

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 107**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 253/08** (2006.01)  
**C07D 473/00** (2006.01)  
**A01N 43/42** (2006.01)  
**A61K 51/04** (2006.01)  
**C12Q 1/6823** (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2015 PCT/US2015/047427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16033460**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015 E 15836157 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3190888**

54 Título: **Sondas para obtener imágenes de la proteína huntingtina**

30 Prioridad:

**29.08.2014 US 201462043617 P**

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

**09.04.2021**

73 Titular/es:

**CHDI FOUNDATION, INC. (100.0%)  
350 7th Avenue, Suite 200  
New York, NY 10001, US**

72 Inventor/es:

**DOMINGUEZ, CELIA;  
WITYAK, JOHN;  
BARD, JONATHAN;  
BROWN, CHRISTOPHER, JOHN;  
PRIME, MICHAEL, EDWARD;  
WEDDELL, DEREK, ALEXANDER;  
WALTER, DARYL, SIMON;  
GILES, PAUL, RICHARD;  
WIGGINTON, IAN, JAMES;  
TAYLOR, MALCOLM, GEORGE;  
GALAN, SÉBASTIEN, RENÉ, GABRIEL;  
JOHNSON, PETER, DAVID;  
KRÜLLE, THOMAS, MARTIN;  
MORAO, INAKI y  
CLARK-FREW, DANIEL**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 818 107 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

Sondas para obtener imágenes de la proteína huntingtina

5 **[0001]** El advenimiento de la imagen molecular se aproxima como la tomografía por emisión de positrones (TEP) y tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) ha permitido las mediciones de los mecanismos moleculares y celulares en todo el cuerpo en la configuración preclínica y clínica. Tales mediciones tienen una utilidad diagnóstica generalizada y su uso para evaluar las respuestas al tratamiento y para ayudar al desarrollo de fármacos se está expandiendo rápidamente. Muchos expertos consideran la reciente introducción de la tecnología de imágenes  
10 moleculares de alta resolución como un gran avance que potencialmente conducirá a un cambio de paradigma revolucionario en la atención médica y revolucionará la práctica clínica.

**[0002]** La TEP implica la administración a un sujeto de un trazador de radionúclidos emisor de positrones seguido de la detección de los eventos de emisión de positrones (aniquilación) en el cuerpo. El trazador de radionúclidos se compone típicamente de una molécula de direccionamiento que tiene incorporado uno o más tipos de radionúclidos emisores de positrones.

**[0003]** Muchas sondas moleculares nuevos marcados con radionúclidos emisores de positrones y asociadas ensayos de formación de imágenes de TEP están en desarrollo para objetivo, detectar, visualizar y cuantificar diversas moléculas extracelulares e intracelulares y procesos asociados con enfermedades tales como cáncer, enfermedades del corazón, y trastornos neurológicos. Por ejemplo, se han sintetizado y evaluado varios tipos de agentes para la obtención de placas de imágenes de amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) que incluyen arilbenzotiazoles, estilbenos, imidazopiridinas, piridilbenzotiazoles, piridilbenzoxazoles y piridilbenzofuranos (Swahn et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1976-1980). Además, se han desarrollado derivados de estirilbencimidazol (SBIM) como agentes para la obtención de ovillos neurofibrilares (NFT), compuestos de proteína tau hiperfosforilada, en pacientes con EA. En experimentos de unión usando agregados de tau recombinante y amiloide  $\beta$ 1-42 ( $A\beta$ 1-42), 4-[(E)-2-(6-yodo-1H-bencimidazol-2-ilo)etenilo]-N,N-dimetilanilina (SBIM-3) mostró una mayor afinidad por los agregados de tau que los agregados de  $A\beta$ 1-42 (la relación de los valores de  $K_d$  fue de 2,73). En autorradiografía in vitro y tinción fluorescente, [ $^{125}I$ ] SBIM-3 (o SBIM-3) se unió a NFT en secciones de tejido cerebral con EA. En experimentos de biodistribución con ratones normales, todos los derivados de [ $^{125}I$ ] SBIM mostraron una alta absorción inicial en (3,20-4,11% ID/g a 2 minutos después de la inyección) y una rápida eliminación de (0,12-0,33% ID/g a 60 minutos después de la inyección) el cerebro (Matsumura et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21 (2013) 3356-3362). Kim Serdons y col., J. Med. Chem, 2009, 52, 7090-7102 describe 6-(metilo)amino-2-(4'-fluorofenilo)-1,3-benzotiazoles marcados con flúor-18. Mathis y col., J. Med. Chem, 2003, 46, 2740-2754 describe la síntesis y la evaluación de 2-arilbenzotiazoles 6-sustituidos etiquetados por  $^{11}C$  que se dicen que son agentes de formación de imágenes de amiloide. Zeng y col., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 909-919 describen heterociclos marcados radiactivamente con flúor-18 como trazadores de TEP para obtener imágenes de placas de  $\beta$ -amiloide. El documento US 2011/0160543 A1 describe métodos para diagnosticar un trastorno neurológico en un sujeto. El documento US 2006/0018825 A1 describe compuestos que se dice que tienen una alta afinidad por la proteína  $\beta$  amiloide.

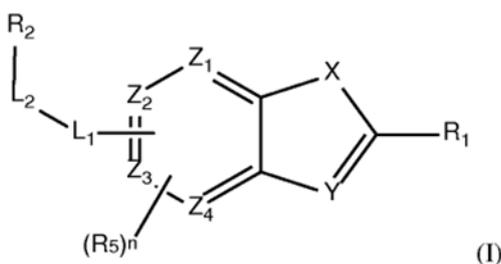
**[0004]** La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo heredado, caracterizado por el motor, cognitivo, y los déficits psiquiátricos, así como la neurodegeneración y la atrofia cerebral que comienza en el cuerpo estriado y la corteza y que se extiende a otras regiones subcorticales del cerebro. Pertenecer a una familia de enfermedades neurodegenerativas causadas por mutaciones en las que un tracto de repetición CAG expandido da como resultado largos tramos de poliglutamina (poliQ) en la proteína codificada. Esta familia también incluye la atrofia dentatorubral-palidoluisiano (DRPLA), la atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA) y las ataxias espinocerebelosas (SCA). Aparte de sus repeticiones poliQ, las proteínas implicadas no están relacionadas y, aunque todas se expresan ampliamente en el sistema nervioso central y los tejidos periféricos, conducen a patrones característicos de neurodegeneración. En la EH, predomina la neurodegeneración selectiva de las neuronas de proyección espinal liberadoras de ácido  $\gamma$ -aminobutírico del cuerpo estriado, aunque también se ha informado la pérdida de neuronas en muchas otras regiones del cerebro. En la población no afectada, el número de repeticiones de CAG en el gen IT<sub>15</sub> que codifica la proteína de la EH huntingtina (proteína HTT) varía de 6 a 35; las repeticiones de 36 o más definen un alelo de la EH. La duración de la expansión CAG se correlaciona inversamente con la edad de inicio de la enfermedad, con casos de inicio juvenil caracterizados por expansiones de más de 60 repeticiones. La EH tiene una prevalencia de 5 a 10 casos por cada 100.000 en todo el mundo, lo que la convierte en el trastorno neurodegenerativo hereditario más común. La proteína HTT es una proteína multidominio de 348 kDa que contiene un dominio polimórfico rico en glutamina/prolina en su extremo amino. El dominio poliQ más largo parece inducir cambios conformacionales en la proteína, lo que hace que forme agregados intracelulares que, en la mayoría de los casos, se manifiestan como inclusiones nucleares. Sin embargo, los agregados también pueden formarse fuera del núcleo. La proteína HTT está presente en el núcleo, el cuerpo celular, las dendritas y las terminales nerviosas de las neuronas, y también está asociada con varios orgánulos, incluidos el aparato de Golgi, el retículo endoplásmico y las mitocondrias.

**[0005]** Varios ensayos clínicos son medios para aliviar o reducir los síntomas y la progresión lenta en la investigación de EH clínicamente diagnosticado. De acuerdo con otras afecciones médicas, lo ideal es que los tratamientos se inicien en o antes de los primeros signos de la enfermedad. Existen al menos dos desafíos principales para el diseño

de ensayos clínicos para la pre-EH: la selección de los participantes que tienen más probabilidades de mostrar un cambio medible en el transcurso de un ensayo clínico y el desarrollo de medidas de resultado que son sensibles a las intervenciones y pueden demostrar variaciones sobre la historia natural de la pre-EH. Para enfrentar estos y otros desafíos de los ensayos clínicos preventivos, se requieren indicadores de enfermedad muy temprana.

[0006] En vista del papel central de la acumulación de formas agregadas de proteína HTT en la patogénesis de la EH, hay una necesidad de sondas moleculares que se unen a tales anomalías con alta sensibilidad y especificidad, para la formación de imágenes molecular en el sujeto vivo usando TEP. Los compuestos descritos en el presente documento satisfacen esta y otras necesidades.

[0007] Se da a conocer un agente de imagen que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que

X se selecciona de (CR<sub>3</sub> = CR<sub>3</sub>), O, NH y S;

Y se elige entre CR<sub>3</sub> y N;

donde para cada aparición, R<sub>3</sub> es independientemente seleccionado entre hidrógeno, halo, ciano, y alquilo inferior;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> se eligen independientemente entre CH y N, siempre que al menos dos de Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> sean CH;

R<sub>1</sub> se selecciona de entre arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente de alquilo, heteroarilo, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, y alquilo inferior opcionalmente sustituido con amino opcionalmente sustituido;

L<sub>1</sub> se elige entre C(O)O, O y NR<sub>4</sub> o L<sub>1</sub> está ausente;

R<sub>4</sub> se elige entre hidrógeno y alquilo inferior;

L<sub>2</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> donde m es 0, 1 o 2; y

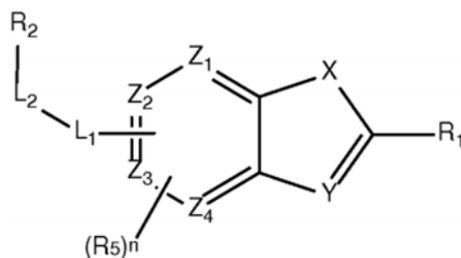
R<sub>2</sub> se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, halo, y alcoxi inferior,

R<sub>5</sub> se selecciona de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halo; y

n es 0 o 1; o

R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub>, tomados juntos con cualesquiera átomos intervinientes forma un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se marca con uno o más radionucleidos emisores de positrones.

[0008] La invención proporciona un agente de formación de imágenes que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



I

en donde

X se selecciona de (CR<sub>3</sub> = CR<sub>3</sub>), O, NH y S;

Y se elige entre CR<sub>3</sub> y N;

donde para cada aparición, R<sub>3</sub> se elige independientemente entre hidrógeno, halo, ciano y C 1-6 alquilo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> se eligen independientemente entre CH y N, siempre que al menos dos de Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> sean CH;

R1 se selecciona de entre arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos ciano;

L<sub>1</sub> se elige entre C(O)O, O y NR<sub>4</sub> o L<sub>1</sub> está ausente;

R<sub>4</sub> se elige entre hidrógeno y C<sub>1-6</sub> alquilo;

5 L<sub>2</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> donde m es 0, 1 o 2; y

R<sub>2</sub> se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, halo, y C<sub>1-6</sub> alcoxi,

R<sub>5</sub> se selecciona de entre C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, y aureola; y  
n es 0 o 1; o

10 R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub>, tomados juntos con cualesquiera átomos intervinientes forma un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se marca con uno o más radionucleidos emisores de positrones.

15 **[0009]** También se proporciona un método de generación de imágenes de diagnóstico en un individuo que comprende administrar una cantidad eficaz cantidad de un agente de formación de imágenes descrito en este documento a un individuo, y la generación de una imagen de al menos una parte de dicho individuo.

20 **[0010]** Como se usa en la presente memoria, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinadas generalmente a tener los significados indicados a continuación, excepto en la medida en que el contexto en donde se utilizan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a lo largo de este documento:

**[0011]** Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos es utilizado para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> está unido a través del átomo de carbono.

25 **[0012]** Como se usa en este documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" se refieren a un grupo funcional o un fragmento de una molécula unida a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

30 **[0013]** Cuando se da un intervalo de valores (por ejemplo, C<sub>1-6</sub> alquilo), cada valor dentro de la gama, así como todos los rangos intermedios están incluidos. Por ejemplo, "C<sub>1-6</sub> alquilo" incluye alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>2-3</sub> y C<sub>1-2</sub>.

35 **[0014]** Cuando un resto se define como opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido como sí mismo o como parte de otro resto. Por ejemplo, si Rx se define como "C<sub>1-6</sub> alquilo o alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde C<sub>1-6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con halógeno", entonces tanto el grupo C<sub>1-6</sub> alquilo solo como el grupo C<sub>1-6</sub> alquilo que forma parte del grupo alquilo OC<sub>1-6</sub> puede estar sustituido con halógeno.

40 **[0015]** El término "alquilo" abarca la cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo C<sub>1-6</sub> alquilo incluye alquilo de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende que estén incluidos todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" pretende incluir *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo; "propilo" incluye *n*-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos.

45 **[0016]** Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi normalmente tendrán de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 carbonos. Por "cicloalcoxi" se entiende un grupo cicloalquilo que también está unido a través de un puente de oxígeno.

50 **[0017]** "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena insaturada ramificada o lineal que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 8 o de 2 a 6 átomos de carbono) y triples al menos un enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de dos moléculas de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del correspondiente alquilo. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo (por ejemplo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo) y butinilo (por ejemplo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo). "Alquinilo inferior" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 carbonos.

55 **[0018]** "Arilo" indica un anillo de carbono aromático que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 6 a 12 o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). En algunos casos, ambos anillos de un grupo arilo policíclico son aromáticos (por ejemplo, naftilo). En otros casos, los grupos arilo policíclicos pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo) fusionado a un anillo aromático, siempre que el grupo arilo policíclico esté unido a la estructura original mediante un átomo en el anillo aromático. Por lo tanto, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-

5-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono aromático) se considera un grupo arilo, mientras que el 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono no aromático) no se considera un grupo arilo. De manera similar, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono aromático) se considera un grupo arilo, mientras que el grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de nitrógeno no aromático) no se considera un grupo arilo. Sin embargo, el término "arilo" no abarca ni se solapa con "heteroarilo" independientemente del punto de unión (por ejemplo, tanto quinolin-5-ilo como quinolin-2-ilo son grupos heteroarilo). En algunos casos, arilo es fenilo o naftilo. En ciertos casos, arilo es fenilo.

[0019] Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno.

[0020] "Cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico no aromático, completamente saturado que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 3 a 10, o 3 a 8, o 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como grupos de anillo enjaulados y con puentes (por ejemplo, norbornan, biciclo[2.2.2]octano). Además, un anillo de un grupo cicloalquilo policíclico puede ser aromático, siempre que el grupo cicloalquilo policíclico esté unido a la estructura original mediante un carbono no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono no aromático) es un grupo cicloalquilo, mientras que 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo cicloalquilo.

[0021] "Cicloalquenilo" indica un anillo carbocíclico no aromático, que contiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, 3 a 10, o de 3 a 8, o 3 a 6 átomos de carbono de anillo) y doble al menos un enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del cicloalquilo correspondiente. Los grupos cicloalquenilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo, así como grupos de anillo con puentes y enjaulados (por ejemplo, biciclo[2.2.2]octeno). Además, un anillo de un grupo cicloalquenilo policíclico puede ser aromático, siempre que el grupo alquenilo policíclico esté unido a la estructura original mediante un átomo de carbono no aromático. Por ejemplo, inden-1-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono no aromático) se considera un grupo cicloalquenilo, mientras que inden-4-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo cicloalquenilo.

[0022] El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0023] "Haloalquilo" incluye cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono) sustituidos con al menos un átomo de halógeno. En casos en los que el grupo haloalquilo contiene más de un átomo de halógeno, los halógenos pueden ser iguales (por ejemplo, diclorometilo) o diferentes (por ejemplo, clorofluorometilo). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,2-dicloroetilo, pentacloroetilo y pentafluoroetilo.

[0024] "Heteroarilo" indica un anillo aromático que contiene el número indicado de átomos (por ejemplo, 5 a 12, o 5 a 10 heteroarilo de miembros) compuestos de uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado de N, O y S y los átomos restantes del anillo son carbono. Los grupos heteroarilo no contienen átomos de S y O adyacentes. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 1. A menos que se indique lo contrario, grupos heteroarilo pueden estar unidos a la estructura original por un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Por ejemplo, "piridilo" incluye grupos 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, y "pirrolilo" incluye grupos 1-pirrolilo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo. Cuando el nitrógeno está presente en un anillo heteroarilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidado (es decir, N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>). Además, cuando el azufre está presente en un anillo heteroarilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidado (es decir, S<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> o SO<sub>2</sub>). Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos).

[0025] En algunos casos, un grupo heteroarilo es monocíclico. Los ejemplos incluyen pirrol, pirazol, imidazol, triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol), tetrazol, furano, isoxazol, oxazol, oxadiazol (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), tiofeno, isotiazol, tiazol, tiadiazol (p. ej., 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina (por ejemplo, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina) y tetrazina.

**[0026]** En algunos casos, los dos anillos de un grupo heteroarilo policíclico son aromáticos. Los ejemplos incluyen indol, isoindol, indazol, bencimidazol, benzotriazol, benzofurano, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxadiazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina, 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina, 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]piridina, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina, 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina, 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]piridina, furo[2,3-*b*]piridina, oxazolo[5,4-*b*]piridina, isoxazolo[5,4-*b*]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-*b*]piridina, furo[3,2-*b*]piridina, oxazolo[4,5-*b*]piridina, isoxazolo[4,5-*b*]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-*b*]piridina, furo[2,3-*c*]piridina, oxazolo[5,4-*c*]piridina, isoxazolo[5,4-*c*]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-*c*]piridina, furo[3,2-*c*]piridina, oxazolo[4,5-*c*]piridina, isoxazolo[4,5-*c*]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-*c*]piridina, tieno[2,3-*b*]piridina, tiazolo[5,4-*b*]piridina, isotiazolo[5,4-*b*]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-*b*]piridina, tieno[3,2-*b*]piridina, tiazolo[4,5-*b*]piridina, isotiazolo[4,5-*b*]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-*b*]piridina, tieno[2,3-*c*]piridina, tiazolo[5,4-*c*]piridina, isotiazolo[5,4-*c*]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-*c*]piridina, tieno[3,2-*c*]piridina, tiazolo[4,5-*c*]piridina, isotiazolo[4,5-*c*]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-*c*]piridina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina (p. ej., 1,8-naftiridina, 1,7-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 2,7-naftiridina, 2,6-naftiridina), imidazo[1,2-*a*]piridina, 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]tiazol, 1*H*-pirazolo[4,3-*d*]tiazol e imidazo[2,1-*b*]tiazol.

**[0027]** En otros casos, los grupos heteroarilo policíclicos pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo) fusionado a un anillo heteroarilo, siempre que el grupo heteroarilo policíclico está unido a la estructura parental a través de un átomo en el anillo aromático. Por ejemplo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazol-2-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono aromático) se considera un grupo heteroarilo, mientras que 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazol-5-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono no aromático) no se considera un grupo heteroarilo.

**[0028]** "Heterocicloalquilo" indica un anillo no aromático, completamente saturado que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 10, o 3 a 7) compuestos de uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y siendo los átomos restantes del anillo carbono. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos).

**[0029]** Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

**[0030]** Cuando el nitrógeno está presente en un anillo heterocicloalquilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes permisos, existe en un estado oxidado (es decir, N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>). Los ejemplos incluyen piperidinilo *n*-óxido y morfolinilo-*n*-óxido. Además, cuando está presente en un anillo heterocicloalquilo de azufre, puede, cuando permite la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes, existe en un estado oxidado (es decir, S<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> o -SO<sub>2</sub><sup>-</sup>). Los ejemplos incluyen tiomorfolina S-óxido y tiomorfolina S,S-dióxido.

**[0031]** Además, un anillo de un grupo heterocicloalquilo policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), siempre que el grupo heterocicloalquilo policíclico está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono o nitrógeno no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de nitrógeno no aromático) se considera un grupo heterocicloalquilo, mientras que el grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo heterocicloalquilo.

