

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 772**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 31/4353** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2009 E 09767329 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2300481**

54 Título: **Azabenzoxazoles sustituidos novedosos**

30 Prioridad:

**30.05.2008 US 130399 P**

**31.10.2008 US 198022 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.12.2015**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)**

**126 East Lincoln Avenue**

**Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BARROW, JAMES C.;**

**HARRISON, SCOTT;**

**MULHEARN, JAMES;**

**SUR, CYRILLE;**

**WILLIAMS, DAVID L. y**

**WOLKENBERG, SCOTT**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 554 772 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Azabenzoxazoles sustituidos novedosos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a novedosos derivados de azabenzoxazol arilo o heteroarilo sustituidos, las composiciones, y los usos terapéuticos y los procedimientos para la producción de tales compuestos. Adicionalmente, la invención se dirige a compuestos derivados de azabenzoxazol, arilo o heteroarilo sustituidos, marcados de forma isotópica con  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . En particular, la presente invención se dirige a azabenzoxazoles arilo o heteroarilo sustituidos con los isótopos  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^2\text{H}$ , y  $^3\text{H}$  y los métodos para su preparación.

La invención también se refiere a novedosos derivados de azabenzoxazol arilo o heteroarilo sustituidos, que son adecuados para la formación de imágenes de depósitos amiloides en pacientes vivos. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método de uso de los compuestos de esta invención como indicadores en la formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar *in vivo* depósitos amiloides en el cerebro, para permitir el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. La invención también se refiere a un método de medición de la eficacia clínica de agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer.

20 **Antecedentes de la invención**

Las técnicas nucleares no invasivas de formación de imágenes pueden usarse para obtener información básica y diagnóstica sobre la fisiología bioquímica de diversos sujetos vivos incluyendo animales de laboratorio, seres humanos sanos y pacientes. Estas técnicas dependen del uso de sofisticada instrumentación de formación de imágenes, que es capaz de detectar la radiación que emitida a partir de radioindicadores administrados a tales sujetos vivos. Se puede reconstruir la información obtenida para proporcionar imágenes planas y tomográficas que revelan la distribución del radioindicador en función de tiempo. El uso de radioindicadores diseñados de forma apropiada puede dar como resultado imágenes que contienen información sobre la estructura, función y, de forma más importante, la fisiología y la bioquímica del sujeto. Mucha de esta información no puede ser obtenida por otros medios. Los radioindicadores usados en estos estudios están diseñados para tener comportamientos definidos *in vivo*, que permiten la determinación de información específica con respecto a la fisiología y bioquímica del sujeto, o de los efectos que diversas enfermedades y fármacos tienen sobre la fisiología o la bioquímica del sujeto. Actualmente, están disponibles radioindicadores para obtener información útil respecto a cosas tales como la función cardíaca, la circulación sanguínea miocárdica, la perfusión pulmonar, la función hepática, la circulación sanguínea cerebral, la concentración de glucosa local y el metabolismo del oxígeno.

Para la formación no invasiva de imágenes *in vivo*, los compuestos pueden marcarse con radionucleidos que emiten positrones o rayos gamma. Los radionucleidos que emiten positrones (PET) usados de forma más común son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos ellos producidos por acelerador, y que tienen semividas de 20, 110, 2 y 10 minutos, respectivamente. Puesto que las semividas de estos radionucleidos son tan cortas, solo es factible usarlos en instituciones que tengan, para su producción, un acelerador en sus instalaciones o muy cerca, limitando así su uso. Hay disponibles varios radioindicadores de emisión rayos gamma que pueden usarse prácticamente en cualquier hospital en los Estados Unidos y en la mayoría de hospitales del mundo. Los usos de forma más amplia son  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ .

En un estudio de PET, se administra una pequeña cantidad de radioindicador al animal de laboratorio, ser humano sano o paciente a ensayar. Después, el radioindicador circula en la sangre de sujeto y se puede absorber en determinados tejidos. El radioindicador queda retenido de forma preferencial en algunos de estos tejidos debido a la conversión enzimática específica o por unión específica a estructuras macromoleculares tales como proteínas. Usando sofisticada instrumentación de formación de imágenes para detectar la emisión de positrones, la cantidad de radioindicador no se valora entonces de forma invasiva en los diversos tejidos corporales. Se analizan los datos resultantes para proporcionar información espacial cuantitativa *in vivo* del proceso biológico para el que el radioindicador se diseñó. La PET proporciona a los investigadores farmacéuticos la capacidad de valorar cambios bioquímicos o efectos metabólicos de un candidato farmacológico *in vivo* durante períodos prolongados de tiempo, y el PET puede usarse para medir la distribución de un fármaco, permitiendo así la evaluación de la farmacocinética y la farmacodinámica de un candidato farmacológico en particular en estudio. De forma importante, los indicadores de PET pueden diseñarse y usarse para cuantificar la presencia de sitios de unión en tejidos. Por consiguiente, se ha expandido el interés en los indicadores de PET para el desarrollo de fármacos basándose en el desarrollo de productos bioquímicos marcados de forma isotópica y de dispositivos de detección apropiados para detectar la radioactividad mediante formación de imágenes externa.

Las técnicas no invasivas de formación de imágenes nucleares tales como PET, han sido particularmente importante para proporcionar la capacidad de estudiar enfermedades y trastornos neurológicos, incluyendo ictus, enfermedad de Parkinson, epilepsia, tumores cerebrales y enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia. Es una enfermedad neurológica caracterizada por la pérdida de capacidad mental suficientemente grave como para interferir con las actividades normales de la vida diaria. Normalmente se produce en

la tercera edad y está marcada por un declive en la funciones cognitivas tales como la memoria, el razonamiento, y la planificación. Todas las formas de patología de la enfermedad de Alzheimer se caracterizan por la acumulación del péptido A $\beta$  amiloide. Véase Cai, L. *et al.*, Current Medicinal Chemistry, 2007, 14, 19-52; Chandra, R. *et al.* J. Med. Chem. 2007, 50, 2415-2423; Qu, W. *et al.*, J. Med. Chem. 2007, 50, 3380-3387; Cai, L. *et al.*, J. Med. Chem. 2007, 50, 4746-4758; y Qu, W. *et al.*, J. Med. Chem. 2007, 50, 2157-2165. El PET y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), son eficaces en el control de la acumulación de depósitos amiloides en el cerebro y en correlacionarlos con la progresión de la EA (Shoghi-Jadid *et al.* The American Journal of Geriatric Psychiatry 2002, 10, 24; Miller, Science, 2006, 313, 1376; Coimbra *et al.* Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629; Nordberg, Lancet Neurol. 2004, 3, 519). Por lo tanto, hay una necesidad de radioindicadores no tóxicos de unión amiloide que puedan cruzar de forma rápida la barrera hematoencefálica, que tengan propiedades de unión específicas potentes, y propiedades de no unión bajas, que puedan usarse en diagnóstico, y que eliminarse de forma rápida del sistema. Estos compuestos también se pueden usar en el control de la eficacia de programas de tratamiento proporcionados a pacientes de Alzheimer mediante la medición de cambios a nivel de la placa amiloide. Véase Coimbra *et al.* Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629; Mathis *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 2740; Klunk *et al.* Ann Neurol. 2004, 55, 306 para la discusión de fondo sobre las propiedades de la unión amiloide. Véanse los documentos WO 2007/086800, WO2007149030, WO 2007/002540, WO 2007/074786, WO 2002/016333, WO2003048137, WO2002085903, y WO 2004/083195 para los ejemplos de compuestos y de métodos usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Véanse también la Patente de Estados Unidos 6696039, y los documentos: US2004/0131545, US6001331, WO2004/032975, WO2004/064869, US2005/0043377, WO2007/033080, US4038396, WO2006044503, WO2006044503, WO2007070173, WO2008108729, WO2008108730, y US3899506.

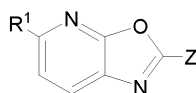
Aunque el uso principal de los compuestos marcados de forma isotópica de esta invención es en la tomografía por emisión de positrones, que es una técnica de análisis *in vivo*, determinados compuestos marcados pueden usarse para métodos distintos que los análisis por PET. En particular, los compuestos marcados con  $^{14}\text{C}$  y  $^{13}\text{H}$  pueden usarse en métodos *in vitro* e *in vivo* para la determinación de la unión, ocupación del receptor y estudios metabólicos incluyendo marcaje covalente. En particular, diversos compuestos marcados de forma isotópica hayan utilidad en la formación de imágenes por resonancia magnética, autorradiografía y otras herramientas analíticas semejantes.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de unión amiloide nuevos y a métodos para medir los efectos de los compuestos, mediante la medición de cambios a nivel de la placa amiloide en pacientes vivos. De forma más específica, la presente invención se refiere a un método para el uso de los compuestos de esta invención como indicadores en la formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar los depósitos amiloides en el cerebro *in vivo* para permitir el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de unión amiloide nuevos como un diagnóstico. Adicionalmente, la invención se refiere a un método para medir la eficacia clínica de agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer. De forma específica, la presente invención se refiere a novedosos derivados de azabenzoxazol arilo o heteroarilo sustituidos, a las composiciones, y usos terapéuticos y procedimientos para la producción de tales compuestos. La invención está dirigida adicionalmente a compuestos derivados de azabenzoxazol, arilo o heteroarilo sustituidos, marcados de forma isotópica con  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , a las composiciones, los métodos para su preparación, y su uso como indicadores de PET en el diagnóstico y medición de los efectos de un compuesto en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La presente invención también se refiere a compuestos de unión amiloide no tóxicos, que pueden cruzar de forma rápida la barrera hematoencefálica, que tienen propiedades de unión no específica bajas, y que son eliminados de forma rápida del sistema. Este y otros aspectos de la invención se entenderán en la revisión de la especificación en su totalidad.

### Descripción detallada de la invención

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



I

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para la medición de depósitos de amiloides en un paciente que comprende las etapas de administración al paciente una cantidad detectable de dicho compuesto de fórmula I o sal o solvato del mismo y la detección de la unión del compuesto a los depósitos de amiloides en el paciente; en la que:

Z se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzotiazolilo, indolilo, piridilo, pirazolopiridinilo, benzodioxolilo y pirrolopiridinilo todos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  o  $\text{R}^4$ ;

R representa hidrógeno o -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

5  $R^1$  representa hidrógeno, -heterociclilo  $C_{5-10}$ ,  $-N(R^2)_2$ , CN, -halo  $(CH_2)_n$ ,  $CF_3$ ,  $-O(CH_2)_nR$ ,  $-O(CH_2)_n$ heterociclilo  $C_{5-10}$ , -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OCF_3$ ,  $-O(CH_2)_nF$ , -phalo  $(O(CH_2)_s)$ ,  $-(O(CH_2)_s)_pOR$ ,  $-C(O)OR$  o hetero-espirociclo, dichos alquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^a$ , con la condición de que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  no sean hidrógeno al mismo tiempo, o cuando  $R^1$  es hidrógeno, Z es fenilo y dos de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno, después el otro de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  no es metilo, furilo, halo, hidroxilo, etoxi, dimetoxi, isopropiloxi, amino, metilamino, dimetilamino o metoxi;

10  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente hidrógeno, -halo  $(CH_2)_n$ , -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-CF_3$ ,  $-(CH_2)_nOR$ ,  $(CH_2)_n$ heterociclilo  $C_{5-10}$ ,  $-N(R)_2$ , dicho alquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  $R^a$ ;

15  $R^a$  representa  $-CN$ ,  $NO_2$ , halo,  $CF_3$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -alqueno  $C_{1-6}$ , -alquino  $C_{1-6}$ , -halo  $(CH_2)_n$ , -OR,  $-NRR^1$ ,  $-C(=NR^1)NR^2R^3$ ,  $-N(=NR^1)NR^2R^3$ ,  $-NR^1COR^2$ ,  $-NR^1CO_2R^2$ ,  $-NR^1SO_2R^4$ ,  $-NR^1CONR^2R^3$ ,  $-SR^4$ ,  $-SOR^4$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-SO_2NR^1R^2$ ,  $-COR^1$ ,  $-CO_2R^1$ ,  $-CONR^1R^2$ ,  $-C(=NR^1)R^2$  o  $-C(=NOR^1)R^2$ ;

n representa 0-6;

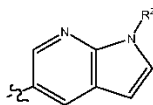
s representa 2-4; y

20 p representa 1-3.

