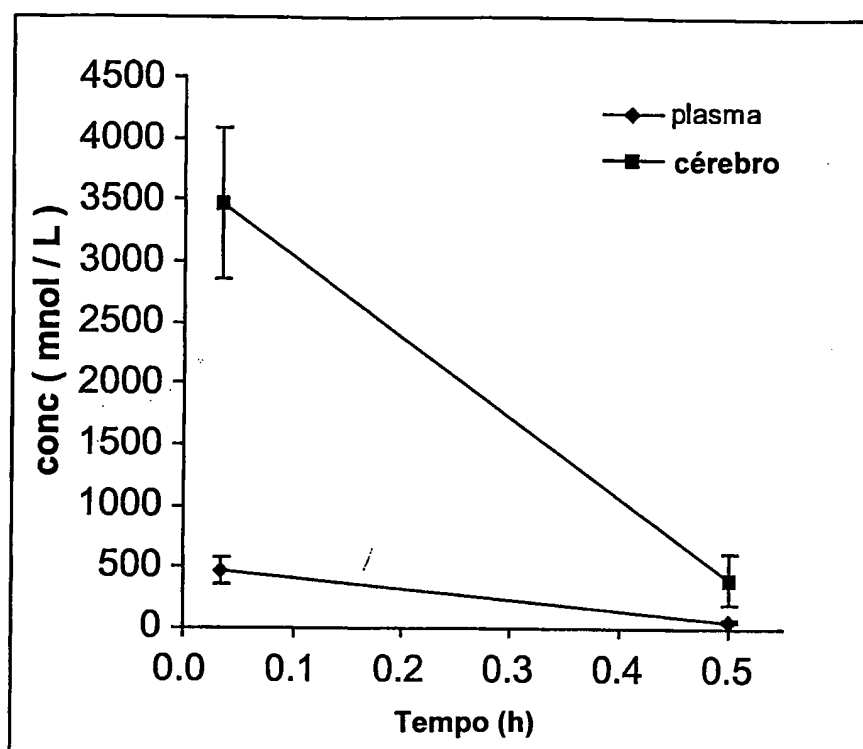


Fig. 4B

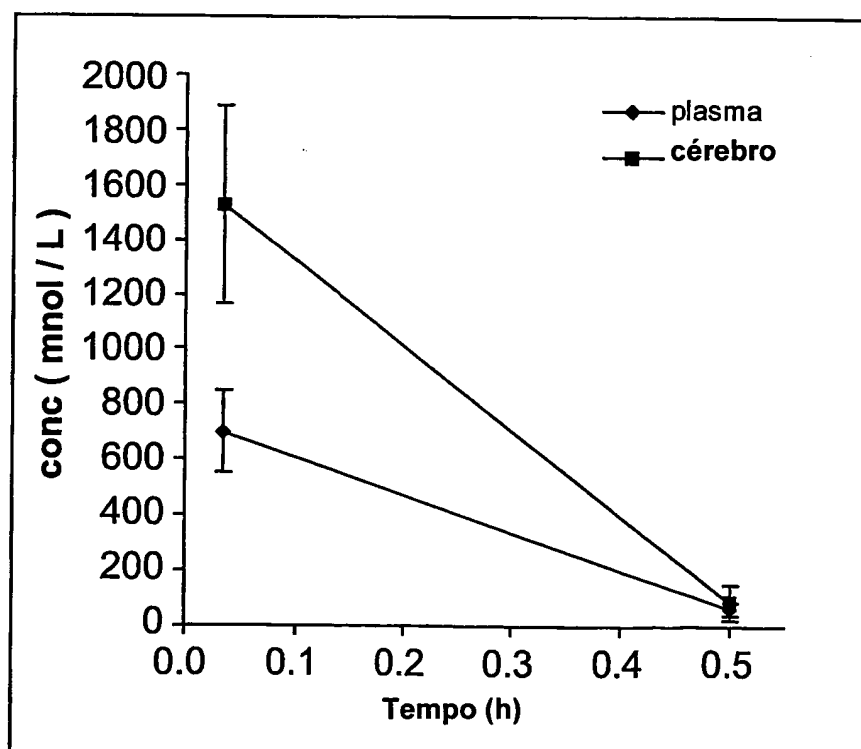


Fig. 5

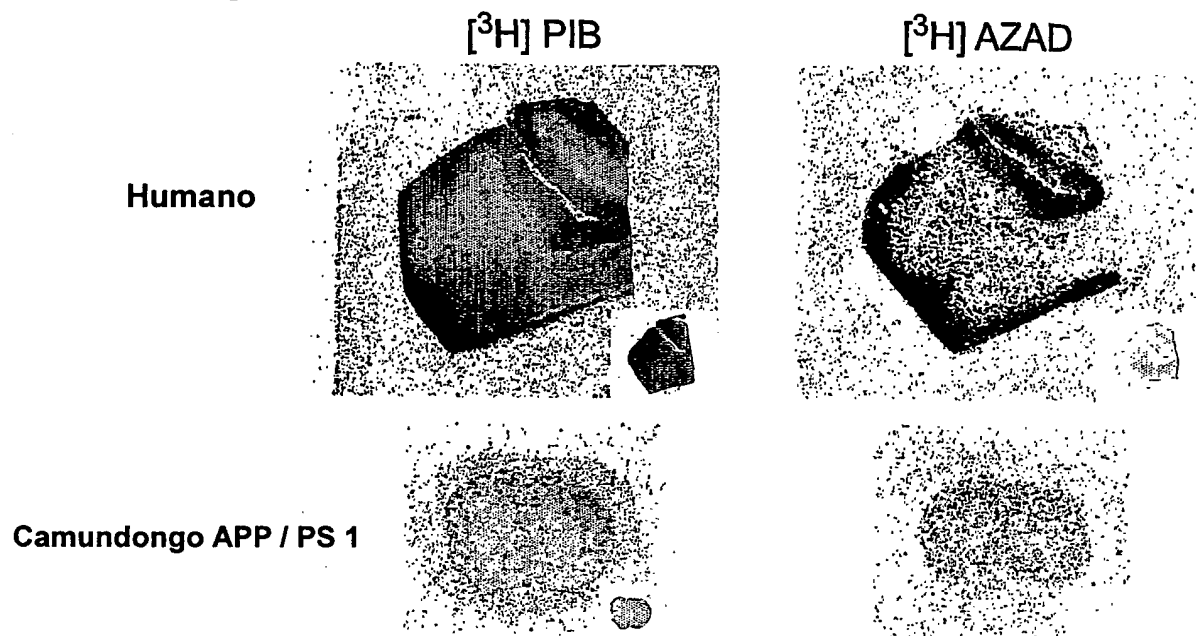


Fig.6

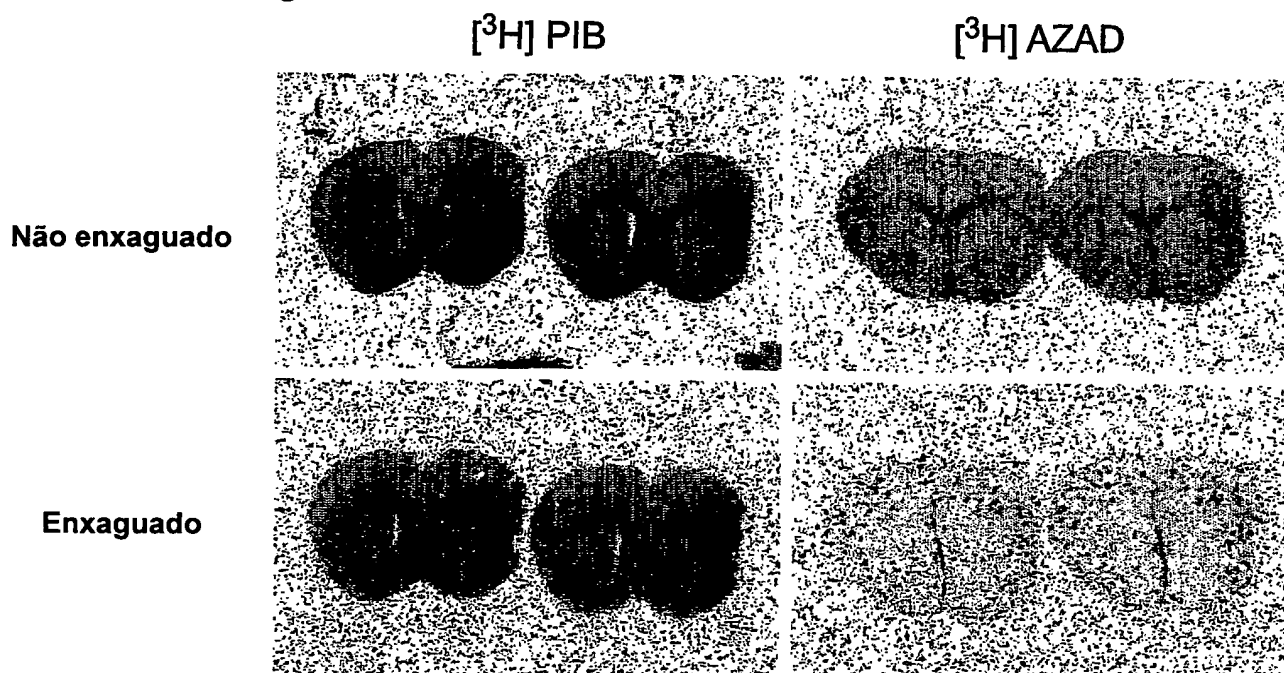




Fig. 7A