**[0032]** "Heterocicloalquenilo" indica un anillo no aromático que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 10, o de 3 a 7) compuestos de uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados de N, O y S y con los átomos restantes del anillo siendo carbono, y al menos un doble enlace derivado de la eliminación de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes, átomos de nitrógeno adyacentes o átomos de carbono y nitrógeno adyacentes del correspondiente heterocicloalquilo. Los grupos heterocicloalquenilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Cuando el nitrógeno está presente en un anillo heterocicloalquenilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidado (es decir, N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>). Además, cuando está presente en un anillo heterocicloalquenilo de azufre, que puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existe en un estado oxidado (es decir, S<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> o -SO<sub>2</sub><sup>-</sup>). Ejemplos de grupos heterocicloalquenilo incluyen dihidrofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dihidrotiofenilo (por ejemplo, 2,3-dihidrotiofenilo, 2,5-dihidrotiofenilo), dihidropirrolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo), dihidroimidazolilo (p. ej., 2,3-dihidro-1*H*-imidazolilo, 4,5-dihidro-1*H*-imidazolilo), piranilo, dihidropiranilo (p. ej., 3, 4-dihidro-2*H*-piranilo, 3,6-dihidro-2*H*-piranilo), tetrahidropiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo) y dihidropiridina (por ejemplo, 1,2-dihidropiridina, 1,4-dihidropiridina). Además, un anillo de un grupo heterocicloalquenilo policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), siempre que el grupo heterocicloalquenilo policíclico esté unido a la estructura original mediante un átomo de carbono o nitrógeno no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2-dihidroquinolin-1-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de nitrógeno no aromático) se considera un grupo heterocicloalquenilo, mientras que el grupo 1,2-dihidroquinolin-8-ilo (en donde el resto está unido a la estructura original mediante un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo heterocicloalquenilo.

**[0033]** Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descritos pueden o no posteriormente ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define en el presente documento. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no están destinados a introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sea estéricamente impráctica, sintéticamente inviable y/o inherentemente inestable.

**[0034]** El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado o grupo es reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se supera la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción y la formulación posterior como un agente que tiene al menos una utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, debe entenderse que cuando se enumera (cicloalquilo)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo.

**[0035]** Los términos alquilo "sustituido" (incluyendo sin limitación C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo, a menos que de otro modo expresamente definido, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo, en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado independientemente de:

-R<sup>a</sup>, -OR<sup>b</sup>, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR<sup>b</sup>, guanidina (-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>), guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, halo, ciano, oxo (como sustituyente de heterocicloalquilo), nitro, -COR<sup>b</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCOR<sup>b</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>b</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> se elige entre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo; R<sup>b</sup> se selecciona de entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, y heteroarilo; y R<sup>c</sup> se elige entre hidrógeno y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo; y donde cada C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, heteroarilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilfenilo, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo-OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo-NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilfenilo), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilheteroarilo), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -CONH<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)C(O)(fenilo), -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fenilo, -C(O)haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -SO<sub>2</sub>(fenilo), -SO<sub>2</sub>(haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -SO<sub>2</sub>NH(fenilo), -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -NHSO<sub>2</sub>(fenilo) y -NHSO<sub>2</sub>(haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo).

**[0036]** El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR<sup>d</sup> o -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup> donde cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de: alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo, alcocarbonilo, sulfenilo y sulfonilo opcionalmente sustituidos, en los que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en donde uno o más (como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de:

-R<sup>a</sup>, -OR<sup>b</sup>, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR<sup>b</sup>, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, halo, ciano, nitro, -COR<sup>b</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCOR<sup>b</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>b</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>b</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> se elige entre opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R<sup>b</sup> se selecciona de entre H, opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R<sup>c</sup> se selecciona de entre hidrógeno y opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, arilo, heteroarilo, arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo-, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilfenilo, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo-OH, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, halo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo-NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilheteroarilo),

-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituto de heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -CONH<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)C(O)(fenilo), -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fenilo, -C(O)haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -SO<sub>2</sub>(fenilo), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -SO<sub>2</sub>NH(fenilo), -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), -NHSO<sub>2</sub>(fenilo), y -NHSO<sub>2</sub>(haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo).

**[0037]** El término "amino sustituido" también se refiere al grupo -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> donde R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno, heterociclo no aromático que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

**[0038]** "Aminocarbonilo" abarca un grupo de la fórmula -(C=O)(amino opcionalmente sustituido) en la que amino sustituido es como se describe en el presente documento.

**[0039]** Los compuestos descritos en el presente documento incluyen sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. El término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. El término "estereoisómeros" se refiere a isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. El término "enantiómeros" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El símbolo "(±)" puede utilizarse para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. El término "diastereoisómeros" se refiere a estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog *R-S*. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse ya sea por *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) en la que giran la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio.

**[0040]** Cuando los compuestos descritos en este documento existen en diversas formas tautoméricas, el término "compuesto" incluye todas las formas tautómeras del compuesto. Dichos compuestos también incluyen formas cristalinas que incluyen polimorfos y clatratos. De forma similar, el término "sal" incluye todas las formas tautoméricas y cristalinas del compuesto. El término "tautómeros" se refiere a isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten mediante tautomerización. La tautomerización es una forma de isomerización e incluye la tautomerización prototrópica o por desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de la química ácido-base. La tautomerización prototrópica o tautomerización por desplazamiento de protón implica la migración de un protón acompañada de cambios en el orden de los enlaces, a menudo el intercambio de un enlace sencillo con un enlace doble adyacente. Donde tautomerización es posible (p. ej. en solución), un equilibrio químico de los tautómeros puede ser alcanzado. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto-enólica. Un ejemplo específico de tautomerización de ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxi-pent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización de fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización de fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros piridina-4-ol y piridina-4(1*H*)-ona.

**[0041]** Formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en este documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se encuentran en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

**[0042]** "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato, y como sales; así como sales con un ácido orgánico, como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, *p*-toluensulfonato, 2-hidroxi-etilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, haloalcanoato como trifluoroacetato y alcanoato como de etilo, HOOC-(CH<sub>2</sub>)*n*-COOH donde *n* es 0-4, y como sales. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Además, si los compuestos descritos en este documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que se pueden usar para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

**[0043]** El término "administrar", como se usa en el presente documento en conjunción con un agente de diagnóstico, tal como, por ejemplo, un compuesto marcado emisor de positrones descritos en este documento, los medios de administrar directamente en o sobre un tejido diana o para administrar el agente de diagnóstico sistémicamente a un paciente mediante el cual el agente de diagnóstico se usa para obtener imágenes del tejido o una patología asociada con el tejido al que se dirige. La "administración" de una composición se puede realizar mediante inyección, infusión

o mediante cualquier método en combinación con otras técnicas conocidas.

**[0044]** El término "Curie" (Ci) es una unidad de medida de la radiactividad. Un Ci se refiere a la cantidad de cualquier material radiactivo que se desintegrará a una velocidad de  $3,7 \times 10^{10}$  desintegraciones por segundo. El término "milicurie" (mCi) se refiere a  $10^{-3}$  Curie. Se entiende que la unidad de radiactividad del Sistema Internacional (SI), el Becquerel, es igual a una desintegración/segundo. Así, un Becquerel =  $2,7 \times 10^{-11}$  Curie.

**[0045]** El término "diagnóstico por imagen", como se usa en el presente documento, se refiere a la utilización de la radiación electromagnética a las imágenes producen de estructuras internas del cuerpo humano o animal para fines de diagnóstico.

**[0046]** El término "cantidad eficaz" de un compuesto, tal como se usa en el presente documento, es una cantidad predeterminada calculada para alcanzar un efecto deseado, tal como una cantidad suficiente para permitir la adquisición de una imagen deseada del órgano diana de un individuo. En algunos casos, el órgano diana es el cerebro.

**[0047]** El término "proteína huntingtina" o "proteína HTT", como se usa en el presente documento, se refiere a la proteína codificada por el gen humano de huntingtina (gen HTT), ubicado en el brazo corto (p) del cromosoma 4 en la posición 16,3. Más precisamente, el gen IT<sub>15</sub> que codifica la proteína HTT se encuentra desde el par de bases 3076407 a par de bases 3245686 en el cromosoma 4.

**[0048]** El término "agregado de proteína HTT", como se usa en el presente documento se refiere a un amiloide fibroso insoluble que comprende moléculas de proteína HTT mal plegadas.

**[0049]** El término "agregado de amiloide  $\beta$ ", como se usa aquí se refiere a un amiloide fibroso insoluble que comprende moléculas de proteína de amiloide  $\beta$  mal plegadas.

**[0050]** El término "agente de formación de imágenes", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto tal como se describe en el presente documento marcado con uno o más isótopos o radionúclidos emisores de positrones. Un compuesto marcado con emisor de positrones solo necesita enriquecerse con un isótopo detectable hasta un grado que permita la detección con una técnica adecuada para la aplicación particular.

**[0051]** El término "proceso patológico", como se usa en el presente documento, se refiere a un proceso biológico endógeno alterado que puede estar asociado con la producción aberrante y/o funcionamiento de las proteínas, péptidos, ARN y otras sustancias asociadas con tal proceso biológico.

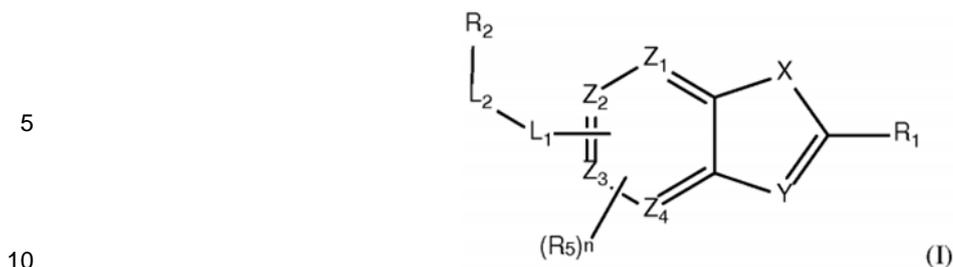
**[0052]** El término "formación de imágenes TEP", como se usa en el presente documento, se refiere al uso de un compuesto marcado de emisor de positrones para producir imágenes de estructuras internas del cuerpo humano o animal.

**[0053]** El término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un agente de formación de imágenes se describe en el presente documento, en donde la composición es susceptible de investigación para un resultado eficaz especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la técnica comprenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si una composición tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

**[0054]** El término "radionúclido de emisor de positrones", como se usa en el presente documento, se refiere a un isótopo radiactivo que exhibe un tipo particular de desintegración radiactiva denominada  $\beta^+$  decaimiento, en donde un protón en el interior de un núcleo radionúclido se convierte en un neutrón mientras se libera un positrón y un neutrino electrónico ( $\nu_e$ ). Algunos ejemplos de radionúclidos emisores de positrones incluyen <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>76</sup>Br y <sup>124</sup>I. Estos radionúclidos tienen vidas medias de aproximadamente 2, 10, 20, 110 minutos, 16 horas y 4,2 días. respectivamente.

**[0055]** El término "tomografía", como se usa en el presente documento, se refiere a un proceso de formación de imágenes por secciones. Las imágenes pueden verse individualmente, como una serie de cortes bidimensionales o juntas, como una representación tridimensional generada por computadora.

**[0056]** Se proporciona un agente de formación de imágenes que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

- 15 X se elige entre  $(CR_3 = CR_3)$ , O, NH y S;  
 Y se elige entre  $CR_3$  y N;  
 donde para cada aparición,  $R_3$  se elige independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, y alquilo inferior;  
 $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  se eligen independientemente entre CH y N, siempre que al menos dos de  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  sean CH;  
 $R_1$  se selecciona de entre arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos ciano;  
 $L_1$  se elige entre  $C(O)O$ , O y  $NR_4$  o  $L_1$  está ausente;  
 $R_4$  se elige entre hidrógeno y alquilo inferior;  
 $L_2$  es  $(CH_2)_m$  donde m es 0, 1 o 2; y  
 $R_2$  se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, halo, y alcoxi inferior,  
 $R_5$  se selecciona de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halo; y  
 25 n es 0 o 1; o  
 $R_2$  y  $R_5$ , tomados juntos con cualesquiera átomos intervinientes forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros,  
 en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se marca con uno o más radionucleidos emisores de positrones.

[0057] En algunas realizaciones,  $R_1$  es fenilo sustituido con uno o dos ciano.

[0058] En algunas realizaciones,  $R_1$  es 2-cianofenilo.

[0059] En algunas realizaciones,  $R_1$  es heteroarilo sustituido con uno o dos ciano.

[0060] En algunas realizaciones,  $R_1$  se elige de piridina-4-ilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ona-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo y 1H-indazol-7-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos ciano.

[0061] En algunas realizaciones,  $R_1$  se elige de piridina-4-ilo, piridina-2-ilo y piridina-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos ciano.

[0062] En algunas realizaciones,  $R_1$  se selecciona de 3-ciano-piridina-4-ilo, 3-ciano-piridina-6-ilo, 3-ciano-piridina-2-ilo, 2-ciano-piridina-4-ilo y 4-ciano-piridina-3-ilo.

[0063] En algunas realizaciones,  $R_1$  es 3-ciano-piridina-4-ilo.

[0064] En algunas realizaciones,  $R_1$  es heterocicloalquilo sustituido con uno o dos ciano.

[0065] En algunas realizaciones,  $R_1$  es 5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo sustituido con ciano.

[0066] En algunas realizaciones,  $L_1$  es  $C(O)O$ .

[0067] En algunas realizaciones,  $L_1$  es O.

[0068] En algunas realizaciones,  $L_1$  es  $NR_4$ .

[0069] En algunas realizaciones,  $R_4$  se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

[0070] En algunas realizaciones,  $L_1$  es  $NR_4$  y  $R_4$  se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

[0071] En algunas realizaciones,  $L_1$  está ausente.

[0072] En algunas realizaciones, m es 0.

- [0073] En algunas realizaciones, m es 1
- [0074] En algunas realizaciones, m es 2.
- 5 [0075] En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es hidrógeno.
- [0076] En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona de entre hidrógeno y alcoxi inferior
- [0077] En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es hidrógeno o hidroxilo.
- 10 [0078] En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona de entre halo, alcoxi inferior, e hidroxilo.
- [0079] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es C(O)O y m es 0.
- 15 [0080] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es C(O)O y m es 1
- [0081] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es C(O)O y m es 2
- [0082] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es C(O)O, m es 0, y R<sub>2</sub> es hidrógeno.
- 20 [0083] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es C(O)O, m es 1, y R<sub>2</sub> se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior
- [0084] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es C(O)O, m es 2, y R<sub>2</sub> se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior
- 25 [0085] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es O y m es 0
- [0086] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es O y m es 1
- [0087] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es O y m es 2
- 30 [0088] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es O, m es 0 y R<sub>2</sub> es hidrógeno.
- [0089] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es O, m es 1, y R<sub>2</sub> se selecciona de entre hidrógeno y alcoxi inferior
- 35 [0090] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es O, m es 2, y R<sub>2</sub> se selecciona de entre halo, alcoxi inferior, e hidroxilo
- [0091] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es NR<sub>4</sub> y m es 1
- [0092] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es NR<sub>4</sub> m es 1, y R<sub>2</sub> es hidrógeno
- 40 [0093] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es NR<sub>4</sub> y m es 2.
- [0094] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es NR<sub>4</sub> m es 2, y R<sub>2</sub> es hidrógeno o hidroxilo
- 45 [0095] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> está ausente y m es 0
- [0096] En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> está ausente, m es 0, y R<sub>2</sub> es hidrógeno, bromo o trifluorometilo
- [0097] En algunas realizaciones, X es O.
- 50 [0098] En algunas realizaciones, X es S
- [0099] En algunas realizaciones, X es (CR<sub>3</sub> = CR<sub>3</sub>).
- 55 [0100] En algunas realizaciones, X es NH
- [0101] En algunas realizaciones, Y es N.
- [0102] En algunas realizaciones, Y es CR<sub>3</sub>
- 60 [0103] En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es hidrógeno
- [0104] En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es halo
- 65 [0105] En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es bromo

[0106] En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es ciano.

[0107] En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es alquilo inferior.

5 [0108] En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es metilo.

[0109] En algunas realizaciones, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son CH

[0110] En algunas realizaciones, Z<sub>1</sub> es N y Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son CH

10 [0111] En algunas realizaciones, Z<sub>2</sub> es N y Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son CH

[0112] En algunas realizaciones, Z<sub>2</sub> y Z<sub>4</sub> son N y Z<sub>1</sub> y Z<sub>3</sub> son CH.

15 [0113] En algunas formas de realización, n es 0.

[0114] En algunas formas de realización, n es 1.

[0115] En algunas formas de realización, R<sub>5</sub> se elige entre alquilo inferior.

20 [0116] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se selecciona de

3-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)-5*H*,6*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-2-carbonitrilo;

25 4-(6-metoxinaftalen-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)benzonitrilo;

4-(6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

4-(6-metoxiquinolin-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

30 4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

4-(1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)benzonitrilo;

2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

35 4-[6-(dimetilamino)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;

4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-2-carbonitrilo;

2-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)benzonitrilo;

4-[6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;

4-(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

40 4-[6-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;

4-[5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;

3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-4-carbonitrilo;

2-{5-metoxifuro [2,3-*c*]piridina-2-ilo}benzonitrilo;

2-{5-bromofuro[2,3-*b*]piridina-2-ilo}benzonitrilo;

45 2-{5-metoxifuro[2,3-*b*]piridina-2-ilo}benzonitrilo;

4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;

4-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

4-[5-(2-metoxietoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;

2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

50 4-{5-metoxifuro [2,3-*c*]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo;

4-[6-metoxifuro[3,2-*b*]piridina-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;

4-[5-(2-hidroxietoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;

2-{4,6,10-trioxa-12-azatriciclo [7.3.0.0<sup>3.7</sup>]dodeca-1(9),2,7,11-tetraen-11-ilo}benzonitrilo;

4-{5-[(2-hidroxietilo)(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo;

2-{2-metoxifuro[2,3-*d*]pirimidina-6-ilo}benzonitrilo;

55 4-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;

3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5*H*,6*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-2-carbonitrilo; y

4-(5-metoxi-3-metilo-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo.

[0117] También se describe un compuesto elegido entre

60 [6-metoxi-2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol;

[2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-ilo]metanol;

4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]-1-metilo-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-metilpiridina

65 3-yodo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina;

2-[(dimetilamino)metilo]-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo;

2-bromo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo;  
 5-bromo-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo;  
 4-yodo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)pirimidina-5-carbonitrilo;  
 6-metoxi-2-(2-metoxifenilo)-1,3-benzotiazol;  
 5 6-metoxi-2-[3-(1*H*-pirazol-5-ilo)piridina-4-ilo]-1,3-benzotiazol;  
 4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)-*N*-metilpiridin-3-amina;  
*N*-[6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-2-ilo]acetamida;  
 2-(3-bromopiridin-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol;  
 2-(3-bromopiridin-4-ilo)-1,3-benzotiazol-6-ol;  
 10 2-(3-bromopiridin-2-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol;  
 2-(3-fluoropiridin-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol;  
*N*-[4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]acetamida;  
 2-(3-bromopiridin-4-ilo)-6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol;  
 5-bromo-3-(5-bromofuro[2,3-*b*]piridina-2-ilo)-1,2-dihidropiridin-2-ona;  
 15 4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1*H*-indazol;  
 7-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1*H*-indazol;  
 4-(3-bromo-5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina;  
 5-metoxi-2-(piridina-4-ilo)-1-benzofurano-3-carbonitrilo;  
 3-etinil-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina;  
 20 4-[(dimetilamino)metilo]-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo;  
 2-(3-metilfenilo)-1,3-benzoxazol-5-amina;  
 2-(Piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-amina;  
 2-(Piridina-4-ilo)-1,3-benzoxazol-5-amina; y  
 2-(3-metilfenilo)-[1,3]oxazol[5,4-*b*]piridina-6-amina.