Un aspecto de esta invención se realiza cuando  $R^2$  se une a la posición *para* del fenilo, piridilo y benzotiazolilo de Z y todas las otras variables son como se describen originalmente.

25 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando Z se enlaza al azabenzoxazol a través de su anillo de seis miembros y todas sus variables son como se describen originalmente.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando Z es:

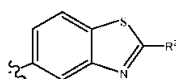


30 y todas las otras variables son como se describen originalmente

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando Z es:

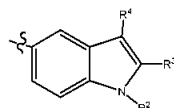


35 y todas las otras variables son como se describen originalmente. Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando Z es:

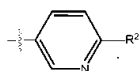


40 y todas las otras variables son como se describen originalmente.

Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando Z es:



45 y todas las otras variables son como se describen originalmente. Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando Z es:



50 y todas las otras variables son como se describen originalmente.

Otro aspecto de esta invención se realiza  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en -heterociclilo  $C_{5-10}$ ,  $-N(R^2)_2$ , -halo  $(CH_2)_n$ ,  $-O(CH_2)_n$ heterociclilo  $C_{5-10}$  o  $-(O(CH_2)_s)_pOR$ , -phalo  $(O(CH_2)_s)$  y todas las otras variables son como se describen originalmente.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, -heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> y todas las otras variables son como se describen originalmente.

5 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R<sup>1</sup> es flúor o cloro, preferentemente flúor.

Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> y todas las otras variables son como se describen originalmente. Una subrealización de esta invención se realiza cuando R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>.

10 Otro aspecto de esta invención se realiza cuando R<sup>1</sup> es -heterociclilo C<sub>5-10</sub> y todas las otras variables son como se describen originalmente. Una subrealización de esta invención se realiza cuando el heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en morfolinilo, furanilo, pirrolidinilo.

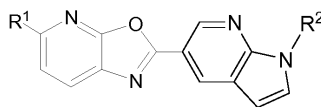
15 Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -N(R)<sub>2</sub>, dicho alquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup> y todas las otras variables son como se describen originalmente.

20 Todavía otro aspecto de esta invención se realiza cuando R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente dialquilamino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, todas las otras variables son como se describen originalmente.

Aún otro aspecto de esta invención se realiza cuando R<sup>a</sup> representa halo, -CN, NO<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR, -N(R)<sub>2</sub>, -NRCOR<sup>2</sup>, -NRCO<sub>2</sub>R o -heterociclilo C<sub>5-10</sub>.

25 Otro aspecto de la invención se realiza cuando los compuestos de fórmula I están marcados isotópicamente como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I y <sup>131</sup>I.

Todavía otro aspecto de esta invención se realiza con el compuesto de fórmula estructural Ia:

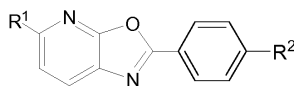


30 Ia

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> son como se describen en el presente documento. Otra subrealización de fórmula Ia se realiza cuando R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, halo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -phalo (O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>) y -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>)<sub>p</sub>OR. Todavía otra realización de fórmula Ia se realiza cuando R<sup>1</sup> es halo, -heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>. Aún otra subrealización de fórmula Ia se realiza cuando R<sup>1</sup> es halo, preferentemente flúor. Todavía otra subrealización de fórmula Ia se realiza cuando R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub> y -N(R)<sub>2</sub>. Otra subrealización de fórmula Ia se realiza cuando R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1-6</sub> y todavía preferentemente metilo. Todavía otra subrealización de esta invención se realiza cuando los compuestos de fórmula Ia se marcan isotópicamente como <sup>11</sup>C <sup>13</sup>C <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>35</sup>S, <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, preferentemente <sup>11</sup>C y <sup>18</sup>F.

40

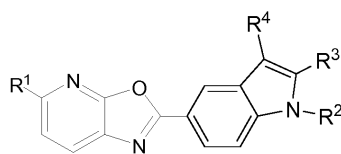
Todavía otro aspecto de esta invención se realiza con el compuesto de fórmula estructural Ib:



45 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describen en el presente documento. Una subrealización de fórmula Ib se realiza cuando R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, halo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -phalo (O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>) y -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>)<sub>p</sub>OR. Todavía otras realización de fórmula Ib se realiza cuando R<sup>1</sup> es halo, -heterociclilo C<sub>5-10</sub> y -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>. Aún otra subrealización de fórmula Ib se realiza cuando R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub> y -N(R)<sub>2</sub>. Todavía otra subrealización de esta invención se realiza cuando los compuestos de fórmula Ib se marcan isotópicamente como <sup>11</sup>C <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>35</sup>S, <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, preferentemente <sup>11</sup>C y <sup>18</sup>F.

50

55 Todavía otro aspecto de esta invención se realiza con el compuesto de fórmula estructural Ic:



Ic

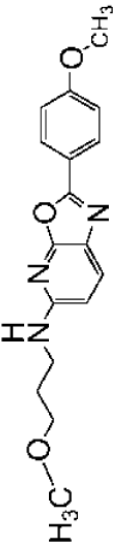
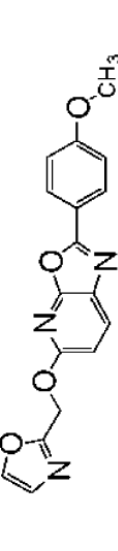
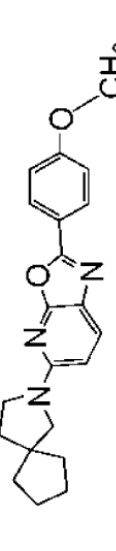
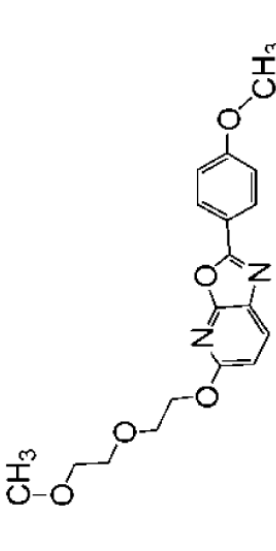
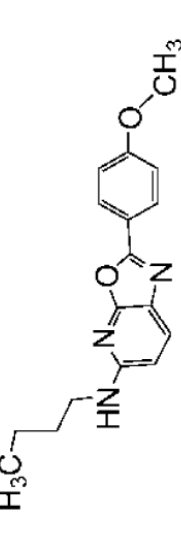
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo,

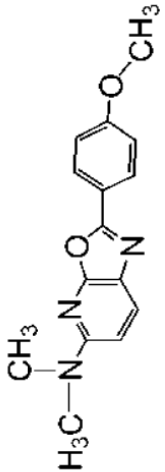
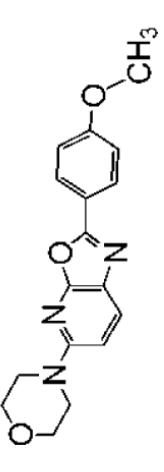
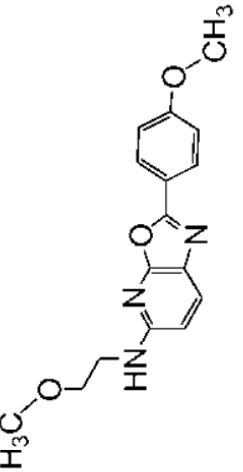
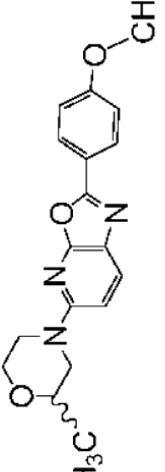
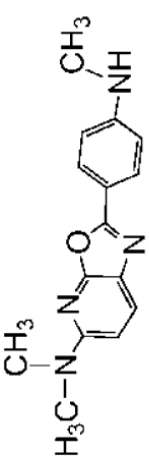
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se describen en el presente documento. Otra subrealización de fórmula Ic se realiza cuando  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en -heterociclilo  $C_{5-10}$ ,  $N(R^2)_2$ , halo, -  $O(CH_2)_n$ heterociclilo  $C_{5-10}$ , -phalo  $(O(CH_2)_s)$  y  $-(O(CH_2)_s)_pOR$ . Todavía otra realización de fórmula Ic se realiza cuando  $R^1$  es halo, -heterociclilo  $C_{5-10}$ ,  $-N(R^2)_2$ . Aún otra subrealización de fórmula Ic se realiza cuando  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $-(CH_2)_nOR$ ,  $(CH_2)_n$ heterociclilo  $C_{5-10}$  y  $-N(R)_2$ . Todavía otra subrealización de esta invención se realiza cuando los compuestos de fórmula Ic se marcan isotópicamente como  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{18}F$ ,  $^{15}O$ ,  $^{13}N$ ,  $^{35}S$ ,  $^2H$  y  $^3H$ , preferentemente  $^{11}C$  y  $^{18}F$ .

5

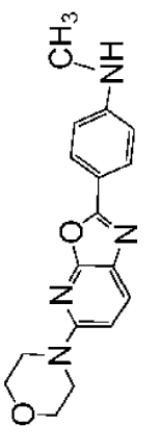
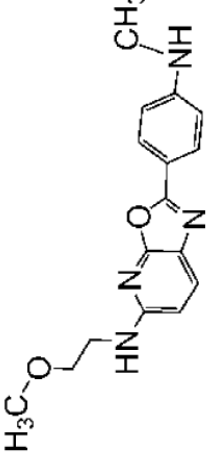
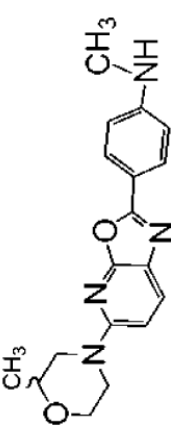
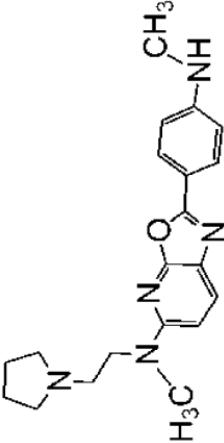
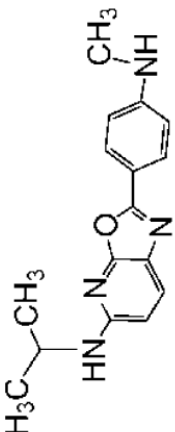
10

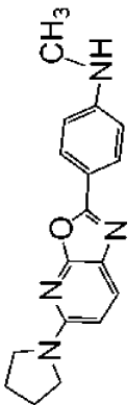
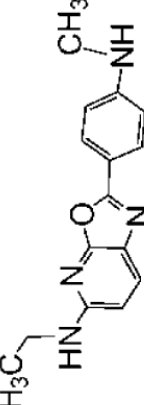
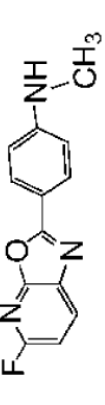
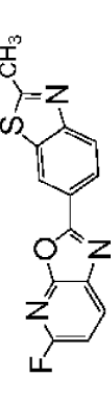
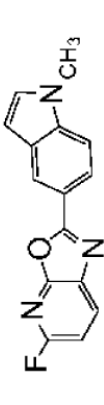
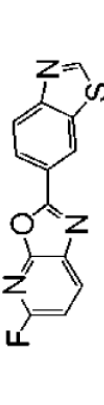
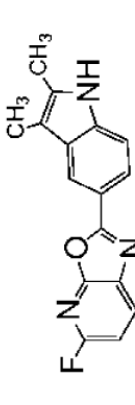
Son ejemplos de compuestos de esta invención:

