

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 381**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01)

**A61K 31/443** (2006.01)

**A61K 31/4436** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2008 PCT/SE2008/050243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08108730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2008 E 08724190 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2132201**

54 Título: **Nuevos benzotiofenos y benzofuranos sustituidos en la posición 2 con heteroarilo**

30 Prioridad:

**06.03.2007 US 893149 P**

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

**06.06.2017**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**ARZEL, ERWAN;  
SWAHN, BRITT-MARIE y  
WENSBO, DAVID**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 615 381 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

Nuevos benzotiofenos y benzofuranos sustituidos en la posición 2 con heteroarilo

**Campo de la Invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo y a los usos terapéuticos para dichos compuestos. Además, la invención se refiere a nuevos derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo que son adecuados para obtener imágenes de depósitos amiloides en pacientes vivos, sus composiciones y procedimientos para preparar dichos compuestos. Más específicamente, la presente invención se refiere a la obtención de imágenes de depósitos amiloides en el cerebro *in vivo* para permitir el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer ante mórtem, así como la medición de la eficacia clínica de agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer.

**Antecedentes de la invención**

15 La amiloidosis es una enfermedad metabólica progresiva, incurable, de causa desconocida, caracterizada por depósitos anormales de proteínas en uno o más órganos o sistemas corporales. Las proteínas amiloides son creadas, por ejemplo, por una médula ósea con funcionamiento deficiente. La amiloidosis, que se produce cuando los depósitos amiloides acumulados impiden el funcionamiento normal del cuerpo, puede causar un fallo orgánico o la muerte. Es una enfermedad poco frecuente con una incidencia de aproximadamente ocho personas de cada 1.000.000. Afecta a hombres y mujeres por igual y normalmente se desarrolla pasados los 40 años de edad. Se han identificado al menos 15 tipos de amiloidosis. Cada uno está asociado con depósitos de un tipo de proteína diferente.

20 Las principales formas de amiloidosis son amiloidosis sistémica primaria, secundaria y familiar o hereditaria. Existe también otra forma de amiloidosis asociada con la enfermedad de Alzheimer. La amiloidosis sistémica primaria se desarrolla normalmente entre los 50 y 60 años de edad. Con aproximadamente 2.000 nuevos casos diagnosticados anualmente, la amiloidosis sistémica primaria es la forma más común de esta enfermedad en los Estados Unidos. Conocida también como amiloidosis relacionada con cadena ligera, puede ocurrir también en asociación con mieloma múltiple (cáncer de médula ósea). La amiloidosis secundaria es el resultado de una infección crónica o una enfermedad inflamatoria. Se asocia frecuentemente con la fiebre mediterránea familiar (una infección bacteriana caracterizada por escalofríos, debilidad, dolor de cabeza y fiebre recurrente), ileitis granulomatosa (inflamación del intestino delgado), enfermedad de Hodgkin, lepra, osteomielitis y artritis reumatoide.

30 La amiloidosis familiar o hereditaria es la única forma heredada de la enfermedad. Ocurre en miembros de la mayoría de los grupos étnicos y cada familia presenta un patrón distintivo de síntomas y afectación de los órganos. Se cree que la amiloidosis hereditaria es autosómica dominante, lo que significa que solo es necesaria una copia del gen defectuoso para causar la enfermedad. Un hijo de un padre que presenta amiloidosis familiar tiene un riesgo de 50-50 de desarrollar la enfermedad.

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

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

40 Entre dos y cuatro millones de estadounidenses padecen EA; se espera que este número aumente hasta 14 millones para mediados del siglo 21 a medida que el conjunto de la población envejezca. Aunque un pequeño número de personas de entre 40 y 50 años desarrolla la enfermedad, la EA afecta predominantemente a las personas de edad avanzada. La EA afecta a aproximadamente el 3% de las personas entre 65 y 74 años, aproximadamente el 20% de aquellas entre 75 y 84 años y aproximadamente el 50% de aquellas mayores de 85 años. Una proporción ligeramente mayor de mujeres que de hombres se ve afectada por la EA, a pesar de que las mujeres tienden a vivir más tiempo, y de esta manera hay una mayor proporción de mujeres en los grupos de edad más afectados.

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

50 Las técnicas de obtención de imágenes, tales como la tomografía de emisión de positrones (TEP) y tomografía computerizada de emisión de fotón único (TCEFU), son eficaces para supervisar la acumulación de los depósitos amiloides en el cerebro y correlacionar la misma con la progresión de la EA (Shoghi-Jadid et al. The American journal of

geriatric psychiatry 2002, 10, 24; Miller, Science, 2006, 313, 1376; Coimbra et al. Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629; Nordberg, Lancet Neurol. 2004, 3, 519). La aplicación de estas técnicas requiere el desarrollo de radioligandos que entren rápidamente en el cerebro y que se unan selectivamente a los depósitos amiloides *in vivo*.

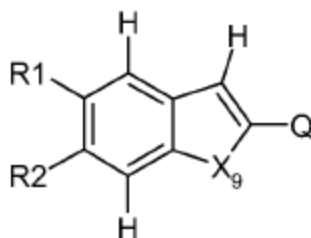
5 Existe una necesidad de compuestos de unión a amiloide que puedan atravesar la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, que puedan ser usados en diagnósticos. Además, es importante poder supervisar la eficacia del tratamiento proporcionado a los pacientes que padecen EA, mediante la medición del efecto de dicho tratamiento midiendo los cambios del nivel de la placa de EA.

10 Las propiedades de particular interés de un compuesto de unión a amiloide detectable, además de una alta afinidad por los depósitos amiloides *in vivo* y una elevada y rápida entrada al cerebro, incluyen una baja unión no específica al tejido normal y una rápida depuración del mismo. Estas propiedades dependen normalmente de la lipofilidad del compuesto (Coimbra et al. Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629). Entre las moléculas pequeñas propuestas para la obtención de imágenes de placas de amiloide, se han sintetizado algunos análogos no cargados de tioflavina T potencialmente útiles (Mathis et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 2740). Se describen heterociclos isostéricos diferentes como potenciales ligandos de unión a amiloide (Cai et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 2208; Kung et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 237). Se han descrito con anterioridad derivados de benzofurano para su uso como agentes para la obtención de imágenes de amiloide (Ono et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 2725; Lockhart et al. J. Biol. Chem. 2005, 280(9), 7677; Kung et al. Nuclear Med. Biol. 2002, 29(6), 633; documento W02003051859 y para su uso en la prevención de la agregación de  $\beta$ A (Twyman et al. Tetrahedron Lett. 1999, 40(52), 9383; Howlett et al. Biochemical Journal 1999, 340(1), 283; Choi et al. Archives of Pharmacal Research 2004, 27(1), 19; Twyman et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11(2), 255; documento W09517095).

20 Se han descrito con anterioridad derivados de benzotiofeno para su uso como agentes de obtención de imágenes de amiloide (Chang et al. Nuclear Medicine and Biology 2006, 33, 811) y para su uso como neuroprotectores contra la toxicidad de  $\beta$  amiloide (documento JP11116476). Existe una necesidad de mejorar los compuestos con el fin de obtener una relación señal-ruido suficientemente alta como para permitir una detección detallada de depósitos amiloides en todas las regiones del cerebro, y proporcionar una mejor fiabilidad en los estudios cuantitativos sobre la carga de la placa amiloide en relación a los tratamientos farmacológicos. La presente invención proporciona nuevos derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo para su uso como agentes de obtención de imágenes de amiloide y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con amiloides.

### Descripción de la invención

Se proporcionan compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

en la que

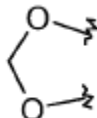
30 R1 se selecciona de entre H, halo, metilo, fluoroalquilo C<sub>1-5</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>Oalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>Ofluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>NHalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>N(fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1-5</sub>, alquiltio C<sub>1-5</sub>, fluoroalquiltio C<sub>1-5</sub>, amino, NHalquilo C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquileo C<sub>4-6</sub>), (CO)N(fluoroalquileo C<sub>4-6</sub>), ciano, SO<sub>2</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, nitro y SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

40 R2 se selecciona de entre H, halo, metilo, fluoroalquilo C<sub>1-5</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>Oalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>Ofluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>NHalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>N(fluoroalquilo, alquileo C<sub>1-3</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1-5</sub>, alquiltio C<sub>1-5</sub>, fluoroalquiltio C<sub>1-5</sub>, amino, NHalquilo C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alquilo C<sub>1-5</sub>, (CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>,

(CO)NHalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquilenos C<sub>4-6</sub>), (CO)N(fluoroalquilenos C<sub>4-6</sub>), ciano, SO<sub>2</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, nitro y SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

R1 y R2 juntos forman un anillo;

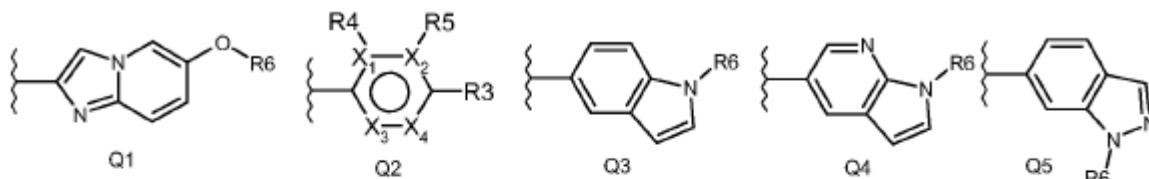
5



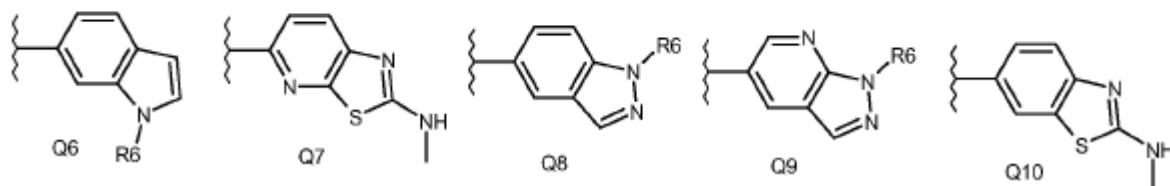
X<sub>9</sub> se selecciona de entre O y S.

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

10



15



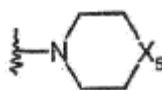
en las que

20

Q2 es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre N o C; y en el que uno o dos de entre X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son N y el resto son C, y en el que el átomo X<sub>1</sub> es C, dicho C está sustituido con R4; y en el que el átomo X<sub>2</sub> es C, dicho C está sustituido con R5;

25

R3 se selecciona de entre metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, NHalquilo C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)G2, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, metililo, fluoroalquilitio C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, N(alquilenos C<sub>4-6</sub>) y G1;



G1

30

X<sub>5</sub> se selecciona de entre O, NH y N(CO)Ot-butilo;

G2 es fenilo o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre fluoro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub> y yodo;

R4 se selecciona de entre H y halo;

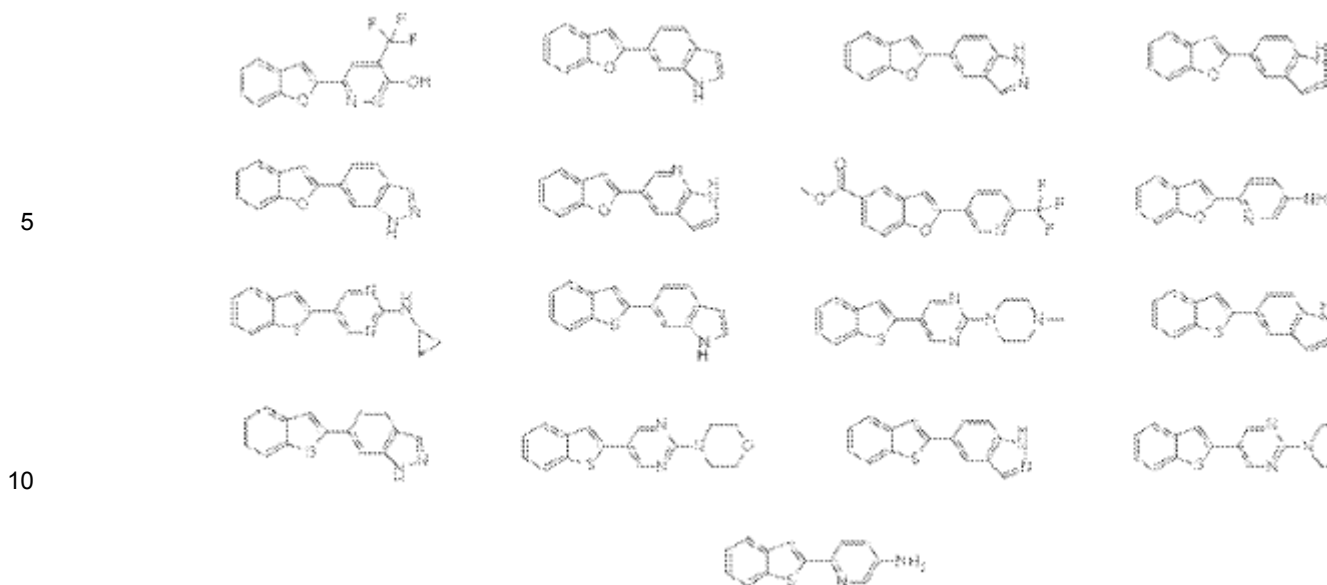
R5 se selecciona de entre H, fluoro, bromo y yodo;

35

R6 se selecciona entre H, metilo y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH<sub>2</sub>F;

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

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



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

15 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R1 se selecciona de entre H, halo, metilo, fluoroalquilo C<sub>1-5</sub>, hidroxilo, metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1-5</sub>, metiltio, fluoroalquiltio C<sub>1-5</sub>, amino, NHmetilo, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, nitro y SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

R1 y R2 juntos forman un anillo;



25 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R1 se selecciona de entre H, fluoro, yodo, metilo, fluoroalquilo C<sub>1-5</sub>, hidroxilo, metoxi, ciano, fluoroalcoxi C<sub>1-5</sub>, metiltio, amino, NHmetilo, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO) fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub> y (CO)NH<sub>2</sub>.

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

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R2 se selecciona de entre H, fluoro, yodo, fluoroalquilo C<sub>1-5</sub>, hidroxilo, metoxi, (CO)NH<sub>2</sub>, ciano y metiltio.

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

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

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

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

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que Q se selecciona de entre Q3 a Q10.

35 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que Q2 es un anillo de piridina, en la que X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre N o C, y en la que uno de entre X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> es N, y los X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> restantes son C.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que Q2 es un anillo de pirimidina, en la que X<sub>2</sub> y X<sub>4</sub> son N; y en la que X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> son C.

40 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que Q2 es un anillo de pirimidina, en la que X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub>

son N; y en la que X<sub>2</sub> y X<sub>4</sub> son C.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que Q2 es un anillo de piridazina, en la que X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son N; y en la que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son C.

5 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que Q2 es un anillo de pirazina, en la que X<sub>1</sub> y X<sub>4</sub> son N, y en la que X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son C; o en la que X<sub>1</sub> y X<sub>4</sub> son C, y en la que X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son N.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R3 se selecciona de entre metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, NHalquilo C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO) fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, metiltio, fluoroalquiltio C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y G1; en la que X<sub>5</sub> se selecciona de entre O, NH y Nmetilo.

10 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R3 se selecciona de entre amino, NHmetilo y (CO)NH<sub>2</sub>.

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

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

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

15 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R5 se selecciona de entre H y fluoro.

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

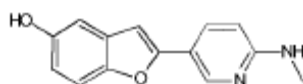
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R5 es fluoro.

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

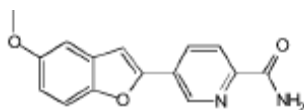
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R6 es H.

20 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que R6 es metilo.