**[0118]** Los compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se etiquetan con uno o más radionucleidos emisores de positrones. Los radionúclidos emisores de positrones adecuados que pueden incorporarse en los compuestos descritos en este documento, incluyen <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>52</sup>Fe, <sup>62</sup>Cu, <sup>64</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga, <sup>74</sup>As, <sup>82</sup>Rb, <sup>89</sup>Zr, <sup>122</sup>I, y <sup>124</sup>I. En algunas realizaciones, el uno o más radionucleidos emisores de positrones se seleccionan de: <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>76</sup>Br, y <sup>124</sup>I. En algunas realizaciones el uno o más radionucleidos emisores de positrones se seleccionan de <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, y <sup>18</sup>F.

**[0119]** Radionucleidos no metálicos se pueden unir covalentemente a los compuestos descritos en el presente documento por una reacción bien conocida a partir del estado de la técnica. Cuando el radionúclido es un emisor de positrones metálico, se entiende que el marcaje puede requerir el uso de un agente quelante. Tales agentes quelantes son bien conocidos en el estado de la técnica.

**[0120]** Un agente de formaciones de imagen TEP puede estar marcado con el emisor de positrones <sup>11</sup>C o <sup>18</sup>F. Métodos para la introducción de <sup>11</sup>C pueden incluir alquilación con [<sup>11</sup>C]yodometano o [<sup>11</sup>C]metilo triflato. El carbono 11 tiene una vida media de aproximadamente 20 minutos, por lo que es necesario generar <sup>11</sup>C en un ciclotrón in situ, y generalmente se produce como dióxido de carbono [<sup>11</sup>C]. El dióxido de carbono [<sup>11</sup>C] se convierte en la especie química apropiada para la radiosíntesis (generalmente yodometano [<sup>11</sup>C] o similar), y la síntesis del radiofármaco se completa y se utiliza in situ en un estudio de imágenes TEP después de determinarse la pureza radioquímica apropiada y la actividad específica. Los métodos típicos para introducir <sup>18</sup>F pueden incluir el desplazamiento de un haluro, tosilato u otro grupo saliente con [<sup>18</sup>F]fluoruro de tetrabutilamonio o [<sup>18</sup>F]fluoruro de potasio kryptofix-222. El flúor-18 tiene una vida media de aproximadamente 110 minutos, por lo que no es necesario que la síntesis de radiofármacos [<sup>18</sup>F] tenga lugar en el sitio del ciclotrón ni cerca del centro de estudio de imágenes de TEP. Los métodos generales para la introducción de estos emisores de positrones se describen en la bibliografía (Miller et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 47 (2008), 8998-9033).

**[0121]** Se proporcionan métodos para generar imágenes de diagnóstico en un individuo que comprenden administrar una cantidad eficaz de un agente de formación de imágenes descrito en el presente documento a un individuo y generar una imagen de al menos una parte del individuo.

**[0122]** También se proporcionan métodos de generación de imágenes de diagnóstico en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con una cantidad eficaz de un agente de formación de imágenes descrito en este documento y generar una imagen del compuesto emisor de positrones marcado asociado con la muestra biológica. En este método, tanto la puesta en contacto como la generación se pueden realizar *in vitro*, alternativamente la puesta en contacto es *in vivo* y la generación *in vitro*.

**[0123]** También se proporcionan agentes formadores de imágenes descritos en este documento para uso en un método de generación de imágenes de diagnóstico en un individuo, que comprende administrar una cantidad eficaz de dicho agente de formación de imágenes a un individuo, y generar una imagen de al menos una parte de dicho generador individual, en donde una imagen de al menos una parte de dicho individuo comprende generar una imagen para detectar la presencia o ausencia de monómeros o agregados de la proteína huntingtina (proteína HTT) en el cerebro de dicho individuo; y detectar la presencia o ausencia de un proceso patológico. También se proporcionan

agentes de formación de imágenes descritos en el presente documento para su uso en métodos para detectar la presencia o ausencia de un proceso patológico neurodegenerativo asociado con la proteína huntingtina (proteína HTT) en un individuo que comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto marcado con emisor de positrones descrito en el presente documento; generar una imagen para detectar la presencia o ausencia de agregados de proteínas HTT en el cerebro del individuo; y detectar la presencia o ausencia del proceso patológico. En algunas realizaciones, los agregados de proteínas HTT están presentes en los ganglios basales del cerebro del individuo. En algunas realizaciones, el proceso patológico es la enfermedad de Huntington (EH). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del agente de formación de imágenes comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mCi. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del agente de formación de imágenes comprende aproximadamente 10 mCi. En algunas realizaciones, la generación de una imagen comprende la formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (TEP), TEP con formación de imágenes por tomografía computarizada (TEP/TC) concurrente, TEP con formación de imágenes por resonancia magnética concurrente (TEP/IRM), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la generación de una imagen comprende la formación de imágenes por TEP.

**[0124]** También se proporcionan agentes de formación de imágenes descritos en el presente documento para su uso en los métodos de diagnóstico de la utilización de los agentes formadores de imágenes para controlar la progresión de la enfermedad en un paciente mediante la cuantificación del cambio en los niveles de los agregados de destino en el paciente.

**[0125]** También se proporcionan agentes de formación de imágenes descritos en el presente documento para su uso en métodos para detectar la presencia o ausencia de un proceso patológico neurodegenerativo asociado con la proteína huntingtina (HTT proteína) en un individuo que comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto marcado de emisor de positrones descrito aquí; generar una imagen para detectar la presencia o ausencia de agregados de proteínas HTT en el individuo; y detectar la presencia o ausencia del proceso patológico. En algunas realizaciones, los monómeros o agregados de la proteína HTT están presentes en el cerebro, hígado, corazón o músculo de dicho individuo. En algunas realizaciones, los agregados de proteínas HTT están presentes en los ganglios basales, la corteza, el hipocampo o el tronco cerebral del cerebro del individuo. En algunas realizaciones, el proceso patológico es la enfermedad de Huntington (EH). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del agente de formación de imágenes comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mCi. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del agente de formación de imágenes comprende aproximadamente 10 mCi. En algunas realizaciones, la generación de una imagen comprende la formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (TEP), TEP con formación de imágenes por tomografía computarizada (TEP/TC) concurrente, TEP con formación de imágenes por resonancia magnética concurrente (TEP/IRM), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la generación de una imagen comprende la formación de imágenes por TEP.

**[0126]** También se proporcionan agentes formadores de imágenes descritos en este documento para uso en métodos para detectar la presencia o ausencia de un proceso patológico neurodegenerativo asociado con proteína amiloide  $\beta$  en un individuo que comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto de emisor de positrones marcado descrito en este documento; generar una imagen para detectar la presencia o ausencia de agregados de proteína amiloide  $\beta$  en el individuo; y detectar la presencia o ausencia del proceso patológico. En algunas realizaciones, los monómeros o agregados de la proteína amiloide  $\beta$  están presentes en el cerebro, hígado, corazón o músculo de dicho individuo. En algunas realizaciones, los agregados de proteína amiloide  $\beta$  están presentes en los ganglios basales, la corteza, el hipocampo o el tronco encefálico del cerebro del individuo. En algunas realizaciones, el proceso patológico es la enfermedad de Alzheimer (EA). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del agente de formación de imágenes comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mCi. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del agente de formación de imágenes comprende aproximadamente 10 mCi. En algunas realizaciones, la generación de una imagen comprende la formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (TEP), TEP con formación de imágenes por tomografía computarizada (TEP/TC) concurrente, TEP con formación de imágenes por resonancia magnética concurrente (TEP/IRM), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la generación de una imagen comprende la formación de imágenes por TEP.

**[0127]** Proporcionados en este documento son compuestos que tienen agregado proteico de HTT adecuado o cinética de unión de agregado de proteína amiloide  $\beta$  para funcionar como agentes de formación de imágenes eficientes para agregados de proteínas HTT o agregados de proteínas amiloides  $\beta$ . Los requisitos de los compuestos de la invención para funcionar como agentes de formación de imágenes eficaces para los agregados de proteínas HTT son: 1) una alta afinidad por los agregados de proteínas HTT; 2) baja afinidad por estructuras cercanas; 3) cinética de disociación lenta de los agregados de proteínas HTT, que puede expresarse convenientemente como la constante de velocidad de disociación  $k_{diss}$  como se define en la siguiente ecuación, en la que A y B se refieren al agregado de proteínas HTT y al agente de formación de imágenes, y  $k_{assn}$  es la constante de velocidad de asociación.

$$d[AB]/dt = k_{assn}[A][B] - k_{diss}[AB]$$

**[0128]** La parte del cerebro más afectada por la EH y, por tanto, con mayor probabilidad de contener anomalías de la proteína HTT, es un grupo de células nerviosas en la base del cerebro conocidas colectivamente como los ganglios basales. Los ganglios basales organizan los movimientos del cuerpo impulsados por los músculos, o "movimiento motor". Los componentes principales de los ganglios basales son el caudado y el putamen (juntos conocidos como

cuerpo estriado) y el globo pálido (regiones externa e interna). La sustancia negra y el núcleo subtalámico también se incluyen a menudo como parte de los ganglios basales.

5 [0129] El término ganglios basales, se refiere a un grupo de núcleos subcorticales responsables principalmente del control motor, así como otros roles tales como aprendizaje motor, funciones y comportamientos ejecutivos y emociones. La alteración de la red de los ganglios basales constituye la base de varios trastornos del movimiento. La función normal de los ganglios basales requiere un ajuste fino de la excitabilidad neuronal dentro de cada núcleo para determinar el grado exacto de facilitación o inhibición del movimiento en un momento dado. Esto está mediado por la organización compleja del cuerpo estriado, donde la excitabilidad de las neuronas espinosas medianas está controlada por varios mecanismos presinápticos y postsinápticos, así como por la actividad de las interneuronas, y asegurada por varios circuitos de los ganglios basales internos o recurrentes. El circuito motor de los ganglios basales tiene dos puntos de entrada, el cuerpo estriado y el núcleo subtalámico, y una salida, el globo pálido pars interno, que se conecta a la corteza a través del tálamo motor.

15 [0130] Se proporcionan métodos para obtener imágenes de parte del cerebro de un individuo que implican la administración de un compuesto marcado con emisor de positrones descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al individuo, p. ej. en el sistema vascular del individuo, desde donde pasa a través de la barrera hematoencefálica, y luego genera una imagen de al menos la parte del cerebro del individuo a la que se ha distribuido el compuesto.

20 [0131] También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto marcado con emisor de positrones descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables, excipientes o diluyentes.

25 [0132] Un agente de formación de imágenes o la composición farmacéutica del mismo puede administrarse a un paciente en necesidad de tratamiento a través de cualquier vía adecuada. Las vías de administración pueden incluir, por ejemplo, administración parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, por medio de, por ejemplo, un parche de goteo). Otras vías de administración adecuadas incluyen administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), infusión, vaginal, intradérmica, intraperitoneal, intracraneal, intratecal y epidural o administración por inhalación oral o nasal, por medio de, por ejemplo, un nebulizador o inhalador, o por un implante.

30 [0133] Un agente de formación de imágenes o la composición farmacéutica de los mismos también se pueden administrar vía microesferas, liposomas, otros sistemas de suministro en micropartículas o formulaciones de liberación sostenida colocadas en ciertos tejidos incluyendo sangre. Los ejemplos adecuados de vehículos de liberación sostenida incluyen matrices poliméricas semipermeables en forma de artículos compartidos, por ejemplo, supositorios o microcápsulas. Se pueden encontrar ejemplos de las técnicas y protocolos mencionados anteriormente y otras técnicas y protocolos que pueden usarse de acuerdo con la invención en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Gennaro, AR, Lippincott Williams & Wilkins; 20ª edición (15 de diciembre de 2000) ISBN 0-912734-04-3 y formas de dosificación farmacéutica y sistemas de administración de fármacos; Ansel, NC y col. Séptima edición ISBN 0-683305-72-7, cuyas descripciones completas se incorporan aquí como referencia.

35 [0134] También se proporcionan usos de emisor de positrones compuestos marcados descritos en este documento para la fabricación de un agente de imagen para su uso en un método de diagnóstico de un individuo.

40 [0135] Se proporcionan métodos para generar imágenes de diagnóstico que comprenden tomografía por emisión de positrones (TEP). La TEP implica la administración de un trazador de radionúclidos emisores de positrones a un individuo. Una vez que el trazador ha tenido tiempo suficiente para asociarse con el objetivo de interés, el individuo se coloca dentro de un dispositivo de escaneo que comprende un anillo de detectores de centelleo. Un positrón emitido viaja a través del tejido del individuo por una distancia corta (dependiente del isótopo), hasta que interactúa con un electrón. La interacción aniquila tanto el electrón como el positrón, produciendo un par de fotones que se mueven en direcciones aproximadamente opuestas. Estos se detectan cuando alcanzan un centelleador en el dispositivo de escaneo. Los fotones que no llegan en pares se ignoran.

45 [0136] También se proporcionan métodos de generación de imágenes de diagnóstico que comprenden TEP con concurrente de formación de imágenes de tomografía computarizada (TEP/TC), o con imágenes de resonancia magnética concurrente (TEP/IRM). La tomografía computarizada usa rayos X para mostrar la estructura del cerebro, mientras que la resonancia magnética usa campos magnéticos y ondas de radio.

50 [0137] Otros usos de los agentes y métodos de formación de imágenes dadas a conocer resultarán evidentes para los expertos en la técnica en base a, entre otras cosas, una revisión de esta descripción.

55 [0138] Como se reconocerá, los pasos de los métodos descritos en el presente documento no tienen que ser realizados un número particular de veces o en cualquier secuencia particular. Objetos, ventajas y características novedosas adicionales de la divulgación resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de los siguientes ejemplos de la misma, que pretenden ser ilustrativos y no limitativos

60

65

## EJEMPLOS

## Detalles experimentales generales

5 **[0139]** Se han utilizado reactivos y disolventes comercialmente disponibles (grado HPLC) sin purificación adicional. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DRX 500 MHz o un espectrómetro Bruker DPX 250 MHz en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) son en partes por millón. La cromatografía SCX se realizó con Biotage Isolute Flash SCX-2 cargando la muestra en metanol y eluyendo con metanol y luego con amoniaco al 5% en metanol.

10 **[0140]** HPLC-MS analítico (METCR1278) se realizó en sistemas Shimadzu LCMS-2010EV que utilizan fase inversa columnas Atlantis DC18 (3  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm), gradiente 5-100% de B (A = agua/0,1% ácido fórmico, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%) durante 3 minutos volumen de inyección 3  $\mu\text{L}$ , flujo = 1,0 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector de matriz de fotodiodos SPD-M20A. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo de m/z 150 a 850 a una frecuencia de muestreo de 2 barridos por segundo usando un LCMS2010EV. Los datos se integraron e informaron utilizando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

15 **[0141]** Alternativamente, (METCR1416) HPLC-MS analítico sobre sistemas Shimadzu LCMS-2010EV utilizando columnas de fase inversa de Water Atlantis dC18 (3  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 100 mm), gradiente 5-100% de B (A = agua/0,1% ácido fórmico, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%) durante 7 minutos, volumen de inyección 3  $\mu\text{l}$ , flujo = 0,6 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector de matriz de fotodiodos SPD-M20A. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo de m/z 150 a 850 a una frecuencia de muestreo de 2 barridos por segundo usando un LCMS2010EV. Los datos se integraron e informaron utilizando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

20 **[0142]** Alternativamente, (MET-UHPLC-AB-101) HPLC-MS analítico se realizaron en un sistema Waters Acquity UPLC con detectores de Waters PDA y ELS utilizando una columna Phenomenex Kinetex-XB C-18, (1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 mm X 100 mm) a una temperatura de columna de 40°C, gradiente 5-100% B (A = agua/ácido fórmico al 0,1%; B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%) durante 5,3 minutos, luego B al 100% durante 0,5 minutos, flujo = 0,6 ml/minuto. Los espectros UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de fotodiodos Waters Acquity. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo de m/z 150 a 850 a una frecuencia de muestreo de 5 barridos por segundo usando un Waters SQD. Los datos se integraron e informaron utilizando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

25 **[0143]** Todos los compuestos de ejemplo muestran una pureza LC del >95% a menos que se indique lo contrario. Los compuestos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones se proporcionan únicamente como compuestos de referencia.

## Compuestos comerciales

30 **[0144]**

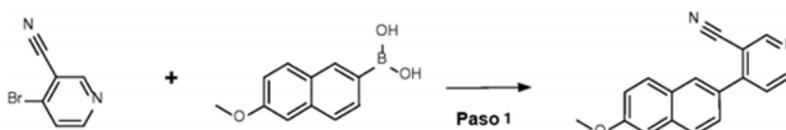
35 **Tabla 1**

Ejemplo	Estructura	Peso mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
40 45		224,26	2-(3-metilfenilo)-1,3-benzoxazol-5-amina	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,15 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 225
45		211,22	2-(piridin-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-amina	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.04 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 212
50		211,22	2-(Piridin-4-ilo)-1,3-benzoxazol-5-amina	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 0,94 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 212

55 **Método 1**

60 **[0145]**

65 **Esquema para Método 1**



**Paso 1, Método 1: 4-(6-metoxinaftalen-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

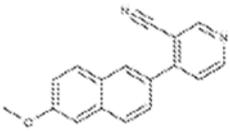
[0146] 4-Bromopiridina-3-carbonitrilo (200 mg, 1,09 mmol), (6-metoxinaftalen-2-ilo)ácido borónico (331 mg, 1,64 mmol) y carbonato de sodio (231 mg, 2,19 mmol) se suspendieron en tolueno (10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se desgasificó. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (63 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 15-100% en heptano), la trituración con éter dietílico (10 ml) y el secado al vacío dieron 160 mg del compuesto del título (rendimiento del 56%) como un polvo de color tostado.

**Ejemplo 1, Método 1: 4-(6-metoxinaftalen-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

[0147]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,13 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 5,20 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 8,51 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 8,98 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 5,20 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 8,51, 1,73 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J = 8,83, 2,52 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3H). Tr(METCR1416) = 4,21 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 261.

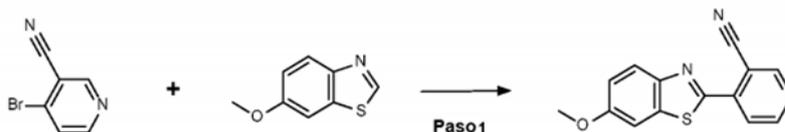
[0148] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 1 descrito anteriormente:

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Mol. Peso	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		260,29	4-(6-metoxinaftalen-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(METCR1416) = 4,21 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 261

**Método 2**

[0149]

**Esquema para Método 2****Paso 1. Método 2: 4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

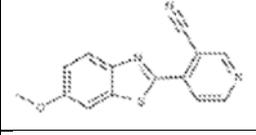
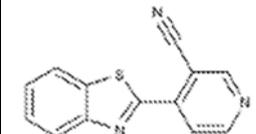
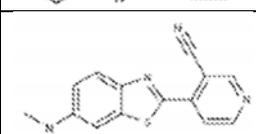
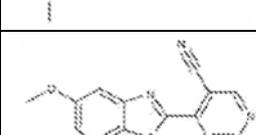
[0150] A una mezcla desgasificada agitada de 6-metoxi-1,3-benzotiazol (324 mg, 1,96 mmol, como se describe en Tetrahedron 53, (1997), 17029-17038), 4-bromopiridina-3-carbonitrilo (436 mg, 2,38 mmol), bromuro de cobre (I) (59 mg, 0,41 mmol), carbonato de cesio (642 mg, 1,97 mmol) y tamices moleculares en *N,N*-dimetilformamida seca (16 ml) se añadió paladio - tri-*tert*-butilfosfano (1:2) (49 mg, 0,1 mmol). La mezcla se desgasificó antes de calentar a 150°C bajo nitrógeno gaseoso durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo (4 x 10 ml). Se añadió una mezcla 1:1 de agua y salmuera (100 ml) al filtrado y el sistema de dos fases se filtró y se lavó con acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (3 x 80 ml). Los segundos lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo (10 ml); las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-80% en heptano), se sonicó en metilo *tert*-butilo éter (2 ml), se filtró, se lavó con metilo *tert*-butilo éter (1 x 2 ml y 2 x 1 ml) y se secó para dar 40 mg del compuesto del título (rendimiento del 7,6%) como un sólido beige.