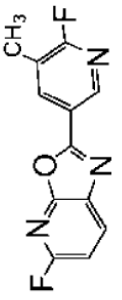
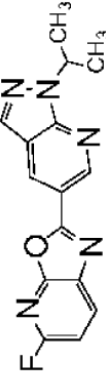
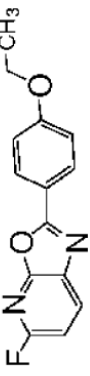
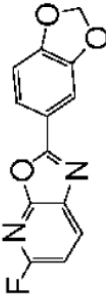
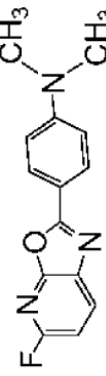
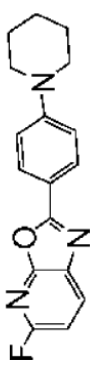
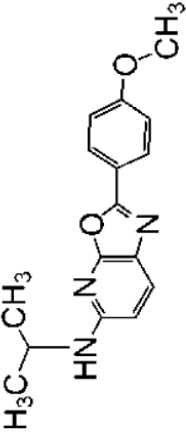
Estructura	Nomenclatura	M+1
 <p>Chemical structure showing a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of an oxazole ring. The nitrogen atom of the oxazole ring is substituted with a 3-methoxypropyl group.</p>	2-(4-metoxifenil)-N-(3-metoxipropil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina	314
 <p>Chemical structure showing a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of an oxazole ring. The nitrogen atom of the oxazole ring is substituted with a 1,3-oxazol-2-ylmetoxy group.</p>	2-(4-metoxifenil)-5-(1,3-oxazol-2-ilmetoxi)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	324
 <p>Chemical structure showing a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of an oxazole ring. The nitrogen atom of the oxazole ring is substituted with a 2-azaespiro[4.4]non-2-yl group.</p>	5-(2-azaespiro[4,4]non-2-il)-2-(4-metoxifenil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	350
 <p>Chemical structure showing a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of an oxazole ring. The nitrogen atom of the oxazole ring is substituted with a 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy group.</p>	5-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-(4-metoxifenil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	345
 <p>Chemical structure showing a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of an oxazole ring. The nitrogen atom of the oxazole ring is substituted with a butyl group.</p>	N-butil-2-(4-metoxifenil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina	298

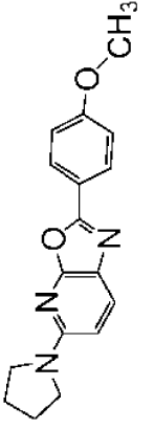
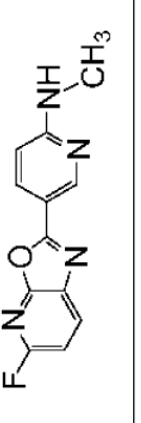
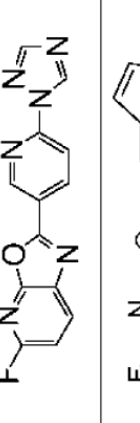
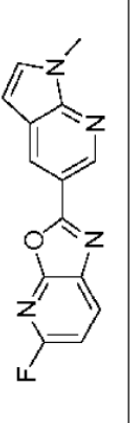


	2-(4-metoxifenil)-N, N-dimetil[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina 270
	2-(4-metoxifenil)-5-morfolin-4-il[1,3]oxazol[5,4-b]piridina 312
	N-(2-metoxietil)-2-(4-metoxifenil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina 300
	2-(4-metoxifenil)-5-(2-metilmorfolin-4-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina 326
	N,N-dimetil-2-[4-(metilamino)fenil][1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina 269

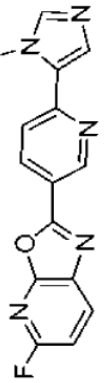
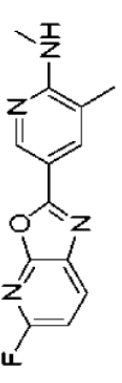
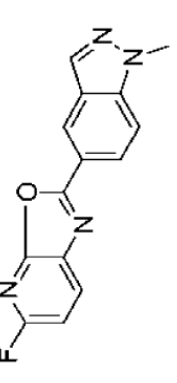
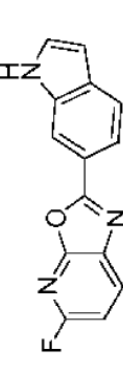
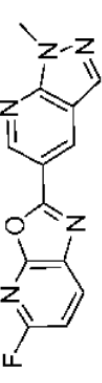
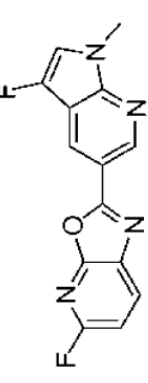
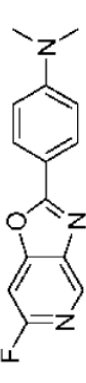


 <p>Chemical structure of N-metil-4-(5-morfolin-4-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-2-il)aniilina. It features a morpholine ring attached to the 5-position of a pyridine ring, which is further substituted at the 2-position with a 4-(methylamino)phenyl group.</p>	<p>311</p>
 <p>Chemical structure of N-(2-metoxietil)-2-[4-(metilamino)fenil][1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina. It consists of a 1,3-oxazolo[5,4-b]pyridine core with a 2-methoxyethyl group at the 5-position and a 4-(methylamino)phenyl group at the 2-position.</p>	<p>299</p>
 <p>Chemical structure of N-metil-4-[5-(2-metilmorfolin-4-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-2-il)aniilina. It features a 2-methylmorpholine ring attached to the 5-position of a pyridine ring, which is further substituted at the 2-position with a 4-(methylamino)phenyl group.</p>	<p>325</p>
 <p>Chemical structure of N-metil-2-[4-(metilamino)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina. It consists of a 1,3-oxazolo[5,4-b]pyridine core with a 2-methyl-2-pyrrolidinylethyl group at the 5-position and a 4-(methylamino)phenyl group at the 2-position.</p>	<p>352</p>
 <p>Chemical structure of 2-[4-(metilamino)fenil]-N-(1-metiletil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina. It consists of a 1,3-oxazolo[5,4-b]pyridine core with a 1-methylethyl group at the 5-position and a 4-(methylamino)phenyl group at the 2-position.</p>	<p>283</p>

	N-metil-4-(5-pirrolidin-1-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-2-il)anilina	295
	N-etil-2-[4-(metilamino)fenil][1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina	269
	4-(5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-2-il)-N-metilaniilina	244
	5-fluoro-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	286
	5-fluoro-2-(1-metil-1H-indol-5-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	268
	2-(1,3-benzotiazol-6-il)-5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	272
	2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	282

	5-fluoro-2-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	248
	5-fluoro-2-[1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il][1,3]oxazol[5,4-b]piridina	298
	2-(4-etoxifenil)-5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	259
	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	259
	4-(5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina	258
	5-fluoro-2-(4-piperidin-1-ilfenil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	298
	2-(4-metoxifenil)-N-(1-metiletil)[1,3]oxazol[5,4-b]piridin-5-amina	284

	2-(4-metoxifenil)-5-pirrolidin-1-il[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	296
	5-fluoro-2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil][1,3]oxazol[5,4-b]piridina	282
	5-fluoro-2-(1H-indol-5-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	254
	5-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)[1,3]oxazol[5,4-b]piridina	255
	[5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-b]piridin-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina	245
	[5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-b]piridin-2-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina	259
	5-Fluoro-2-(6-[1,2,4]triazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol[5,4-b]piridina	283
	5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina	269

	<p>5-Fluoro-2-[6-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-oxazol[5,4-b]piridina</p>	<p>296</p>
	<p>[5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-b]piridin-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-metil-amina</p>	<p>259</p>
	<p>ejemplo de referencia 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina</p>	<p>269</p>
	<p>5-Fluoro-2-(1H-indol-6-il)-oxazol[5,4-b]piridina</p>	<p>254</p>
	<p>5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina</p>	<p>270</p>
	<p>5-Fluoro-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina</p>	<p>287</p>
	<p>[4-(6-Fluoro-oxazol[4,5-c]piridin-2-il)-fenil]-dimetil-amina</p>	

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son ejemplos adicionales de los compuestos de esta invención:

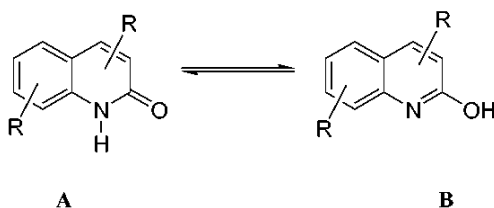
- 5 [5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina,  
 [5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina,  
 4-(5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-N-metil-anilina,  
 4-(5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-N,N-dimetil-anilina,  
 5-fluoro-2-(1H-indol-5-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina;  
 10 5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina;  
 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a métodos para efectos de los compuestos, mediante la medición de los cambios del nivel de placa amiloide en pacientes vivos. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método de uso de los compuestos de esta invención como sondas en la tomografía de emisión (PET) de imágenes de positrones para estudiar los depósitos de amiloide en el cerebro *in vivo* para permitir el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de compuestos amiloides novedosos como un diagnóstico. La invención también se refiere al uso de los compuestos de unión amiloide novedosos en la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer. La invención también se refiere a un método de la eficacia clínica de los agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer. Específicamente, la presente invención se refiere a un novedoso derivado de azabenzoxazol arilo o heteroarilo sustituido, composiciones y usos y procesos terapéuticos para hacer tales compuestos. La invención se dirige además  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{37}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , preferentemente  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , más preferentemente  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ , compuestos derivados de azabenzoxazol arilo o heteroarilo marcados isotópicamente sustituidos, composiciones y métodos de sus preparaciones. La presente invención también se refiere a compuestos de unión amiloides no tóxicos, que pueden cruzar rápidamente la barrera hematoencefálica, tienen propiedades de unión no específica baja y pueden rápidamente diluirse del sistema.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales, y presentarse como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, con todos los posibles isómeros, que incluyen isómeros ópticos, incluyéndose en la presente invención. (Véase E.L. Eliel y S.H. Wilen Stereochemistry of Carbon Compounds (John Wiley y Sons, Nueva York 1994), en particular las páginas 1119-1190)

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^6$  etc.) ocurre más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente en cualquier otra aparición. También, las combinaciones de sustituyentes /o variables solo se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Además, los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas se abarquen por el alcance de la invención, incluso aunque solo se represente una estructura tautomérica. Por ejemplo, cualquier reivindicación del compuesto A a continuación se entiende que incluye la estructura tautomérica B y viceversa, así como mezclas de los mismos.



45 Como se usa en la presente memoria, "alquilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal como ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono; "alcoxi" representa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. "Halógeno" o "halo" como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo y yodo.

50 Preferentemente, alqueno es alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$ .

Preferentemente, alquino es alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$ .

55 El término heterociclilo, heterociclo o heterocíclico, como se usa en la presente memoria, representa un anillo heterocíclico estable de 5 a 7 miembros monocíclico o estable de 8 a 11 miembros bicíclico que es o bien saturado o insaturado, y que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos

anteriormente definidos se condensa a un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable. El término heterociclilo, heterociclo o heterocíclico incluye restos heteroarilo. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopirano, benzotiopirano, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolililo, benzoxazolilo, cromanilo, cinnolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirano, sulfona dihidrobenzotiopirano, 1,3-dioxolanilo, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, pirazolopiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo, y triazolilo. Una realización de los ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, benzimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopirano, benzotiopirano, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinnolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirano, sulfona dihidrobenzotiopirano, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, 2-piridinonilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo.

Preferentemente, el heterociclo se selecciona entre 2-azepinonilo, benzoimidazolilo, 2-diazapinonilo, imidazolilo, 2-imidazolidinonilo, indolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirrolidinilo, 2-piperidinonilo, 2-pirimidinonilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienilo y triazolilo.

Ejemplos de una "cantidad eficaz" incluyen cantidades que permiten la detección de depósitos de amiloides *in vivo*, que producen niveles de biodisponibilidad y toxicidad aceptables para uso farmacéutico, y/o prevenir la degeneración celular y toxicidad asociada con formación de fibrillas.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula I serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, féricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren particularmente el ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales típicas farmacéuticamente aceptables, se describe totalmente por Berg *et al.*, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19.