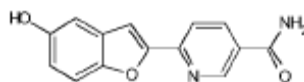
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), siendo dicho compuesto:



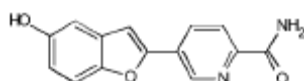
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



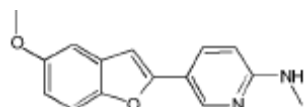
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



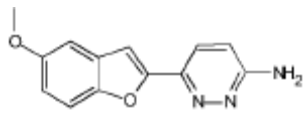
6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



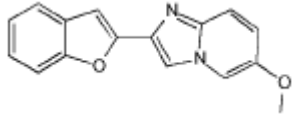
5-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2 carboxamida



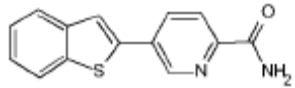
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



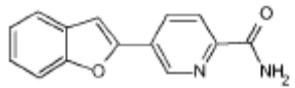
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



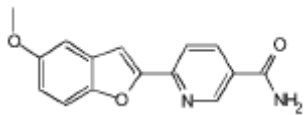
2-(1-benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina



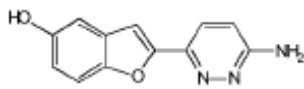
5-(1-benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida



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

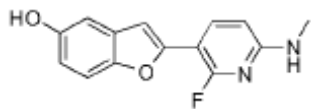


6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida

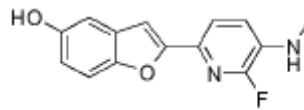


2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol

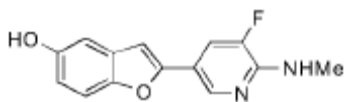
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), siendo dicho compuesto:



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

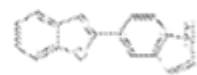
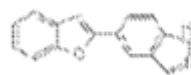
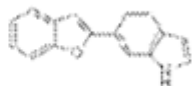
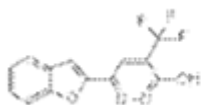


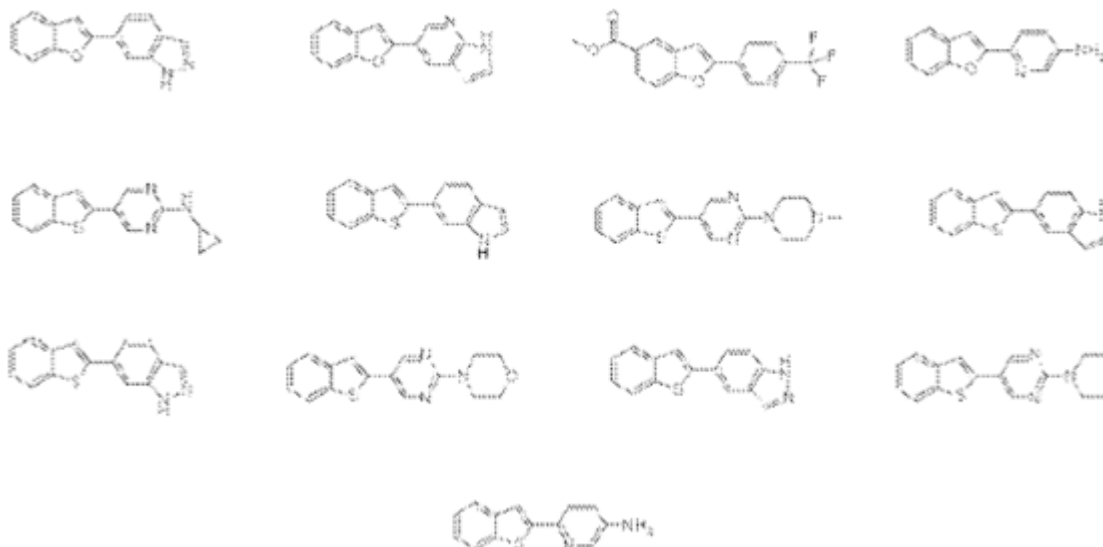
2-(6-fluoro-5-metilamino-piridin-2-il) benzofuran-5-ol



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

5 En otro aspecto, se proporciona un compuesto en el que de uno a seis de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^3\text{H}$  o en el que de uno a tres de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^{13}\text{C}$  o en el que uno de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado de entre  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  y  $^{14}\text{C}$ , en el que dicho compuesto se selecciona de entre:





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

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

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

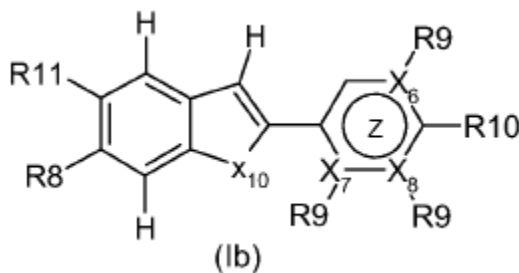
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que de uno a seis de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^3\text{H}$  o en la que de uno a tres de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^{19}\text{F}$  o en la que uno de los átomos componentes es un isótopo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

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

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que uno de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^{11}\text{C}$ .

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que uno de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^{18}\text{F}$ .

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula Ib:



en la que

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



X<sub>10</sub> se selecciona de entre O y S;

R8 se selecciona de entre OSi(G3)<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C4, OG5, H, bromo, fluoro, hidroxi, metoxi, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup> y nitro;

R9 se selecciona de entre H, bromo, fluoro, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup> y nitro;

5 R10 se selecciona de entre amino, metilamino, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7, dimetilamino, metoxi, hidroxi, (CO)NH<sub>2</sub> y O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7;

R11 se selecciona de entre OSi(G3)<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>G4, OG5, H, bromo, fluoro, hidroxi, metoxi, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup> y nitro;

G3 se selecciona de entre alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo;

10 G4 se selecciona de entre 2-(trimetilsilil)etoxi, alcoxi C<sub>1-3</sub>, 2-(alcoxi C<sub>1-3</sub>)etoxi, alquiltio C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, vinilo, fenilo, p-metoxifenilo, o-nitrofenilo y 9-antrilo;

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

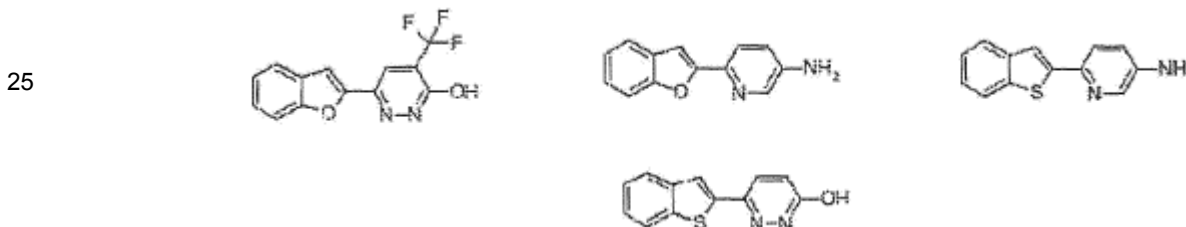
15 IG6<sup>+</sup> es un constituyente de una sal de yodonio, en el que el átomo de yodo es hipervalente y tiene una carga formal positiva, y en el que G6 es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre metilo y bromo;

G7 se selecciona de entre bromo, yodo, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OSO<sub>2</sub>fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con metilo o bromo;

20 con referencia a la fórmula (Ib), uno o varios de los sustituyentes seleccionados de entre R8, R9, R10 y R11 son uno de los grupos funcionales seleccionados de entre bromo, fluoro, hidroxi, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup>, nitro, amino, metilamino y NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7;

como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



30 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que X<sub>7</sub> es C, dicho C está opcionalmente sustituido con R9, y en la que X<sub>9</sub> es C, dicho C está opcionalmente sustituido con R9.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que R9 se selecciona de entre H, bromo, fluoro, cloro, yodo, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup> y nitro.

35 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que, con referencia a la fórmula (Ib), uno o varios de los sustituyentes seleccionados de entre R8, R9, R10 y R11 son uno de los grupos funcionales seleccionados de entre bromo, fluoro, hidroxi, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup>, nitro, amino, metilamino, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7, N(CH<sub>3</sub>)CHO, N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>-t-butilo, (CO)NH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7, OSi(G3)<sub>3</sub> y OCH<sub>2</sub>G4.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que R10 se selecciona de entre amino, metilamino, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7, dimetilamino, N(CH<sub>3</sub>)CHO, N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>-t-butilo, metoxi, hidroxi, (CO)NH<sub>2</sub> y O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7.

40 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que R8 es H; R10 se selecciona de entre amino, metilamino, dimetilamino y NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7; R11 se selecciona de entre OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H, fluoro, hidroxi, metoxi, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub> y N<sub>2</sub><sup>+</sup>.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que R8 es H; R9 es H, F, NO<sub>2</sub>; R10 se selecciona de entre amino, metilamino, dimetilamino, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7, N(CH<sub>3</sub>)CHO, N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>-t-butilo, (CO)NH<sub>2</sub> y O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7; R11 se selecciona de entre OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H, fluoro, hidroxi, metoxi, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub> y N<sub>2</sub><sup>+</sup>.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que Z es un anillo de piridina, en la que X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> son C, y en la que X<sub>8</sub> es N.

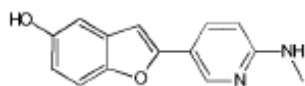
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que Z es un anillo de piridina, en la que X<sub>6</sub> y X<sub>8</sub> son C, y en la que X<sub>7</sub> es N.

5 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que Z es un anillo de pirimidina, en la que X<sub>6</sub> y X<sub>8</sub> son N, y en la que X<sub>7</sub> es C.

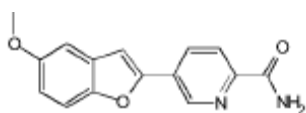
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que Z es un anillo de pirazina, en la que X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> son N, y en la que X<sub>8</sub> es C.

10 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), en la que Z es un anillo de piridazina, en la que X<sub>7</sub> y X<sub>8</sub> son N, y en la que X<sub>6</sub> es C.

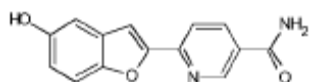
En otro aspecto, se proporcionan fórmula (Ib), siendo dichos compuestos:



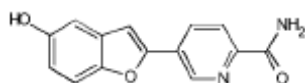
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



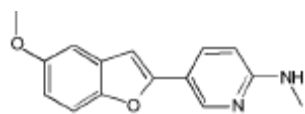
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



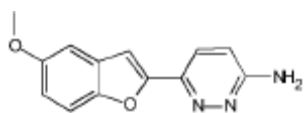
6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



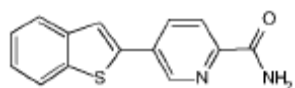
5-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2 carboxamida



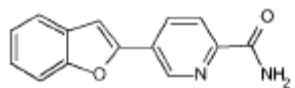
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



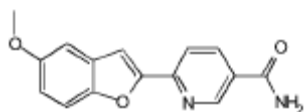
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



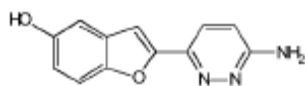
5-(1-benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida



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

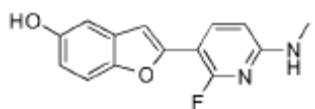


6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida

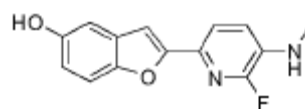


2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol

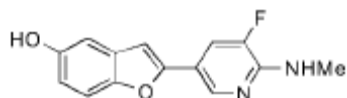
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib), siendo estos compuestos:



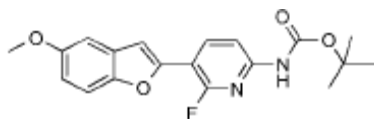
2-(2-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol



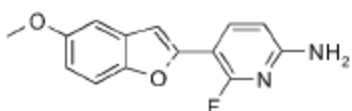
2-(6-fluoro-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol



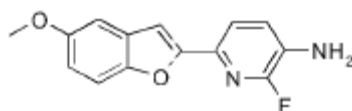
2-(5-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol



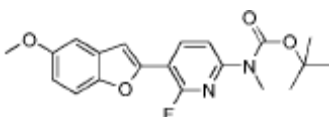
Éster de tert-butilo de ácido [6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-carbámico



6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ilamina



2-fluoro-6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-ilamina



Éster de tert-butilo de ácido [6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil carbámico

- 5 En otro aspecto, se proporciona el uso de compuestos de fórmula (Ib), como un precursor sintético en un procedimiento de preparación de un compuesto marcado, en el que dicho marcador está constituido por un grupo [ $^{11}\text{C}$ ]metilo.

En otro aspecto, se proporciona el uso de compuestos de fórmula (Ib), como un precursor sintético en un procedimiento de preparación de un compuesto marcado, en el que dicho marcador está constituido por un átomo  $^{18}\text{F}$ .

En otro aspecto, se proporciona el uso de compuestos de fórmula (Ib), como un precursor sintético en un procedimiento

de preparación de un compuesto marcado, en el que el marcador está constituido por un átomo seleccionado de entre  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ .

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

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

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la invención en un procedimiento *in vivo* para medir los depósitos amiloides en un sujeto, que comprende la etapas de: (a) administrar una cantidad detectable de una composición farmacéutica que comprende un compuesto radiomarcado según la fórmula (Ia), y (b) detectar la unión del compuesto al depósito amiloide en el sujeto.

10

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

En otra realización de este aspecto, se sospecha que dicho sujeto padece una enfermedad o un síndrome seleccionado de entre el grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer familiar, síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína.

15

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) para su uso en terapia.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (Ia) en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer familiar, síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína.

- 20 En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer familiar, síndrome de Down y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un ser humano que requiere dicha prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia).

### Definiciones

- 25 Tal como se usan en la presente memoria, "alquilo", "alquilenilo" o "alquileno" usados solos o como sufijos o prefijos, pretenden incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto ramificados como de cadena lineal, que tienen de 1 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número especificado de átomos de carbono entonces se pretende ese número específico. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" hace referencia a alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que denota el grupo alquilo es el número entero 0 (cero), se entiende un átomo de hidrógeno como el sustituyente en la posición del grupo alquilo. Por ejemplo, "N(alquilo C<sub>0</sub>)<sub>2</sub>" es equivalente a "NH<sub>2</sub>" (amino). Cuando el número específico que indica el grupo alquilenilo o alquileno es el número entero 0 (cero), se entiende que un enlace une los grupos en los que está sustituido el grupo alquilenilo o alquileno. Por ejemplo, "NH (alquilenilo C<sub>0</sub>)NH<sub>2</sub>" es equivalente a "NHNH<sub>2</sub>" (hidrazino). Tal como se usa en la presente memoria, los grupos unidos por un grupo alquileno o alquilenilo se entiende que están unidos al primer y al último carbono del grupo alquileno o alquilenilo. En el caso de metileno, el primer y el último carbono es el mismo. Por ejemplo, "N(alquilenilo C<sub>4</sub>)", "N(alquilenilo C<sub>5</sub>)" y "N(alquilenilo C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH" es equivalente a pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, respectivamente.
- 30
- 35

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

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

- 40 Tal como se usan en la presente memoria, "alcoxi" o "alquiloxi" representan un grupo alquilo según se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo según se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre.

- 45 Tal como se usan en la presente memoria, "fluoroalquilo", "fluoroalquilenilo" y "fluoroalcoxi", usados solos o como sufijos o prefijos, se refieren a grupos en los que uno, dos o tres de los hidrógenos unidos al carbono o a los carbonos de los grupos alquilo, alquilenilo y alcoxi correspondientes se reemplazan por fluro. Los ejemplos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo y 3-fluoropropilo.

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

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

5 Tal como se usa en la presente memoria, "aromático" se refiere a grupos hidrocarbonilo que tienen uno o más anillos de carbono insaturados que tienen carácter aromático, (por ejemplo,  $4n + 2$  electrones deslocalizados donde "n" es un número entero) y que comprenden hasta aproximadamente 14 átomos de carbono. Además, "heteroaromático" se refiere a grupos que tienen uno o más anillos insaturados que contienen carbono y uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre que tienen carácter aromático (por ejemplo,  $4n + 2$  electrones deslocalizados).

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a una estructura de anillo aromático constituida por entre 5 y 14 átomos de carbono. Las estructuras de anillo que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de un único anillo, por ejemplo, fenilo. Las estructuras de anillos que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 serían policíclicas, por ejemplo, naftilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los que descritos anteriormente. El término "arilo" incluye también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclos. Los términos orto, meta y para se aplican a bencenos disustituídos en las posiciones 1,2, 1,3 y 1,4; respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" pretende incluir grupos de anillos saturados, que tienen el número de átomos de carbono especificado. Estos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o puenteados. Los cicloalquilos preferentes tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo y, más preferentemente, tienen 3, 4, 5 y 6 carbonos en la estructura de anillo. Por ejemplo, "cicloalquilo  $C_{3-6}$ " indica grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

25 Tal como se usa en la presente memoria, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. "Contraión" se usa, por ejemplo, para representar una especie pequeña, cargada negativamente, tal como cloro, bromo, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato y similares.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado (a menos que se indique lo contrario) que contiene de 3 a 20 átomos de los cuales 1, 2, 3, 4 o 5 átomos del anillo se eligen de entre nitrógeno, azufre u oxígeno que, a menos que se especifique lo contrario, pueden estar unidos a carbono o nitrógeno, en el que un grupo  $-CH_2-$  puede reemplazarse opcionalmente por un  $-C(O)-$ ; y en el que, a menos que se indique lo contrario, un átomo de nitrógeno o azufre del anillo se oxida opcionalmente para formar el o los N-óxidos o S-óxidos, o un nitrógeno del anillo está opcionalmente cuaternizado; en el que un  $-NH$  del anillo está opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y un anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Se entiende que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo es mayor de 1, entonces estos heteroátomos no serán adyacentes entre sí. Si dicho grupo heterociclilo es bi- o tricíclico, entonces al menos uno de los anillos puede ser opcionalmente un anillo heteroaromático o aromático siempre que al menos uno de los anillos no sea heteroaromático. Si dicho grupo heterociclilo es monocíclico, entonces no debe ser aromático. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, N-acetilpiperidinilo, N-metilpiperidinilo, N-formilpiperazinilo, N-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, morfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, tetrahidropirano, dihidro-2H-pirano, tetrahydrofuranilo y 2,5-dioxoimidazolidinilo.