**Ejemplo 1. Método 2: 4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

[0151]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,20 (s, 1 H) 8,99 (d, J = 5,20 Hz, 1 H) 8,15 (d, J = 5,36 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 8,98 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 2,36 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J = 8,99, 2,36 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3H). Tr(METCR1416) = 4,02 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 268.

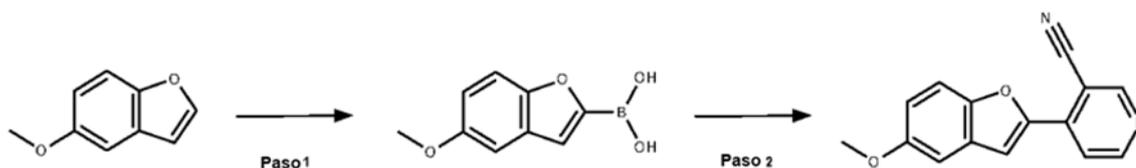
[0152] Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 2 descrito anteriormente:

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		267,31	4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(METCR1416) = 4.02 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 268
2		237,28	4-(1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr (MET-uHPLC-AB-101) = 2,90 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 238
3		280,35	4-[6-(dimetilamino)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	Tr (MET-uHPLC-AB-101) = 3,26 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 281
4		267,31	4-(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr (MET-uHPLC-AB-101) = 3,04 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 268

**Método 3**

[0153]

**Esquema para Método 3****Paso 1. Método 3: (5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)ácido borónico**

[0154] 2,5 M *n*-butil-litio en hexanos (2,8 ml, 7,00 mmol) se añadió lentamente a una solución de 5-metoxi-1-benzofurano (1,0 g, 6,75 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a -78°C, se añadió gota a gota borato de triisopropilo (3,12 ml, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Se retiró el baño de hielo seco, se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (20 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se añadió diclorometano (20 ml) y la mezcla se sonicó durante 10 minutos. Se añadió la cantidad mínima de metanol (aproximadamente 1 ml) para disolver completamente los sólidos y la solución se sonicó durante 10 minutos. Se añadió heptano (20 ml) y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración al vacío y se dejaron secar al vacío durante 2 horas para dar 476 mg del compuesto del título (rendimiento del 37%) como un sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,53 (s, 2 H), 7,46 (d,  $J = 8,94$  Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,19 (d,  $J = 2,51$  Hz, 1 H), 6,93 (dd,  $J = 2,60, 892$  Hz, 1 H), 3,78 (s, 3H).

**Paso 2. Método 3: 4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

[0155] 4-bromopiridina-3-carbonitrilo (150 mg, 0,82 mmol), (5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)ácido borónico (236 mg, 1,23 mmol), carbonato de sodio (174 mg, 1,64 mmol) y tetraquitrifenilfosfinapaladio(0) (47 mg, 0,04 mmol) se suspendieron en tolueno (4 ml) y agua (1 mL). La mezcla se calentó a 90°C durante 3,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno antes de dejarla enfriar y agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 horas, luego se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (47 mg, 0,04 mmol) y se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 12-100% en heptano) y se secó en un horno de vacío a 40°C durante 2 horas para dar el compuesto del título 15,9 mg (rendimiento

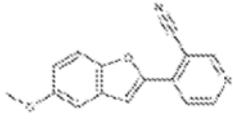
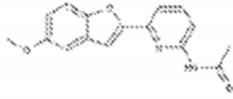
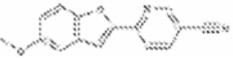
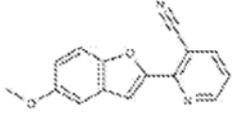
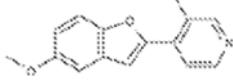
del 8%) como un sólido blanquecino.

**Ejemplo 1. Método 3: 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

- 5 **[0156]**  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,12 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,40 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 5,38 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 9,01 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 2,61, 9,01 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3H). Tr(METCR1416) = 4,39 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 251.

**157]** Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 3 descrito anteriormente:

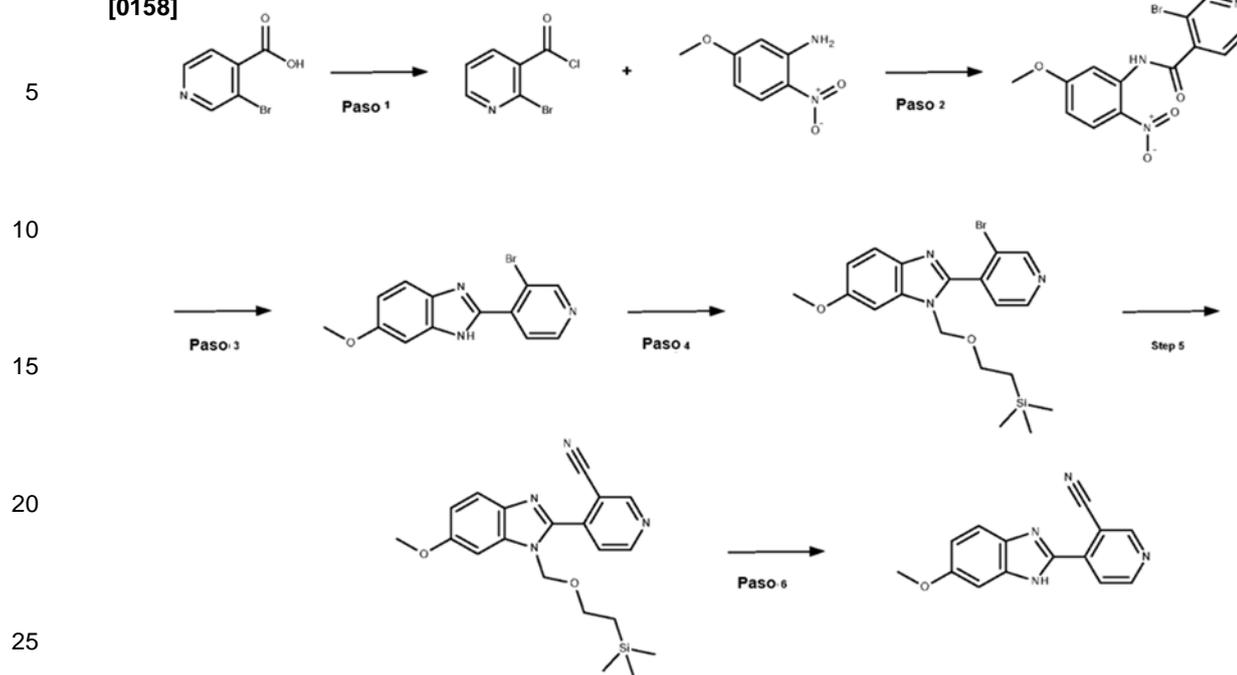
Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		250,25	4-(5-metoxi-1-benzofuran-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(METCR1416) = 4,39 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 251
2		282,29	N-[6-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-ilo)piridina-2-ilo]acetamida	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,16 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 283
3		250,25	6-(5-metoxi-1-benzofuran-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,40 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 251
4		250,25	2-(5-metoxi-1-benzofuran-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,13 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 251
5		239,27	4-(5-metoxi-1-benzofuran-2-ilo)-3-metilpiridina	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,87 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 240

## Método 4

## Esquema para Método 4

[0158]

**Paso 1. Método 4: Clorhidrato de cloruro de 2-bromopiridina-3-carbonilo**

[0159] Se disolvió 3-bromopiridina-4-ácido carboxílico (2,0 g, 9,90 mmol) en diclorometano (20 ml) con agitación bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (2,55 ml, 29,7 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (1 gota). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0°C calentando a temperatura ambiente y después de 1,5 horas la mezcla de reacción se concentró para dar 2,54 g del compuesto del título (rendimiento del 100%) como un sólido amarillo que se usó directamente en el siguiente paso.

**Paso 2. Método 4: 3-Bromo-*N*-(4-metoxi-2-nitrofenilo)piridina-4-carboxamida**

[0160] Clorhidrato de cloruro de 3-bromopiridina-4-carbonilo (2,27 g, 8,83 mmol) se disolvió en diclorometano (20 mL) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente y se enfrió a 0°C. Se añadió 5-metoxi-2-nitroanilina (1,35 g, 8,03 mmol) seguido de trietilamina (2,35 ml, 16,9 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 23,5 horas y después se añadieron carbonato de potasio (1,1 g, 8,03 mmol) y metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano) dio el compuesto del título 1,50 g (53% de rendimiento) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 10,54 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,77 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H), 8,69 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1 H), 7,52 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,32 (dd,  $J = 9,3, 3,0$  Hz, 1 H), 3,90 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,83 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 352/354.

**Paso 3. Método 4: 2-(3-Bromopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol**

[0161] 2-(3-bromopiridina-4-amido)-5-metoxi-nitrobenzoceno (500 mg, 1,42 mmol) se disolvió en etanol (2,5 ml) con agitación a temperatura ambiente y se añadió ácido acético (5 ml). Se añadió polvo de hierro (795 mg, 14,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró. Se añadieron acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml) y se separaron las capas. La solución orgánica se lavó con agua (10 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-66% en heptano) dio 288 mg del compuesto del título (rendimiento del 64%) en forma de un polvo amarillo.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,84 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,64 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,51 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 304/306.

**Paso 4. Método 4: 2-(3-Bromopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1*H*-1,3-benzodiazol**

[0162] 2-(3-bromopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1*H*-1,3-benzodiazol (280 mg, 0,92 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de potasio (159 mg, 1,15 mmol) seguido de [2-(clorometoxi)etilo](trimetilo)silano (180  $\mu$ l, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 24 horas y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano) dio 136 mg del compuesto del título (rendimiento del 34%) como un aceite naranja pálido. Tr(METCR1278) = 2,31 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 434/436.

**Paso 5. Método 4: 4-(6-metoxi-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

**[0163]** 2-(3-Bromopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-1,3-benzodiazol (130 mg, 0,299 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente y se añadió cianuro de cobre (I) (32 mg, 0,359 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (5 ml), acetato de etilo (5 ml) y terc-butilmetiléter (5 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-66% en heptano) dio 71 mg del compuesto del título (rendimiento del 62%) como un sólido amarillo pálido. Tr(METCR1278) = 2,19 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 381.

**Paso 6. Método 4: 4-(6-Metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)piridina-3-carboxamida**

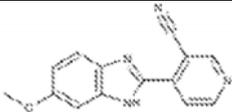
**[0164]** 4-(6-metoxi-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo (71 mg, 0,19 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo-agua) para dar 5,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 11%) como un sólido amarillo.

**Ejemplo 1, Método 4: 4-(6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

**[0165]**  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 13,33 (s, 1H), 9,13 (s, 1 H), 8,99 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,93 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 251.

**[0166]** El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 4 descrito anteriormente:

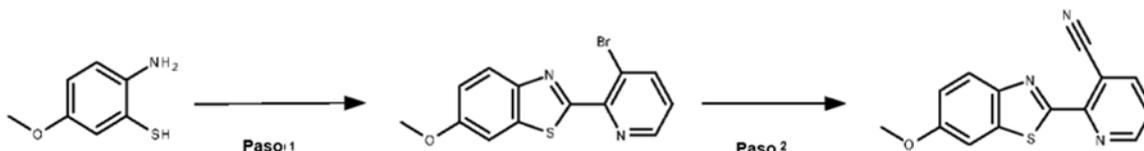
Tabla 5

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		250,26	4-(6-metoxi-1 H- 1,3-benzodiazol-2-ilo)piridina-3- carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,93 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 251

**Método 5**

**[0167]**

**Esquema para Método 5**



**Paso 1. Método 5: 2-(3-Bromopiridina-2-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol**

**[0168]** A una solución agitada de 2-amino-5-metoxibenceno-1-tiol (300 mg, 1,93 mmol) y 3-bromopiridina-2-carbaldehído (360 mg, 1,93 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) bajo nitrógeno se añadió metabisulfito de sodio (367 mg, 1,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C y se agitó durante 4,5 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un polvo de color canela que se suspendió en metanol caliente (20 ml) y se dejó dejar reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el sólido se recogió y se secó con succión para dar el compuesto del título 180 mg (rendimiento del 29%) como un polvo de color tostado. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,81 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 321/323.

**Paso 2. Método 5: 2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

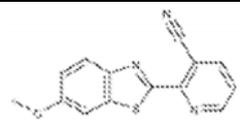
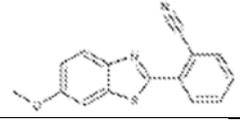
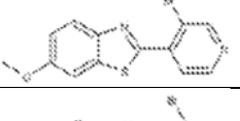
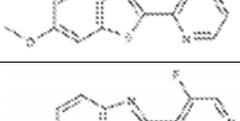
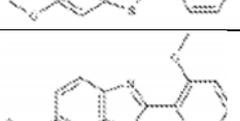
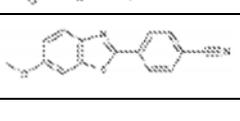
**[0169]** 2-(3-Bromopiridina-2-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (120 mg, 0,374 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) con agitación bajo nitrógeno a temperatura ambiente y se añadió cianuro de cobre (I) (44 mg, 0,486 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 4,5 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron agua (5 ml), acetato de etilo (5 ml) y *tert*-butilo metilo éter (5 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un sólido que se suspendió en metanol caliente (10 ml) para dar el compuesto del título 36. mg (36% de rendimiento) como un polvo de color tostado.

**Ejemplo 1, Método 5: 2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

**[0170]**  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,96 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). Tr(MET-uHPLCAB-101) = 3,32 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 268.

**[0171]** Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 5 descrito anteriormente:

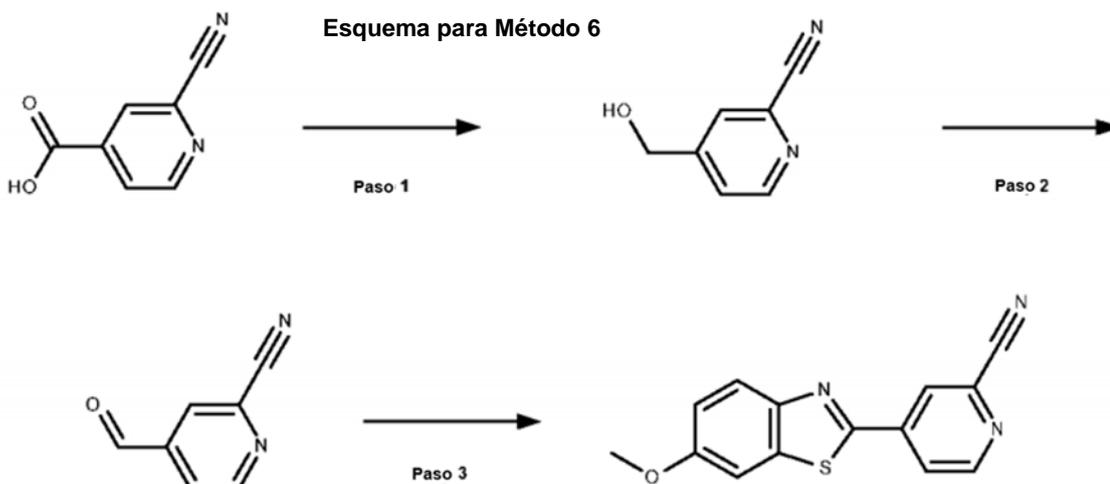
Tabla 6

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		267,31	2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3- carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,32 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 268
2		266,32	2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,52 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 267
3		321,19	2-(3-Bromopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol	Tr(MET -uHPLC-AB-101) = 3,57 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 321/323
4		321,19	2-(3-bromopiridina-2-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol	Tr(MET -uHPLC-AB-101) = 3,81 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 321/323
5		260,29	2-(3-fluoropiridina-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol	Tr(MET -uHPLC-AB-101) = 3,27 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 261
6		271,33	6-metoxi-2-(2-metoxifenilo)-1,3-benzotiazol	Tr(MET -uHPLC-AB-101) = 3,89 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 272
7		266,32	4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,74 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 267

## Método 6

[0172]

## Esquema para Método 6



## Paso 1. Método 6: 4-(hidroximetilo)piridina-2-carbonitrilo

[0173] Ácido 2-cianoisonicotínico (300 mg, 2,03 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) con agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno y enfriado a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,521 ml, 6,08 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (1 gota). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió metanol (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió borohidruro de litio (76 mg, 2,03 mmol) y después de 1,5 horas se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (10 ml). La solución se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-80% en heptano) dio 123 mg del compuesto del título (rendimiento del 43%) en forma de un sólido incoloro. Tr(METCR1278) = 0,63 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 135.

## Paso 2. Método 6: 4-Formilpiridina-2-carbonitrilo

[0174] 4-(Hidroximetilo)piridina-2-carbonitrilo (120 mg, 0,895 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona (417 mg, 0,984 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron diclorometano (5 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (8 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (8 ml) y salmuera (8 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 123 mg (60% de pureza, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

## Paso 3. Método 6: 4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-2-carbonitrilo

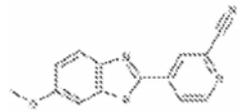
[0175] A una solución agitada de 2-amino-5-metoxibenceno-1-tiol (85 mg, 0,548 mmol) y 2-cianopiridina-4-carbaldehído (120 mg, 60% de pureza, 0,548 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) bajo nitrógeno, se añadió metabisulfito de sodio (104 mg, 0,548 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C y se agitó durante 4 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en metanol caliente (2 x 7 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el sólido se secó con succión para dar 18 mg del compuesto del título (rendimiento del 12%) como un polvo beige.

## Ejemplo 1, Método 6: 4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-2-carbonitrilo

[0176]  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,39 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 268.

[0177] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 6 descrito anteriormente:

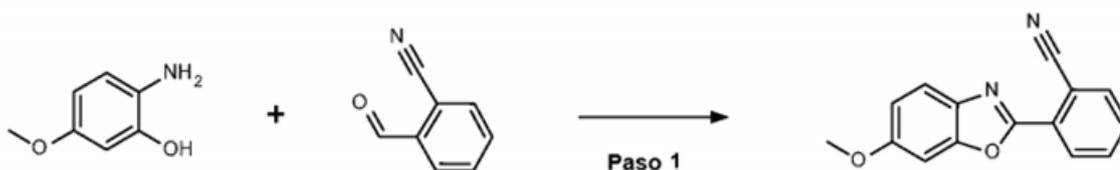
Tabla 7

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		267,31	4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-2-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,39 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 268

## Método 7

[0178]

## Esquema para Método 7



## Paso 1. Método 7: 2-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)benzonitrilo

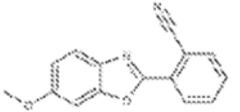
[0179] Clorhidrato de 2-amino-5-metoxifenol (100 mg, 1,14 mmol) se disolvió en agua (10 ml), el pH se ajustó a 8 con carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica se evaporó y se disolvió en acetato de etilo (5 ml). Se añadieron tamices moleculares (150 mg) y 2-formilbenzonitrilo (78 mg, 0,6 mmol). La mezcla se calentó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno gaseoso durante 1,25 horas. La temperatura de la reacción se redujo a 45°C y la reacción se agitó durante 21 horas. Se añadió 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona 1-óxido (319 mg, 1,14 mmol) seguido de tamices moleculares (150 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de "Kieselghur" y se lavó con acetato de etilo (4 x 5 ml) y acetoniilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano), la recristalización en metanol (5 ml) y el secado en un horno de vacío a 40°C dieron 37 mg del compuesto del título (rendimiento del 16%) en forma de cristales rojos.

## Ejemplo 1, Método 7: 2-(6-Metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)benzonitrilo

[0180]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,31 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,93 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1 H), 7,80 - 7,75 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,32 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 251.