Como se indica en el presente documento la presente invención incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un compuesto "marcado isotópicamente", "radiomarcado", "sonda", "sonda marcada" "radioligando" o "unión amiloide detectable", es un compuesto en el que uno o más átomos se reemplazan o se sustituyen con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado habitualmente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Radionucleidos adecuados (es decir "isótopos detectables") que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención solo necesitan enriquecerse con un isótopo detectable a, o por encima, el grado que deja la detección con una técnica adecuada para la aplicación particular. El radionucleido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos, dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. En otra realización de la invención los radionucleidos se representan por  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , preferentemente  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender, pero sin limitación, uno o más agentes tamponantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, lubricantes, adsorbentes, tensioactivos, conservantes y similares. La composición puede formularse en forma de un sólido, líquido, gel o suspensión para la administración oral (por ejemplo, empapar, bolo, comprimido, polvo, cápsula, spray bucal, emulsión); administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, inyección epidural); aplicación tópica (por ejemplo, crema, pomada, parche de liberación controlada, spray); intravaginal, intrarectal, transdermal, ocular o administración nasal.

Esta invención proporciona derivados de azabenzoxazol arilo o heteroarilo sustituidos radiomarcado sustituido como agentes detectantes y compuestos precursores sintéticos a partir de los que se preparan. Los compuestos de fórmula I son activos contra las enfermedades relacionadas con la edad como el Alzheimer, así como otras patologías tales como síndrome de Down y angiopatía beta-amiloide. Los compuestos de esta invención también pueden usarse junto con un amplio intervalo de agentes de mejora de déficit de cognición. Por lo tanto, se administra al mismo tiempo un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I), simultáneamente, secuencialmente o separadamente con otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos usados en terapias de Alzheimer que incluyen por ejemplo donepezilo, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activos y metabolito(s) de los mismos.

También se divulga un método para tratar o prevenir una patología A $\beta$  relacionada en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se divulga un método para tratar trastornos neurodegenerativos tales como demencia, déficit cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo leve, pérdida de memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo relacionado con la edad y similares.

Un último objetivo de la presente invención es para proporcionar un agente radiofarmacéutico, útil en detección PET que tiene una radioactividad específica alta y una selectividad de tejido diana alta en virtud de su alta afinidad de por las placas amiloides. La selectividad del tejido es capaz de mejorar adicionalmente, mediante el acoplamiento de este radiofármaco altamente selectivo con agentes diana, tales como micropartículas.

En otro aspecto de esta invención los compuestos reivindicados tienen un potencial de unión inesperadamente bajo en amiloide cortical libre de materia gris y sustancia blanca adyacente, que proporciona mejores perfiles con respecto al potencial de unión en la materia blanca.

De acuerdo con la presente invención, el método más preferido para la detección de placa beta-amiloide en un paciente, en el que un arilo o heteroarilo novedoso marcado isotópicamente sustituido con un derivado de se emplea como el agente de detección, comprende las siguientes etapas: el paciente se coloca en una posición supina en la cámara PET y se administra una cantidad suficiente (< 10 mCi) de un arilo o heteroarilo marcado isotópicamente sustituido con un derivado de azabenzoxazol al tejido cerebral del paciente. Se realiza una exploración de emisión de la región cerebral. La técnica para realizar una exploración de emisión de la cabeza es bien conocida por los expertos en la materia. Las técnicas PET se describen en Freeman *et al.*, Freeman y Johnson's Clinical Radionuclide Imaging. 3<sup>a</sup> Ed. Vol. 1 (1984); Grune & Stratton, Nueva York; Ennis et Q. Vascular Radionuclide Imaging: A Clinical Atlas, John Wiley & Sons, Nueva York (1983).

La expresión "sonda marcada" se refiere a cualquier molécula que puede usarse para seguir o detectar una actividad definida *in vivo*, por ejemplo, una sonda preferida es uno que se acumula en las regiones en las que puede encontrarse la placa beta-amiloide. Preferentemente, la sonda marcada es una que puede verse en un animal experimental vivo, un ser humano sano o paciente (denominado como sujeto), por ejemplo, mediante exploración mediante tomógrafo de emisión de positrones (PET). Los marcadores adecuados incluyen, pero sin limitación, radioisótopos, fluorocromos, compuestos quimioluminiscentes, tintes y proteínas, que incluyen enzimas.

La presente invención también proporciona métodos de determinar *in vivo* la actividad de una enzima u otra molécula. Más específicamente, se selecciona y marca un trazador, que rastrea específicamente la actividad diana. En una realización preferida, la sonda rastrea actividad de unión de péptido A $\beta$  amiloide en el cerebro y el sistema nervioso central. La sonda proporciona los medios para evaluar diversos procesos neuronales, que incluyen la transmisión sináptica excitatoria rápida, regulación de la liberación del neurotransmisor y potenciación a largo plazo. La presente invención da a los investigadores los medios para estudiar los mecanismos bioquímicos del dolor, ansiedad/depresión, adicción a las drogas y abstinencia, trastornos de los ganglios basales, trastornos alimentarios, obesidad, depresión a largo plazo, aprendizaje y memoria, plasticidad sináptica del desarrollo, daño hipóxico-isquémico y muerte celular neuronal, crisis epilépticas, procesamiento visual, así como la patogenia de diversas enfermedades neurodegenerativas.

Los biomarcadores del estado de la enfermedad de Alzheimer, el pronóstico y la progresión, serán todos útiles para las utilidades generales de diagnóstico, así como para los planes de desarrollo clínico para agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer. La presente invención proporcionará información de biomarcadores como que los pacientes están inscritos en los ensayos clínicos de tratamientos nuevos de Alzheimer para ayudar en la selección de



los pacientes y la asignación a las cohortes. La presente invención servirá como uno de los biomarcadores del estado de la enfermedad para conseguir a los pacientes correctos en la cohorte de prueba PhIIb adecuada. Además, la presente invención puede servir como un marcador de pronóstico de la enfermedad como un criterio de inclusión de entrada para aumentar la probabilidad de que la enfermedad avance en el brazo de tratamiento con placebo, un problema que ha plagado los ensayos clínicos recientes EA. Finalmente, la presente invención puede servir como un biomarcador de la progresión de la enfermedad para monitorizar el curso clínico de los pacientes en terapia y podría proporcionar una medida de biomarcador independiente de respuesta al tratamiento con un fármaco terapéutico.

Los compuestos dentro de esta invención son inhibidores y/o aglutinantes de monoaminaoxidasa B (MAO-B). Los compuestos y las variantes marcadas isotópicamente de los mismos, pueden ser útiles para la diagnosis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson. Los medios de detección de marcadores son bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los marcadores isotópicos pueden detectarse usando técnicas de detección, película fotográfica o contadores de centelleo. En una realización preferida, el marcador se detecta *in vivo* en el cerebro del sujeto mediante técnicas de detección, por ejemplo tomografía de emisión de positrones (PET).

El compuesto marcado de la invención preferentemente contiene al menos un radionuclideo como un marcador. Los radionuclideos emisores de positrones son todos candidatos para el uso. En el contexto de esta invención el radionuclideo se selecciona preferentemente entre  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{11}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , más preferentemente entre  $^{11}\text{C}$ , y  $^{18}\text{F}$ .

La sonda puede seleccionarse de acuerdo con el método de detección escogido. Antes de realizar el método de la presente invención, se administra una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto marcado o no marcado de la invención a un cuerpo vivo, incluyendo un ser humano.

La cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto marcado o no marcado de la invención se debe administrar antes de realizar el método *in vivo* para la, está dentro de un intervalo de 0,1 ng a 100 mg por kg de peso corporal, preferentemente dentro de un intervalo de 1 ng a 10 mg por kg de peso corporal.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporcionan métodos para la preparación de compuestos heterocíclicos como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, los compuestos heterocíclicos descritos anteriormente pueden prepararse usando técnicas químicas sintéticas bien conocidas en la técnica (véase Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Katritzky, A. R. y Rees, C. W. eds., Pergamon Press, Oxford, 1984) a partir de un precursor del heterociclo sustituido de Fórmula 1 como se indica a continuación. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención, se preparan incorporando un isótopo, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$  en la molécula sustrato. Esto se logra utilizando reactivos que tienen uno o más de los átomos contenidos en el mismo, haciéndolos radioactivos colocándolos en una fuente de radioactividad, tal como un reactor nuclear, un ciclotrón y similares. Además muchos reactivos marcados isotópicamente, tal como  $^2\text{H}_2\text{O}$ ,  $^3\text{H}_3\text{Cl}$ ,  $^{14}\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ ,  $\text{ClCH}_2^{14}\text{COCl}$  y similares, están disponibles en el mercado. Los reactivos marcados isotópicamente se usan después en técnicas sintéticas de química orgánica convencional para incorporar el átomo isótopo o átomos, en un compuesto de Fórmula I como se describe a continuación. Los siguientes Esquemas ilustran como fabricar los compuestos de fórmula I.

Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos que siguen, son:

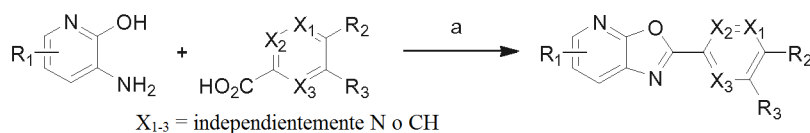
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	diclorometano
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
DIEA	diisopropiletilamina
PMB	4-metoxi-bencilo
PMBBr	bromuro de 4-metoxi-bencilo
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
MeOH	metanol
PS-PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina poliestireno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMA	N,N-dimetilacetamida
EtOAc	acetato de etilo
EA	Enfermedad de Alzheimer
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DMSO	dimetilsulfóxido

Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida y los intermedios necesarios, están en algunos casos disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos bibliográficos o como se ilustran en el presente documento.

Los compuestos de esta invención puede prepararse mediante el uso de reacciones como se muestran en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones convencionales que se conocen en la bibliografía o se ejemplifican en los procedimientos experimentales. La numeración de los sustituyentes como se muestra en los esquemas no se correlaciona necesariamente a la que se usa en las reivindicaciones y a menudo, por claridad, se muestra un sustituyente individual unido al compuesto en el que los sustituyentes múltiples se dejan en las definiciones anteriores en el presente documento. Las reacciones usadas para generar los compuestos de esta invención se preparan mediante el uso de reacciones como se muestran en los esquemas y ejemplos en el presente documento, además de otras manipulaciones convencionales tales como hidrólisis éster, escisión de grupos protectores, etc., como puede conocerse en la bibliografía o ejemplificarse en los procedimientos experimentales.

En algunos casos el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante manipulación de los sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reducción, oxidación, alquilación, acilación y reacciones de hidrólisis que se conocen comúnmente por los expertos en la materia. En algunos casos el orden de llevar a cabo los esquemas de reacción anteriores puede variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse más completamente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

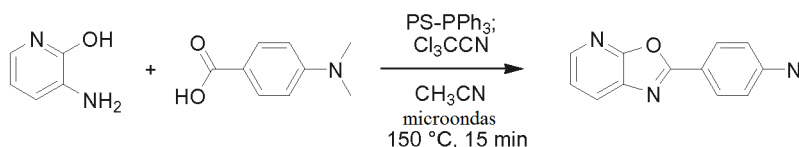
### Esquema de reacción general 1



a)  $R_2CO_2H$ , PS- $PPh_3$ ,  $CCl_3CN$ , calor;

Como se en el Esquema de reacción general 1, se hace reaccionar una 3-amino-2-piridona adecuadamente sustituida con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido en presencia de tricloroacetnitrilo y trifenilfosfina soportada por poliestireno para proporcionar el correspondiente 7-aza-benzoxazol. En situaciones en las que la porción del ácido carboxílico de la molécula que contiene un grupo protector Boc o PMB, después puede retirarse posteriormente tras la reacción con ácido trifluoroacético para proporcionar el material final. En este caso, todos los ácidos carboxílicos y 3-amino-2-piridonas estaban disponibles en el mercado.