45 Tal como se usa en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo heteroaromático que tiene al menos un miembro heteroátomo en el anillo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir, furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo y similares.

50 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "grupo protector" o "grupo de protección" hace referencia a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo contra transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silílicos de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. Un subgrupo de grupos protectores son aquellos que protegen a un grupo nucleofílico (por ejemplo, un grupo hidroxilo aromático) contra la alquilación y de esta forma permiten la N-alquilación selectiva de un grupo amino presente en la misma molécula, en condiciones básicas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen, pero no se limitan a, metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, alcoximetilo y t-butildimetilsililo.

Tal como se usa en la presente memoria, "farmacéuticamente aceptable" se emplea para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, según el juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y de animales, sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones excesivos y con una relación beneficio/riesgo razonable.

5 Tal como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto de partida se modifica preparando sales de ácidos o de bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales de álcalis u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio

10 cuaternario del compuesto de partida formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, fosfórico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como láctico, maleico, cítrico, benzoico, metanosulfónico y similares.

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

20 Tal como se usa en la presente memoria, "precursores hidrolizables *in vivo*" se refiere a un éster hidrolizable (o escindible) *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo. Por ejemplo, ésteres de aminoácidos, ésteres de alcoximetilo C<sub>1-6</sub> tales como metoximetilo; ésteres de salcanoiloximetilo C<sub>1-6</sub> tales como pivaloiloximetilo; ésteres de alquílicos C<sub>1-6</sub> de cicloalcoxycarbonilo C<sub>3-8</sub> tales como 1-ciclohexilcarboniloxietilo, acetoximetoxi, o ésteres cíclicos fosforamídicos.

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

30 Tal como se usan en la presente memoria, "compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para superar el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y el posterior almacenamiento prolongado a temperatura frío o ambiente, y opcionalmente formulado en un agente terapéutico o diagnóstico eficaz.

Los compuestos de la invención incluyen además hidratos y solvatos.

35 La presente invención incluye los compuestos isotópicamente marcados de la invención. Un compuesto "isotópicamente marcado", "radiomarcado", "marcado", "detectable" o "de unión a amiloide detectable", o un "radioligando" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, que existe de forma natural). Una excepción no limitativa es <sup>19</sup>F, que permite la detección de una

40 molécula que contiene este elemento sin enriquecimiento hasta un nivel más elevado que el que existe de forma natural. De esta manera, puede hacerse referencia a los compuestos portadores del sustituyente <sup>19</sup>F como "marcados", etc. Los radionucleidos adecuados (es decir, "isótopos detectables") que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, <sup>2</sup>H (conocido también como D de deuterio), <sup>3</sup>H (conocido también como T de tritio), <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>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I. Debe entenderse que un compuesto isotópicamente marcado de la invención solo debe ser enriquecido con un isótopo detectable hasta o por encima del nivel que permite la detección con una técnica adecuada para la aplicación particular, por ejemplo, en un

45 compuesto detectable de la invención marcado con <sup>11</sup>C, el átomo de carbono del grupo marcado del compuesto marcado puede estar constituido por <sup>12</sup>C u otros isótopos de carbono en una fracción de las moléculas. El radionucleido que se incorpore en los compuestos radiomarcados ejemplares dependerá de la aplicación específica de esos compuestos radiomarcados. Por ejemplo, para el marcado de un receptor o una placa *in vitro* y para ensayos competitivos, los compuestos que incorporan <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C o <sup>125</sup>I serán en general los más útiles. Para aplicaciones de obtención de imágenes *in vivo*, en general <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>19</sup>F, <sup>120</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br o <sup>76</sup>Br serán los más útiles.

50 Los ejemplos de una "cantidad eficaz" incluyen cantidades que permiten obtener imágenes de depósitos amiloides *in vivo*, que proporcionan niveles de toxicidad y biodisponibilidad aceptables para su uso farmacéutico, y/o que previenen la degeneración celular y la toxicidad asociada con la formación de microfibras.

La presente invención proporciona también derivados radiomarcados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroatomo como agentes para la obtención de imágenes de amiloide, y compuestos precursores sintéticos

a partir de los cuales se preparan los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para determinar la presencia, la ubicación y/o la cantidad de uno o más depósitos amiloides en un órgano o área corporal, incluyendo el cerebro, de un animal o un ser humano. Los depósitos amiloides incluyen, sin limitación, depósitos de  $\beta$ A. Al permitir la supervisión de la secuencia temporal de la deposición de amiloide, los compuestos de la invención pueden usarse además para correlacionar la deposición de amiloide con la aparición de síntomas clínicos asociados con una enfermedad, trastorno o afección. Los compuestos de la invención pueden usarse, por último, para tratar y diagnosticar una enfermedad, trastorno o afección caracterizado por la deposición de amiloide, tal como EA, EA familiar, síndrome de Down, amiloidosis y homocigotos para el alelo E4 de la apolipoproteína.

Los compuestos de la invención pueden usarse en un procedimiento para determinar la presencia y ubicación de depósitos amiloides en un órgano o área corporal, preferentemente el cerebro, de un paciente. El presente procedimiento comprende la administración de una cantidad detectable de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de unión a amiloide de la presente invención denominado un "compuesto detectable" o una sal hidrosoluble farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente. Una "cantidad detectable" significa que la cantidad del compuesto detectable que se administra es suficiente para permitir la detección de la unión del compuesto a amiloide. Una "cantidad eficaz para la obtención de imágenes" significa que la cantidad del compuesto detectable que se administra es suficiente para permitir la obtención de imágenes de la unión del compuesto a amiloide.

La invención emplea sondas de amiloide que, junto con técnicas de neuroimágenes no invasivas tales como espectroscopia por resonancia magnética (ERM) u obtención de imágenes por resonancia nuclear (MINI), o gammagrafía tal como tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computerizada de emisión de fotón único (TCEFU), se usan para cuantificar la deposición de amiloide *in vivo*. Las expresiones "obtención de imágenes *in vivo*" u "obtención de imágenes" se refieren a cualquier procedimiento que permita la detección de un derivado de benzofurano o benzotiofeno sustituido con heteroarilo marcado según se describe en la presente memoria. Para la gammagrafía, la radiación emitida desde el órgano o área que está siendo examinado se mide y se expresa como una unión total o como una proporción en la que la unión total en un tejido es normalizada para (por ejemplo, dividida por) la unión total en otro tejido del mismo sujeto durante el mismo procedimiento de obtención de imágenes *in vivo*. La unión total *in vivo* se define como la señal entera detectada en un tejido mediante una técnica de obtención de imágenes *in vivo* sin necesidad de corrección mediante una segunda inyección de una cantidad idéntica del compuesto marcado junto con un gran exceso de un compuesto no marcado, pero por lo demás químicamente idéntico. Un "sujeto" es un mamífero, preferentemente un ser humano y más preferentemente un ser humano que se sospecha que padece demencia.

Para los propósitos de obtención de imágenes *in vivo*, el tipo de instrumento de detección disponible es un factor importante en la selección de un marcador determinado. Por ejemplo, los isótopos radiactivos y  $^{19}\text{F}$  son particularmente adecuados para la obtención de imágenes *in vivo* en los procedimientos de la presente invención. El tipo de instrumento usado guiará la selección del radionucleido o isótopo estable. Por ejemplo, el radionucleido elegido debe poseer un tipo de decaimiento detectable mediante un tipo de instrumento determinado.

Otra consideración se refiere a la semivida del radionucleido. La semivida debe ser suficientemente larga como para que todavía sea detectable en el momento de la máxima absorción por parte del objetivo, pero suficientemente corta para que el huésped no se vea sometido a una radiación perjudicial. Los compuestos radiomarcados de la invención pueden detectarse usando gammagrafía en la que se detecta la radiación gamma emitida de la longitud de onda apropiada. Los procedimientos de gammagrafía incluyen, pero no se limitan a, TCEFU y TEP. Preferentemente, para la detección por TCEFU, el marcador radioactivo elegido carecerá de emisión de partículas, pero producirá un gran número de fotones en un intervalo de 140-200 keV.

Para la detección por TEP, el marcador radioactivo será un radionucleido emisor de positrones, tal como  $^{18}\text{F}$  u  $^{11}\text{C}$ , que se aniquilarán para formar dos rayos gamma que serán detectados por la cámara TEP.

En la presente invención, se preparan compuestos/sondas de unión a amiloide que son útiles para la obtención de imágenes *in vivo* y la cuantificación de la deposición de amiloide. Estos compuestos deben usarse junto con técnicas de obtención de neuroimágenes no invasivas tales como espectroscopia por resonancia magnética (ERM) u obtención de imágenes por resonancia nuclear (IRM), tomografía de emisión de positrones (TEP) y tomografía computerizada de emisión de fotón único (TCEFU). Según la presente invención, los derivados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo pueden marcarse con  $^{18}\text{F}$  o  $^{13}\text{C}$  para ERM/IRM mediante técnicas de química orgánica general conocidas en la materia. Los compuestos pueden marcarse también radioactivamente, por ejemplo, con  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{120}\text{I}$  para TEP mediante técnicas bien conocidas en la materia y descritas por Fowler, J. y Wolf, A. en "Positron Emission Tomography and Autoradiography" 391-450 (Rayen Press, 1986).

Los compuestos pueden marcarse radioactivamente también con  $^{123}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$  para TCEFU mediante cualquiera de entre diversas técnicas conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, Kulkarni, Int. J. Rad. Appl. & Inst. (Parte B) 18: 647 (1991).

Los compuestos pueden marcarse radioactivamente también con radiomarcadores de metal conocidos, tales como Tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Pueden realizarse modificaciones de los sustituyentes para introducir ligandos que unan a dichos iones metálicos sin experimentación indebida por parte de una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Entonces, el compuesto radiomarcado con un metal puede usarse para detectar los depósitos amiloides. La preparación de los derivados radiomarcados de Tc-99m es bien conocida en la materia. Véanse, por ejemplo, Zhuang et al. Nuclear Medicine & Biology 26(2):217-24, (1999); Oya et al. Nuclear Medicine & Biology 25(2):135-40, (1998) y Hom et al. Nuclear Medicine & Biology 24(6):485-98, (1997). Además, los compuestos pueden marcarse con  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^{125}\text{I}$  por procedimientos por la persona con conocimientos en la materia, para la detección de la placa de amiloide en muestras *in vitro* y post mórtem. Además, los compuestos fluorescentes de la presente invención pueden usarse para la detección de placas presentes en muestras *in vitro* y post mórtem mediante el empleo de técnicas bien conocidas basadas en la detección de la fluorescencia.

Los usos de la presente invención pueden usar isótopos detectables mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear para los propósitos de obtención de imágenes *in vivo* y espectroscopia. Los elementos particularmente útiles en la espectroscopia por resonancia magnética incluyen  $^{19}\text{F}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Los radioisótopos adecuados para los propósitos de la presente invención incluyen emisores beta, emisores gamma, emisores de positrones y emisores de rayos X. Estos radioisótopos incluyen  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{75}\text{Br}$  y  $^{76}\text{Br}$ . Los isótopos estables adecuados para su uso en obtención de imágenes por resonancia nuclear (IRM) o espectroscopia (ERM) por resonancia magnética según la presente invención, incluyen  $^{19}\text{F}$  y  $^{13}\text{C}$ . Los radioisótopos adecuados para la cuantificación de amiloide *in vitro* en homogeneizados de biopsia o tejido post mórtem incluyen  $^{125}\text{I}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^3\text{H}$ . Los marcadores radioactivos preferentes son  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  para su uso en la obtención de imágenes por TEP *in vivo*,  $^{123}\text{I}$  para su uso en la obtención de imágenes por TCEFU,  $^{19}\text{F}$  para ERM/IRM, y  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  para estudios *in vitro*. Sin embargo, puede utilizarse cualquier procedimiento convencional para visualizar las sondas de diagnóstico según la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualesquiera medio conocido por una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Por ejemplo, la administración al animal puede ser local o sistémica y puede realizarse por vía oral, parenteral, mediante un aerosol inhalatorio tópica, vía rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se usa en la presente memoria, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrasternal, intracraneal e intraósea, y técnicas de perfusión.

El protocolo de administración exacto variará dependiendo de diversos factores, incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; la determinación de los procedimientos de administración específicos sería rutinaria para una persona con conocimientos en la materia.

Unos niveles de dosis del orden de aproximadamente 0,001  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 10.000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  de un compuesto de la invención son útiles para los usos de la invención. En una realización, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,001  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 10  $\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . En otra realización, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 1,0  $\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . En todavía otra realización, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ .

El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular variará dependiendo de diversos factores, incluyendo la actividad y la posible toxicidad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; y la forma de administración. Típicamente, los resultados efecto-dosis *in vitro* proporcionan una orientación útil sobre las dosis apropiadas para la administración al paciente. También son útiles los estudios en modelos animales. Las consideraciones para determinar los niveles de dosis apropiados son bien conocidas en la técnica y están dentro de las capacidades de un médico ordinario.

Puede usarse cualquier régimen de administración conocido para regular el momento y la secuencia del suministro del fármaco y puede repetirse según sea necesario para llevar a cabo el tratamiento en los usos de la invención.

El régimen puede incluir un tratamiento previo y/o una administración junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

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

En otra realización, se proporcionan compuestos útiles como precursores y procedimientos para su preparación. Dichos precursores pueden usarse como materiales sintéticos de partida para la incorporación de fragmentos moleculares marcados que conducen a derivados radiomarcados de benzotiofeno y benzofurano sustituidos en la posición 2 con heteroarilo como agentes de obtención de imágenes de amiloide.



Procedimiento de detección de depósitos amiloides *in vitro* En la presente memoria se describe también un procedimiento de detección de uno o más depósitos amiloides *in vitro* que comprende: (i) poner en contacto un tejido corporal con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, en el que el compuesto se uniría a cualquier depósito amiloide en el tejido y (ii) detectar la unión del compuesto al o a los depósitos amiloides en el tejido.

5 La unión puede detectarse mediante cualquier medio conocido en la técnica. Los ejemplos de medios de detección incluyen, sin limitación, técnicas microscópicas, tales como microscopia de campo claro, de fluorescencia, de láser confocal y de polarización cruzada.

### Composiciones farmacéuticas

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

La composición puede comprender uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, incluyendo, sin limitación, uno o más agentes humectantes, tamponantes, de suspensión, lubricantes, emulsionantes, disgregantes, absorbentes, conservantes, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y terapéuticos.

15 La composición puede formularse en forma sólida, líquida, de gel o en suspensión para: (1) la administración oral, por ejemplo, tal como una solución oral (solución o suspensión acuosa o no acuosa), comprimido (por ejemplo, dirigido para la absorción bucal, sublingual o sistémica), bolo, polvos, gránulo, pasta para su aplicación sobre la lengua, cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda, espray bucal, emulsión y microemulsión; (2) la administración parenteral por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural, por ejemplo, tal como una solución estéril, suspensión o formulación de liberación sostenida; (3) la aplicación tópica, por ejemplo, tal como una crema, pomada, parche de liberación controlada o atomizadores aplicados sobre la piel; (4) la administración intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, tal como un pesario, crema o espuma; (5) la administración sublingual; (6) la administración ocular; (7) la administración transdérmica; o (8) la administración nasal.

25 En una realización, la composición se formula para la administración intravenosa y el portador incluye un fluido y/o un regenerador de nutrientes. En otra realización, la composición es capaz de unirse específicamente a amiloide *in vivo*, es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, es no tóxica a niveles de dosis apropiadas y/o tiene un efecto de duración satisfactoria. En todavía otra realización, la composición comprende aproximadamente 10 mg de albúmina sérica humana y aproximadamente de 0,0005 a 500 mg de un compuesto de la presente invención por ml de tampón fosfato que contiene NaCl.

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

La presente invención proporciona además procedimientos para de tratamiento o prevención de una patología relacionada con  $\beta$ A en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula Ia.