[0181] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 7 descrito anteriormente:

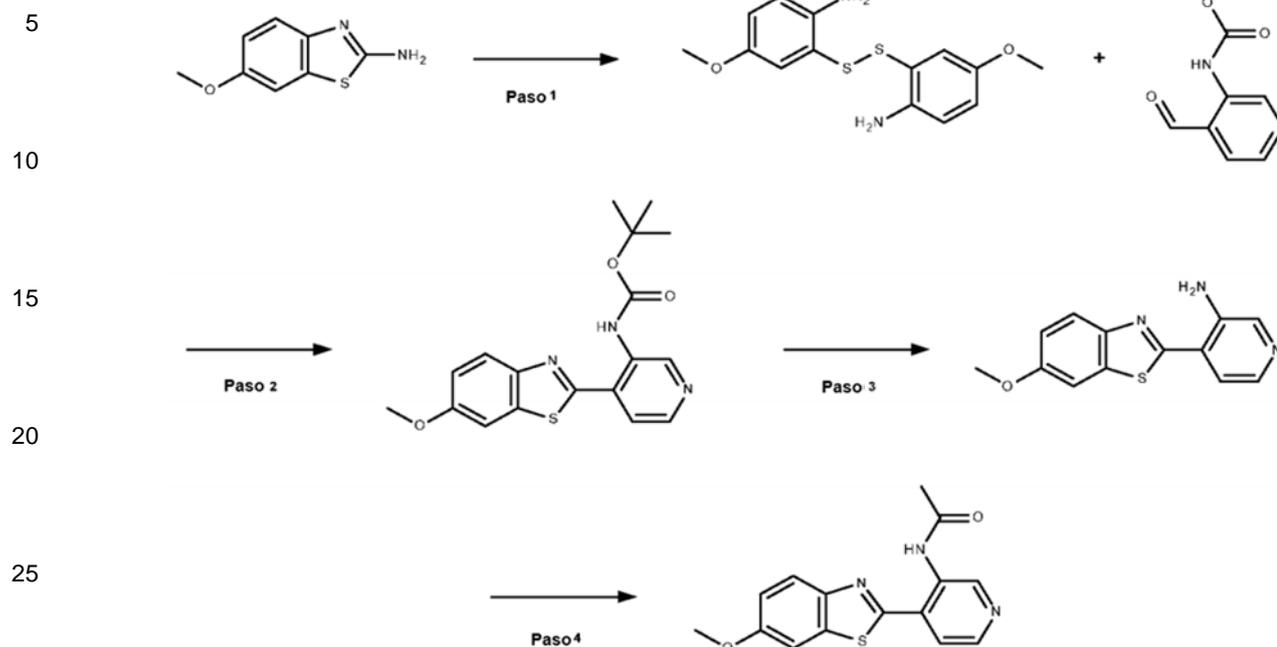
Tabla 8

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		250,25	2-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,32 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 251

## Método 8

## Esquema para Método 8

[0182]



## 30 Paso 1. Método 8: 2-[(2-amino-5-metoxifenilo)disulfonilo]-4-metoxianilina

[0183] 2-Amino-6-metoxibenzotiazol (15 g, 0,083 mol) se suspendió en 9,24 M acuosa de hidróxido de potasio (90 ml) con agitación y se añadió etilenglicol (90 ml). La suspensión agitada se calentó a 100°C y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió tolueno (90 ml). La mezcla se enfrió usando un baño de agua helada y, con agitación, la mezcla se acidificó a pH 5 usando ácido acético y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 90 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (120 ml) y salmuera (120 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título, 7,70 g (rendimiento del 28%) como un polvo amarillo. Tr(METCR1278) = 1,80 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 309.

## 40 Paso 2. Método 8: N-[4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]carbamato de terc-butilo

[0184] a una solución agitada de 2-[(2-amino-5-metoxifenilo)disulfonilo]-4-metoxianilina (100 mg, 0,324 mmol) y (4-formilpiridina-3-ilo)carbamato de *terc*-butilo (144 mg, 0,648 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) bajo nitrógeno se añadió metabisulfito de sodio (123 mg, 0,648 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron, se recrystalizaron dos veces en metanol (8 ml) y el sólido resultante se secó con succión para dar 50 mg del compuesto del título (rendimiento del 21%) como un polvo blanquecino.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 10,76 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3H), 1,49 (s, 9 H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 4,1 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 358.

## 50 Paso 3. Método 8: Dihidrocloruro de 4-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-amina

[0185] N-[4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]carbamato de *terc*-butilo (25 ml) se añadió a una solución agitada de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (4 ml). Se añadió metanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se concentró para dar 21 mg del compuesto del título (rendimiento del 100%) en forma de un polvo naranja.  $\delta_H$  RMN (250 MHz, óxido de deuterio) 7,47 (s, 1 H), 7,34 - 7,13 (m, 3H), 6,83 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,84 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 258.

## 60 Paso 4. Método 8: N-[4-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]acetamida

[0186] A una solución agitada de diclorhidrato de 4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-amina (50 mg, 0,151 mmol) en diclorometano (3 ml) bajo nitrógeno se añadió anhídrido acético (16  $\mu$ l, 0,167 mmol) y piridina (38  $\mu$ l, 0,469 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadieron diclorometano (5 ml) y agua (5 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml), salmuera (2 x 5 ml), se secó

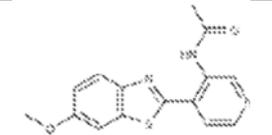
sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice 0-50% de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título 12 mg (26% de rendimiento) como un polvo amarillo.

**Ejemplo 1 Método 8: N-[4-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]acetamida**

**[0187]**  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 11,45 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 2,67 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 300.

**[0188]** El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 8 descrito anteriormente:

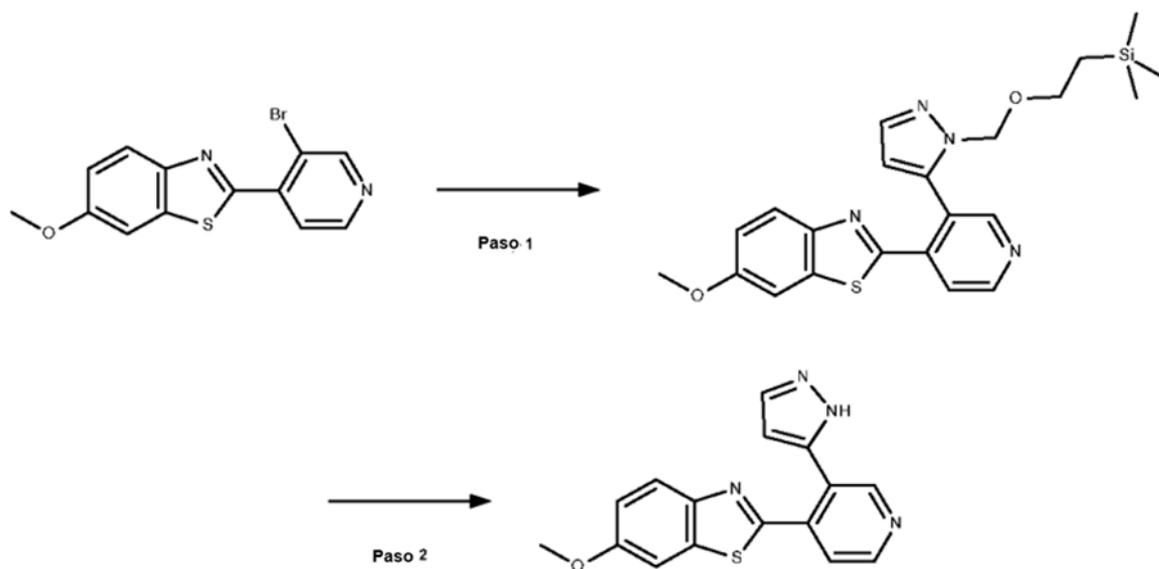
Tabla 9

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		299,35	N-[4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]acetamida	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,67 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 300

**Método 9**

**[0189]**

**Esquema para Método 9**



**Paso 1. Método 9: 6-Metoxi-2-[3-(1-([2-(trimetilsililo)etoxi]metilo)-1H-pirazol-5-ilo)piridina-4-ilo]-1,3-benzotiazol**

**[0190]** 2-(3-bromopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (100 mg, 0,31 mmol, preparado por el Método 5), 5-(tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-pirazol (111 mg, 0,34 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,02 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y agua (2 ml) se agitaron a 105°C durante 18 horas. 5-(tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-pirazol (101 mg, 0,31 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo del 0% al 50% en heptano) dio 70 mg del compuesto del título (rendimiento del 51%) como un aceite amarillo.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 0,37 - 0,22 (m, 2H), -0,21 (s, 9H). Tr(METCR1278) = 2,45 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 439.

**Paso 2. Método 9: 6-Metoxi-2-[3-(1H-pirazol-5-ilo)piridina-4-ilo]-1,3-benzotiazol**

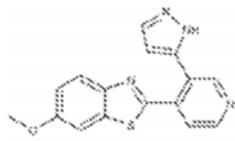
[0191] 6-metoxi-2-[3-(1-([2-(trimetilsililo)etoxi]metilo)-1*H*-pirazol-5-ilo)piridina-4-ilo]-1,3-benzotiazol (50 mg, 0,11 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico (1,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se purificó mediante SCX. La purificación mediante FCC (sílice, metanol del 0 al 10% en diclorometano) y la trituración con éter dietílico dieron 32 mg del compuesto del título (rendimiento del 91%) como un sólido blanco.

#### Ejemplo 1, Método 9: 6-Metoxi-2-[3-(1*H* pirazol-5-ilo)piridina-4-ilo]-1,3-benzotiazol

[0192]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 13,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,15 - 7,74 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 3,82 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 2,32 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 309.

[0193] El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 9 descrito anteriormente:

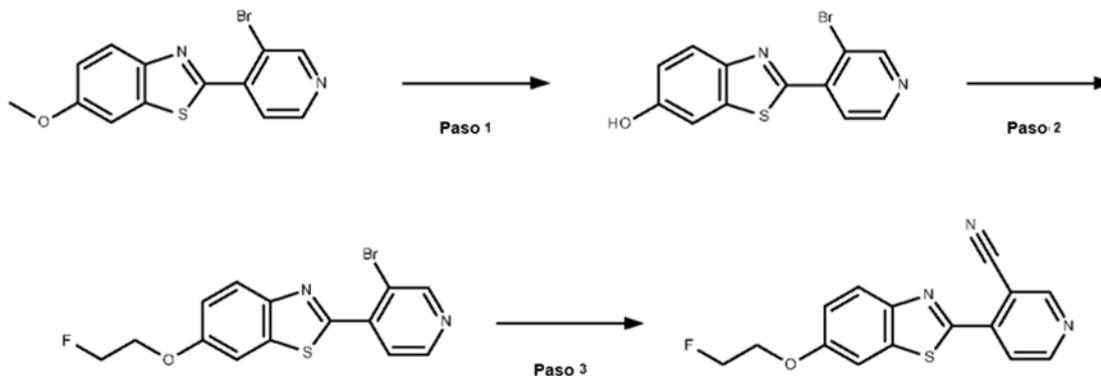
Tabla 10

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		308,36	6-metoxi-2-[3-(1 <i>H</i> -pirazol -5-ilo)piridina-4-ilo]-1,3-benzotiazol	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,32 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 309

#### Método 10

[0194]

#### Esquema para Método 10



#### Paso 1. Método 10: 2-(3-bromopiridina-4-ilo)-1,3-benzotiazol-6-ol

[0195] A una suspensión de 2-(3-bromopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (200 mg, 0,62 mmol, preparado por el Método 5) en diclorometano (6 ml) se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 2,80 ml, 2,80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se interrumpió con agua (10 ml), se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio sólido (6 mmol) y se extrajo con una solución de diclorometano: etanol (4:1) (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-100% en tolueno, luego acetato de etilo al 5-20% en metanol, luego diclorometano al 0-30% en metanol, luego acetonitrilo). La sílice de la columna se lavó con una solución de diclorometano: isopropanol (4:1) (3 x 100 ml). Se filtró la suspensión. El filtrado se combinó con las fracciones que contenían el compuesto del título y se concentró. El residuo se disolvió en metanol caliente y se filtró. El filtrado se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se filtró. Se sonicaron 50 mg en hidróxido de sodio acuoso 2 M (5 ml). La mezcla se lavó con acetato de etilo (5 mL). La fase acuosa se trató con una solución clorhídrica 2 M hasta pH 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en acetato de etilo caliente y se filtró para dar 5,4 mg del compuesto del título (rendimiento del 3%) en forma de un sólido blanquecino.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,97 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,67 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 307/309.

#### Paso 2. Método 10: 2-(3-Bromopiridina-4-ilo)-6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol

[0196] 2-(3-bromopiridina-4-ilo)-1,3-benzotiazol-6-ol (150 mg, 0,49 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (40  $\mu$ l, 0,54 mmol) y

carbonato de potasio (236 mg, 1,71 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se agitaron a 60°C durante 19 horas. Se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (40 µl, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, luego se trató con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) dio 73 mg del compuesto del título (rendimiento del 42%) como un sólido blanco.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,99 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,92 - 4,66 (m, 2 H), 4,47 - 4,25 (m, 2 H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,48 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 353/355.

### 10 Paso 3. Método 10: 4-[6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo

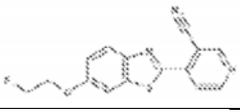
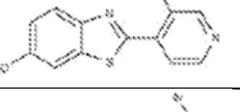
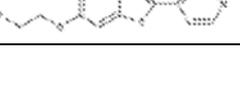
[0197] A 2-(3-bromopiridina-4-ilo)-6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol (50 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), se añadió cianuro de cobre (I) (15 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a 130°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de amoníaco diluida (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano) para dar 37 mg del compuesto del título (rendimiento del 87%) como un sólido blanco.

### 20 Ejemplo 1, Método 10: 4-[6-(2-Fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo

[0198]  $\delta_H$  RMN (250 MHz, DMSO) 9,27 (s, 1H), 9,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,29 - 8,10 (m, 2H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 5,03 - 4,73 (m, 2 H), 4,55 - 4,32 (m, 2 H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,02 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 300.

25 [0199] Los siguientes ejemplos se prepararon usando el método 10 descrito anteriormente:

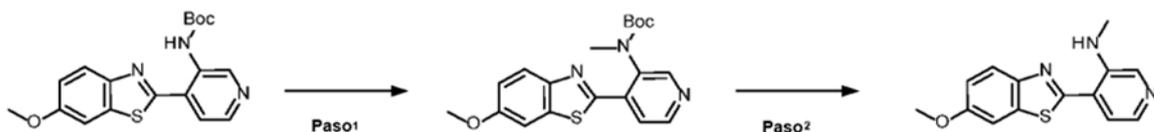
Tabla 11

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		299,32	4-[6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,02 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 300
2		307,17	2-(3-bromopiridina-4-ilo)-1,3-benzotiazol-6-ol	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,67 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 307/309
3		353,21	2-(3-Bromopiridina-4-ilo)-6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,48 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 353/355

### Método 11

45 [0200]

### Esquema para Método 11



### Paso 1. Método 11: *N*-[4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo

[0201] *N*-[4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]carbamato de *terc*-butilo (25 mg, 0,07 mmol, preparado por el Método 5) se disolvió con agitación en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 3 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 15 minutos. Se añadió yodometano (5 µl, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0-20°C durante 4 horas. Se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 12-100% en heptano) dio 13 mg del compuesto del título (rendimiento del 49%) como un aceite incoloro. Tr(METCR1278) = 2,09 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 372.

**Paso 2. Método 11: 4-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)-N-metilpiridina-3-amina**

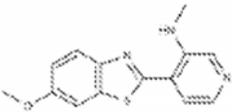
[0202] El ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución de N-[4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (13 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, se añadió agua (4 ml) y carbonato de sodio acuoso saturado (2 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 6 mg del compuesto del título (rendimiento del 63%) como un polvo amarillo.

**Ejemplo 2, Método 11: 4-(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)-N-metilpiridina-3-amina**

[0203]  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,44 (br. s, 1H), 8,30 (br. s, 1H), 8,00 (br. s, 1H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (br. s, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (d, J = 5,2 Hz, 3H). Tr(MET-uHPLC AB-101) = 1,96 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 272.

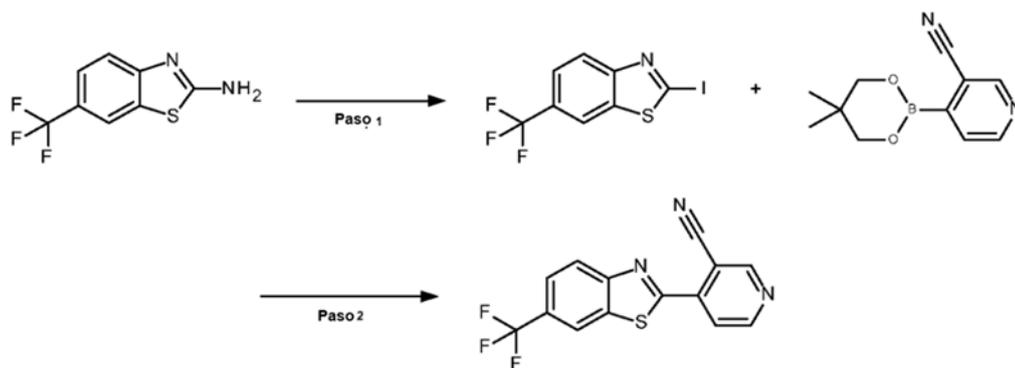
[0204] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 11 descrito anteriormente:

Tabla 12

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		271,34	4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)-N-metilpiridina-3-amina	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,96 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 272

**Método 12**

[0205]

**Esquema para Método 12****Paso 1. Método 12: 2-yodo-6-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol**

[0206] A una solución de 6-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol-2-amina (200 mg, 0,92 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (7 ml), se añadieron diyodometano (3,69 ml, 45,83 mmol) y nitrito de 3-metilbutilo (3,69 ml, 27,5 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se evaporaron los disolventes volátiles, se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por FCC (sílice, diclorometano al 0-100% en heptano) dio 224 mg del compuesto del título (rendimiento del 74%) como un polvo blanco. Tr(METCR1278) = 2,24 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 330.

**Paso 2. Método 12: 4-[6-(Trifluorometilo)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo**

[0207] Un tubo herméticamente cerrado se cargó con 4-(5,5-dimetilo-1,3,2-dioxaborinan-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo (54 mg, 0,25 mmol, preparado en Tetrahedron 61, (2005), 9955-9960), 2-yodo-6-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol (100 mg, 0,3 mmol), fluoruro de cesio (77 mg, 0,51 mmol), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,03 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a 60°C durante la noche. La reacción se interrumpió con agua (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 4-40% en heptano) dio el compuesto del

título 43 mg (rendimiento del 56%) como un polvo blanco.

**Ejemplo 1, Método 12: 4-[6-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo**

5 **[0208]**  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,28 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,52 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 306.

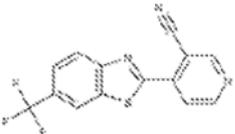
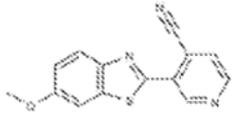
**[0209]** Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 12 descritos anteriormente:

10

Tabla 13

15

20

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		305,28	4-[6-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC AB-101) = 3,52 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 306
2		267,31	3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-4-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC AB-101) = 3,02 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 268

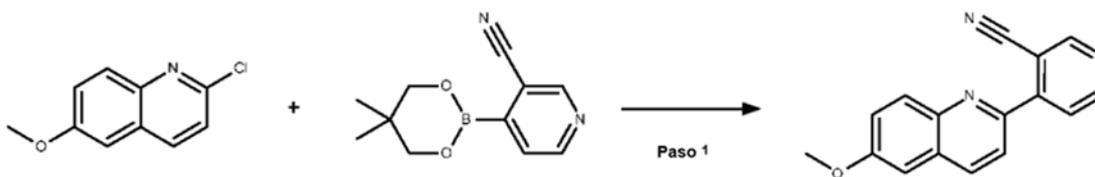
25 **Método 13**

**[0210]**

**Esquema para Método 13**

30

35



**Paso 1. Método 13: 4-(6-metoxiquinolin-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

40 **[0211]** Un tubo herméticamente cerrado se cargó con 4-(5,5-dimetilo-1,3,2-dioxaborinan-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,46 mmol, descrito en Tetrahedron 61, (2005), 9955-9960), 2-cloro-6-metoxiquinolona (108 mg, 0,56 mmol), cobre (I) yoduro (9 mg, 0,05 mmol), fluoruro de cesio (141 mg, 0,93 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (27 mg, 0,02 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a 60°C durante la noche. La reacción se inactivó con agua (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por FCC (sílice, acetato de etilo al 10-100% en heptano), la recristalización en acetato de etilo (15 ml), el lavado con éter dietílico (2 x 3 ml) y el secado en un horno de vacío (40°C) dieron el compuesto del título. 51 mg (42% de rendimiento) como un polvo blanco.