### Esquema 1

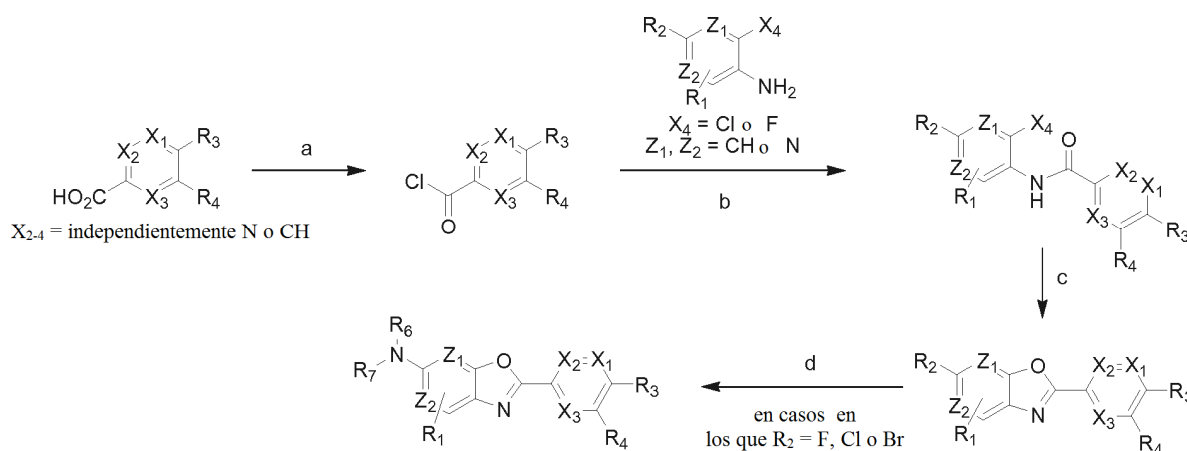


### EJEMPLO 1 (referencia)

#### Dimetil-(4-oxazol[5,4-b]piridin-2-il-fenil)-amina

Se suspendieron 3-amino-piridin-2-ol (50 mg, 0,45 mmol), ácido 4-dimetilamino-benzoico (74 mg, 0,45 mmol), tricloroacetnitrilo (91 ml, 0,91 mmol) y poliestireno trifenilfosfina (425 mg, 1,362 mmol) en acetonitrilo (4,5 ml) y se calentó por microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción en bruto se filtró y se concentró proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía de fase inversa proporcionando dimetil-(4-oxazol[5,4-b]piridin-2-il-fenil)-amina (7,1 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 6,6 %). ES EM ( $M+H^+$ ) = 240; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,24 (d, J = 5,1 Hz, 1 H); 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 2 H); 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 3,09 (s, 6 H); HRMS m/z 240,1122 ( $C_{14}H_{13}N_3O_1+ H^+$  requiere 240,1132).

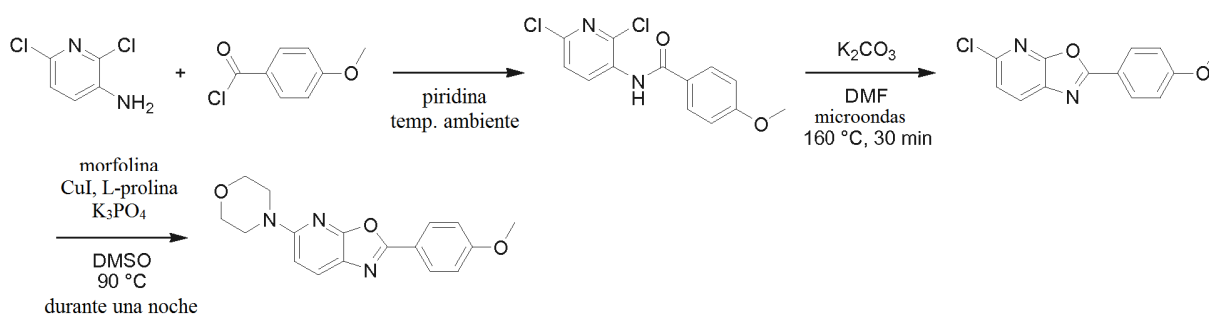
Esquema de reacción general 2



- 5 a) 1-Cloro-*N,N*-2-trimetil-1-propenilamina o (COCl)<sub>2</sub>, cat. DMF; b) piridina; c) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, calor; d) R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>NH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Pd cat., R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>NH

Como se ilustra en el Esquema de reacción general 2, los ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos pueden hacerse reaccionar con 1-cloro-*N,N*-2-trimetil-1-propenilamina o cloruro de oxalilo y DMF catalítica para generar cloruro de ácidos que a su vez se hacen reaccionar con 2-halo-3-amino piridinas adecuadamente sustituidas para proporcionar las amidas correspondientes, que después se convierten en los 7-azabenzoxazoles o 4-azabenzoxazoles correspondientes tras la reacción con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a temperatura elevada. En algunos casos, el ácido carboxílico de partida puede contener un grupo protector Boc o PMB, que posteriormente puede retirarse tras la con ácido trifluoroacético y/o calentamiento para proporcionar el material final. En este caso, todos los ácidos carboxílicos, 2-amino-fenoles y 3-amino-2-piridonas estaban disponibles en el mercado o se prepararon usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Esquema 2



20

EJEMPLO 2

2-(4-Metoxi-fenil)-5-morfolin-4-il-oxazol[5,4-*b*]piridina

25

Etapa 1: *N*-(2,6-Dicloro-piridin-3-il)-4-metoxi-benzamida

Se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxi-benzoilo (4,15 ml, 30,7 mmol) a una mezcla agitada, enfriada a 0 °C de 2,6-cicloro-piridin-3-ilamina (5 g, 30,7 mmol) en piridina (31 ml). Seguido a la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 30 minutos, punto en el que la mezcla de reacción se vertió en agua causando la formación de un precipitado que se recogió por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con más agua antes de secarse durante una noche al vacío proporcionando *N*-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-4-metoxi-benzamida (8,66 g, 29,1 mmol, rendimiento del 95 %) que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 297.

35

Etapa 2: 5-Cloro-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol[5,4-*b*]piridina

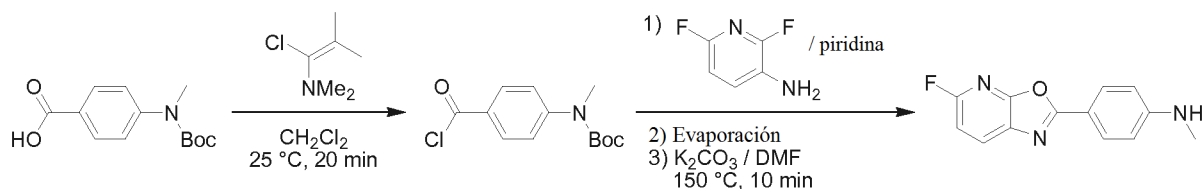
Se combinaron *N*-(2,6-Dicloro-piridin-3-il)-4-metoxi-benzamida (3,86 g, 13,0 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,80 g, 13 mmol) en DMF (15 ml) y se calentó por microondas a 160 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml) causando la formación de un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con más agua antes de secarse durante una noche al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en hexanos) para proporcionar 5-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol[5,4-*b*]piridina (2,0 g, 7,67 mmol, rendimiento del 59,1 %) que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 261.

### Etapa 3: 2-(4-Metoxi-fenil)-5-morfolin-4-il-oxazol[5,4-*b*]piridina

- 10 A una solución de 5-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol[5,4-*b*]piridina (25 mg, 0,096 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió L-prolina (11,04 mg, 0,096 mmol), CuI (18,27 mg, 0,096 mmol), morfolina (13 ml, 0,15 mmol) y  $K_3PO_4$  (40,7 mg, 0,192 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche, punto en el que la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron dejando un residuo que se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar
- 15 2-(4-metoxi-fenil)-5-morfolin-4-il-oxazol[5,4-*b*]piridina (4,3 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 14 %). ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 312; RMN <sup>1</sup>H (499 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,07-8,02 (d, J = 8,7 Hz, 2 H); 7,98-7,94 (m, 1H); 7,17-7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2 H); 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 3,86 (s, 3 H); 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 4 H); 3,51 (t, J = 4,8 Hz, 4 H); HRMS m/z 312,1352 (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup> requiere 312,1343)

20

### Esquema 3



### EJEMPLO 3

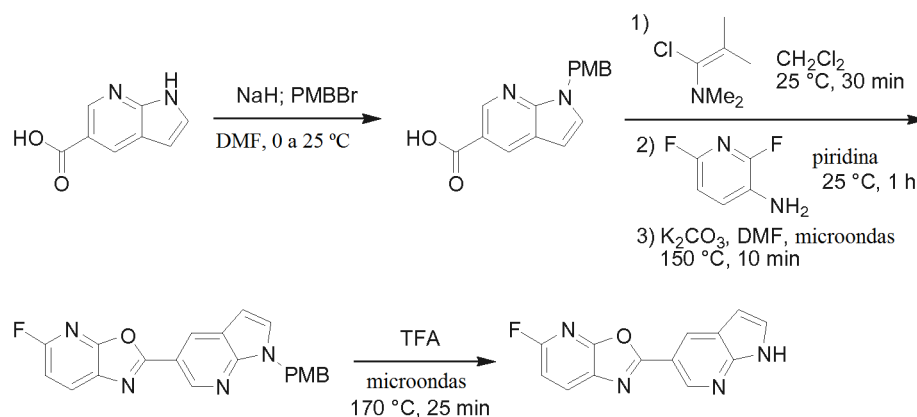
25

#### 4-(5-Fluoro-oxazol[5,4-*fo*]piridin-2-il)-fenil-metil-amina

- A una solución de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-benzoico (70 mg, 0,28 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se le añadió 1-cloro-*N,N*-2-trimetilpropenilamina (98 ml, 0,74 mmol). Seguido a la formación del cloruro de ácido resultante, la mezcla de reacción se concentró proporcionando un residuo que se disolvió en piridina (2 ml) antes de que se añadiera 2,6-difluoro-piridin-3-ilamina (30 mg, 0,23 mmol) en una porción. Después de 30 minutos más la mezcla de reacción se concentró a sequedad proporcionando un residuo al que se añadió DMF (2 ml) y  $K_2CO_3$  (64 mg, 0,46 mmol). La mezcla resultante se calentó por microondas a 150 °C durante 10 min, tiempo después del cual la mezcla resultante se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para proporcionar 4-(5-fluoro-oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil]-metil-amina (50 mg, 0,21 mmol, 89 %). ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 244; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,24 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 3 H); 2,76 (s, 3 H); HRMS m/z 244,0883 (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O + H<sup>+</sup> requiere 244,0881).

40

### Esquema 4



## EJEMPLO 4

5-Fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina5 Etapa 1: Ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico

A una suspensión en agitación enfriada a 0 °C de NaH (272 mg, 6,81 mmol) en DMF (23 ml) se le añadió éster metílico del ácido 1H pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (400 mg, 2,27 mmol). Después de 5 min, se añadieron PMBBR (548 mg, 2,72 mmol) y KI (377 mg, 2,27 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante una noche. Al día siguiente, se añadió agua para inactivar el NaH restante y la mezcla acuosa se lavó con EtOAc, que se descartó. La fase acuosa se recogió y se acidificó (pH ~3) antes de la extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para proporcionar ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (160 mg, 0,57 mmol, rendimiento del 25 %). ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 283.

15

Etapa 2: 5-Fluoro-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-oxazol[5,4-b]piridina

A una solución agitada de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (47 mg, 0,17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadió 1-cloro-N,N-2-trimetilpropenilamina (45 ml, 0,34 mmol). Seguido a la formación del cloruro de ácido resultante, la mezcla de reacción se concentró proporcionando un residuo que se disolvió en piridina (2 ml) antes de que se añadiera 2,6-difluoro-piridin-3-ilamina (20 mg, 0,15 mmol) en una porción. Después de 30 minutos más, la mezcla de reacción se concentró a sequedad proporcionando un residuo, al que se añadió DMF (2 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 mg, 0,46 mmol). La mezcla resultante se calentó por microondas a 150 °C durante 10 min, tiempo después del cual la mezcla resultante se filtró y se concentró, proporcionando 5-fluoro-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-oxazol[5,4-b]piridina en forma de un residuo en bruto que se usó posteriormente sin purificación adicional. ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 375.