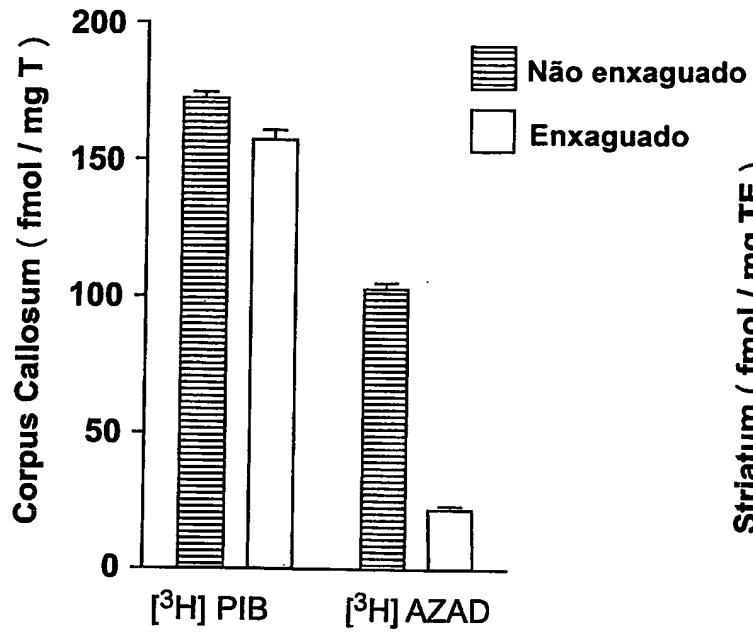


Fig. 7B

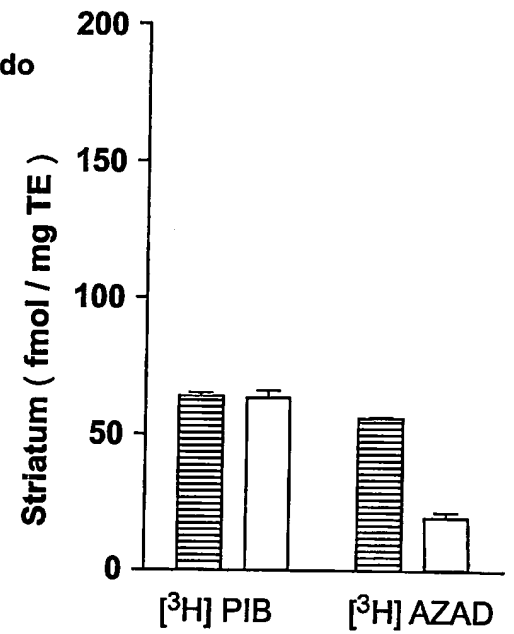


Fig. 8

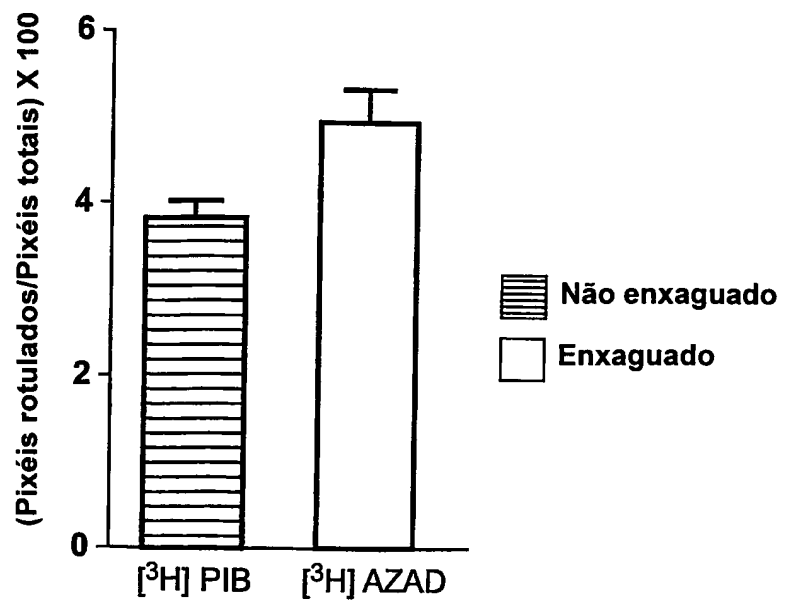


Fig. 9

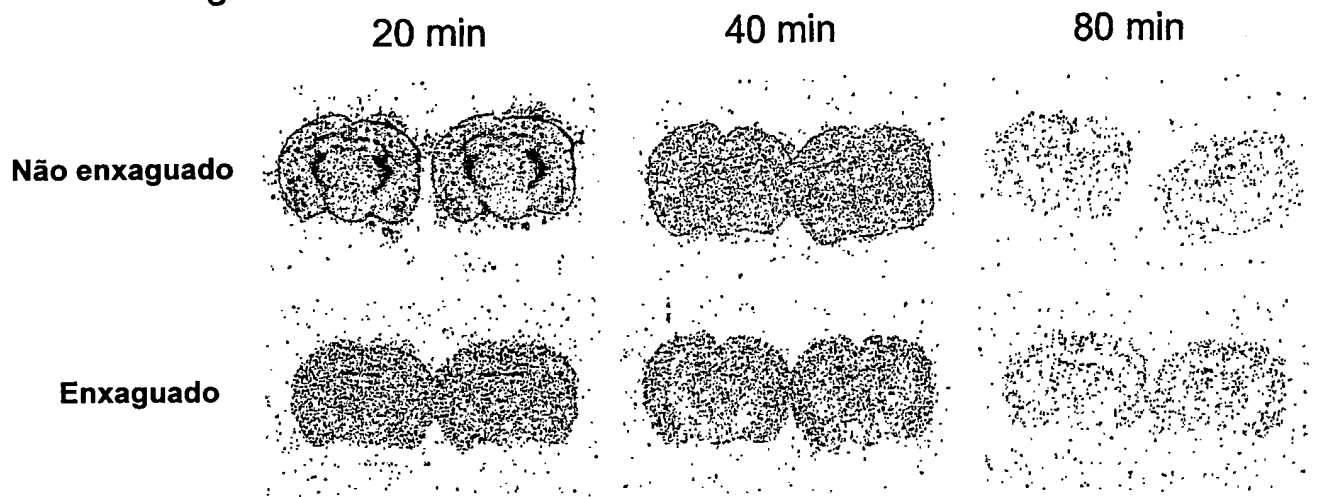


Fig. 10

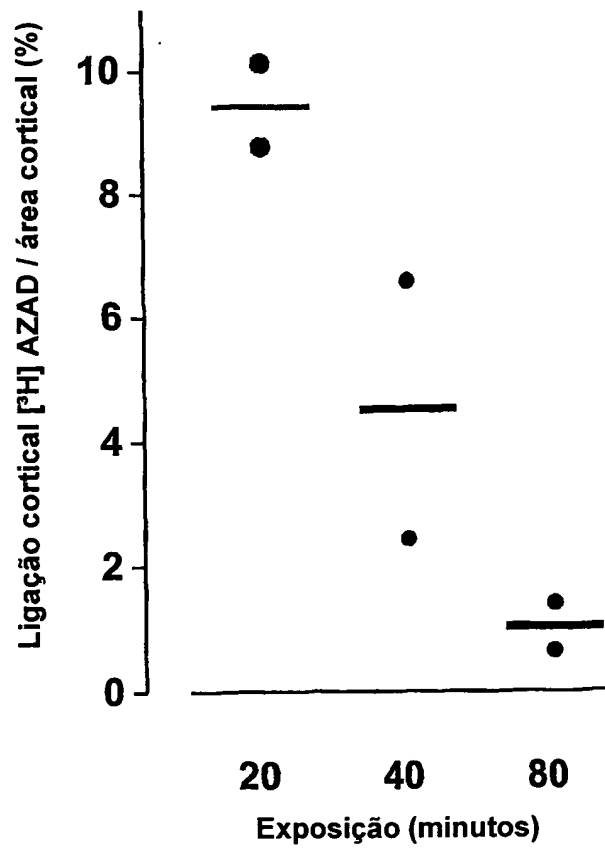