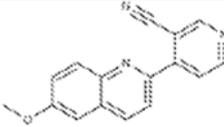
50 **Ejemplo 1, Método 13: 4-(6-Metoxiquinolin-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

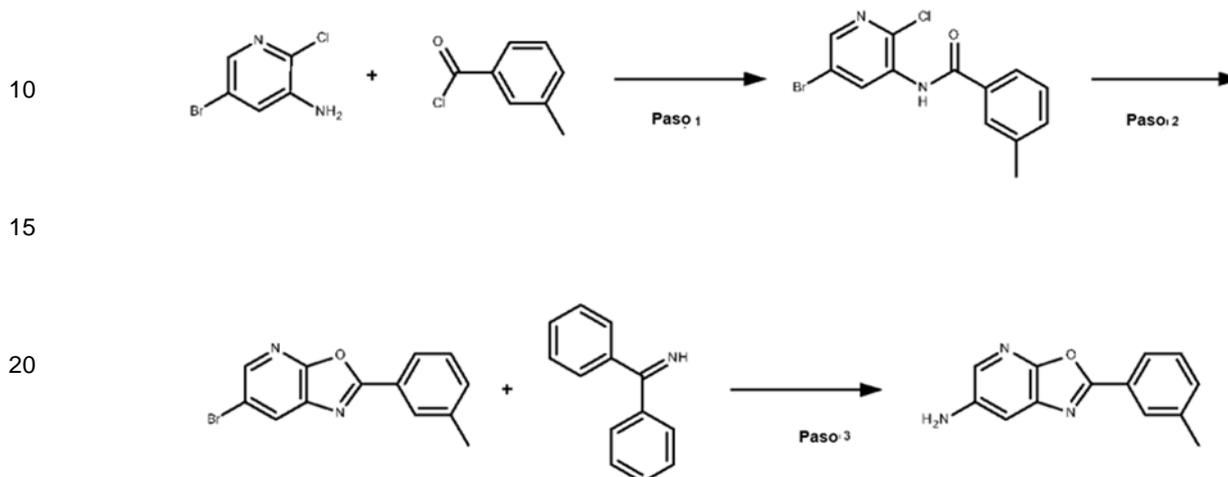
**[0212]**  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,16 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2 H), 3,95 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 2,79 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 262.

55

**[0213]** El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 13 descrito anteriormente:

Tabla 14

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		261,28	4-(6-metoxiquinolin-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,79 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 262

**Método 14****[0214]**5 **Esquema para Método 14****Paso 1. Método 14: N-(5-Bromo-2-cloropiridina-3-ilo)-3-metilbenzamida**

30 **[0215]** A una solución agitada de 5-bromo-2-cloropiridina-3-amina (500 mg, 2,41 mmol) en piridina (5 ml) a 0°C se añadió cloruro de 3-metilbenzoilo (410 mg, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla. El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título 653 mg (rendimiento del 83%) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  RMN (250 MHz, DMSO) 10,28 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,70 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 2,25 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 325/327.

**Paso 2. Método 14: 6-Bromo-2-(3-metilfenilo)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina**

40 **[0216]** A una mezcla de N-(5-bromo-2-cloropiridina-3-ilo)-3-metilbenzamida (200 mg, 0,61 mmol), yoduro de cobre (I) (6 mg, 0,03 mmol), N,N-dimetiletano-1,2-diamina (7  $\mu$ l, 0,06 mmol) y carbonato de potasio (170 mg, 1,23 mmol) se añadió 1,4-dioxano (1 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se añadió a amoníaco acuoso diluido (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título 120 mg (rendimiento del 67%) como un sólido beige.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2 H), 7,53 (q, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 2,58 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 289/291.

**Paso 3. Método 14: 2-(3-Metilfenilo)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina-6-amina**

50 **[0217]** 6-Bromo-2-(3-metilfenilo)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina (230 mg, 0,8 mmol), difenilmetanimina (217 mg, 1,19 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (44 mg, 0,05 mmol), xantfos (9,9-dimetilo-9H-xanteno-4,5-diilobis(difenilfosfano) (41 mg, 0,07 mmol) y carbonato de cesio (415 mg, 1,27 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se agitó bajo nitrógeno a 120°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se trató con ácido clorhídrico 2 N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material bruto se purificó mediante SCX y se trituró con éter dietílico. Se purificaron 20 mg de 123 mg mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-5% en diclorometano) para dar 14 mg del compuesto del título (rendimiento del 8%) como un sólido amarillo.

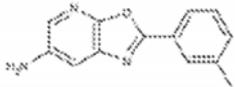
**Ejemplo 1, Método 14: 2-(3-Metilfenilo)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina-6-amina**

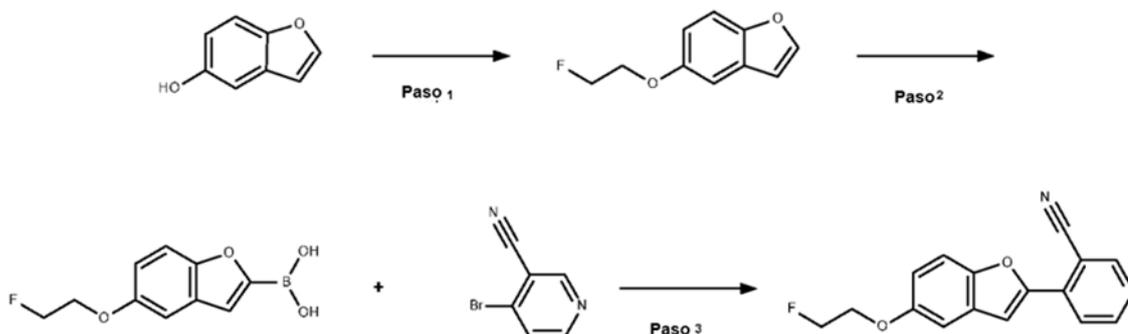
60 **[0218]**  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,04 - 7,89 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 2,54 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 226.

**[0219]** El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 14 descrito anteriormente:

65

Tabla 15

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		225,25	2-(3-Metilfenilo)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina-6-amina	Tr(MET-uHPLC-AB- 101) = 2,54 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 226

**Método 15****[0220]****Esquema para Método 15****Paso 1. Método 15: 5-(2-Fluoroetoxi)-1-benzofurano**

**[0221]** A una solución agitada de 1-benzofurano-5-ol (275 mg, 2,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (306  $\mu$ l, 4,10 mmol) y carbonato de potasio (567 mg, 4,10 mmol), luego se calienta a 60°C durante 18 horas. Se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (150  $\mu$ l, 2,00 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. Se añadió carbonato de potasio (273 mg, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió carbonato de potasio (273 mg, 2,00 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron mediante FCC (sílice, diclorometano al 10-90% en heptano) para dar el compuesto del título 343 mg (93% rendimiento) como un aceite incoloro.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 7,94 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,93 (dd,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,86 - 4,67 (m, 2 H), 4,34 - 4,15 (m, 2 H). Tr(METCR1278) = 1,87 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 181.

**Paso 2. Método 15: [5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]ácido borónico**

**[0222]** Una solución gota a gota de *N*-butilitio 1,6 M en hexanos (1,78 ml, 2,85 mmol) a una solución de 5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano (0,34 g, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 60 minutos y se trató con borato de triisopropilo (0,66 ml, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con ácido clorhídrico 6 N (10 ml) y se extrajo con metilo *tert*-butilo éter (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 0,36 g del compuesto del título (rendimiento del 67% que contenía 5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano al 20%) como un color blanquecino. polvo que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

**Paso 3. Método 15: 4-[5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo**

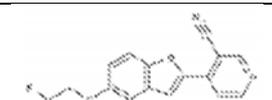
**[0223]** A una solución agitada de [5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]ácido borónico (120 mg, 0,54 mmol) y 4-bromo-3-cianopiridina (98 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) bajo nitrógeno se añadieron yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,054 mmol), fluoruro de cesio (163 mg, 1,07 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó usando una corriente de nitrógeno durante 10 minutos, luego se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró, se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Purificación por FCC (sílice, acetato de etilo al 0-30% en heptano) y recristalización de heptano-diclorometano (5: 2) dio el compuesto del título 46 mg (rendimiento del 30%) como un sólido amarillo.

**Ejemplo 1, Método 15: 4-[5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo**

[0224]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,11 (s, 1H), 8,92 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 9,0, 2,5$  Hz, 1H), 4,78 (dt,  $J = 47,9, 3,8$  Hz, 2 H), 4,30 (dt,  $J = 30,1, 3,7$  Hz, 2 H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,21 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 283.

5 [0225] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 15 descrito anteriormente:

Tabla 16

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		282,27	4-[5-(2-fluoroetoxy)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET -uHPLC-AB-101) = 3,21 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 283

15 **Método 16**

[0226]

**Esquema para Método 16**



30 **Paso 1. Método 16: 5-Bromo-3-{5-bromofuro[2,3-b]piridina-2-ilo}-1,2-dihidropiridina-2-ona**

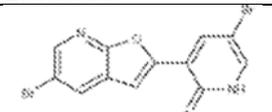
[0227] Una mezcla de 5-bromo-3-yodo-1, 2-dihidropiridina-2-ona (6,5 g, 21,7 mmol, descrito en el documento WO 2007/071434), etinil (trimetilo)silano (3,1 ml, 21,8 mol), yoduro de cobre (I) (300 mg, 1,57 mmol) y trietilamina (15 mL, 108 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 mL) se sonicó bajo una corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,1 g, 1,57 mmol) y la mezcla se calentó durante 3 horas a 60°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano (300 ml) y se filtró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) y la recristalización en heptano/tetrahidrofurano (10 ml, 1:1) dio el compuesto del título 120 mg (rendimiento del 2%) como agujas amarillas.

40 **Ejemplo 1, Método 16: 5-bromo-3-{5-bromofuro[2,3-b]piridina-2-ilo}-1,2-dihidropiridina-2-ona**

[0228]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 12,59 (s, 1H), 8,41 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,75 (s, 1 H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,15 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 371.

45 [0229] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 16 descrito anteriormente:

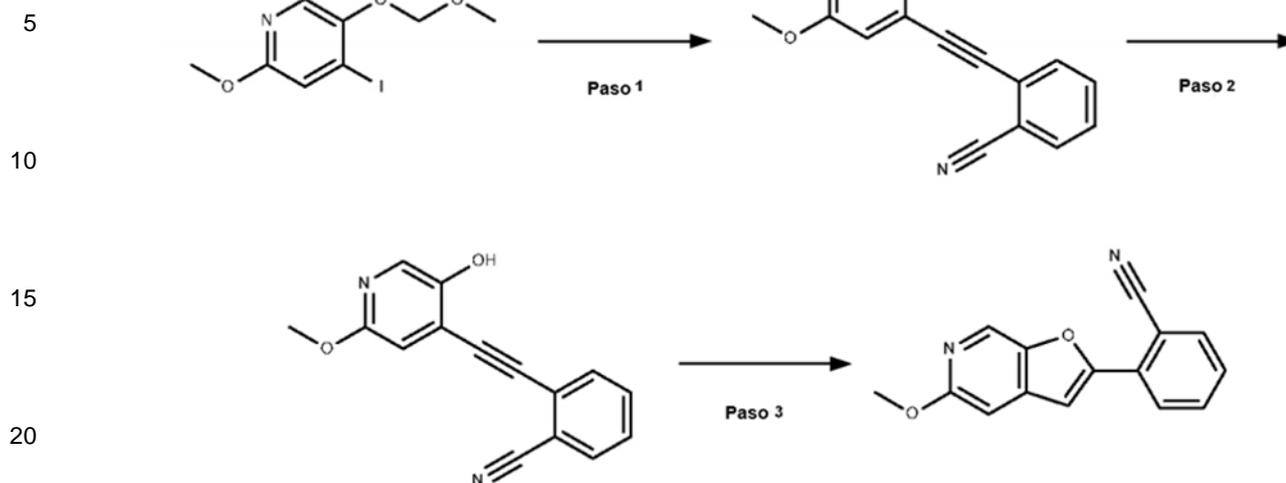
Tabla 17

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		370,00	5-Bromo-3-(5-bromofuro[2,3-b]piridina-2-ilo)-1,2-dihidropiridina-2-ona	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,15 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 371

## Método 17

[0230]

## Esquema para Método 17



## Paso 1. Método 17: 2-[2-[2-Metoxi-5-(metoximetoxi)piridina-4-ilo]etinilo]benzonitrilo

[0231] Una mezcla de 4-yodo-2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (100 mg, 0,34 mmol, descrita en heterociclos, 2002, 57, 55), 2-etinilbenzonitrilo (65 mg, 0,51 mmol) y yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,11 mmol) en piperidina (1,5 ml) se sonicó bajo una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se absorbió en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-30% en heptano) dio 84 mg del compuesto del título (rendimiento del 84%) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,07 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 2,12 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 295.

## Paso 2. Método 17: 2-[2-(5-Hidroxi-2-metoxipiridina-4-ilo)etinilo]benzonitrilo

[0232] A una solución de 2-[2-[2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina-4-ilo]etinilo]benzonitrilo (83 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (1 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se absorbieron en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano) dio 70 mg del compuesto del título (rendimiento del 99%) como un sólido cristalino incoloro.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,00 (s, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,65 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,91 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,82 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 251.

## Paso 3. Método 17: 2-[5-Metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo]benzonitrilo

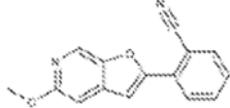
[0233] A una solución de 2-[2-(5-hidroxi-2-metoxipiridina-4-ilo)etinilo]benzonitrilo (70 mg, 0,28 mmol) en tolueno caliente (5 ml) se añadió fluoruro de tetra-N-butilamonio 1 M en tetrahidrofurano (0,31 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano) dio el compuesto del título 45 mg (rendimiento del 64%) como un sólido cristalino incoloro.

## Ejemplo 1, Método 17: 2-[5-metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo]benzonitrilo

[0234]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,63 (s, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,91 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). Tr(MET-uHPLCAB-101) = 3,3 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 251.

[0235] El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 17 descrito anteriormente:

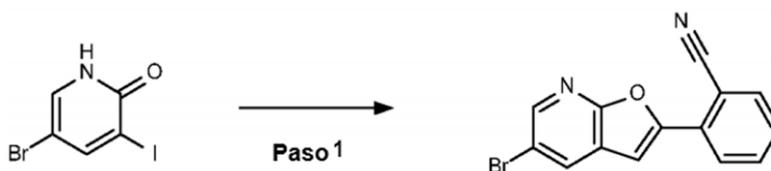
Tabla 18

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		250,25	2-(5-metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,3 minutos, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 251

## Método 18

[0236]

## Esquema para Método 18

Paso 1. Método 18: 2-(5-Bromofuro[2,3-*b*]piridina-2-ilo)benzonitrilo

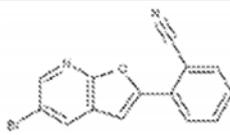
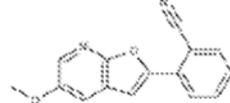
[0237] Una mezcla de 5-bromo-3-iodopiridina-2-ol (0,16 g, 0,53 mmol), 2-etinilbenzonitrilo (0,1 g, 0,8 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,03 g, 0,16 mmol) en piperidina (1,5 ml) se sonicó bajo una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (62 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se absorbió en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-30% en heptano) y la recristalización en heptano/acetato de etilo (10 ml, 1:1) dio el compuesto del título 25 mg (rendimiento del 16%) como un sólido cristalino blanquecino.

Ejemplo 1, Método 18: 2-(5-Bromofuro[2,3-*b*]piridina-2-ilo)benzonitrilo

[0238]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,91 (td, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1 H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,77 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 299/301.

[0239] Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 18 descritos anteriormente:

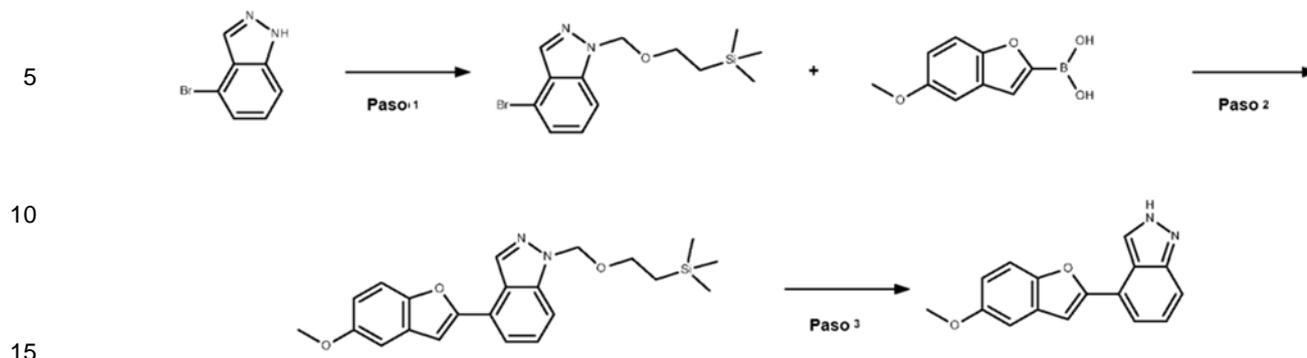
Tabla 19

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		299,12	2-(5-Bromofuro[2,3-b]piridina-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,77 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 299/301
2		250,25	2-(5-metoxifuro[2,3-b]piridina-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,26 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 251

## Método 19

[0240]

## Esquema para Método 19



## Paso 1. Método 19: 4-Bromo-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-indazol

20 [0241] 4-Bromo-1H-indazol (250 mg, 1,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 61 mg, 1,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsililo)etoximetilo (0,22 ml, 1,27 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se extrajo agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-15% en heptano) dio el compuesto del título 400 mg (rendimiento del 95%) como un aceite naranja como una mezcla de dos *N*-regioisómeros. Tr(METCR1278) = 2,45/2,56 min, (EN +) (M+H)<sup>+</sup> 327/329, 30%/70%.

25

## Paso 2. Método 19: 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-indazol

30 [0242] 2 M tripotásico fosfato (1,1 ml) a una suspensión agitada de (5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)ácido borónico (190 mg, 0,99 mmol, preparado por el Método 3) y 4-bromo-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-indazol (95%, 409 mg, 1,19 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se sonicó bajo un flujo de nitrógeno durante 10 minutos y luego (1*R*,4*S*)-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo[(1*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo]fosfano-cloro[2'-(dimetilamino)bifenilo-2-ilo]paladio (1:1) (27,73 mg, 0,05 mmol) se añadió y se calentó a 90°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml), las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) dio el compuesto del título 279 mg (rendimiento del 71%) como un aceite amarillo que solidificó al reposar y como una mezcla de regioisómeros. Tr(METCR1278) = 2,70/2,81 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 395.

35

40

## Paso 3, Método 19: 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1H-indazol

45 [0243] 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-indazol (150 mg, 0,38 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y la reacción se calentó a 40°C durante 2 horas, luego a 50°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el metanol se eliminó *al vacío*. La mezcla de reacción se basificó mediante la adición en porciones de bicarbonato de sodio hasta pH 10. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo-agua-hidróxido de amonio al 0,2%) dio 30 mg del compuesto del título (rendimiento del 29%) como un polvo blanquecino.

50

## Ejemplo 1, Método 19: 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1H-indazol

55 [0244]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 13,35 (br s, 1H.), 8,63 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,32 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 265.