20

25

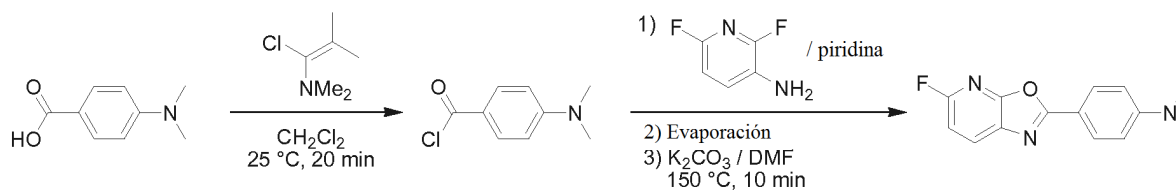
Etapa 3: 5-Fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina

El 5-fluoro-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-oxazol[5,4-b]piridina en bruto de la Etapa 2 se disolvió en TFA (0,5 ml) y se calentó por microondas a 170 °C durante 25 min. Después, los extractos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC para proporcionar 5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina (2,5 mg, 9,8 mmol, rendimiento del 6 %). ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 255; RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)(DMSO-d<sub>6</sub>): 12,18 (1 H, s), 9,04 (1 H, d, J = 2,10 Hz), 8,76 (1 H, d, J = 2,06 Hz), 8,44 (1 H, dd, J = 8,39, 7,10 Hz), 7,67 (1 H, t, J = 2,75 Hz), 7,31 (1 H, d, J = 8,40 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 3,43 Hz); HRMS m/z 255,0675 (C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>O + H<sup>+</sup> requiere 255,0677).

30

35

## Esquema 5



## EJEMPLO 5

[4-(5-Fluoro-oxazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil]-dimetil-amina

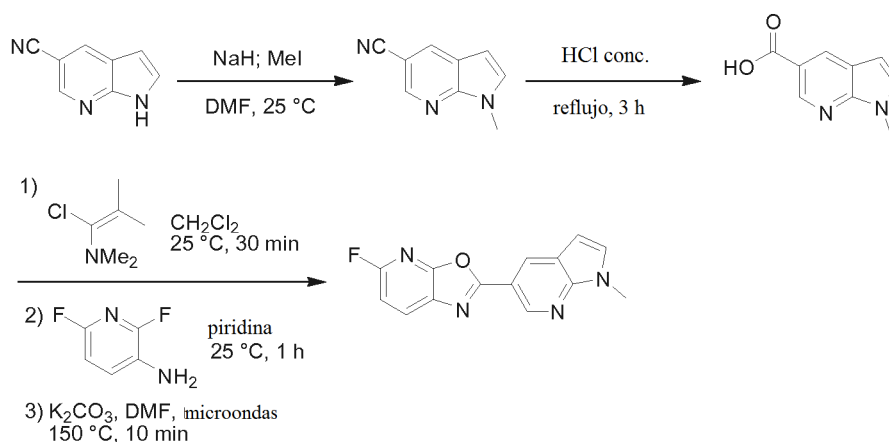
45

A una solución de ácido 4-dimetilamino-benzoico (635 mg, 3,84 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38 ml) se le añadió 1-cloro-N,N-2-trimetilpropenilamina (0,51 ml, 3,84 mmol). Seguido a la formación del cloruro de ácido resultante, la mezcla de reacción se concentró proporcionando un residuo que se disolvió en piridina (7,8 ml) antes de que se añadiera 2,6-difluoro-piridin-3-ilamina (500 mg, 3,84) en una porción. Después de 1 h más, la mezcla de reacción se concentró a sequedad proporcionando un residuo al que se añadió DMF (5 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (531 mg, 3,84 mmol). La mezcla resultante se calentó por microondas a 150 °C durante 10 min, tiempo después del cual la mezcla resultante se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para proporcionar [4-(5-fluoro-oxazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil]-dimetil-amina (430 mg, 1,67 mmol, 44 %). ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 258; RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)(DMSO-d<sub>6</sub>): 8,28 (1 H, dd, J = 8,36, 7,14 Hz), 8,01-7,94 (2 H, m), 7,24-7,18 (1 H, m), 6,87 (2 H, d, J = 8,89 Hz), 3,05 (6 H, s); HRMS m/z 258,1039 (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O + H<sup>+</sup> requiere 258,1037).

50

55

## Esquema 6



## 5 EJEMPLO 6

5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridinaEtapa 1: 1-Metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

10 A una solución en agitación de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (2,88 g, 20,1 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió NaH al 60 % (2,41 g, 60,4 mmol). Después de 20 minutos, se añadió yodometano en una porción (6,3 ml, 101 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Al día siguiente, se añadió agua cuidadosamente, gota a gota para inactivar el NaH restante, antes de añadirse más agua (50 ml) causando la precipitación del producto. La filtración y el

15 secado al vacío proporcionó 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (3,16 g, 20,1 mmol, rendimiento del 100 %) que se usó posteriormente sin purificación adicional. ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 158.

Etapa 2: Ácido 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico

20 Se disolvió 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (3,16 g, 20,1 mmol) se disolvió en HCl acuoso concentrado (15 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse, la mezcla se evaporó al vacío proporcionando ácido 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (3,54 g, 20,1 mmol, rendimiento del 100 %) que se usó posteriormente sin purificación adicional.

25 ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 177.

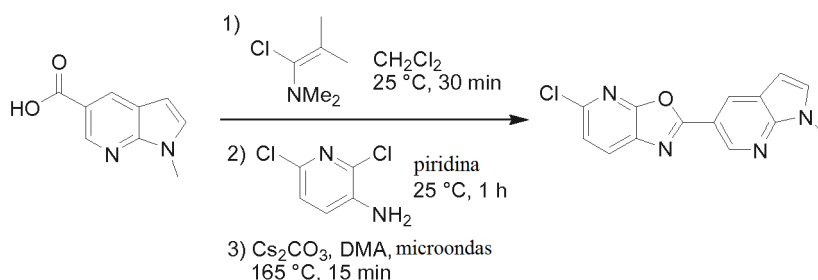
Etapa 3: 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina

30 A una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico (68 mg, 0,38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadió 1-cloro-N,N-2-trimetilpropenilamina (50 ml, 0,38 mmol). Seguido a la formación del cloruro de ácido resultante, la mezcla de reacción se concentró proporcionando un residuo que se disolvió en piridina (2 ml) antes de que se añadiera 2,6-difluoro-piridin-3-ilamina (50 mg, 0,38 mmol) en una porción. Después de 30 minutos más, la mezcla de reacción se concentró a sequedad proporcionando un residuo, al que se añadió DMF (2 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53 mg, 0,38 mmol). La mezcla resultante se calentó por microondas a 150 °C durante 10 min, tiempo después del cual la

35 mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa proporcionando 5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina (13,1 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 13 %). ES EM (M+H<sup>+</sup>) = 269; RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)(DMSO-d<sub>6</sub>): 9,07 (1 H, d, J = 2,12 Hz), 8,75 (1 H, d, J = 2,13 Hz), 8,42 (1 H, t, J = 7,74 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 3,52 Hz), 7,29 (1 H, d, J = 8,41 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 3,52 Hz), 3,89 (3 H, s); HRMS m/z 269,0831 (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>O + H<sup>+</sup> requiere 269,0833).

40

## Esquema 7



## 5 EJEMPLO 7

5-Cloro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina

10 A una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico (200 mg, 1,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) se le añadió 1-cloro-N,N-trimetilpropenilamina (600  $\mu\text{l}$ , 4,54 mmol). Seguido a la formación del cloruro de ácido resultante, la mezcla de reacción se concentró proporcionando un residuo que se disolvió en piridina (4 ml) antes de que se añadiera 2,6-dicloro-piridin-3-ilamina (278 mg, 1,70 mmol) en una porción. Después de 30 minutos más, la mezcla de reacción se concentró a sequedad proporcionando un residuo, al que se añadió DMA (3 ml) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (552 mg, 1,70 mmol). La mezcla resultante se calentó por microondas a 165 °C durante 15 min, tiempo después del cual la mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa proporcionando 5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina (65 mg, 0,228 mmol, rendimiento del 20 %). ES EM ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 285; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm)( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9,10 (1 H, s), 8,78 (1 H, d,  $J = 2,29$  Hz), 8,32 (1 H, d,  $J = 8,17$  Hz), 7,75-7,59 (2 H, m), 6,72 (1 H, d,  $J = 3,55$  Hz), 3,91 (3 H, s).

20

## Esquema 9



## EJEMPLO 9

25

Síntesis radioquímica de [ $^{18}\text{F}$ ] 5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina

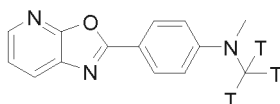
Se obtuvo [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}^-$  de Siemens Biomarker Solutions (North Wales, PA). El [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}^-$  se produjo a través de la reacción de  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  usando agua enriquecida con  $^{18}\text{O}$  (Cambridge Isotope Laboratories). Al final del bombardeo, los contenidos del tantalio diana se vaciaron, se atraparon sobre una resina de intercambio aniónico pequeño, y se transportaron al laboratorio radioquímico y eluyeron antes de su uso. Los procedimientos radioquímicos se realizaron usando un manipulador de líquidos Gilson 233XL. El [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}^-$  que contenía resina de intercambio aniónico se eluyó con una mezcla (0,7 ml) de acetonitrilo al 80 %: solución de oxalato al 20 % [0,05 ml de (200 mg de  $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4/3$  mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3/5$  ml de  $\text{H}_2\text{O}$ ) + 0,25 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  + 1,2 ml de MeCN] y se añadió a 1 ml v-vial en la cavidad de microondas. Este vial se purgó una aguja de jeringa 18G1. A la solución de flúor acuosa se le añadió Kryptofix222 (0,15 ml, 36 mg/ml MeCN) y el flúor se secó en atmósfera de flujo de argón usando pulsos de microondas (~50W) para calentar el acetonitrilo acuoso. Las alícuotas adicionales de acetonitrilo (2 x 0,5 ml) se añadieron para el secado azeotrópico. Una solución de 5-cloro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina (2 mg) en DMSO (0,25 ml) se añadió a el vial de microondas, y la mezcla de reacción se pulsó con las microondas 200 s (~60 W, 140 °C). Después de enfriarse durante 1 min, la reacción se diluyó con acetonitrilo /agua (0,4 ml, 60:40) y se purificó por un sistema HPLC semi prep. (columna Gemni RP C18, 7,8 x 150 mm, 5 mm). El sistema disolvente usado fue acetonitrilo : $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0,1 N) al 45:55 a 5 ml/min y el tiempo de retención fue ~9 min. Se recogió el pico correspondiente a 5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina, la mayoría del disolvente se retiró al vacío, y se transfirió a un vial tapado usando una solución salina fisiológica como un enjuague para dar 51 mCi de [ $^{18}\text{F}$ ] 5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina con una actividad específica de 3,229 Ci/mmol y una pureza radioquímica de >99 % (n=11). La actividad específica para [ $^{18}\text{F}$ ] 5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina se determinó contando una alícuota en un calibrador de dosis y determinando la masa por el sistema HPLC analítico (C18 XTerra RP18, 4,6 x 150 mm, 5 mm) frente a uno estándar auténtico. El sistema disolvente usado fue acetonitrilo : $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0,1 N) al 50:50 a 1 ml/min y el tiempo de retención fue ~5 min.

50

Aunque la realización he sido descrita e ilustrada con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la materia apreciarán que diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, deleciones o adiciones de procedimientos y protocolos pueden realizarse. Por ejemplo, pueden aplicarse otras dosis eficaces que las dosis particulares como se muestra en el presente documento anteriormente, como una consecuencia de las variaciones en la capacidad de respuesta del mamífero siendo tratado por cualquiera de las indicaciones con los compuestos de la invención indicadas anteriormente. De forma análoga, las respuestas farmacológicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo de los compuestos activos seleccionados o de si están presentes vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas se contemplan en los resultados con los objetos y prácticas de la presente invención.