Fig. 11

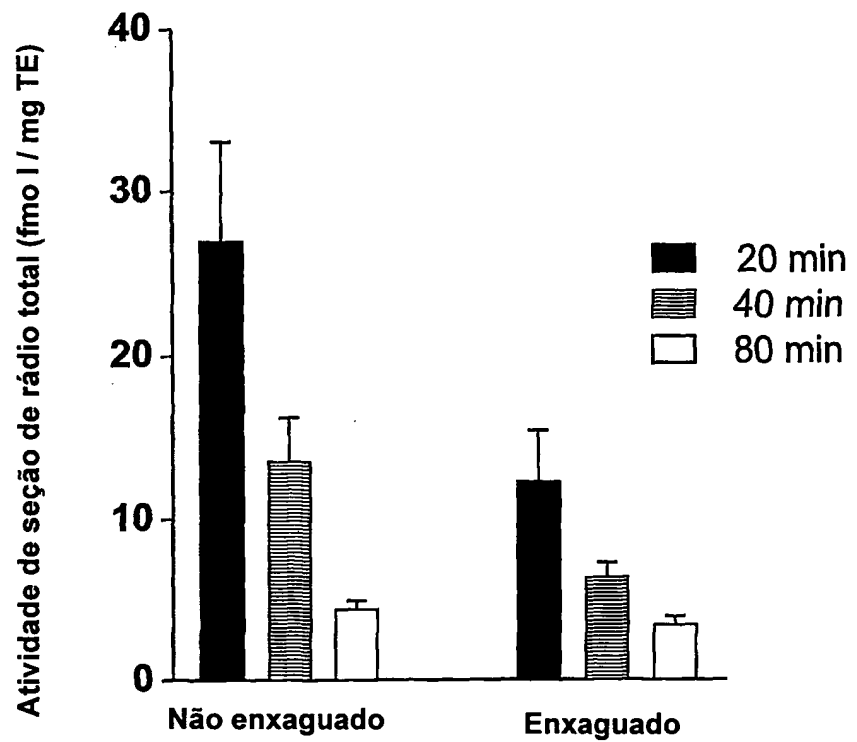


Fig. 12

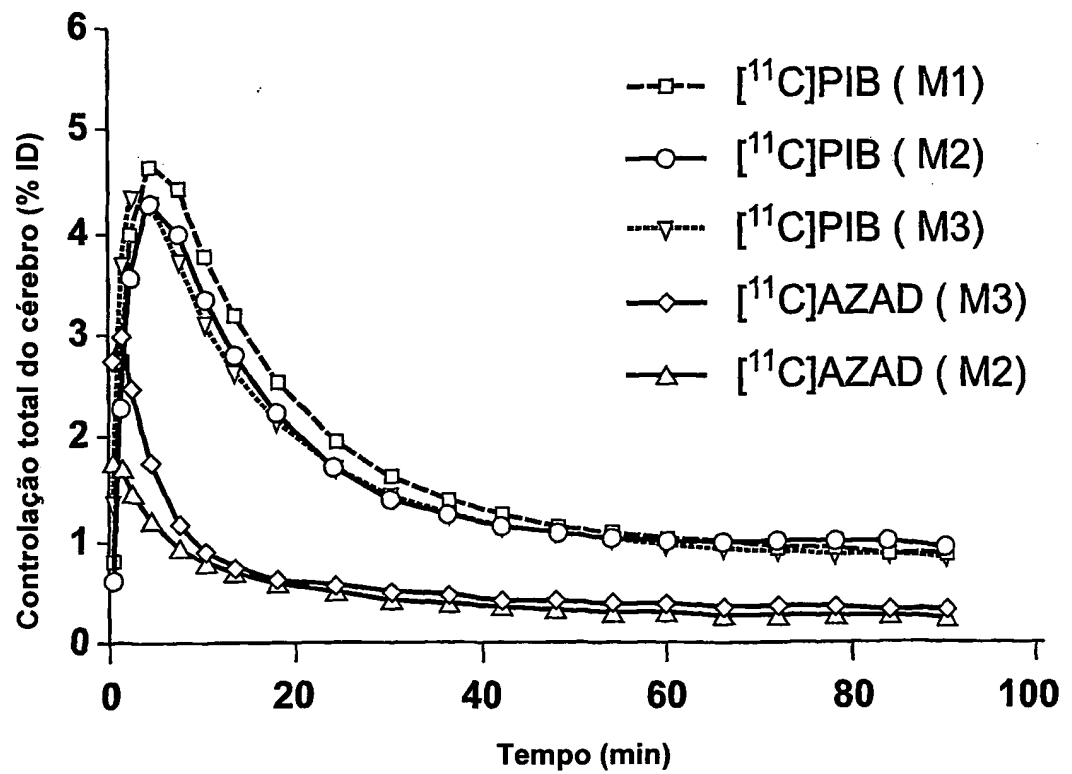


Fig. 13

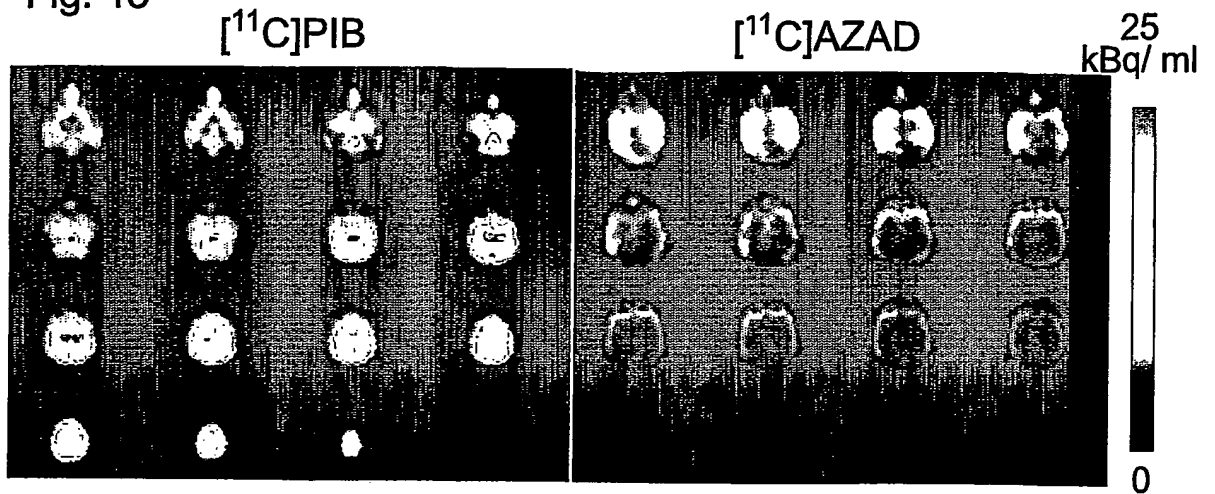


Fig. 14

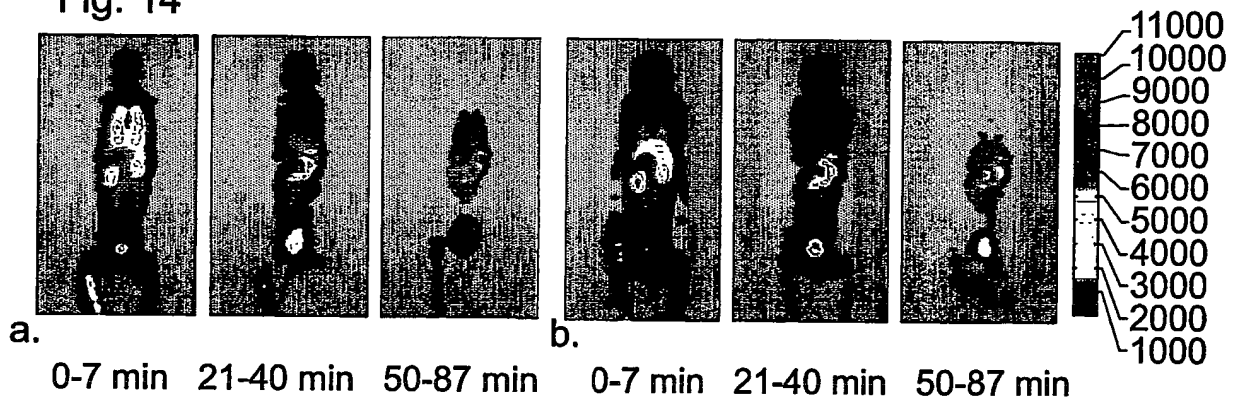