60 [0245] Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 19 descritos anteriormente:

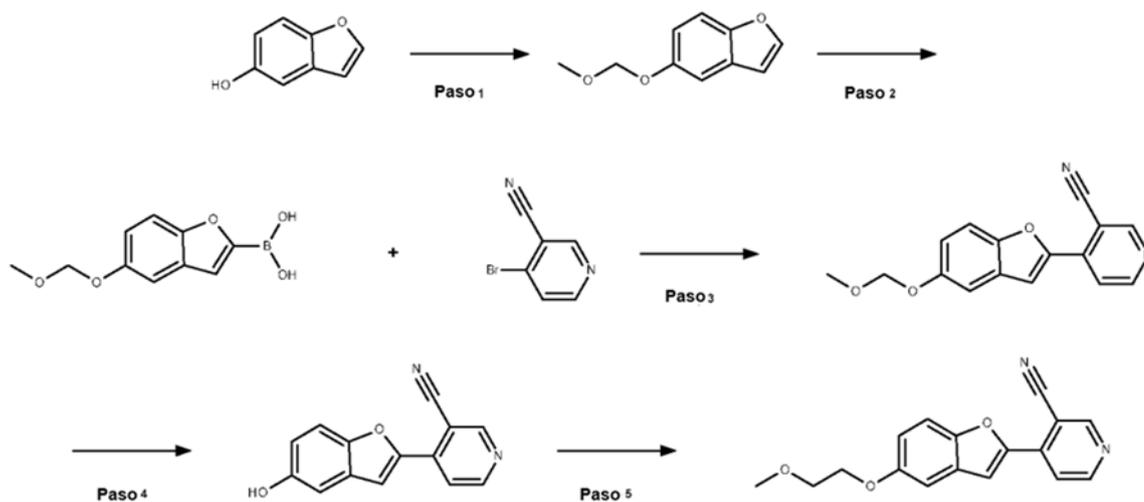
65

Tabla 20

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		264,28	4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1H-indazol	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,32 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 265
2		264,28	7-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1H-indazol	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,44 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 265

**Método 20**

[0246]

**Esquema para Método 20****Paso 1. Método 20: 5-(metoximetoxi)-1-benzofurano**

Se suspendió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 579 mg, 14,48 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (25 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente 5-hidroxibenzofurano (1,85 g, 13,79 mmol) disuelto en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloro(metoxi)metano (1,1 ml, 14,48 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 x 50 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 2,3 g del compuesto del título (rendimiento del 89%) como un aceite amarillo pálido. Tr(METCR1278) = 1,95 min, sin ionización.

**Paso 2. Método 20: [5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]ácido borónico**

[0248] 5-(metoximetoxi)-1-benzofurano (1,00 g, 5,35 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota *N*-butillitio 1,6 M en hexanos (3,51 ml, 5,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (2,47 ml, 10,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió lentamente ácido clorhídrico 2 M (16 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con metilo *terc*-butilo éter (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 20-80% en heptano) dio el compuesto del título en bruto 374 mg (rendimiento del 31%) como un sólido beige que se usó en los siguientes pasos sin más purificación.

**Paso 3. Método 20: 4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo**

[0249] [5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]ácido borónico (374 mg, 1,68 mmol), 4-bromopiridina-3-carbonitrilo (339

mg, 1,85 mmol) y fosfato tripotásico 2 M (1,7 ml) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y se sometieron a ultrasonidos bajo un flujo de nitrógeno durante 5 minutos. (1*R*,4*S*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-ilo [(1*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo]fosfano - cloro[2'-(dimetilamino)bifenilo-2-ilo]paladio (1:1) (47 mg, 0,08 mmol) se añadió y la reacción se calentó a 75°C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano) dio el compuesto del título 254 mg (rendimiento del 52%) como un sólido amarillo pálido. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,20 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 281.

#### Paso 4. Método 20: 4-(5-Hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo

[0250] A una solución de 4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo (240 mg, 0,86 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 3 M (2,8 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La mezcla se filtró (papel GF/F) y se secó al vacío durante 2 horas para dar 207 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,41 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 237.

#### Paso 5. Método 20: 4-[5-(2-Metoxietoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo

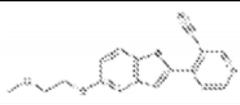
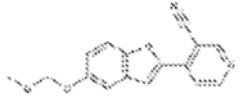
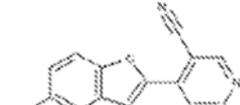
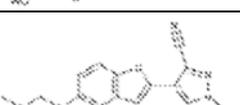
[0251] 4-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo (98%, 50 mg, 0,21 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (58 µL, 0,62 mmol) y carbonato de potasio (57 mg, 0,41 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) y se agitaron bajo nitrógeno a 60°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml); las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-60% en heptano) dio el compuesto del título 23,9 mg (rendimiento del 38%) como un sólido amarillo pálido.

#### Ejemplo 1, Método 20: 4-[5-(2-metoxietoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo

[0252] δ<sub>H</sub> RMN (500 MHz, DMSO) 9,12 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 5,4, 3,8 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 5,3, 3,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,1 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 295.

[0253] Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 20 descritos anteriormente:

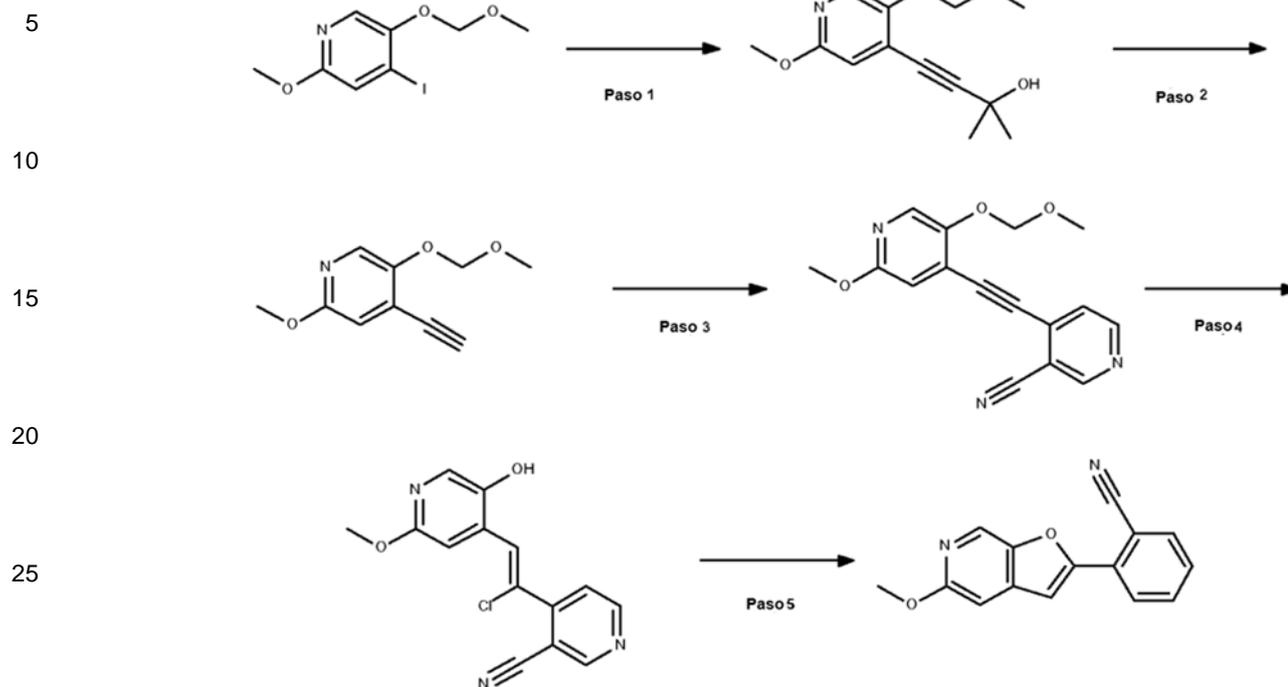
Tabla 21

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		294,30	4-[5-(2-metoxietoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,1 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 295
2		280,28	4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,2 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 281
3		236,23	4-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,41 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 237
4		283,28	4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]-1-metilo-1H-pirazol-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,31 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 284

## Método 21

## Esquema para Método 21

[0254]

**Paso 1. Método 21: 4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo)-5-(metoximetoxi)piridina-2-ol**

[0255] Una mezcla de 4-yodo-2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (0,51 g, 1,73 mmol, descrito en Heterocycles, 2002, 57, 55-71), 2-metilbut-3-in-2-ol (1,3 ml, 13,3 mmol) y yoduro de cobre (I) (100 mg, 0,53 mmol) en piperidina (10 ml) se sonicó bajo una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 g, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se absorbió en una pequeña cantidad de sílice. La purificación por FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) dio el compuesto del título 577 mg (rendimiento cuantitativo de pureza de aproximadamente 75%) como un aceite pardusco.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 7,96 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 1,61 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 1,70 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 252.

**Paso 2. Método 21: 4-etinilo-2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina**

[0256] Hidróxido de tetrabutilamonio (5,0 g, 40 % en peso de solución en agua) en metanol (100 ml) se concentró hasta un volumen de aproximadamente 5 ml y se añadió una alícuota (0,25 ml) a una solución de 4-[2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina-4-ilo]-2-metilbut-3-in-2-ol (75%, 577 mg, 1,75 mmol) en tolueno (100 ml) a 70°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) dio el compuesto del título 229 mg (68% de rendimiento) como un sólido cristalino blanquecino.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,03 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,41 (s, 1 H). Tr(METCR1278) = 1,77 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 194.

**Paso 3. Método 21: 4-{2-[2-Metoxi-5-(metoximetoxi)piridina-4-ilo]etinilo}piridina-3-carbonitrilo**

[0257] Una mezcla de 4-etinilo-2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (100 mg, 0,52 mmol), 4-yodopiridina-3-carbonitrilo (119 mg, 0,52 mmol) y yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y trietilamina (360  $\mu$ L, 2,58 mmol) se sonicó en una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (30 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron *a vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano) dio 115 mg del compuesto del título (rendimiento del 75%) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,92 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,55 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,95 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 296.

**Paso 4. Método 21: 4-[(Z)-1-Cloro-2-(5-hidroxi-2-metoxipiridina-4-ilo)etenilo]piridina-3-carbonitrilo**

[0258] A una solución de 4-{2-[2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina-4-ilo]etenilo}piridina-3-carbonitrilo (115 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió ácido clorhídrico 3 M (3 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 90 minutos. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se absorbió en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 10-80% en heptano) dio 95 mg del compuesto del título (rendimiento del 85%) como un sólido cristalino amarillento.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 10,40 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,81 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,74 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 288.

#### 10 Paso 5. Método 21: 4-{5-Metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo

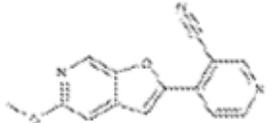
[0259] A una solución de 4-[(Z)-1-cloro-2-(5-hidroxi-2-metoxipiridina-4-ilo)etenilo]piridina-3-carbonitrilo (92 mg, 0,32 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió fluoruro de tetra-N-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,70 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-60% en heptano) y la recristalización en heptano/acetato de etilo (10 ml, 1:1) dio el compuesto del título 19 mg (rendimiento del 24%) como un sólido cristalino incoloro.

#### 20 Ejemplo 1, Método 21: 4-{5-metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo

[0260] <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) 9,19 (s, 1H), 9,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,23 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 2,67 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 252.

[0261] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 21 descrito anteriormente:

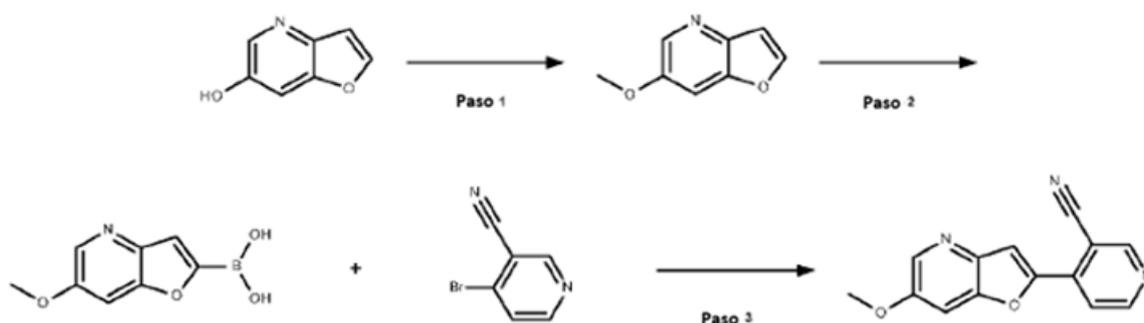
Tabla 22

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		251,24	4-{5-metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,67 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 252

#### 35 Método 22

[0262]

#### 40 Esquema para Método 22



#### 55 Paso 1. Método 22: 6-Metoxifuro[3,2-b]piridina

[0263] Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,02 g, 0,56 mmol) a furo[3,2-b]piridina-6-ol (0,05 g, 0,37 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió yodometano (34  $\mu$ l, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de metanol y la mezcla se concentró, se suspendió en cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 0,21 g del compuesto del título (66% de rendimiento 17% puro) como un aceite marrón que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Tr(METCR1278) = 1,23 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 150.

#### 65 Paso 2. Método 22: Ácido 6-metoxifuro [3,2-b]piridina-2-ilborónico

[0264] 1,6 M *n*-butillitio en hexanos (1,07 ml, 1,71 mmol) gota a gota a una solución de 6-metoxifuro[3,2-b]piridina (170

mg, 1,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y se trató con borato de triisopropilo (0,4 ml, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 6 N (5 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$ . El pH se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con carbonato de sodio 2 M (2 x 3 ml), las capas acuosas se combinaron, se acidificaron a pH 4 (ácido acético) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 ml). El sólido pegado al costado del embudo de separación se disolvió en metanol (10 ml) y se diluyó con diclorometano (10 ml), se combinó con el extracto de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. La trituración con acetato de etilo (5 ml) dio el compuesto del título 244 mg (50% de rendimiento, 45% de pureza) como un polvo de color tostado que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.  $\text{Tr}(\text{METCR1278}) = 1,02 \text{ min}$ ,  $(\text{ES}^+) (\text{M}+\text{H})^+ 194$ , 45%.

### Paso 3 Método 22: 4-{6-Metoxifuro[3,2-b]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo

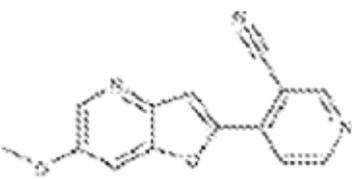
[0265] Un tubo herméticamente cerrado se cargó con {6-metoxifuro [3,2-b]piridina-2-ilo}borónico (45%, 150 mg, 0,35 mmol), 4-bromopiridina-3-carbonitrilo (77 mg, 0,42 mmol), yoduro de cobre (I) (7 mg, 0,03 mmol), fluoruro de cesio (106 mg, 0,7 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a  $60^{\circ}\text{C}$  durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo (10 ml), agua (5 ml), diclorometano (10 ml) y metanol (5 ml). Los lavados se combinaron y extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La recristalización en metanol (5 ml) dio 2,5 mg del compuesto del título (rendimiento del 3%) como un polvo de color tostado.

### Ejemplo 1, Método 22: 4-{6-metoxifuro[3,2-b]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo

[0266]  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,14 (s, 1H), 8,95 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).  $\text{Tr}(\text{MET-uHPLC-AB-101}) = 2,4 \text{ min}$ ,  $(\text{ES}^+) (\text{M}+\text{H})^+ 252$ .

[0267] El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 22 descrito anteriormente:

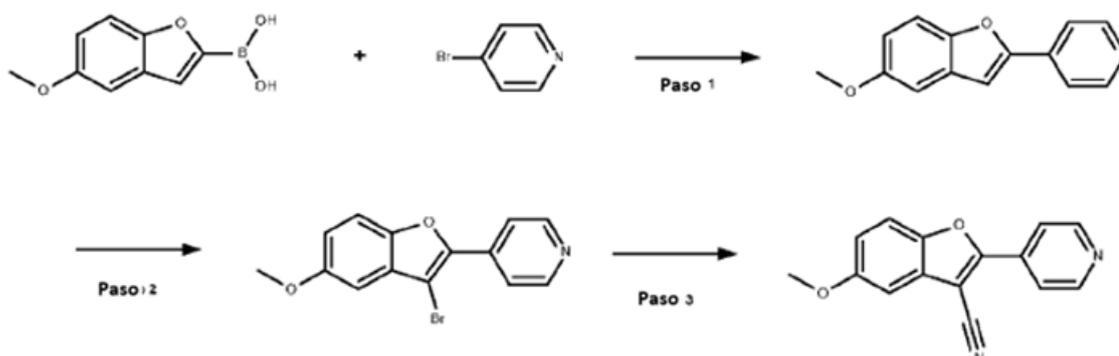
Tabla 23

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		251,24	4-{6-metoxifuro [3,2-b]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo	$\text{Tr}(\text{MET-uHPLC-AB-101}) = 2,4 \text{ min}$ , $(\text{ES}^+) (\text{M}+\text{H})^+ 252$

### Método 23

[0268]

#### Esquema para Método 23



### Paso 1. Método 23: 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina

[0269] (5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)ácido borónico (140 mg, 0,73 mmol, preparado por el método 3), 4-bromopiridina (127 mg, 0,8 mmol) y carbonato de sodio 2 M (0,72 ml) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y se sonicaron bajo un flujo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (42 mg, 0,04 mmol) y la

reacción se calentó a 70°C durante 16 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se eliminaron los disolventes *al vacío*. El residuo se suspendió en acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 20-80% en heptano) dio 70 mg del compuesto del título (rendimiento del 42%) como un polvo de color tostado.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,68 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,92 - 7,75 (m, 2 H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,73 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 226.

#### 10 Paso 2. Método 23: 4-(3-Bromo-5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina

[0270] Se disolvieron 4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina (86%, 303 mg, 1,16 mmol) y N-bromosuccinimida (247 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (247 mg, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 20-60% en heptano) y la recristalización en etanol dieron 43 mg del compuesto del título (rendimiento del 12%) como un sólido amarillo. Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,29 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 304/306.

#### 20 Paso 3. Método 23: 5-Metoxi-2-(piridina-4-ilo)-1-benzofurano-3-carbonitrilo

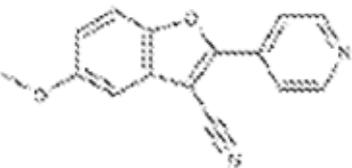
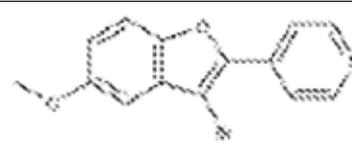
[0271] 4-(3-Bromo-5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina (43 mg, 0,14 mmol), cianuro de zinc (II) (18 mg, 0,16 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0,01 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml) y se calentaron en microondas a 180°C durante 10 minutos. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se repartió con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 x 3 ml), salmuera (3 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 20-80% en heptano) y la recristalización en etanol dieron el compuesto del título, 13 mg (rendimiento del 37%) como un sólido blanco floculante.

#### Ejemplo 1, Método 23: 5-metoxi-2-(piridina-4-ilo)-1-benzofurano-3-carbonitrilo

[0272]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,79 - 8,66 (m, 2H), 8,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,82 (m, 3H), 7,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,96 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 251.

[0273] Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando el Método 23 descrito anteriormente:

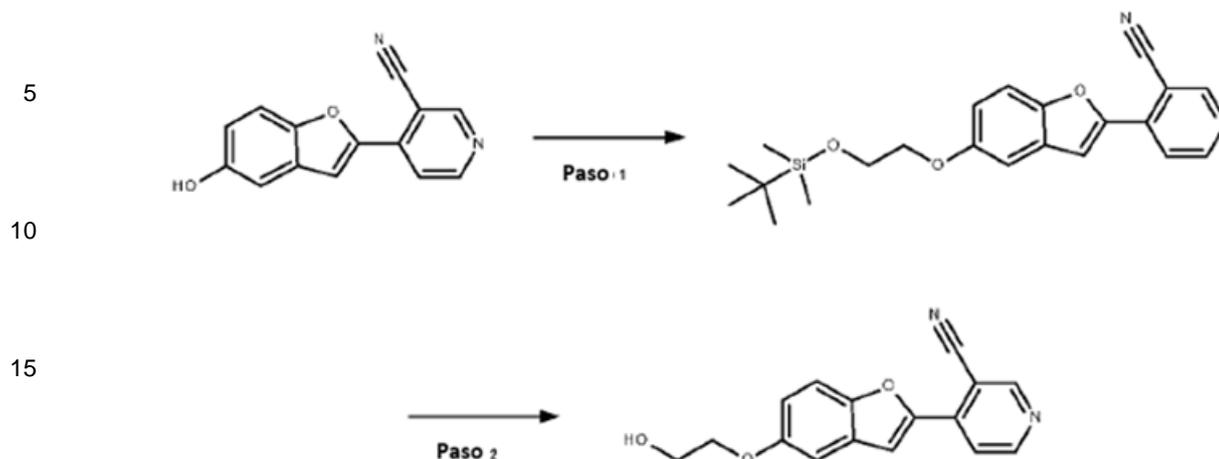
Tabla 24

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		250,25	5-metoxi-2-(piridina-4-ilo)-1-benzofurano-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,96 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 251
2		304,14	4-(3-Bromo-5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,29 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 304/306

#### Método 24

[0274]

#### Esquema para Método 24



**Paso 1. Método 24: 4-(5-{2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi] etoxi}-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo**

[0275] Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 14 mg, 0,36 mmol) se suspendió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0,5 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción 4-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo (80 mg, 0,34 mmol, preparado mediante el Método 20) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3,5 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió (2-bromoetoxi) (terc-butilo) dimetilsilano (0,08 ml, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 32 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 50°C durante 6 horas. Se añadió agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 15 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) dio 67 mg del compuesto del título (rendimiento del 50%) como un sólido blanco. Tr(METCR1278) = 2,87 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 395.