#### Ejemplos Biológicos

Se evaluaron homogeneizados de muestras de cerebro humano con EA y sin EA para determinar su inmunorreactividad con el anticuerpo anti-Ap 6E10. Para el grupo de EA y el grupo de control sin EA se eligieron, respectivamente, los niveles máximo y mínimo de inmunorreactividad con 6E10. Los compuestos Ap candidatos se seleccionaron inicialmente basándose en su similitud estructural con ligandos de amiloide publicados y después por su alta afinidad en la competición por la unión de [<sup>3</sup>H]PIB a homogeneizados de cerebro con EA. Estos compuestos se marcaron radiactivamente con [<sup>3</sup>H] y se ensayaron para determinar la afinidad de unión a homogeneizados de cerebro con EA así como la afinidad de unión a homogeneizados de cerebro sin EA. [<sup>3</sup>H]-DMAB (véase la estructura mostrada más adelante) se seleccionó entre estos candidatos basándose en su afinidad de unión por homogeneizados de cerebro humano con EA, y su unión mínima a homogeneizados de control sin EA. También fue un criterio importante una baja fracción de unión no desplazable.



**Estructura de [<sup>3</sup>H]-DMAB (T = tritio)**

Después se seleccionaron compuestos candidatos de radiosonda de PET basándose en su alta competición de afinidad con [<sup>3</sup>H]-DMAB en la unión a homogeneizados de cerebro con EA. Estos compuestos candidatos de radiosonda de PET se ensayaron para determinar si eran sustratos de PgP eficaces. Esos compuestos candidatos de radiosonda de PET con poca actividad de sustrato de PgP se radiomarcaron con [<sup>3</sup>H] o [<sup>18</sup>F] y se ensayaron con respecto a su afinidad de unión a homogeneizados de cerebro humano con EA así como su afinidad de unión a homogeneizados de cerebro humano sin EA y en estudios autorradiográficos usando cortes de cerebro humano con y sin EA. Se seleccionaron radioligandos candidatos basándose en su fuerte afinidad de unión por homogeneizados de cerebro humano con EA, y su unión mínima a homogeneizados de control sin EA. También fue un criterio importante una baja fracción de unión no desplazable. Fue un criterio importante la minimización de la unión a la materia blanca. La contraselección indicó que estos compuestos también eran potentes inhibidores de la MAO-B, una enzima mitocondrial que se expresa en plaquetas y astrocitos.

#### Ensayo de unión a un homogeneizado de tejido:

Se adquirieron muestras de cerebro humano congelado post mortem procedentes de donantes con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer (EA) o de sujetos de control sanos (sin EA) en Analytical Biological Services Inc., en 701-4 Cornell Business Park, Wilmington, DE 19801. Se prepararon homogeneizados de cerebro de la corteza frontal, se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -70 °C antes de su uso.

Se sintetizó [<sup>3</sup>H]-DMAB a una actividad específica de ~80 Ci/mmol. La concentración final de radioligando para el ensayo de unión al homogeneizado de tejido fue de 1,5 nM. Los homogeneizados de cerebro se diluyeron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 0,4 mg/ml a partir de un volumen original de 10 mg/ml y se usaron 200 µl en el ensayo para una concentración final de 50 µg/tubo de ensayo. Se disolvieron compuestos de ensayo no marcados en dimetilsulfóxido (DMSO) a 1 mM. La dilución del compuesto de ensayo a diversas concentraciones se realizó con PBS que contenía un 2 % de DMSO. La unión total se definió en ausencia de compuesto competitivo, y la unión no desplazable se determinó en presencia de autobloqueo no marcado 1 µM. Se añadieron diluciones de compuesto (10X) en los tubos de ensayo (25 µl cada uno/por tubo, por separado) que contenían 200 µl de dilución de homogenizado de cerebro, y se preincubaron los tubos a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadieron diluciones de radioligando (10X) en los tubos de ensayo (25 µl cada uno/por tubo, por separado) a un volumen final de 250 µl por tubo. La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente (25 °C) durante 90 minutos, y después se filtraron las muestras de ensayo sobre filtros GF/C usando un recolector Skatron de 12 pocillos, lavando con una configuración 5 - 5 - 5 (~3 x 2 ml) de tampón enfriado en hielo (PBS, pH 7,4). Los papeles de filtro GF/C para el recolector Skatron se empaparon previamente en BSA al 0,1 % durante 1 hora a temperatura ambiente antes de su uso. Los filtros se troquelaron en viales de centelleo y se contaron en 2 ml de Ultima Gold en un dispositivo Tri-Carb 2900TR de Perkin



Elmer durante 1 minuto. El análisis de los datos se realizó con el programa informático Prism. Todos los ensayos se llevaron a cabo en triplicado, y en el laboratorio indicado usando tejidos humanos.

### Ensayos de Monoamina Oxidasa B:

5 Ensayo funcional: Se usaron fracciones de membrana que contenían MAO-B preparadas a partir de células de insecto que expresaban MAO-B humana (BD Supersomes Enzymes, BD Biosciences Discovery Labware, Woburn MA) como fuente de MAO-B. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos en un volumen final de 200  $\mu$ l. El tampón de ensayo fue fosfato de potasio 0,1 M (pH 7,4). El sistema de ensayo consistió en tres mezclas: a) mezcla de dilución de inhibidor, que fue el tampón de ensayo, a) mezcla de sustrato/tampón/proteína de célula de insecto de control: sustrato 10 4 X, kynuramina 80  $\mu$ M y proteína de célula de insecto de control 4 x, y c) mezcla de enzima/tampón: concentrado 4 x de MAO-B preparado en tampón de ensayo. La concentración final de MAO-B fue de 0,015 mg/ml. La concentración final total normalizada de proteína, usando proteína de insecto de control, fue de 0,06 mg/ml. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie 3 veces en la mezcla de dilución de inhibidor directamente en la placa de 96 pocillos (volumen final total de 100  $\mu$ l). Se añadieron cincuenta  $\mu$ l de la mezcla de sustrato/tampón a cada pocillo. La placa de 15 96 pocillos, que contenía compuesto de ensayo y sustrato de MAO (volumen total de 150  $\mu$ l), se preincubó a 37 °C. La reacción se inició con 50  $\mu$ l de mezcla de enzima/tampón. Las reacciones se detuvieron tras 20 min mediante la adición de 75  $\mu$ l de NaOH 2 N. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron de 330/460 nm (ancho de la ranura de 20 nm). (NOTA: las longitudes de onda óptimas para detectar 4-hidroxiquinolina son de aproximadamente 310 nm para la excitación y de 380 nm para la emisión). La formación de producto se cuantificó comparando la emisión de fluorescencia de las muestras con la de cantidades conocidas de patrón de metabolito auténtico, 4-hidroxiquinolina, el producto formado a partir de la desaminación de kynuramina. Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO.

25 Ensayo de unión de radioligando: se usaron fracciones de membrana que contenían MAO-B preparadas a partir de células de insecto que expresaban MAO-B humana (BD Supersomes Enzymes, BD Biosciences Discovery Labware, Woburn MA) como fuente de MAO-B. Se sintetizaron [<sup>3</sup>H]-DMAB o [<sup>3</sup>H] 30 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-oxazol[5,4-b]piridina con una actividad específica de ~80 Ci/mmol. La concentración final de radioligando para el ensayo de unión de homogeneizado de tejido fue de 8-10 nM. Las fracciones de membrana con MAO-B se diluyeron con suero salino tamponado con fosfato (PBS) a 0,25 mg/ml a partir de un volumen original de 5 mg/ml y se usaron 200  $\mu$ l en el ensayo para una masa final de 50  $\mu$ g/tubo de ensayo. Los compuestos de ensayo no marcados se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a 1 mM. La dilución de compuesto de ensayo a varias diluciones se efectuó con PBS que contenía DMSO al 2 %. La unión total se definió en ausencia compuesto competitivo, y la unión no desplazable se determinó en presencia de autobloqueo no marcado 1  $\mu$ M. Se 35 añadieron diluciones de compuesto (10X) en el tubo de ensayo (25  $\mu$ l cada una/por tubo, por separado) que contenían 200  $\mu$ l de fracción de membrana con MAO-B, y se preincubaron los tubos a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadieron diluciones de radioligando (10X) en el tubo de ensayo (25  $\mu$ l cada una/ por tubo, por separado) a un volumen final de 250  $\mu$ l por tubo. La incubación se realizó a temperatura ambiente (25 °C) durante 90 minutos, y después se filtraron las muestras de ensayo sobre filtros GF/C usando el recolector Skatron de 12 pocillos, lavando 40 con una configuración 5 - 5 - 5 (~ 3x2 ml) de tampón enfriado en hielo (PBS, pH 7,4). Los papeles de filtro GF/C para el recolector Skatron se empaparon previamente en BSA al 0,1 % durante 1 hora a temperatura ambiente antes de su uso. Los filtros se troquelaron en viales de centelleo y se contaron en 2 ml de Ultima Gold en un dispositivo Tri-Carb 2900TR de Perkin Elmer durante 1 minuto. El análisis de los datos se realizó con el programa informático Prism. Todos los ensayos se llevaron a cabo en triplicado, y en el laboratorio indicado usando tejidos humanos.

### 45 Autorradiografía *in vitro*:

Se adquirieron muestras de cerebro humano congelado post mortem procedentes de donantes con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer (EA) o de sujetos de control sanos (sin EA) de una fuente comercial. Se prepararon 50 secciones de cerebro congelado (de 20  $\mu$ m espesor) usando un criostato (Leica CM3050) y se mantuvieron en orden secuencial. Las secciones de tejido se colocaron e portaobjetos de vidrio Superfrost Plus (n.º de cat. 5075-FR, Brain Research Laboratories, EE.UU), se secaron a temperatura ambiente, y se almacenaron en una caja para portaobjetos a -70 °C antes de su uso. La concentración final de radioligando para la autorradiografía *in vitro* fue de 1,0 nM. En el día del experimento de unión, se seleccionaron secciones adyacentes de cada región cerebral de interés para el estudio autorradiográfico *in vitro*, y se denominaron como unión específica y unión no específica (UNE). Estas secciones se descongelaron a temperatura ambiente durante 15 minutos en una campana de bioseguridad. La unión total de los radioligandos en las secciones de cerebro se definió en ausencia de competidor, y la unión no específica (UNE) se determinó en presencia de competidor (compuesto no marcado 1,0  $\mu$ M). Primeramente se preincubaron las secciones de cerebro a temperatura ambiente durante veinte minutos en tampón PBS, pH 7,4. Entonces se transfirieron las secciones a tampón reciente que contenía radioligando o radioligando más competidor, tal como se ha descrito 60 anteriormente, y se incubaron a temperatura ambiente durante noventa minutos. La incubación se terminó lavando las secciones tres veces en tampón de lavado enfriado en hielo (4 °C) (PBS, pH 7,4) durando cada lavado tres minutos. Después de lavar, se aclararon las secciones en agua desionizada enfriada en hielo (4 °C), y después se secaron completamente con un secador de aire a temperatura ambiente. Las secciones se colocaron contra placas Phosphor Image de Fuji (TR25, Fuji) en un casete cerrado herméticamente para la exposición a temperatura ambiente. Después 65 de una semana de exposición, las placas se exploraron en un Escáner Fuji BAS 5000, y las imágenes exploradas se

analizaron usando un software MCID 7.0. Para la cuantificación de la densidad de unión de radioligandos se usaron [<sup>3</sup>H]-microscales (Amersham Biosciences, GE). Todos los ensayos de unión de cortes se realizaron en un laboratorio diseñado para estudios que usan tejidos humanos.

5 Los radioligandos candidatos que se ajustaron a estos criterios se radiomarcaron con [<sup>18</sup>F]. Los radioligandos marcados con [<sup>18</sup>F] se caracterizaron in vivo en macacos rhesus por su rápida captación y eliminación del cerebro. Para seleccionar la radiosonda de PET final, fue un criterio importante la minimización del potencial de unión en la materia blanca así como la alta captación en el cerebro, definida como >1,5 SUV.