35 La presente invención proporciona además un compuesto descrito en la presente memoria para su uso como un medicamento.

La presente invención proporciona además un compuesto descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento.

40 Algunos compuestos de fórmula Ia y Ib pueden tener centros estereogénicos y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que la invención engloba la totalidad de dichos isómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros ópticos e isómeros geométricos.

La presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula Ia, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, así como de sus sales. Las sales para su uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula Ia.

45 Los compuestos de la invención pueden usarse como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula Ia, o sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona los compuestos descritos en la presente memoria para su uso como medicamentos para el tratamiento o la prevención de una patología relacionada con  $\beta$ A. En algunas realizaciones adicionales, la patología relacionada con  $\beta$ A es el síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con la deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de

Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

#### Procedimientos de preparación

5 La presente invención se refiere también a procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula Ia e Ib como una base libre, un ácido o sales de los mismos. A lo largo de la siguiente descripción de dichos procedimientos, debe entenderse que, cuando sea apropiado, se fijarán grupos protectores adecuados a los diferentes reactivos y productos intermedios, y se eliminarán posteriormente de los mismos, de una manera que la persona con conocimientos en el campo de la síntesis orgánica entenderá fácilmente. Los procedimientos convencionales para el uso de dichos grupos protectores, así como los ejemplos de grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). Debe entenderse también que puede realizarse una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante una manipulación química sobre cualquier producto intermedio o final en la ruta sintética hacia el producto final, en el que el tipo de transformación posible está limitado solo por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades de la molécula en esa etapa con las condiciones o los reactivos empleados en la transformación. Dichas incompatibilidades inherentes y las maneras de evitarlas llevando a cabo transformaciones y pasos sintéticos apropiados en un orden adecuado, serán evidentes para una persona con conocimientos en el campo de la síntesis orgánica. A continuación, se proporcionan ejemplos de transformaciones, y debe entenderse que las transformaciones descritas no se limitan únicamente a los grupos o sustituyentes genéricos para los que se ejemplifican las transformaciones. Pueden encontrarse referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas en "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations", 2ª ed., R. C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York (1999). Referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas se describen en libros de texto de química orgánica tales como, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., M. B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001) u "Organic Synthesis", 2ª ed., M. B. Smith, McGraw-Hill, (2002). Las técnicas para la purificación de productos intermedios y finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase directa e inversa en columna o placa rotatoria, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que entenderá fácilmente una persona con conocimientos en la materia. Las definiciones de los sustituyentes y grupos son tal como se ha definido en las fórmulas Ia e Ib, excepto donde se definan de manera diferente. Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura ambiente" significarán, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25°C. El término "reflujo" significará, a menos que se indique lo contrario, en referencia a un disolvente empleado, el uso a la temperatura del punto de ebullición del disolvente o a una temperatura ligeramente superior. Se entiende que pueden usarse microondas para calentar las mezclas de reacción. Las expresiones "cromatografía flash" o "cromatografía en columna flash" harán referencia a cromatografía preparativa en sílice usando un disolvente orgánico, o sus mezclas, como fase móvil.

#### Abreviaturas

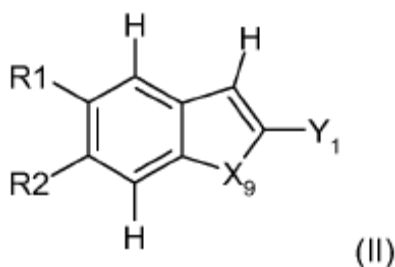
Ac	acetato;
atm	atmósfera;
ac.	acuoso/a;
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di-tert-butilo;
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DME	1,2-dimetoxietano;
DMA	N,N-dimetilacetamida;
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo;
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno;
EtOAc	acetato de etilo;
EtOH	etanol;
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico;
h	hora(s);

hep	heptano;
hex	hexano(s);
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución;
MeCN	acetonitrilo;
MeOH	metanol;
d.n.	durante la noche;
NBS	N-bromosuccinimida;
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II);
Pd(dba) <sub>2</sub>	bis(dibencilidenoacetona)paladio (0);
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorobis(trifenilfosfino)paladio;
HPLC prep.	HPLC preparativa;
PTSA	ácido p-toluenosulfónico;
t.a.	temperatura ambiente;
m.r.	mezcla de reacción;
sat.	saturada;
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio;
TFA	ácido trifluoroacético;
THF	tetrahidrofurano;
Tos	tosilato;
OTf	trifluorometanosulfonato.

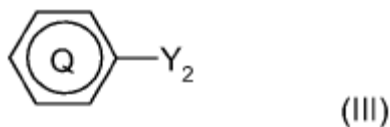
#### Preparación de intermedios

5 Los compuestos de fórmula II - VI son intermedios útiles en la preparación de un compuesto de fórmula Ia e Ib. Los compuestos de fórmula II - VI están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente o descritos en la literatura. Por ejemplo, los compuestos en los que uno o más de entre Y<sub>1</sub>-Y<sub>3</sub>, R1 o R2 no corresponden a las definiciones de la fórmula II -VI, pueden usarse para la preparación de compuestos de fórmula II -VI mediante transformaciones o mediante la introducción de sustituyentes o grupos. Dichos ejemplos se proporcionan a continuación:

10



15 Y<sub>1</sub> = B(OH)<sub>2</sub>, B(Oalquilo)<sub>2</sub>, Sn(n-Bu)<sub>3</sub>, Br, Cl, I, OTf

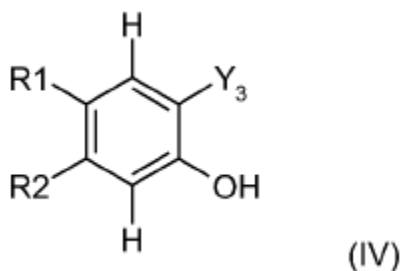


5



es Q1-10 según la reivindicación 1  $Y_2 = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}, \text{OTf}, \text{B}(\text{OH})_2, \text{B}(\text{Oalquilo})_2, \text{Sn}(\text{n-Bu})_3, \text{CHCH}_2, \text{CCH}$

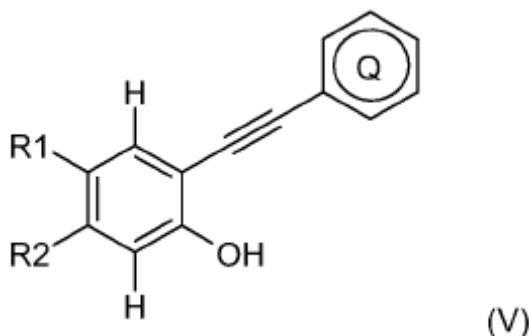
10



15

$Y_3 = \text{I}, \text{Br}, \text{CH}_2\text{COCl}$ .

20



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

25

Mediante tratamiento del benzofurano correspondiente con BuLi y desactivación posterior con borato de trialquilo seguido de hidrólisis ácida.

30

A partir de los cloruros, bromuros, yoduros o triflatos correspondientes mediante borilación catalizada por paladio empleando, por ejemplo, bis(pinacolato)diborano o dialcoxiboranos como reactivos bajo catálisis con paladio, usando por ejemplo  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  o  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , con triciclohexilfosfina añadida como catalizador, junto con cantidades estequiométricas de una base tal como KOAc y fluoro-piridin en disolventes tales como DMSO, DMF, DMA o dioxano a una temperatura desde t.a. hasta  $80^\circ\text{C}$ , seguido posteriormente, de manera alternativa, de hidrólisis ácida (Ishiyama et al. Tetrahedron 2001, 57, 9813; Murata et al. J. Org. Chem. 2000, 65, 164).

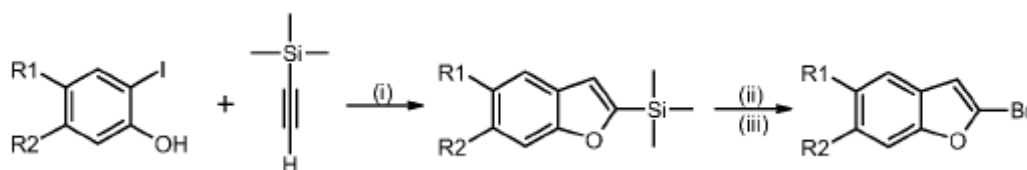
2) Preparación de compuestos de fórmula II en la que  $Y_1$  es halógeno:

35

a) La halogenación en la posición 2 de los derivados de benzofurano puede conseguir con tert-butil litio seguido de un tratamiento con  $\text{I}_2$  para introducir el halógeno (Zhang et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 7048).

b) A partir de los derivados nitro correspondientes mediante tratamiento con  $\text{PBr}_3$  a  $175^\circ\text{C}$  (Lin, S.-Y. et al. J. Org. Chem. 2003, 68, 2968).

c) Mediante reacción catalizada por paladio y cobre de los compuestos de fórmula IV con trimetilsililacetileno.



5 (i) Pd(PH<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CuI, Et<sub>3</sub>N/CH<sub>3</sub>CN; (ii) TBAF; (iii) NBS

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

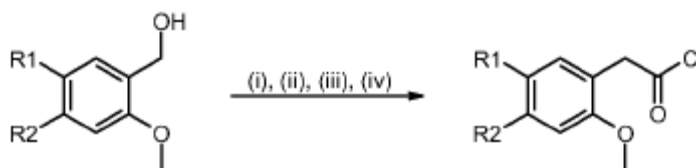
3) Preparación de los compuestos de fórmula II en la que Y<sub>1</sub> es Sn(n-Bu)<sub>3</sub>, Sn(Me)<sub>3</sub> o SnPH<sub>3</sub>:

10 a) La introducción de un grupo alquilestaño puede conseguirse mediante intercambio halógeno-metal a partir de los haluros correspondientes. Usando, por ejemplo, BuLi como fuente de litio para tratar los benzofuranos sustituidos con halógeno correspondientes, es decir, en los que Y<sub>1</sub>= halógeno. Seguido de desactivación con un reactivo Sn(alquilo)<sub>3</sub>Cl (Li, J.J. et al., Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3777).

b) Metalación con un reactivo alquil litio sobre un sustrato en el que Y<sub>1</sub>=H seguido de transmetalación usando un reactivo Sn(alquilo)<sub>3</sub>Cl permite la adición de estaño (Einhorn et al. Synthesis 1984, 11, 978).

15 4) Preparación de los compuestos de fórmula IV con Y<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>COCl

Los derivados de cloruro de ácido de los compuestos de fórmula IV pueden prepararse mediante un procedimiento de cuatro etapas a partir de los alcoholes bencílicos correspondientes.



20 (i) SOCl<sub>2</sub>, THF; (ii) NaCN, DMF; (iii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH, H<sub>2</sub>O; (iv) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

25 Cloración usando, por ejemplo, SOCl<sub>2</sub> seguida de la introducción de un grupo nitrilo. La hidrólisis del grupo nitrilo al ácido carboxílico seguida del tratamiento con SOCl<sub>2</sub> da los derivados de cloruro de ácido de fórmula IV (M. D. Collini et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 4925).

5) Preparación de los compuestos de fórmula V:

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

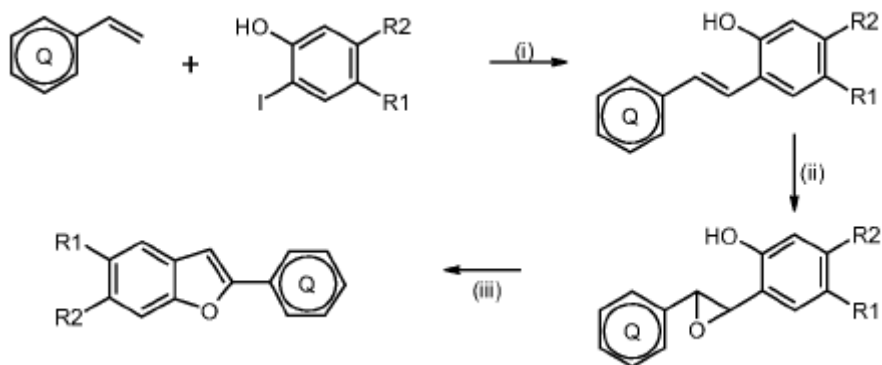
#### Procedimientos de preparación de compuestos no marcados de fórmula Ia e Ib

30 A continuación se proporcionan ejemplos no limitativos de procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula Ia e Ib:

1) Preparación mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio de los intermedios (IV) y (III) con Y<sub>2</sub> = CHCH<sub>2</sub>:

35 El acoplamiento catalizado por paladio de estirenos y haluros de 2-hidroxiarilo genera un producto de estilbeno. De manera alternativa, el producto de estilbeno podría obtenerse mediante una reacción de Wittig entre el bromuro de fosfonio y el aldehído correspondientes.

5



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

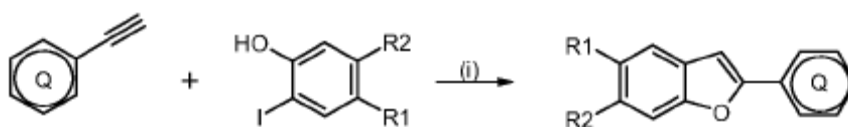
10

La epoxidación del intermedio de estilbeno seguida de ciclación bajo condiciones ácidas débiles da el derivado de benzofurano (Aslam et al., Tetrahedron, 2006, 62, 4214).

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

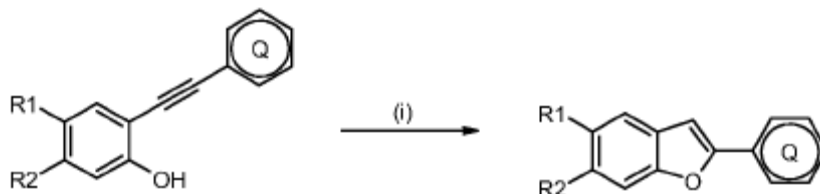
15

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



20

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



25

(i)  $HAuCl_4$

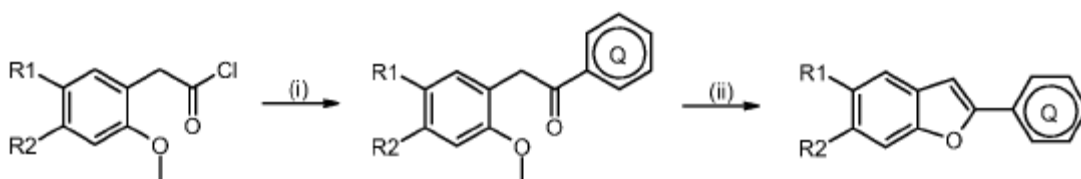
Cuando es necesario, la ciclación puede ser inducida mediante el uso de un catalizador de oro a t.a. en un disolvente tal como  $Et_2O$  o  $EtOH$ . El metal forma un complejo  $\pi$  con el alquino que se transforma a continuación en un complejo  $\sigma$  tras un ataque nucleofílico del oxígeno y la protodesmetalización da el producto de benzofurano (V. Belting et al. Org. Lett., 2006, 8, 4489).

30

3) Preparación a partir del intermedio (III):

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

35



(i)  $AlCl_3$ , Q; (ii) Bromhidrato de piridina, temperatura elevada.

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

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

Procedimientos de preparación de compuestos marcados de fórmula Ia

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

Es preferente introducir el marcador en una etapa posterior de la síntesis de compuestos de fórmula Ia, especialmente si el marcador es un isótopo con una semivida relativamente corta, tal como  $^{11}\text{C}$ . Más preferente es la realización de esta introducción como la última etapa sintética.

15 Varios reactivos, sintones o intermedios útiles marcados con isótopos de vida larga o no radioactivos, incluyendo por ejemplo  $^{23}\text{H}_2$ ,  $^{23}\text{H[CH}_3\text{]}$ ,  $^{13/14}\text{C[CH}_3\text{]}$ ,  $^{13/14}\text{C[CN]}$ ,  $^{13/14}\text{C[CO}_2\text{]}$  están disponible comercialmente y, si es necesario, pueden transformarse además sintéticamente mediante procedimientos sintéticos convencionales. Los reactivos marcados con isótopos de vida relativamente más corta, tales como  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ , se generan por un ciclotrón, seguido de una captura adecuada y opcionalmente manipulaciones sintéticas adicionales para proporcionar el reactivo deseado. La generación y las manipulaciones sintéticas de los reactivos e intermedios marcados, y el uso y la química de estos  
20 precursores para la síntesis de moléculas marcadas más complejas, son bien conocidas por la persona con conocimientos en el campo de la radio-síntesis y el marcado y se examinan detalladamente en la literatura (Långström et al. *Acta Chem. Scand.* 1999, 53, 651). Para referencias adicionales, véanse, por ejemplo: Ali et al. *Synthesis* 1996, 423 para el marcado con halógenos; Antoni G., Kihlberg T., y Långström B. (2003) *Handbook of nuclear chemistry*, editado por Vertes A., Nagy S., y Klenscar Z., Vol. 4, 119-165 para el marcado para aplicaciones de TEP; Saljoughian et al. *Synthesis* 2002, 1781 para el marcado con  $^3\text{H}$ ; McCarthy et al. *Curr. Pharm. Des.* 2000, 6, 1057 para el marcado con  $^{14}\text{C}$ .