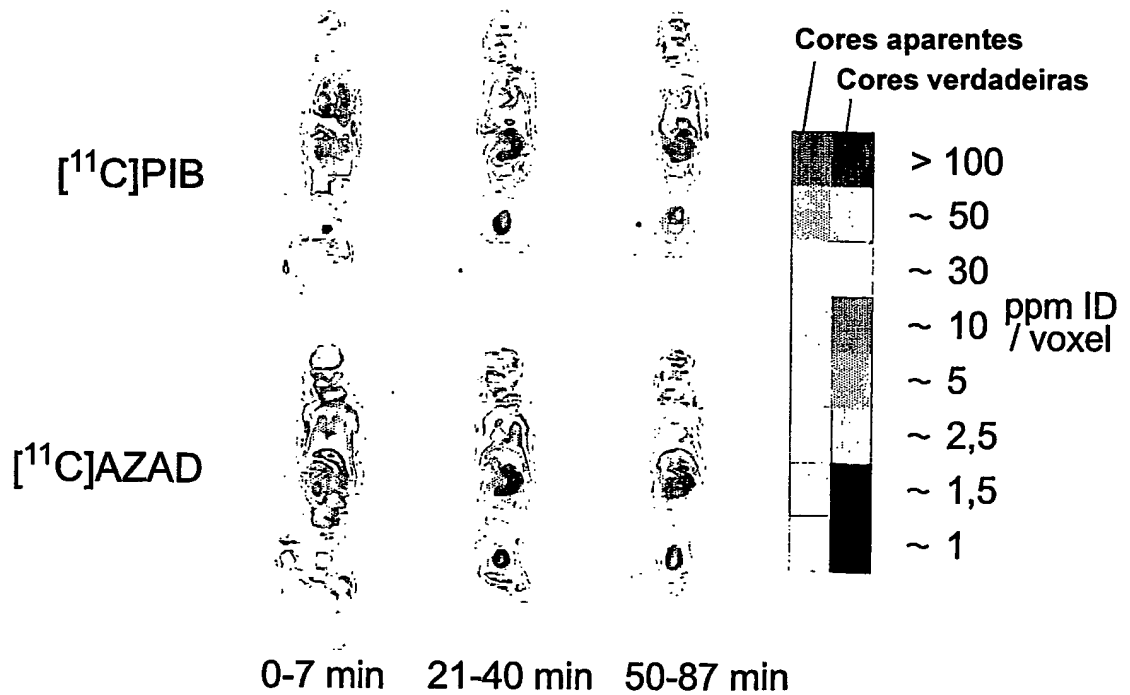
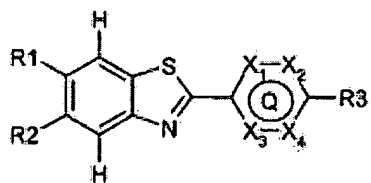


Fig. 15



PJ0707283-0

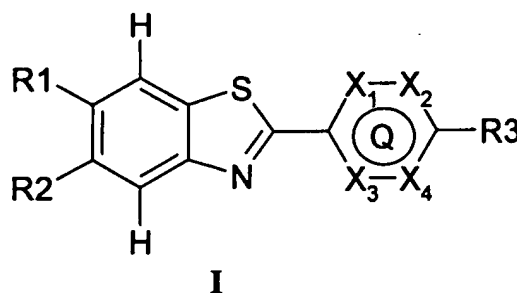


(I)

RESUMO

“COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO *IN VIVO* PARA MEDIR DEPÓSITOS DE AMILÓIDE EM UM PACIENTE, E, MÉTODO PARA PREVENIR E/OU TRATAR UMA DOENÇA”

A presente invenção diz respeito a novos derivados de benzotiazol substituídos por heteroarila, precursores deste e usos terapêuticos para tais compostos, tendo a fórmula estrutural (I) abaixo:



e ao seu sal farmaceuticamente aceitável, composições e métodos de uso. Além disso, a invenção diz respeito a novos derivados de benzotiazol substituídos por heteroarila que são adequados para formação de imagem de depósitos de amilóide em pacientes vivos, suas composições, métodos de uso e processos para fabricar tais compostos. Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a um método da formação de imagem de depósitos de amilóide no cérebro *in vivo* para permitir o diagnóstico *ante-mortem* do Mal de Alzheimer assim como medir a eficácia clínica de agentes terapêuticos contra o Mal de Alzheimer.