10 Formación de imágenes de PET en macacos rhesus

Todos los estudios se realizaron según los principios directores de la Sociedad Fisiológica Americana y la Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio publicada por los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (publicación INS N° 85-23, revisada en 1985) y se aprobaron por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de West Point en Merck Research Laboratories. Los macacos rhesus (~10 kg) inicialmente se anestesiaron con ketamina (10 mg/kg i.m.), después se indujeron con propofol (5 mg/kg i.v.), se intubaron y se les hizo respirar aire de calidad médica. La temperatura corporal se mantuvo con mantas calefactoras de agua circulante, y durante todo el estudio se supervisaron la temperatura, el SpO<sub>2</sub>, y el valor tidal final de CO<sub>2</sub>. Durante todo el estudio se mantuvo la anestesia con propofol (0,4 mg/kg/min). Las exploraciones por PET se realizaron en un ECAT EXACT HR+ (CTI/Siemens, Knoxville, TN) en modo 3D; los datos de transmisión (para la posterior corrección de la atenuación) se adquirieron en modo 2D antes de la inyección del agente radiofarmacéutico. Las exploraciones de emisión se realizaron inmediatamente después de la inyección en embolada de ~5 mCi de cada sonda de PET. Las exploraciones de emisión se corrigieron con respecto a la atenuación, dispersión y tiempo muerto y se reconstruyeron con un filtro a rampa, dando como resultado una resolución espacial transversal y axial de 5 mm a FWHM.

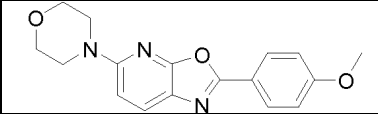
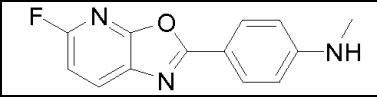
25 Para cada exploración se obtuvo una imagen de PET estática (o suma) sumando los rangos dinámicos adquiridos durante la adquisición. Las regiones de interés (ROI) se trazaron sobre las imágenes de PET suma usando una imagen MRI para la identificación anatómica. Después, los ROI se proyectaron sobre las exploraciones dinámicas para obtener las curvas de tiempo-actividad (TAC) correspondientes. Las TAC se expresaron en unidades de valor de captación estándar (SUV) usando el peso corporal de mono y la dosis indicada de sonda: TAC (SUV) = 1,000 x TAC (Bq) x peso (kg)/dosis inyectada de sonda (Bq).

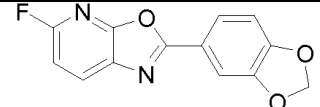
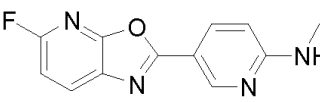
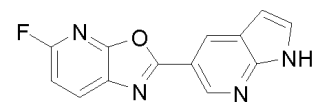
Evaluación de carga de amiloide:

35 A los sujetos se les administró un Mini-Examen del Estado Mental para evaluar si eran sujetos de control sanos o pacientes con EA. Se realizaron estudios de PET en los dos grupos de pacientes usando las radiosondas de PET descritas en el presente documento, y usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Se comparó la captación y retención de radiosonda en regiones en las que se sabe que se acumula la placa amiloide (por ejemplo, regiones corticales frontales) con la captación y retención de la radiosonda en una región de referencia en la que no se acumula la placa amiloide (por ejemplo, cerebelo). La diferencia en la captación y retención entre estos pares de regiones es mayor para los pacientes con EA en comparación con los sujetos sanos; esta mayor diferencia se debe a la mayor carga de placas Ap en los pacientes con EA. La variabilidad de ensayo-reensayo (intra-sujeto) se establece por un segundo estudio de PET esencialmente idéntico.

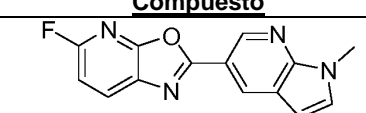
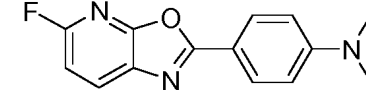
45 Para determinar si un compuesto es eficaz para reducir la placa amiloide, se realiza un estudio PET antes de la administración del compuesto reductor de placas. Después de un curso de tratamiento con el compuesto terapéutico, se realiza un segundo estudio de PET. Una reducción en la captación y retención de la radiosonda de PET en las regiones en las que se sabe que se acumula la placa (mayor que la variabilidad de ensayo-reensayo) indica una reducción en la carga de placa. En dicho estudio cada sujeto sirve como su propio control antes del tratamiento.

50 Los compuestos de la presente invención poseen valores de Cl<sub>50</sub> en el ensayo de homogeneizado de tejido cerebral humano con EA en el intervalo de 0,1 nM - 1000 nM. Por ejemplo, los valores de Cl<sub>50</sub> de los siguientes compuestos son:

<b>Compuesto</b>	<b>Cl<sub>50</sub> en Ensayo de Homogeneizado de Tejido</b>
	350 nM
	17 nM

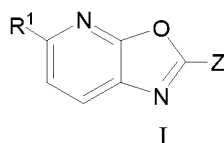
	36 nM
	104 nM
	22 nM

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la MAO-B o se unen a la MAO-B en el intervalo de 0,1 nM - 1000 nM. Por ejemplo, los siguientes compuestos demuestran inhibición o unión a la MAO-B:

<b>Compuesto</b>	<b>Actividad de la MAO-B</b>
	K <sub>i</sub> = 18 nM en el ensayo funcional
	Cl <sub>50</sub> = 31 nM en el ensayo de unión

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo;  
para su uso en un método para medir los depósitos de amiloide un paciente, que comprende las etapas de  
administración al paciente de una cantidad detectable de dicho compuesto de fórmula I o sal o solvato del mismo y la  
detección de la unión del compuesto a depósitos de amiloide en el paciente;  
en el que:

10

Z se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzotiazolilo, indolilo, piridilo, pirazolopiridinilo,  
benzodioxolilo y pirrolpiridinilo todos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub>;

15

R representa hidrógeno o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, -heterociclo C<sub>5-10</sub>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CN, -halo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>,  
-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>F, -phalo (O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>), -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>)pOR, -C(O)OR, o hetero-espirociclo, dichos alquilo y  
heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>, con la condición de que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no sean  
hidrógeno al mismo tiempo, o cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno, Z es fenilo y dos de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno, entonces el  
otro de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no es metilo, furilo, halo, hidroxilo, etoxi, dimetoxi, isopropiloxi, amino, metilamino, dimetilamino  
o metoxi;

20

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, -halo(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5-10</sub>  
heterociclilo, -N(R)<sub>2</sub>, dicho alquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup>;

25

R<sup>a</sup> representa -CN, NO<sub>2</sub>, halo, CF<sub>3</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>1-6</sub>, -alquino C<sub>1-6</sub>, -halo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -OR, -NRR<sup>1</sup>,  
-C(=NR<sup>1</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -N(=NR<sup>1</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -NR<sup>1</sup>CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -  
SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -COR<sup>1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup> o -C(=NOR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>;

30

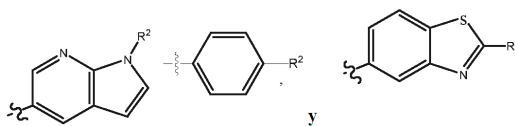
n representa 0-6;

s representa 2-4; y

p representa 1-3.

30

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Z se selecciona entre el grupo que consiste  
en:



35

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste  
en -heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -halo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -halo (O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>)<sub>p</sub> y -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>)<sub>p</sub>OR.

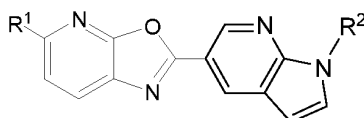
40

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente  
hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub> y -N(R)<sub>2</sub>.

45

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I está marcado con  
un isótopo seleccionado entre <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I y <sup>131</sup>I

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula estructural Ia:



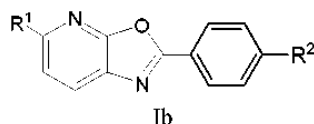
Ia

50

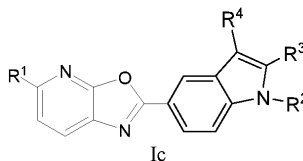
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -halo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, -halo (O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>)<sub>p</sub> y -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>)<sub>p</sub>OR, y R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub> y -N(R)<sub>2</sub>.

5 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula estructural Ib:



o de fórmula estructural Ic:



10 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 15 2-(4-metoxifenil)-N-(3-metoxipropil)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-5-amina,  
 2-(4-metoxifenil)-5-(1,3-oxazol-2-ilmetoxi)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-(2-azaespiro[4,4]non-2-il)-2-(4-metolifenil)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-[2-(2-metolietoli)etoxi]-2-(4-metoxifenil)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 N-butil-2-(4-metoxifenil)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-5-amina,  
 20 2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-5-amina,  
 2-(4-metoxifenil)-5-morfolin-4-il[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 N-(2-metoxietil)-2-(4-metoxifenil)[1,3]oxazolo,  
 2-(4-metoxifenil)-5-(2-metilmorfolin-4-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 N,N-dimetil-2-[4-(metilamino)fenil][1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-5-amina,  
 N-metil-4-(5-morfolin-4-il[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)anilina,  
 25 N-(2-metoxietil)-2-[4-(metilamino)fenil][1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-5-amina,  
 N-metil-4-[5-(2-metilmorfolin-4-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il]anilina,  
 N-metil-2-[4-(metilamino)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)[1,3]olazol[5,4-*b*]piridin-5-amina,  
 30 N-metil-4-(5-pirrolidin-1-il[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)anilina,  
 N-etil-2-[4-(metilamino)fenil][1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-5-amina,  
 4-(5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-N-metil-anilina,  
 5-fluoro-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-fluoro-2-(1-metil-1H-indol-5-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 2-(1,3-benzotiazol-6-il)-5-fluoro[1,3]olazol[5,4-*b*]piridina,  
 35 2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-fluoro-2-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-fluoro-2-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il][1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 2-(4-etoxifenil)-5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 40 4-(5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina,  
 5-fluoro-2-(4-piperidin-1-ilfenil)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 2-(4-metoxifenil)-N-(1-metiletil)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-5-amina,  
 2-(4-metoxifenil)-5-pirrolidin-1-il[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-fluoro-2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil][1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 45 5-fluoro-2-(1H-indol-5-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 [5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina,  
 [5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina,  
 5-Fluoro-2-(6-[1,2,4]triazol-1-il-piridin-3-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 50 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-cloro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-Fluoro-2-[6-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 [5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-3-metil-piridin-2-il]-metil-amina,  
 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 55 5-Fluoro-2-(1H-indol-6-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina,  
 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina,

5-Fluoro-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina,  
[4-(6-Fluoro-oxazol[4,5-*c*]piridin-2-il)-fenil]-dimetil-amina,

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 que está marcado isotópicamente como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ .

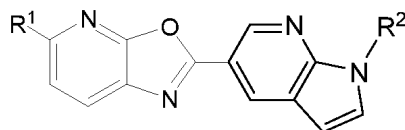
11. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10 que se selecciona entre:

10 [5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina,  
[5-(5-Fluoro-oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina,  
4-(5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-N-metil-anilina,  
4-(5-fluoro[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridin-2-il)-N,N-dimetil-anilina,  
15 5-fluoro-2-(1H-indol-5-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina;  
5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina;  
5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina; y  
5-cloro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina; o una sal o un solvato farmacéuticamente  
20 aceptables del mismo.

12. Una composición para su uso en la obtención de depósitos de amiloide, que comprende un compuesto radio-marcado de fórmula I como se define en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la detección se lleva a cabo  
25 mediante la realización de una tomografía de emisión de imágenes de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), resonancia magnética de imágenes o autorradiografía.

14. Un compuesto de fórmula estructural Ia:



Ia

30 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se definen en la reivindicación 1.

15. El compuesto de la reivindicación 14 que es:

35 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-oxazol[5,4-*b*]piridina;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

40 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.