25 Los isótopos detectables, útiles para el marcado de compuestos de fórmula Ia según se definen en la presente memoria incluyen, para su uso en TEP:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  y  $^{120}\text{I}$ , para su uso en TCEFU:  $^{123}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , para aplicaciones de IRM:  $^{19}\text{F}$  y  $^{13}\text{C}$ , para la detección en muestras *in vitro* y post mórtem:  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^{125}\text{I}$ . Los isótopos más útiles para el marcado son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ .

30 A continuación se proporcionan descripciones no limitativas de procedimientos de preparación de los compuestos marcados de fórmula Ia:

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

40 Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ia, en la que uno de entre R1 y R2 es hidroxilo (el otro es hidrógeno), o los compuestos de fórmula Ib, en la que uno de entre R8 y R11 es hidroxilo (el otro es hidrógeno) constituyen precursores para el marcado. Cuando dicho un precursor se trata con yoduro de metilo- $^{11}\text{C}$  en condiciones básicas tal como en presencia de carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMSO, se produce una O-alquilación selectiva en presencia de N-nucleófilos, tales como amino o amino metilo, debido a la reactividad relativamente elevada del átomo de oxígeno tras la desprotonación y, de esta manera, en la formación de compuestos de fórmula Ia e Ib en los que el grupo OH ha sido transformado en el grupo  $\text{O[}^{11}\text{C]CH}_3$ . Los compuestos de fórmula Ib en la que R8 o R11 es un grupo hidroxilo protegido (por ejemplo, con TBDMS),  $X_8$  es N, y R10 es hidroxilo, son precursores útiles para el marcado mediante O-alquilación mediante  
45 el uso de yoduro de metilo- $^{11}\text{C}$  en presencia de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  como base (Shinzo K. *Synth Comm* 2006, 36, 1235).

50 Los precursores más preferentes para el marcado mediante introducción selectiva de un grupo metilo- $^{13}\text{C}$  mediante N-alquilación, son compuestos en los que la reactividad a la alquilación, de un grupo funcional nucleofílico competidor presente, tal como una funcionalidad hidroxilo o N-H aromática, se ve reducida o bloqueada por un grupo protector adecuado. En este contexto, la función del grupo protector es proteger al grupo funcional nucleofílico de la alquilación y, preferentemente, debería ser estable en condiciones básicas no acuosas, en las que se facilita la N-alquilación deseada, pero debería eliminarse fácilmente por otros medios una vez cumplida su función. Dichos grupos protectores y los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos por la persona con conocimientos en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores útiles para la protección de grupos hidroxilo aromáticos contra la alquilación competitiva incluyen, pero no se limitan a, metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, alcoximetilo y t-butildimetilsililo. La eliminación

- de dicho un grupo protector después de la alquilación es bien conocida por la persona con conocimientos en la materia e incluye, en el caso de grupos protectores basados en sililo tales como t-butildimetilsililo, por ejemplo, un tratamiento con una fuente de iones fluoruro, tal como TBAF, o un tratamiento con agua bajo condiciones básicas en un disolvente adecuado, tal como DMSO en presencia de KOH a t.a. Los ejemplos de grupos protectores útiles para la protección de una funcionalidad N-H aromática contra la alquilación competitiva incluyen, pero no se limitan a,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{SO}_2$ (p-metil)fenilo,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ,  $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ , t-butildimetilsililo y  $\text{P}(=\text{S})$ fenilo<sub>2</sub>. En el caso en el que una funcionalidad hidroxil aromática y una funcionalidad N-H aromática, se protegen simultáneamente contra la alquilación, es preferente el uso de un grupo protector, tal como t-butildimetilsililo o dos grupos protectores diferentes, que permitan la desprotección simultánea de ambas funcionalidades en una etapa de laboratorio mediante el empleo de un agente de desprotección.
- Los compuestos de fórmula Ia o Ib, portadores de un grupo amino aromático, son precursores útiles para el marcado mediante una diazoación inicial (es decir, transformación del grupo amino en el resto  $\text{N}_2^+$ ), cuando sea apropiado, seguida de la conversión en el derivado de triazina correspondiente antes de un tratamiento posterior con reactivos nucleofílicos marcados según las reacciones estándar. Los isótopos detectables que pueden introducirse de esta manera incluyen, pero no se limitan a,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$  tal como se describe, por ejemplo, en Zhu et al. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 943; Maeda et al. *J. Label Compd Radiopharm* 1985, 22, 487; Berridge et al. *J. Label Compd Radiopharm* 1985, 22, 687; Suehiro et al. *J. Label Compd Radiopharm* 1987, 24, 1143; Strouphauer et al. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1984, 35, 787; Kortylevich et al. *J. Label Compd Radiopharm* 1994, 34, 1129; Khalaj et al. *J. Label Compd Radiopharm* 2001, 44, 235 y Rzczytarski et al. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 156.
- En los compuestos de fórmula Ia, portadores de un grupo trialkilestaño aromático, la halogenación con reactivos marcados resulta en el desplazamiento del grupo trialkilestaño, tal como se describe, por ejemplo, en Staelens et al. *J. Label Compd Radiopharm* 2005, 48, 101; Hocke et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3963; Zhuang et al. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 237; Füchtner et al. *Appl. Rad. Isot.* 2003, 58, 575 y Kao et al. *J. Label Compd Radiopharm* 2001, 44, 889. Los mismos precursores son útiles también para la conversión catalizada por paladio en las cetonas marcadas con  $^{11}\text{C}$  correspondientes y los derivados metílicos tal como se describe, por ejemplo, en Lidström et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1997, 2701 y Tarkiainen et al. *J. Label Compd Radiopharm* 2001, 44, 1013. A su vez, los compuestos sustituidos con trialkilestaño se preparan preferentemente a partir de los haluros o pseudohaluros correspondientes, tales como triflatos, mediante procedimientos bien conocidos empleando paladio como catalizador en las reacciones con el diestannato correspondiente. Cuando se usa esta metodología, el grupo trialkilestaño es preferentemente trimetilestaño o tributilestaño.
- Los compuestos de fórmula Ib, portadores de un grupo trialkilestaño aromático, preferentemente  $\text{nBu}_3\text{Sn}$ , X6 es carbono, X7 o X8 es nitrógeno (el otro es carbono), y R10 es metilamino, dimetilamino o metoxi, son precursores adecuados para el marcado con  $^{123}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$  mediante eliminación de estaño con yodo bajo condiciones oxidativas en presencia de yoduro marcado según el procedimiento descrito, por ejemplo, en Zhuang et al. *Nucl. Med. Biol.* 2001, 28, 887.
- Cuando uno cualquiera de los sustituyentes heterocíclicos en un precursor es un grupo saliente adecuado para la sustitución nucleofílica aromática, puede introducirse un nucleófilo marcado, tal como un halogenuro o cianuro, mediante un desplazamiento tal que resulte en un compuesto marcado de fórmula Ia tal como se describe, por ejemplo, en Zhang et al. *Appl. Rad. Isot.* 2002, 57, 145. El anillo aromático en el que se lleva a cabo el desplazamiento es preferentemente relativamente deficiente en electrones para una reacción simple y, por lo tanto, podría ser necesario sustituirlo con un grupo activador aceptor de electrones tal como ciano, carbaldehído o nitro. Las reacciones útiles, estrechamente relacionadas con las sustituciones nucleofílicas aromáticas y bien conocidas por la persona con conocimientos en la materia, incluyen el empleo de cantidades estequiométricas de sales de cobre para la introducción de un átomo de yodo marcado y el uso de un catalizador de paladio para la introducción de un grupo ciano marcado con  $^{11}\text{C}$ , tal como se describe, por ejemplo, en Musacio et al. *J. Label Compd Radiopharm* 1997, 34, 39 y Andersson et al. *J. Label Compd Radiopharm* 1998, 41, 567, respectivamente. Además, puede introducirse un átomo  $^{18}\text{F}$ , por ejemplo, mediante el uso de  $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{-K}_{222}$  en DMSO bajo radiación de microondas tal como se describe en Karramkam, M. et al. *J. Labelled Compd. Rad.* 2003, 46, 979. Si el anillo aromático en el que está posicionado el grupo saliente es más deficiente en electrones que el benceno, tal como en las 2-halopiridinas y pirimidinas, generalmente no es necesario emplear grupos activadores para que se produzca la sustitución electrófila aromática.
- Los compuestos de fórmula Ia, donde Q es Q2, y fórmula Ib, donde R3 y R10 son respectivamente cualquiera de los grupos salientes fluoro, cloro, bromo, yodo o un éster sulfonato, y uno o ambos de entre X2 y X4, y X6 y X8 son nitrógeno, son precursores adecuados para el marcado por sustitución nucleofílica aromática. Además, es preferente el uso de un grupo saliente que sea químicamente diferente del grupo introducido por la reacción con el nucleófilo marcado, para facilitar la separación cromatográfica del producto de reacción marcado con respecto al precursor no consumido.
- Los compuestos de fórmula Ib, en la que R8 o R11 es un grupo hidroxil protegido (por ejemplo, TBDMS) (el otro es hidrógeno), y R10 es  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OTos}$  o  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OTos}$ , son precursores útiles para el marcado con flúor mediante el uso del complejo kryptofix 2.2.2- fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] (Schirmacher et al. *J. Labelled Compd. Rad.* 2001, 44, 627) o fluoruro de tetrabutilamonio [ $^{18}\text{F}$ ] en  $\text{CH}_3\text{CN}$  bajo calentamiento (Hamacher et al. *Appl. Radiat. Isotopes* 2002, 57, 853), como fuentes



de [ $^{18}\text{F}$ ] nucleofílico para la sustitución nucleófila del grupo saliente OTos- formal. Otros grupos salientes adecuados que pueden emplearse son bien conocidos por la persona con conocimientos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, bromo, yodo,  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$  y  $\text{OSO}_2$ fenilo.

5 Los compuestos de fórmula Ib, en la que R8 es H, R11 es  $\text{OSi}(\text{G}3)_3$  u  $\text{OCH}_2\text{G}4$ , R10 es  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ -t-butilo o  $\text{CONH}_2$  y R9 es nitro,  $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ , bromo, yodo, cloro, son precursores útiles para el marcado con flúor mediante el uso del complejo kryptofix 2.2.2-fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] como fuente de  $^{18}\text{F}$  nucleofílico para la sustitución nucleófila de los grupos salientes R9 formales (F. Dolle, Curr. Pharm. Design 2005, 11, 3221-3235).

10 Otros procedimientos útiles, bien conocidos por la persona con conocimientos en la materia, para la preparación de compuestos marcados de fórmula la mediante transformaciones del grupo funcional de precursores adecuados incluyen N-acilación de aminas con [ $^{11}\text{C}$ ], [ $^{14}\text{C}$ ] o cloruros de acilo [ $^3\text{H}$ ], cianación [ $^{11}\text{C}$ ] o [ $^{14}\text{C}$ ] catalizada por paladio de cloruros, bromuros o yoduros aromáticos, sustitución catalizada por un metal de transición de haluros adecuados para  $^3\text{H}$  en presencia de [ $^3\text{H}$ ] $\text{H}_2$ , y carbonilaciones catalizadas por paladio con [ $^{11/14}\text{C}$ ] $\text{CO}$  (Perry et al. Organometallics 1994, 13, 3346).

#### Ejemplos de compuestos

15 A continuación se proporcionan una serie de ejemplos no limitativos de los compuestos de la invención. Todos los compuestos ejemplificados a continuación, o sus correspondientes análogos no marcados, que no son únicamente precursores y que, de esta manera, se indican como tales, presentan un valor  $\text{CI}_{50}$  de menos de 20  $\mu\text{M}$  en el ensayo de unión competitiva descrito en la presente memoria.

#### Procedimientos generales

20 Todos los disolventes usados eran de grado analítico y se usaron, de manera rutinaria, disolventes anhidros disponibles comercialmente para las reacciones. Típicamente, las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

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

30 A menos que se indique específicamente en los ejemplos, los espectros de  $^1\text{H}$  se registraron a 400 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  como disolvente. La señal residual del disolvente se usó como referencia. Se usaron las siguientes señales de referencia: la línea media de  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$  2,50; la línea media de  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  3,31;  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  7,26. En los casos en los que los espectros se registraron en una mezcla de  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{CD}_3\text{OD}$ , la referencia se estableció en 3,31 ppm. Todos los desplazamientos químicos están en ppm en la escala delta ( $\delta$ ) y la multiplicidad precisa de las señales se indica tal como aparece en los registros (s: singlete, d: doblete, t: triplete, p: cuartete, m: multiplete, s.a.: señal ancha), o

35 Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se registraron a 400 MHz para el protón y a 100 MHz para el carbono-13 en un espectrómetro de RMN Varian Mercury Plus 400 equipado con una sonda Varian 400 ATB PFG. Todos los disolventes deuterados contenían típicamente del 0,03% al 0,05% v/v de tetrametilsilano, que se usó como señal de referencia (establecida a  $\delta$  0,00 tanto para  $^1\text{H}$  como para  $^{13}\text{C}$ ).

40 Los espectros de  $^3\text{H}$  se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker DRX600, que funcionaba a 640 MHz para el tritio y a 600 MHz para el protón, equipado con una cabezal  $^3\text{H}/^1\text{H}$  SEX de 5 mm con gradientes Z. Los espectros de  $^1\text{H}$  desacoplado para  $^3\text{H}$  se registraron en muestras disueltas en  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Para usar como referencia en los espectros de RMN para  $^3\text{H}$ , se usó una frecuencia de referencia fantasma, calculada multiplicando la frecuencia del TMS interno en un espectro de  $^1\text{H}$  por la proporción de la frecuencia de Larmor entre  $^3\text{H}$  y  $^1\text{H}$  (1,06663975), según la descripción en Al-Rawi et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1974, 1635.

45 Los espectros de masas se registraron en un dispositivo Waters LCMS que consistía en un sistema Alliance 2795 o Acquity (LC), Waters PDA 2996 y un detector ELS (Sedex 75) y un cuadrupolo único ZMD o espectrómetro de masas ZQ. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones mediante electronebulización (EN) que funcionaba en un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar era de 3 kV y el voltaje focal era de 30 V. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre  $m/z$  100-600 con un tiempo de barrido de 0,7 s. La temperatura de la columna se estableció a 40°C (Alliance) o 65°C (Acquity). Se aplicó un gradiente lineal partiendo de 100% de A (A:  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM en 5% de MeCN) y finalizando en el 100% de B (B: MeCN). La columna usada era X-Terra MS C8, 3,0 x 50; 3,5  $\mu\text{m}$  (Waters) con un flujo de 1,0 ml/min (Alliance) o Acquity UPLC™ BEH C8, 1,7  $\mu\text{m}$  2,1 x 50 mm con un flujo de 1,2 ml/min. Los espectros de masas (ESMS) se registraron en un dispositivo Waters MS que consistía en un Alliance 2795 (LC) y un detector Waters Mircromass ZQ a 120°C. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electronebulización (EN) que funcionaba en un modo de ión positivo o negativo. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre  $m/z$  100-1.000 con

un tiempo de barrido de 0,3 s.

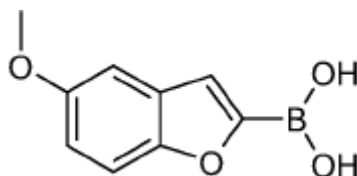
Se llevó a cabo una cromatografía preparativa (HPLC prep.) en una cualquiera de las dos HPLCs de autopurificación de Waters: (1) equipado con un detector de matriz de diodos y una columna XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 µm. (2) que consistía en un detector de espectrómetro de masas ZQ con ESI en modo positivo a un voltaje capilar de 3 kV y un voltaje focal de 30 V, usando excitación mixta, señal UV y MS, para determinar la recogida de las fracciones. Columna: XBridge™ Prep C8 5 µm OBD™ 19 x 100 mm. Se usaron gradientes con MeCN/(95:5 NH<sub>4</sub>OAc 0,1 M:MeCN) con un caudal de 20 o 25 ml/min.

Se realizó un calentamiento con microondas en una cavidad de un microondas Creator o Initiator o Smith Synthesizer en modo simple produciendo irradiación continua a 2.450 MHz o se realizó un calentamiento con microondas en un dispositivo CEM Discover LabMate o en un sistema Biotage Initiator System a la temperatura indicada en los tubos de microondas recomendados.

### Precusores

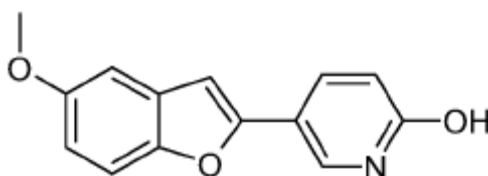
Los siguientes ejemplos son útiles como precursores para la preparación de compuestos marcados radioactivamente de fórmula la y exhiben un valor Cl<sub>50</sub> de más de 20 µM en el ensayo de unión competitiva descrito en la presente memoria.

#### 15 **Ácido 5-metoxibenzofuran borónico**



20 Se añadió lentamente n-butillitio 2,5 M en hexanos (5,6 ml) a una solución de 5-metoxibenzofurano (13,5 mmol) en THF seco (30 ml) a -78°C. Tras agitar durante 1h a -78°C, se añadió gota a gota triisopropilborato (27,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales a -78°C. El baño de hielo seco se retiró y se añadió HCl 2N (ac., 40 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. y, a continuación, se vertió en agua (50 ml). La solución acuosa resultante se extrajo con éter, la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío para dar el compuesto del título como un polvo beige (2,40 g). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 8,49 (s, 2 H) 7,45 (d, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 6,93 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H).

#### 5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-piridin-2-ol



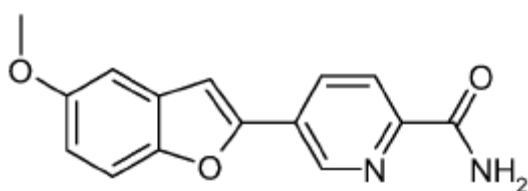
30 Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuran borónico (230 mg, 1,2 mmol), 5-yodo-2-piridona (221 mg, 1,0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,024 mmol) y fluoro-piridin (317 µl, 2,4 mmol) en EtOH (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó en vacío, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó en vacío. La sustancia cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 11,95 (s. a., 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,00 – 7,20 (m, 2 H) 6,84 (dd, 1 H) 6,48 (d, 1 H) 3,78 (s, 3 H); MS m/z 242 (M+H).

### Compuestos

40 A continuación se presentan varios ejemplos no limitativos de los compuestos de la invención. Todos los compuestos ejemplificados a continuación, o sus correspondientes análogos no marcados, que no son únicamente precursores y que, de esta manera, se indican como tales, exhiben un valor Cl<sub>50</sub> de menos de 20 µM en el ensayo de unión competitiva descrito en la presente memoria.

#### Ejemplo 1

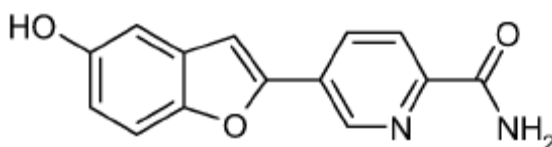
#### 45 **Amida de ácido 5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2- carboxílico**



5 Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuran borónico (1,2 mol), 5-bromopiridin-2-carboxamida (1,0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,024 mmol) y fluoro-piridin (317 µl) en EtOH (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor de microondas, se filtró y el precipitado se lavó con agua y EtOAc, y se secó en vacío para dar el compuesto del título (75 mg). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,10 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,21 (s a, 1 H) 8,00 (d, 1 H) 7,52 – 7,72 (m, 3 H) 7,25 (d, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 3,82 (s, 3 H); MS m/z 269 (M+H).

## 10 Ejemplo 2

### Amida de ácido 5-(5-hidroxibenzofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico



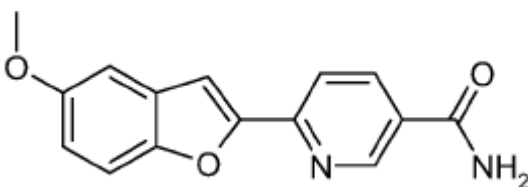
15

Se mezcló amida de ácido 5-(5-metoxi-benzofuran-2- il)-piridin-2-carboxílico (0,21 mmol) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0°C en atmósfera de argón. Se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a t.a. La mezcla se hidrolizó con H<sub>2</sub>O seguido de NaHCO<sub>3</sub> (sat. ac.). La mezcla resultante se filtró y el precipitado obtenido se lavó con H<sub>2</sub>O y EtOAc. El sólido se secó a 40°C durante 15h en vacío para dar el compuesto del título (20 mg). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,08 (d, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 8,20 (s a, 1 H) 7,97 (d, 1 H) 7,61 (s a, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,47 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 6,85 (ninguno, 1 H); MS m/z 255 (M+H).

20

## Ejemplo 3

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



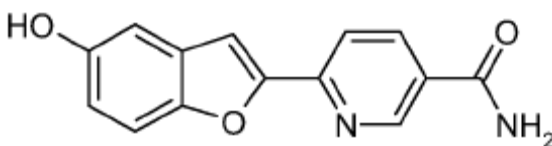
25

Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuran borónico (1,2 mmol), 6-bromonicotinamida (1,0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,024 mmol) y fluoro-piridin (317 µl) en EtOH (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor de microondas. La mezcla se filtró, el precipitado obtenido se lavó con agua y EtOAc, y se secó en vacío para dar el compuesto del título (85 mg). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,14 (d, 1 H) 8,42 (dd, 1 H) 7,97 - 8,25 (m, 2 H) 7,63 - 7,80 (m, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 6,98 (dd, 1 H) 3,81 (s, 3 H); MS m/z 269 (M+H).

30

## Ejemplo 4

### 6-(5-hidroxibenzofuran-2-il)nicotinamida



35

Se mezcló 6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)nicotinamida (0,25 mmol) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0°C bajo atmósfera de argón. Se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a. La mezcla se hidrolizó con H<sub>2</sub>O seguido de NaHCO<sub>3</sub> (sat. ac.). La mezcla resultante se filtró y el precipitado obtenido se lavó con H<sub>2</sub>O y EtOAc. El sólido se secó a 40°C durante 15 h en vacío (12 mg). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,11 (d, 1 H) 8,38 (dd, 1 H) 8,01 - 8,23 (m, 2 H) 7,63 - 7,76

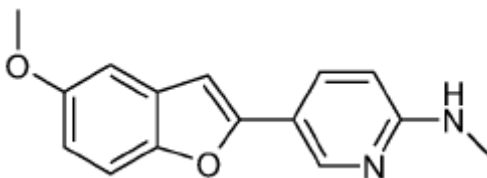
40

(m, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,46 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 6,83 (dd, 1 H); MS m/z 256 (M+H).

### **Ejemplo 5**

#### **(5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il)metilamina**

5

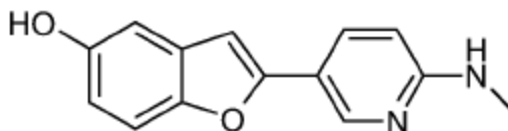


Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuran borónico (1,2 mol), 5-bromopiridin-2-metilamina (1,0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,024 mmol) y fluoro-piridin (317 µl) en EtOH (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó en vacío, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. La sustancia cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 8,53 (d, 1 H) 7,84 (dd, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,08 (d, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 6,81 (dd, 1 H) 6,55 (d, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,83 (d, 3 H); MS m/z 255 (M+H).

15

### **Ejemplo 6**

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



20

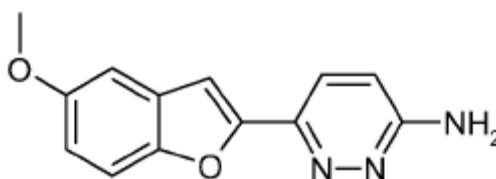
Se mezcló (5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il)-metilamina (0,24 mmol) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0°C, bajo atmósfera de argón. Se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (1,0 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2h a t.a. La mezcla se hidrolizó con H<sub>2</sub>O seguido de una solución de NaHCO<sub>3</sub> (sat. ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como, un sólido blanco (21 mg). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 9,10 (s, 1 H) 8,50 (d, 1 H) 7,81 (dd, 1 H) 7,32 (d, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,81 - 6,94 (m, 2 H) 6,66 (dd, 1 H) 6,54 (d, 1 H) 2,82 (d, 3 H); MS m/z 241 (M+H).

25

### **Ejemplo 7**

#### **6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)piridazin-3-ilamina**

30



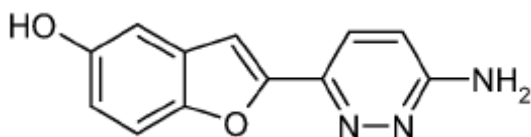
Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuran borónico (1,2 mmol), 6-bromo-3-piridazinamina (1,0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,024 mmol) y fluoro-piridin (317 µl) en EtOH (10 ml) en un vial para microondas de 20 ml. La mezcla se agitó a 140°C durante 10 min en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó en vacío, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó en vacío. La sustancia cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (51 mg). <sup>1</sup>H RMN δ ppm 7,77 (d, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 6,79 - 6,98 (m, 2 H) 6,72 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H); MS m/z 242 (M+H).

35

### **Ejemplo 8**

#### **2-(6-aminopiridazin-3-il)benzofuran-5-ol**

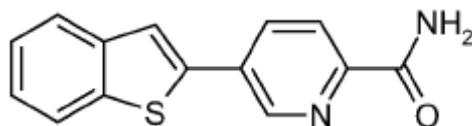
40



5 Se mezcló 6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)piridazin-2-ilamina (0,14 mmol) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) a  $0^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón. Se añadió gota a gota  $\text{BBr}_3$  (1M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a t.a. La mezcla se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$  seguido de  $\text{NaHCO}_3$  (sat. ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 mg).  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ppm 9,21 (s, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 6,96 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,76 (dd, 1 H) 6,69 (s, 2 H); MS m/z 228 (M+H).

### Ejemplo 9

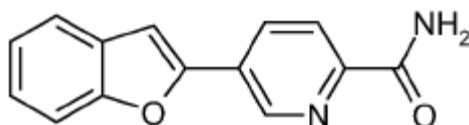
#### 5-(1-benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida



15 Se mezclaron ácido 2-benzotienilborónico (1,8 mmol), 5-bromopiridin-2-carboxamida (1,2 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  2M (2,4 ml),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,12 mmol) y se agitaron a  $80^\circ\text{C}$  en DMF durante 3h. La mezcla de reacción se filtró y al filtrado se añadió EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se evaporó en vacío para dar un sólido marrón. El crudo se sometió a HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (11 mg).  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ppm 9,07 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,24 - 8,02 (m, 5 H) 7,73 (s. a., 1 H) 7,54 - 7,37 (m, 2 H); MS m/z 255 (M+H).

### Ejemplo 10

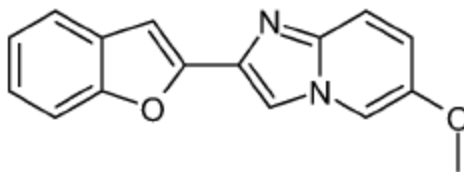
#### 5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



25 Se mezclaron ácido 2-benzofuranborónico (3,1 mmol), 5-bromopiridin-2-carboxamida (3,7 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  2M (ac., 6 ml) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,31 mmol) y se agitaron a  $80^\circ\text{C}$  en DMF durante 2h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y EtOAc. Se añadió DMSO a los restos sólidos y se filtró. El filtrado se recogió y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,5 mg).  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ppm 9,18 (d, 1 H) 8,46 (dd, 1 H) 8,13 - 8,19 (m, 2 H) 7,68 - 7,78 (m, 4 H) 7,43 - 7,30 (m, 2 H); MS m/z 239 (M+H).

### Ejemplo 11

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



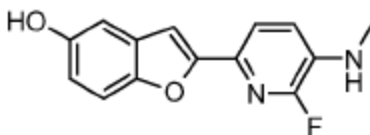
35 Se agitaron ácido benzofuranborónico (0,289 mmol), 2-bromo-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina (0,263 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,013 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (ac.) en DMF a  $80^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón durante 1h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a. y se añadió solución salina. La mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  la fase orgánica se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,5 mg).  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ppm 7,95 (s, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,65 - 7,60 (m, 1 H) 7,58 - 7,51 (m, 2 H) 7,33 -

7,20 (m, 3 H) 7,03 (dd, 1 H) 3,86 (s, 3 H); MS m/z 265 (M+H).

### Ejemplo 12

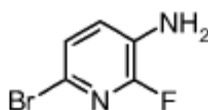
#### 2-(6-fluoro-5-metilamino-piridin-2-inbenzofuran-5-ol

5



a) 6-bromo-2-fluoro-piridin-3-ilamina

10

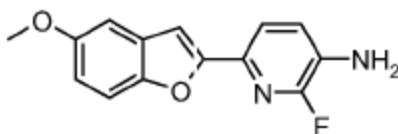


15

A una solución agitada de 2-fluoro-piridin-3-ilamina (3,0 g, 26,79 mmol) en ácido acético (24 ml), se añadió acetato sódico (2,17 g, 26,46 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5°C y se añadió gota a gota una solución de bromo (1,37 ml, 26,74 mmol) en ácido acético (8 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso al 10 % para ajustar el pH ~5 y el producto se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna usando 20% de acetato de etilo en hexano para dar 6-bromo-2-fluoro-piridin-3-ilamina (3,9 g) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>2</sub>) δ: 7,15 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=10,1, 7,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H). ESMS: m/z 191,32, 193,34 [M+1]<sup>+</sup>

20

b) 2-fluoro-6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-ilamina



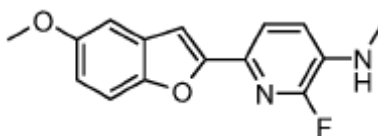
25

Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuran borónico (345 mg, 1,80 mmol), 6-bromo-2-fluoro-piridin-3-ilamina (286,5 mg, 1,50 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25,2 mg, 0,036 mmol) y fluoro-piridin (475,5 µl, 3,41 mmol) en EtOH (10 ml) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Los volátiles se eliminaron a continuación a presión reducida y se añadió agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía flash en columna usando 25 % de acetato de etilo en hexano proporcionó 2-fluoro-6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-ilamina (268 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). ESMS: m/z 259,47 [M+1]<sup>+</sup>

30

c) [2-fluoro-6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-il]-metil-amina

35

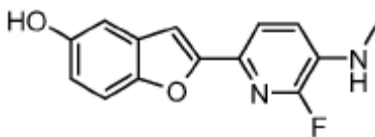


40

A una solución agitada de 2-fluoro-6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)piridin-3-ilamina (97 mg, 0,376 mmol) en una mezcla de MeOH (2 ml) y dicloroetano (1 ml) se añadieron formaldehído (solución al 37% en agua, 0,167 ml, 2,23 mmol) y ácido acético (50 µl, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (94 mg, 1,50 mmol) en una porción y la agitación se continuó durante 45 minutos. La reacción se desactivó a continuación mediante la adición de agua (2 ml). Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna usando 20 % de acetato de etilo en hexano para dar [2-fluoro-6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (35,7 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,98 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, J=2,34 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=10,15, 8,20 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=8,78, 2,54 Hz, 1H), 4,21 (s.a., 1H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (d, J=5,07 Hz, 3H)

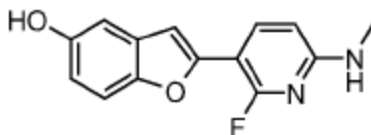
45

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

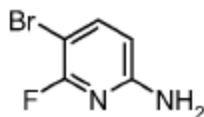


5

A una solución agitada de [2-fluoro-6-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (31 mg, 0,114 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (solución 1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,568 ml, 0,568 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se dejó enfriar hasta 0°C, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía flash usando 30 % de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título 2-(6-fluoro-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol (22 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ: 7,62 (d, J=7,90 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,78 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=10,54, 8,20 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, J=2,34 Hz, 1H), 6,74 (dd, J=8,78, 2,34 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H). ESMS: m/z 259,47 [M+1]<sup>+</sup>

15 **Ejemplo 13****2-(2-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol**

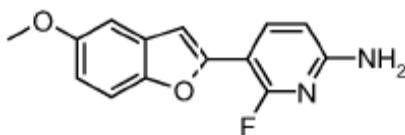
## 20 a) 5-bromo-6-fluoro-piridin-2-ilamina



A una solución agitada de 6-fluoro-piridin-2-ilamina (1,0 g, 8,93 mmol) en acetonitrilo (50 ml), protegida de la luz y en atmósfera de nitrógeno, se añadió N-bromosuccinimida (0,79 g, 4,46 mmol). Después de 1 hora, se añadió una porción adicional de N-bromosuccinimida (0,79 g, 4,46 mmol) y la agitación se continuó durante 3 horas. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna usando un gradiente del 25 % al 30 % de acetato de etilo en hexano para dar 5-bromo-6-fluoro-piridin-2-ilamina (1,45 g) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7,60 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 6,15 - 6,36 (m, 1 H) 4,58 (s. a., 2 H) ESMS: m/z 193,34 [M+1]<sup>+</sup> para el isótopo <sup>81</sup>Br

30

## b) 6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ilamina

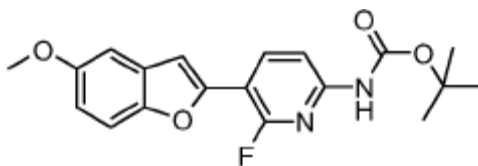


Se mezclaron ácido 5-metoxibenzofuran borónico (230 mg, 1,20 mmol), 5-bromo-6-fluoro-piridin-2-ilamina (191 mg, 1,00 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16,8 mg, 0,024 mmol) y Et<sub>3</sub>N (317 μl, 2,27 mmol) en EtOH (10 ml) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 15 minutos en un reactor de microondas. A continuación, los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se suspendió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía flash en columna usando 25 % de acetato de etilo en hexano dio 6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ilamina (130 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8,05 - 8,21 (m, 1 H) 7,36 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=3,12 Hz, 1 H) 6,86 (dd, J=8,78, 2,54 Hz, 1 H) 6,45 (d, J=6,63 Hz, 1 H) 4,66 (s. a., 2 H) 3,86 (s, 3 H)

40

## c) Éster tert-butílico de ácido (6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il)-carbámico

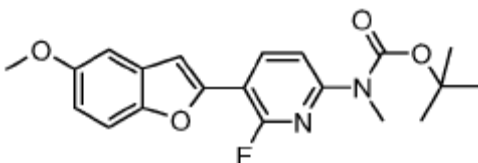
45



5 A una solución agitada de 6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ilamina (220 mg, 0,853 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió NaHMDS (1,02 ml, 1,02 mmol, solución 1M en THF) y se agitó durante 15 minutos. Esto fue seguido por la adición de dicarbonato di-tert-butílico (262 mg, 1,2 mmol) en THF (5 ml) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna usando 10 % de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (81 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8,31 - 8,38 (m, 1 H) 7,93 (dd, J=8,60, 1,56 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,99 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,10 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J=8,99, 2,74 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 1,55 (s, 9 H)

d) Éster tert-butílico de ácido (6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il)-metil-carbámico

15

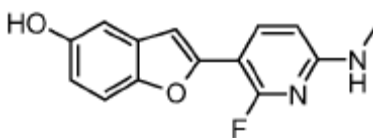


20 A una solución agitada de éster tert-butílico de ácido [6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-carbámico (78 mg, 0,218 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió NaH (11 mg, 0,26 mmol, dispersión al 57% en aceite) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió yoduro de metilo (15 µl, 0,24 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron porciones adicionales de NaH (11 mg, 0,26 mmol, dispersión al 57% en aceite) y yoduro de metilo (15 µl, 0,24 mmol), y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con agua (5 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación del producto crudo mediante cromatografía flash en columna usando 10 % de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título (66 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8,25 - 8,33 (m, 1 H) 7,87 (m 1 H) 7,41 (d, J=9,37 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,06 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,98 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 1,56 (s, 9 H)

25

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

30



35 A una solución agitada de éster tert-butílico de ácido [6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil-carbámico (66 mg, 0,184 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (solución 1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,92 ml, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo posteriormente con 5 % de metanol en diclorometano con 5% de metanol en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron por separado con solución salina, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y se sometieron a cromatografía flash usando 30 % de acetato de etilo en hexano para dar 2-(2-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol (19,9 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ: 8,02 (m, 1H), 7,27 (d, J=8,59 Hz, 1H), 6,90 (d, J=2,34 Hz, 1H), 6,77 (d, J=3,51 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,59, 2,34 Hz, 1H), 6,43 (dd, J=8,59, 1,95 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H). ESMS: m/z 259,47 [M+1]<sup>+</sup>

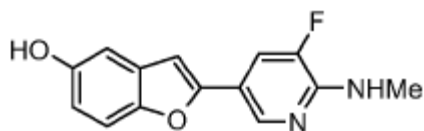
40

#### **Ejemplo 14**

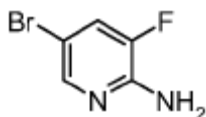
#### **2-(5-Fluoro-6-metilaminopiridin-3-il)benzofuran-5-ol**

45





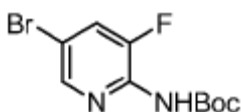
5 a) 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilamina



10 A una solución de 3-fluoro-piridin-2-ilamina (1,0 g, 8,92 mmol) en 300 ml de acetonitrilo, se añadió NBS (794 mg, 4,46 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos (protegida de la luz) a 0°C y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una porción adicional de NBS (794 mg, 4,46 mmol) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (solución acuosa saturada, 40 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (2 x 50 ml), se secaron usando MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en vacío. El sólido crudo amarillento obtenido se purificó mediante Biotage usando 3-20% de EtOAc en hexano para dar 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilamina (1,2 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,93 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J=9,76, 1,95 Hz, 1 H) 4,63 (s. a., 2 H)

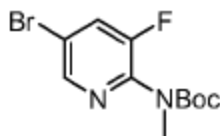
b) Éster tert-butílico de ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-carbámico

20



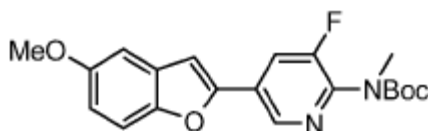
25 A una solución de 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilamina (1,2 g, 6,28 mmol) en THF (100 ml) se añadió NaHMDS (1M en THF, 6,2 ml) a 0°C. La solución se agitó vigorosamente durante 15 minutos (se tornó verde). Se añadió Boc<sub>2</sub>O (1,3 g, 5,95 mmol) disuelto en THF (5 ml) a la mezcla de reacción lentamente durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a continuación hasta temperatura ambiente, se agitó durante 5 horas y se desactivó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada, 40 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se secaron usando MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante Biotage usando 3-10% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (600 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,29 (s. a., 1 H) 7,58 (dd, J=9,37, 1,95 Hz, 1 H) 6,89 (s. a., 1 H) 1,53 (s, 9 H)

30 c) Éster tert-butílico de ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-metil-carbámico



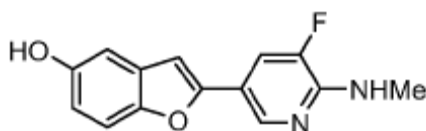
35 A una solución de éster tert-butílico de ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-carbámico (600 mg, 2,06 mmol) en DMF seco (20 ml), se añadió NaH (130 mg, 3,08 mmol) a 0°C. La solución se agitó vigorosamente durante 10 minutos a 0°C y se añadió MeI (180 µl, 2,88 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl (solución acuosa saturada) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron usando MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante Biotage usando 3-15% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (470 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,23 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,59, 1,95 Hz, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 1,37 (s, 9 H)

d) Éster tert-butílico de ácido [3-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil-carbámico



A una solución desgasificada de éster tert-butílico de ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-metil-carbámico (310 mg, 1,01 mmol) en EtOH (10 ml) se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (142 mg, 0,20 mmol), ácido benzofuran borónico (291 mg, 1,52 mmol) y Et<sub>3</sub>N (283 µl, 2,03 mmol). La reacción se agitó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100°C. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna usando 10% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título (130 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,68 (s. a., 1 H) 7,80 (d, J=11,71 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=8,98 Hz, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 6,93 (dd, J=8,98, 2,34 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 1,46 (s, 9 H). ESMS: m/z 359,41 (M+1)

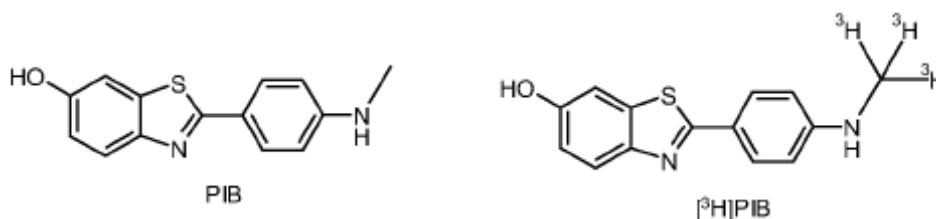
e) 2-(5-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)benzofuran-5-ol



A una solución de éster tert-butílico de ácido [3-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil-carbámico (130 mg, 0,35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (400 ml) se añadió BBr<sub>3</sub> (2,1 ml, 2,10 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 14 horas. La reacción se desactivó a continuación mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron usando MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en vacío. El residuo crudo se purificó mediante TLC preparativa usando 30% de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar 2-(5-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol (37 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,31 (s. a., 1 H) 7,68 (dd, J=12,10, 1,95 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 2 H) 6,72 (dd, J=8,78, 2,54 Hz, 1 H) 2,99 (s, 3 H). ESMS: m/z 259,41 (M+1)

#### Ejemplos biológicos

Los siguientes compuestos se usaron como compuestos comparativos y se hace referencia a los mismos en el texto a continuación por sus nombres indicados correspondientes.



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

#### Ensayo de unión competitiva

La unión competitiva se realizó en placas de 384 pocillos con filtro FB usando βA sintético 1-40 en [<sup>3</sup>H]PIB 2.7 nM (u otro radioligando marcado con <sup>3</sup>H cuando así se indique) en tampón fosfato a pH 7,5, mediante la adición de diversas concentraciones de compuestos no radioactivos originalmente disueltos en DMSO. La mezcla de unión se incubó durante 30 min a temperatura ambiente, seguido de filtración en vacío y posteriormente de dos lavados con 1 % Triton-X100. Posteriormente, se añadió fluido de centelleo al βA 1-40 recogido en la placa del filtro y la actividad del radioligando remanente unido ([<sup>3</sup>H]PIB u otro radioligando marcado con <sup>3</sup>H) se midió usando la Microbeta 1450 de PerkinElmer.

#### Experimentos de disociación

Se realizaron experimentos de disociación en placas de pocillos profundos de polipropileno de 96 pocillos. Microfibras de βA 1-40 sintético humano 2 µM en tampón fosfato a pH 7,5 o solo tampón como control se incubaron con un radioligando marcado con <sup>3</sup>H 9 nM de la presente invención durante 4 h a temperatura ambiente. La disociación se inició en diferentes puntos de tiempo, mediante la adición de un volumen igual de un compuesto no marcado de la presente invención, o un compuesto de referencia (10 µM), en 4% de DMSO en tampón fosfato a pH 7,5. La radioactividad unida todavía a las microfibras de βA 1-40 al final de la incubación se detectó en los filtros FB después de la filtración en un aparato Brandel usando un tampón de lavado que contenía 0,1% de Triton-X100.

#### Estudios *in vivo* de entrada al cerebro en ratas

La exposición cerebral después de la administración i.v. se determinó en cerebros de ratas usando dosificación en casete. Se suministraron dosis de cuatro compuestos diferentes, seguidas por tomas de muestras del plasma y del cerebro 2 y 30 minutos después de la dosificación. Se calcularon las proporciones de las concentraciones en el cerebro después de 2 y

30 minutos, y el porcentaje del total de la dosis inyectada después de 2 minutos encontrado en el cerebro. Las concentraciones de los compuestos se determinaron mediante un análisis de muestras de proteínas precipitadas en el plasma mediante cromatografía líquida de fase inversa acoplada a un espectrómetro de masas en tándem con un electropulverizador.

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

Se recogieron secciones de cerebro colocadas en placas (10 µm) de ratones transgénicos APP/PS1 al nivel del tabique lateral (bregma + 0,98 mm; véase Paxinos y Franklin, 2001). Se obtuvieron secciones corticales humanas (7 µm) a partir de dos pacientes con EA y 1 sujeto de control de un banco de tejidos holandés.

10 Las secciones se incubaron previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente en Tris HC1 50 mM (pH 7,4) en presencia o ausencia de PIB 1 µM. Las secciones se transfirieron a un tampón que contenía un compuesto marcado con tritio (1 nM) con o sin PIB (1 µM) y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La incubación se terminó con 3 aclarados de 10 minutos consecutivos en tampón (1°C) seguidos por un aclarado rápido en agua destilada (1°C). Las secciones se secaron al aire frente a un ventilador. Las secciones secas y los estándares de tritio plásticos (microescalas-<sup>3</sup>H Amersham) fueron yuxtapuestos sobre placas Phosphoimager (Fuji) en un casete y se expusieron durante noche. A la mañana siguiente, las placas de imagen se procesaron con un Fuji Phosphoimager (BAS 2500) usando el software BAS Reader. La imagen resultante se convirtió a formato TIF usando el software Aida, optimizado con Adobe Photoshop (v 8.0) y se cuantificó usando Image-J (NIH). Los datos se analizaron estadísticamente usando Excel.

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

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

25 A continuación, se emplearon procedimientos diseñados para optimizar la obtención de imágenes del ligando unido después de la administración *in vivo*. Para reducir selectivamente los niveles de radioactividad no debida a la unión, la mitad de las secciones se aclararon (3 X 10 minutos) en tampón Tris (50 mM, pH 7,4) frío (1°C) seguido por un aclarado rápido en agua desionizada fría (1°C). A continuación, las secciones se secaron al aire frente a un ventilador. Las secciones aclaradas, así como las no aclaradas, y los estándares de tritio se expusieron a las placas de phosphoimage (Fuji). Las placas de phosphoimage se procesaron con un dispositivo phosphoimager Fujifilm BAS-2500 usando el software BAS Reader.

30 Ejemplo biológico 1

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

La unión específica se determinó según el ensayo de unión competitiva descrito en la presente memoria. Los valores CI<sub>50</sub> determinados en los ensayos de unión competitiva (usando [<sup>3</sup>H]PIB como radioligando) de los compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 1.

40 **Tabla 1.** Valores CI<sub>50</sub> obtenidos de los compuestos ejemplificados de la presente invención cuando se sometieron a un ensayo de unión competitiva.

NOMBRE	CI <sub>50</sub> (nM)
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol	46
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida	61
6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida	43
5-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida	600
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina	66
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina	912

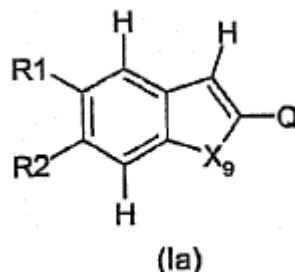
## ES 2 615 381 T3

2-(1-benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina	361
5-(1-benzotien-2-il)piridin-2-carboxamida	30
5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida	19
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida	33
2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol	2705
2-(6-fluoro-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol	44
2-(2-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol	18
2-(5-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol	32

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula la

5



en la que

10

R1 se selecciona de entre H, halo, metilo, fluoroalquilo C<sub>1-5</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>Oalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>Ofluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>NHalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub> N(fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1-5</sub>, alquiltio C<sub>1-5</sub>, fluoroalquiltio C<sub>1-5</sub>, amino, NHalquilo C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquileno C<sub>4-6</sub>), (CO)N(fluoroalquileno C<sub>4-6</sub>), ciano, SO<sub>2</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, nitro y SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

15

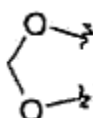
20

R2 se selecciona de entre H, halo, metilo, fluoroalquilo C<sub>1-5</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>Oalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>Ofluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>NHalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>N(fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquileno C<sub>1-3</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1-5</sub>, alquiltio C<sub>1-5</sub>, fluoroalquiltio C<sub>1-5</sub>, amino, NHalquilo C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, NHSO<sub>2</sub>fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alquilo C<sub>1-5</sub>, (CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NHalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (CO)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)N(alquileno C<sub>4-6</sub>), (CO)N(fluoroalquileno C<sub>4-6</sub>), ciano, SO<sub>2</sub>NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, nitro y SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

25

R1 y R2 juntos forman un anillo;

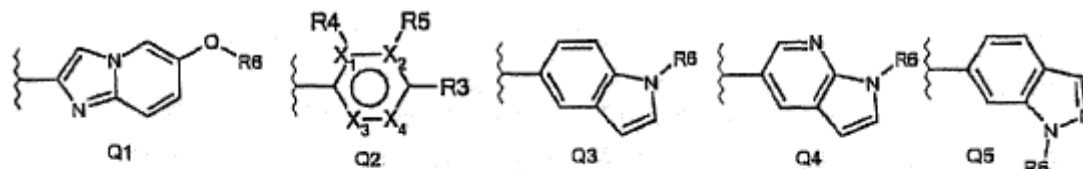
30



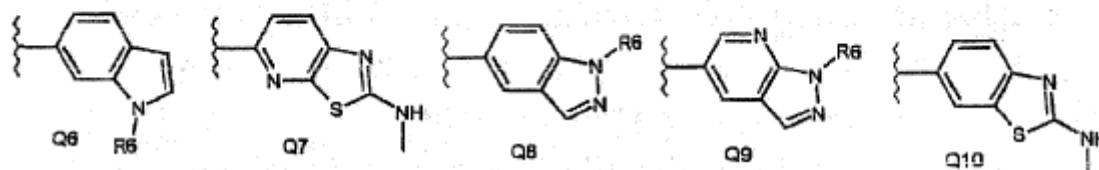
X<sub>9</sub> se selecciona de entre O y S.

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

35



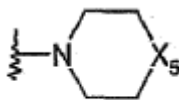
40



en las que

Q2 es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de entre N o C; y en el que uno o dos de entre X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son N y el resto son C, y en el que el átomo X<sub>1</sub> es C, dicho C está sustituido con R<sub>4</sub>; y en el que el átomo X<sub>2</sub> es C, dicho C está sustituido con R<sub>5</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de entre metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, NHalquilo C<sub>1-3</sub>, NHfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-3</sub>)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)alquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, NH(CO)G<sub>2</sub>, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)alcoxi C<sub>1-3</sub>, metilíto, fluoroalquilitio C<sub>1-5</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, N(alquilenos C<sub>4-6</sub>) y G<sub>1</sub>;



G1

X<sub>5</sub> se selecciona de entre O, NH y N(CO)Ot-butilo;

G<sub>2</sub> es fenilo o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre fluoro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1-3</sub> y yodo;

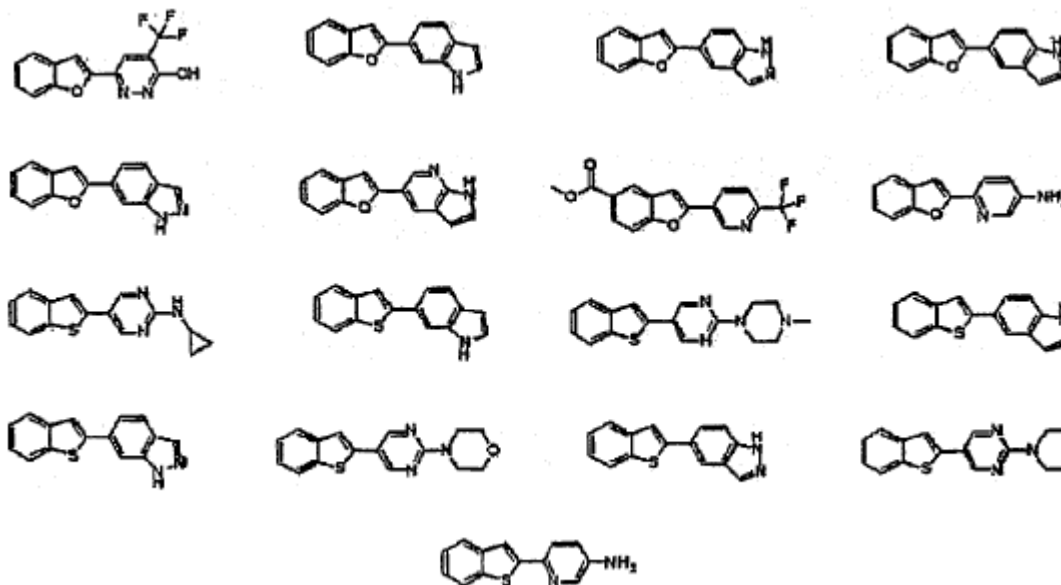
R<sub>4</sub> se selecciona de entre H, fluoro, bromo y yodo;

R<sub>5</sub> se selecciona de entre H, fluoro, bromo y yodo;

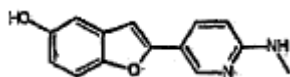
R<sub>6</sub> se selecciona entre H, metilo y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH<sub>2</sub>F;

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

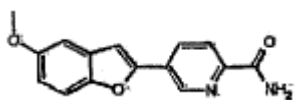
como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



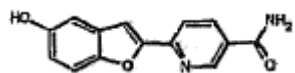
2. Compuesto:



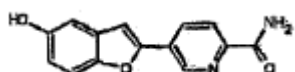
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol



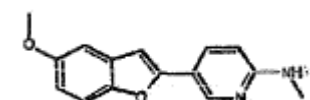
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



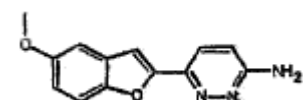
6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



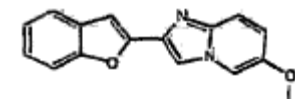
5-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



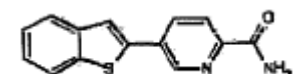
5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)-N-metilpiridin-2-amina



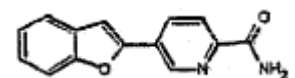
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridazin-3-amina



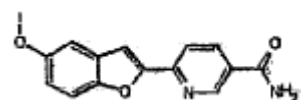
2-(1-benzofuran-2-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina



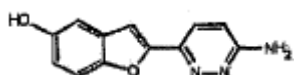
5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



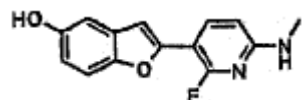
5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida



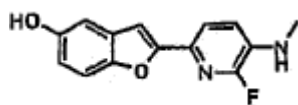
6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida



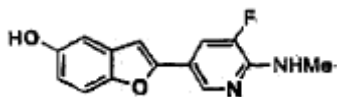
2-(6-aminopiridazin-3-il)-1-benzofuran-5-ol



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



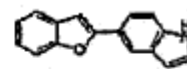
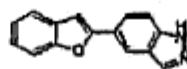
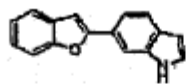
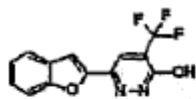
2-(6-fluoro-5-metilamino-piridin-2-il)-benzofuran-5-ol



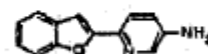
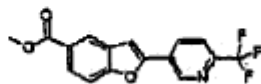
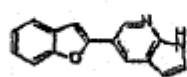
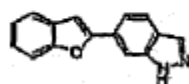
2-(5-fluoro-6-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-5-ol

3. Compuesto, en el que de uno a seis de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^3\text{H}$  o en el que de uno a tres de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^{13}\text{C}$  o en el que uno de los átomos componentes es un isótopo detectable seleccionado de entre  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  y  $^{14}\text{C}$ , en el que dicho compuesto se selecciona de entre:

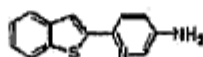
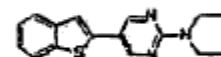
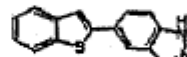
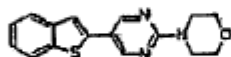
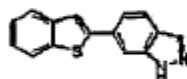
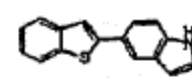
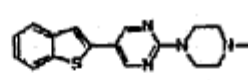
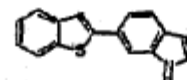
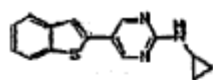
5



10



15

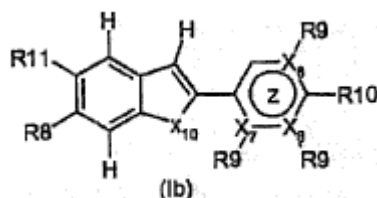


20

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que uno de los átomos componentes es el isótopo detectable  $^{11}\text{C}$  o  $^{18}\text{F}$ .

5. Compuesto según la fórmula Ib

25



en la que

30

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

$X_{10}$  se selecciona de entre O y S;



R8 se selecciona de entre OSi(G3)<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>G4, OG5, H, bromo, fluoro, hidroxilo, metoxi, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup> y nitro;

R9 se selecciona de entre H, bromo, cloro, yodo, fluoro, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup> y nitro;

5 R10 se selecciona de entre amino, metilamino, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7, dimetilamino, N(CH<sub>3</sub>)CHO, N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>-t-butilo, metoxi, hidroxilo, (CO)NH<sub>2</sub> y O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7;

R11 se selecciona de entre OSi(G3)<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>G4, OG5, H, bromo, fluoro, hidroxilo, metoxi, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup> y nitro;

G3 se selecciona de entre alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo;

10 G4 se selecciona de entre 2-(trimetilsilil)etoxi, alcoxi C<sub>1-3</sub>, 2-(alcoxi C<sub>1-3</sub>)etoxi, alquiltio C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, vinilo, fenilo, p-metoxifenilo, o-nitrofenilo y 9-antrilo;

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

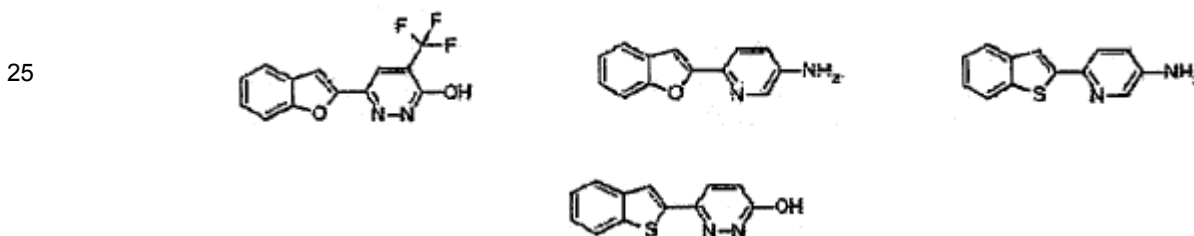
15 IG6<sup>+</sup> es un constituyente de una sal de yodonio, en el que el átomo de yodo es hipervalente y tiene una carga formal positiva, y en el que G6 es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre metilo y bromo;

G7 se selecciona de entre bromo, yodo, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OSO<sub>2</sub>fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con metilo o bromo;

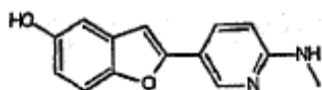
20 con referencia a la fórmula Ib, uno o varios de los sustituyentes seleccionados de entre R8, R9, R10 y R11 son uno de los grupos funcionales seleccionados de entre bromo, fluoro, hidroxilo, Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, IG6<sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup>, nitro, amino, metilamino y NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7, N(CH<sub>3</sub>)CHO, N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>-t-butilo, (CO)NH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>G7; OSi(G3)<sub>3</sub> y OCH<sub>2</sub>G4;

como una base libre o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo;

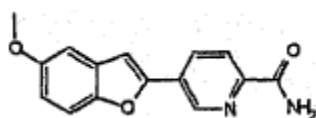
con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



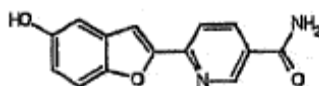
30 6. Compuesto:



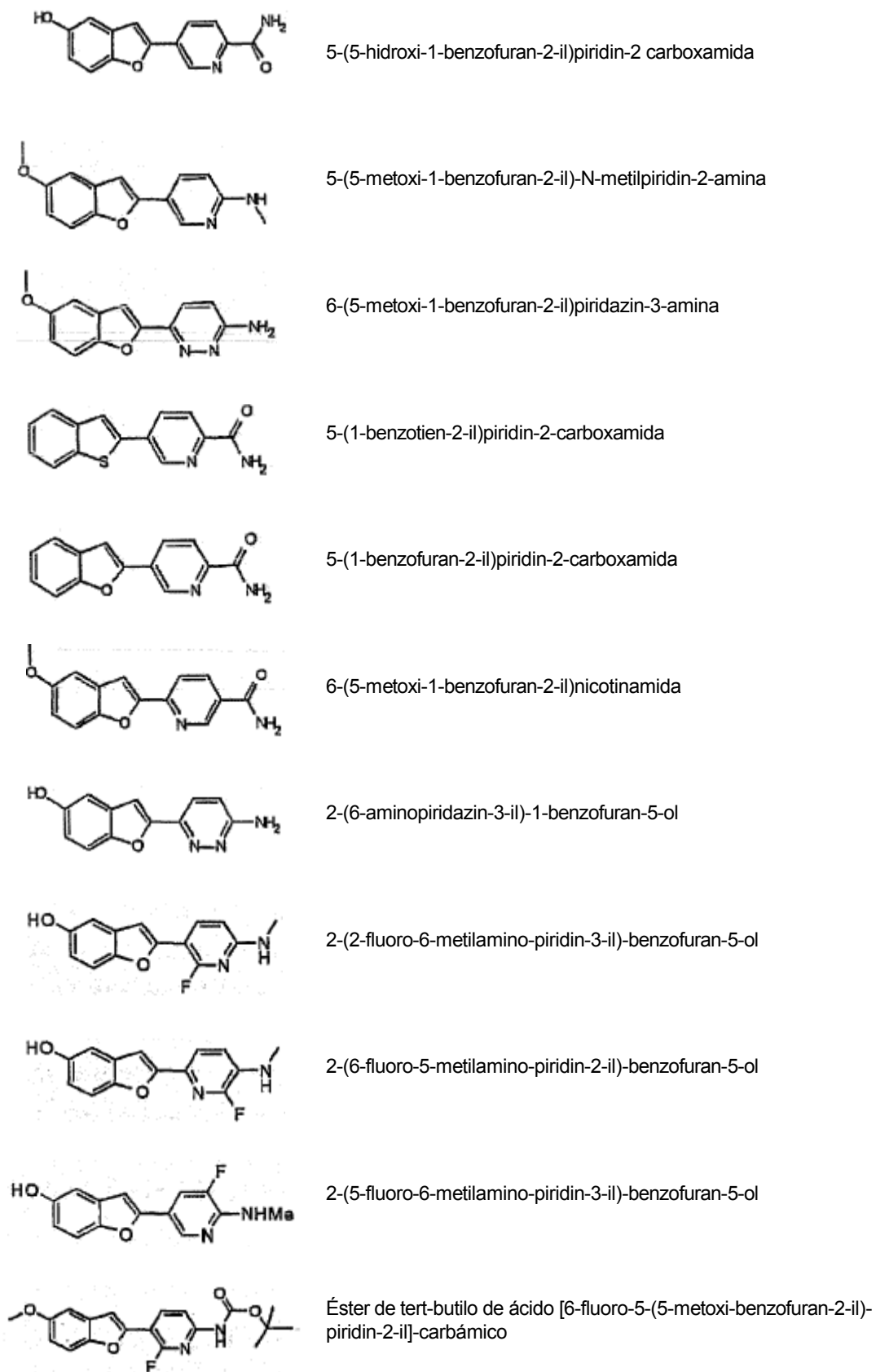
2-[6-(metilamino)piridin-3-il]-1-benzofuran-5-ol

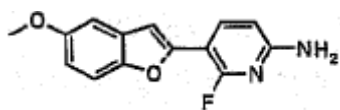


5-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)piridin-2-carboxamida

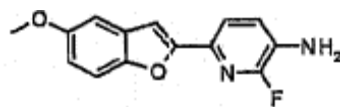


6-(5-hidroxi-1-benzofuran-2-il)nicotinamida

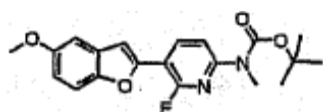




6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-ilamina



2-fluoro-8-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-3-ilamina



Éster de tert-butilo de ácido [6-fluoro-5-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-piridin-2-il]-metil carbámico

7. Uso de un compuesto según la reivindicación 5 o 6, como precursor sintético en un procedimiento de preparación de un compuesto marcado según las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho marcador está constituido por un grupo metilo [ $^{11}\text{C}$ ] o por un átomo  $^{18}\text{F}$  o por un átomo seleccionado de entre  $^{120}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ .
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en terapia.
9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o composición farmacéutica según la reivindicación 9, para su uso en un procedimiento *in vivo* para medir los depósitos amiloides en un sujeto, en el que el uso comprende las etapas de: (a) administrar una cantidad detectable de una composición farmacéutica según la reivindicación 9, o el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y (b) detectar la unión del compuesto al depósito amiloide en el sujeto.
11. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la fabricación de un medicamento para su uso en un procedimiento *in vivo* para medir depósitos amiloides en un sujeto, en el que el uso comprende las etapas de: (a) administrar una cantidad detectable de una composición farmacéutica según la reivindicación 9, o el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y; (b) detectar la unión del compuesto al depósito amiloide en el sujeto.
12. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10 o su uso según la reivindicación 11, en el que dicha detección se lleva a cabo mediante el grupo de técnicas seleccionadas de entre gammagrafía, tomografía por resonancia magnética y espectroscopia por resonancia magnética.