**Paso 2. Método 24: 4-[5-(2-hidroxi etoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo**

[0276] 4-(5-{2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etoxi}-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo (67 mg, 0,17 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió ácido clorhídrico 3 M (0,57 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 20-80% en heptano) dio el compuesto del título 25 mg (rendimiento del 52%) como un sólido blanquecino.

**Ejemplo 1, Método 24: 4-[5-(2-hidroxi etoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo**

[0277]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,12 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,05 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,75 (d, J = 4,3 Hz, 2 H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,42 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 281.

[0278] El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 24 descrito anteriormente:

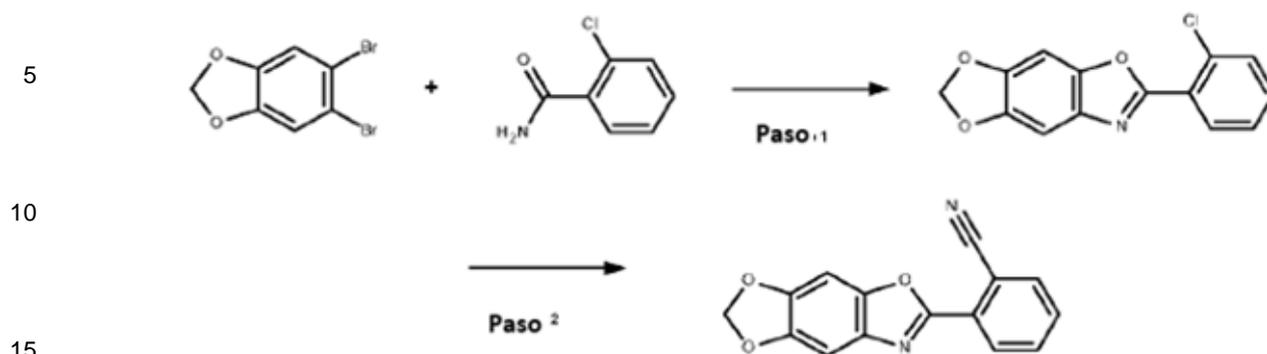
Tabla 25

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		280,28	4-[5-(2-hidroxi etoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,42 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 281

**Método 25**

[0279]

**Esquema para Método 25**



**Paso 1. Método 25: 11-(2-Clorofenilo)-4,6,10-trioxa-12-azatriciclo[7,3.0.0<sup>3,7</sup>]dodeca-1(9),2,7,11-tetraeno**

20 **[0280]** Una mezcla de 5, 6-dibromo-2H-1,3-benzodioxol (500 mg, 1,79 mmol), 2-clorobenzamida (300 mg, 1,93 mmol), carbonato de potasio (1,0 g, 7,24 mmol), N, N'-dimetiletano-1, Se agitaron a reflujo 2-diamina (50 ml, 0,57 mmol) y yoduro de cobre (I) (35 mg, 0,18 mmol) en tolueno (30 ml) y 1,4-doxano (30 ml) a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se absorbió en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-20% en heptano) y la recristalización en acetato de etilo al 5% en heptano (10 ml) dio el compuesto del título 120 mg (rendimiento del 25%) como un sólido cristalino incoloro.  $\delta_{\text{H}}$  NMR (500 MHz, DMSO) 8,09 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,14 (s, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,66 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 274.

30 **Paso 2. Método 25: 2-(4,6,10-Trioxa-12-azatriciclo[7,3.0.0<sup>3,7</sup>]dodeca-1(9),2,7,11-tetraen-11-ilo}benzonitrilo**

35 **[0281]** Una mezcla de 11-(2-clorofenilo)-4,6,10-trioxa-12-azatriciclo[7,3.0.0<sup>3,7</sup>]dodeca-1(9),2,7,11-tetraeno (140 mg, 0,51 mmol), cianuro de zinc (310 mg, 2,64 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg, 0,07 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) se calentó en un microondas a 200°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se añadió a agua (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (50 ml). El sólido se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se absorbió en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-30% en heptano) dio 33 mg del compuesto del título (rendimiento del 25%) como un sólido blanquecino.

40 **Ejemplo 1, Método 25: 2-(4,6,10-trioxa-12-azatriciclo[7,3.0.0<sup>3,7</sup>]dodeca-1(9),2,7,11-tetraen-11-ilo}benzonitrilo**

45 **[0282]** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) 8,31 - 8,23 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,90 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,15 (s, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,19 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 265.

**[0283]** El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 25 descrito anteriormente:

Tabla 26

50

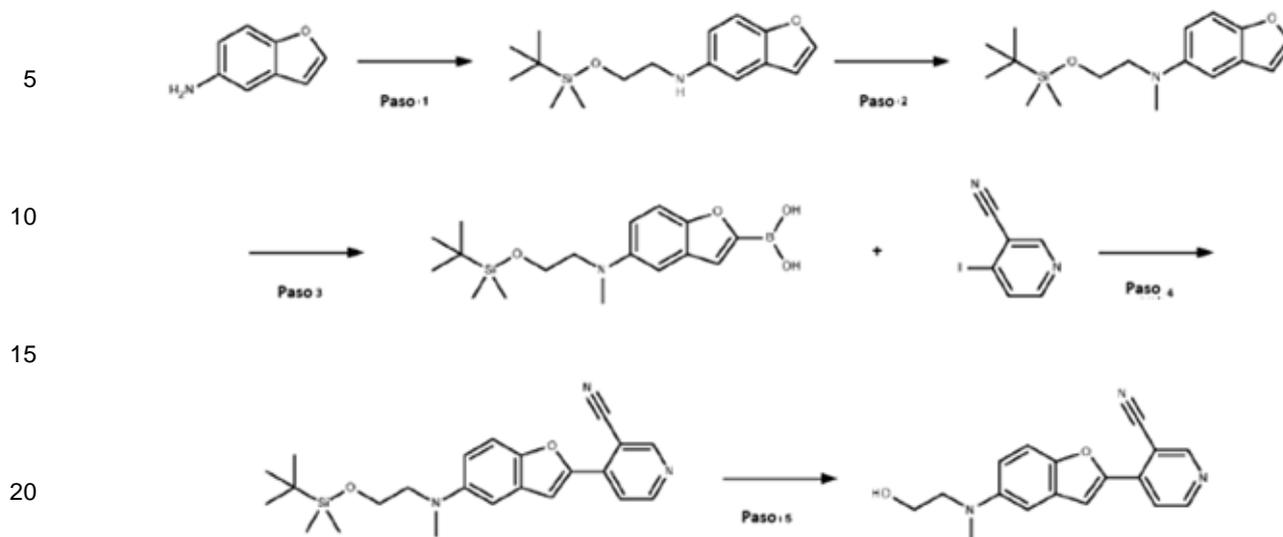
Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
55 1		264,24	2-(4,6,10-trioxa-12-azatriciclo[7,3.0.0 <sup>3,7</sup> ]dodeca-1(9),2,7,11-tetraen-11-ilo}benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,19 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 265

60 **Método 26**

**[0284]**

**Esquema para Método 26**

65



### Paso 1. Método 26: N-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxi)etilo]-1-benzofurano-5-amina}

[0285] Se suspendió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 97 mg, 4,06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Se añadió 1-benzofurano-5-amina (450 mg, 3,38 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se añadió (2-bromoetoxi) (*tert*butilo) dimetilsilano (870  $\mu$ l, 4,06 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante 20 horas. Se añadió agua (0,5 ml) y la reacción se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-30% en heptano) para dar 364 mg del compuesto del título (rendimiento del 30%) como una goma amarilla.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 7,77 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2 H), 6,64 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 5,24 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 3,74 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 3,15 (q,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 0,87 (s, 9 H), 0,04 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 2,38 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 292, 85%.

### Paso 2. Método 26: N-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxi)etilo]-N-metilo-1-benzofurano-5-amina}

[0286] N-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxi)etilo]-1-benzofurano-5-amina} (85%, 364 mg, 1,06 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 31 mg, 1,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 mL) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodometano (80  $\mu$ l, 1,29 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche bajo nitrógeno. Se añadió agua (0,1 ml) y la reacción se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-30% en heptano) dio el compuesto del título, 70 mg (rendimiento del 13%) como un aceite amarillo pálido.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, cloroformo) 7,53 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (dd,  $J = 9,0, 2,1$  Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 3,79 (dt,  $J = 13,5, 6,4$  Hz, 2 H), 3,47 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,99 (s, 3H), 0,89 (s, 9 H), 0,03 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 2,22 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 306.

### Paso 3. Método 26: [5-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxi)etilo]}(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo]ácido borónico

[0287] 1,6 *n*-butil-litio en hexano (0,16 ml, 0,26 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de N-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxi)etilo]-N-metilo-1-benzofurano-5-amina} (70 mg, 0,23 mmol) en tetrahydrofurano seco (2 ml) a -78°C. Después de 1 hora de agitación a -78°C, se añadió gota a gota borato de triisopropilo (0,11 ml, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C, luego a temperatura ambiente durante 2 horas bajo nitrógeno. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,344 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con metilo *tert*-butilo éter (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto 62 mg (58% de rendimiento) como una goma naranja pálido que se usó directamente en el siguiente paso.

### Paso 4. Método 26: 4-[5-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxi)etilo]}(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo

[0288] [5-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxi)etilo]}(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo]ácido borónico (70 mg, 0,2 mmol), 4-yodopiridina-3-carbonitrilo (55 mg, 0,24 mmol) y carbonato de sodio 2 M (220 ml, 0,441 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y se sonicaron bajo un flujo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se sonicó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo (40 ml). El filtrado se diluyó con agua (20 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-30% en heptano) dio 26 mg del compuesto del título (rendimiento del 27%) como una goma de color amarillo pálido.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,88 (s, 1H), 8,77 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,49 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 3,01 (s, 3H), 0,86 (s, 9 H), 0,00 (s, 6H).

#### Paso 5. Método 26: 4-{5-[(2-hidroxietilo)(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo

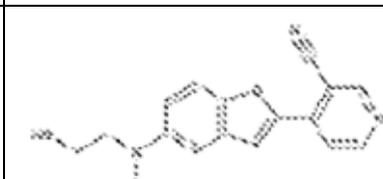
[0289] 4-[5-[(2-[(*tert*-butildimetilsililo)oxi]etilo)(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo (85%, 26 mg, 0,05 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico 3 M (0,18 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentrado. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 20-80% en heptano) dio un sólido. El sólido se disolvió en etanol (1 ml) usando calor y sonicación y se dejó reposar durante 15 horas, luego se decantó el sobrenadante. El sólido se trituró con heptano (1 ml) y se dejó reposar durante 5 minutos, luego se decantó el sobrenadante. El sólido se disolvió en acetonitrilo: agua (1:1; 1 ml) y se concentró para dar 2 mg del compuesto del título (rendimiento del 12%) como un polvo amarillo.

#### Ejemplo 1, Método 26: 4-{5-[(2-hidroxietilo)(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo

[0290]  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,08 (s, 1H), 8,89 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2 H), 4,66 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,58 (q,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 3,42 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,96 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,54 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 294.

[0291] El siguiente ejemplo se preparó usando el Método 26 descrito anteriormente:

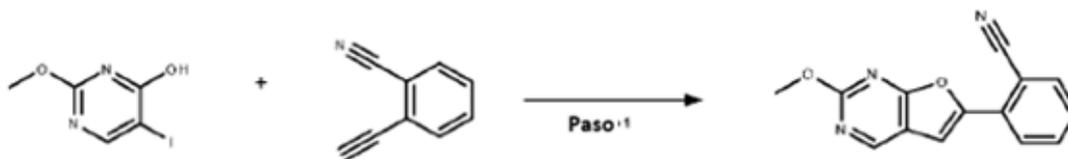
Tabla 27

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		293,32	4-{5-[(2-hidroxietilo)(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,54 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 294

#### Método 27

[0292]

#### Esquema para Método 27



#### Paso 1. Método 27: 2-{2-Metoxifuro[2,3-*d*]pirimidina-6-ilo}benzonitrilo

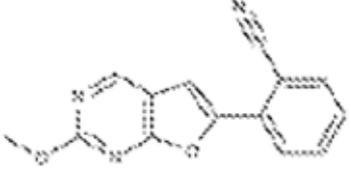
[0293] Una mezcla de 5-yodo-2-metoxipirimidina-4-ol (100 mg, 0,4 mmol, descrito en WO/2008/070908), 2-etinilbenzonitrilo (76 mg, 0,6 mmol) y yoduro de cobre (I) (22 mg, 0,11 mmol) en piperidina (1,5 ml) se agitaron bajo una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C en un tubo sellado en la oscuridad. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron *al vacío*. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 5-70% en heptano) y HPLC preparativa (acetonitrilo-agua- hidróxido de amonio al 0,2%) seguida de recristalización en metanol (2 ml) dio el compuesto del título 2 mg (rendimiento del 2%) como un sólido blanco cristalino.

**Ejemplo 1, Método 27: 2-{2-Metoxifuro[2,3-*d*]pirimidina-6-ilo}benzonitrilo**

[0294]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, metanol) 8,93 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 2,93 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 252.

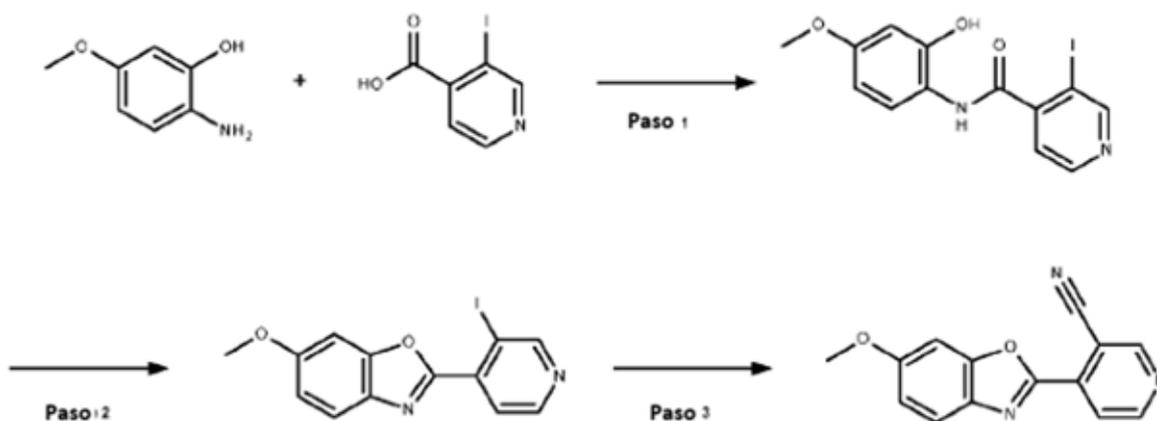
[0295] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 27 descrito anteriormente:

Tabla 28

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		251,24	2-{2-metoxifuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidina-6-ilo}benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,9 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 252

**Método 28**

[0296]

**Esquema para Método 28****Paso 1. Método 28: N-(2-hidroxi-4-metoxifenilo)-3-yodopiridina-4-carboxamida**

[0297] 3-Yodopiridina-4-ácido carboxílico (250 mg, 1 mmol), 2-amino-5-clorhidrato de metoxifenol (194 mg, 1,1 mmol), N-etil-N-(propan-2-ilo)propan-2-amina (521  $\mu$ L, 3,01 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (420 mg, 1,1 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y luego se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 20-80% en heptano) dio el compuesto del título, 85 mg (rendimiento del 23%) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,96 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H).

**Paso 2. Método 28: 2-(3-Yodopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzoxazol**

[0298] *N*-(2-hidroxi-4-metoxifenilo)-3-yodopiridina-4-carboxamida (85 mg, 0,23 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (88 mg, 0,46 mmol) se suspendieron en tolueno (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 24 horas, luego se dejó reposar durante 60 horas a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 100°C durante 20 horas. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). Se añadió bicarbonato de sodio sólido hasta que el pH fue ~8. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-100% en heptano) dio el compuesto del título, 37 mg (46% de rendimiento) como un sólido rosa pálido.  $\delta_H$  RMN (250 MHz, cloroformo) 9,21 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

5

### Paso 3. Método 28: 4-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo

[0299] 2-(3-Yodopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzoxazol (37 mg, 0,11 mmol), cianuro de zinc (II) (14 mg, 0,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0,01 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml) y se calentaron usando irradiación de microondas a 180°C durante 10 minutos. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 x 3 ml), salmuera (3 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por FCC (sílice, acetato de etilo al 20-80% en heptano) dio el compuesto del título 12,7 mg (rendimiento del 48%) como un sólido blanco.

15

### Ejemplo 1, Método 28: 4-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo

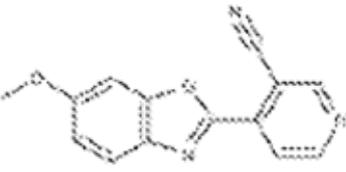
[0300]  $\delta_H$  RMN (250 MHz, DMSO) 9,24 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,8 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 252.

20

[0301] El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 28 descrito anteriormente:

Tabla 29

25

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		251,24	4-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,8 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 252

30

35

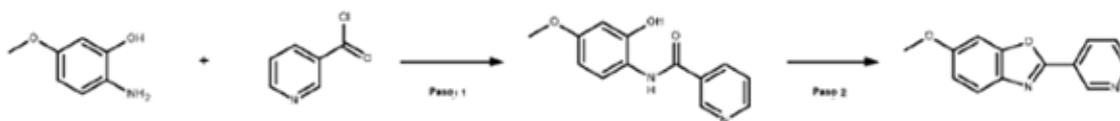
### Método 29

[0302]

40

### Esquema para Método 29

45



### Paso 1. Método 29: N-(2-hidroxi-4-metoxifenilo)piridina-3-carboxamida

[0303] Clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (0,51 g, 2,85 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada de 2-amino-4-metoxifenol (0,5 g, 2,85 mmol) en piridina (6 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título 626 mg (rendimiento del 90%) como un sólido marrón.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,72 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,7, 5,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,19 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 245, 84%.

55

### Paso 2. Método 29: 6-metoxi-2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol

60

[0304] N-(2-hidroxi-4-metoxifenilo)piridina-3-carboxamida (70 mg, 0,29 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó a 200°C en un microondas durante 30 minutos. A continuación, se repitió el procedimiento en 3 lotes con N-(2-hidroxi-4-metoxifenilo)piridina-3-carboxamida (3 x 183 mg, 2,25 mmol) en ácido acético (3 x 3 ml). Cada mezcla se calentó en un microondas a 200°C durante 40 minutos. A continuación, todas las mezclas de reacción se combinaron y concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 25-60% en heptano) dio 314 mg del compuesto del título (rendimiento del 55%) como un polvo naranja.

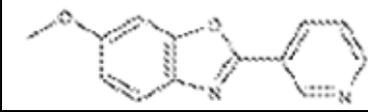
65

**Ejemplo 1, Método 29: 6-metoxi-2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol**

[0305]  $\delta_H$  RMN (250 MHz, DMSO) 9,30 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,53 - 8,42 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 2,52 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 227.

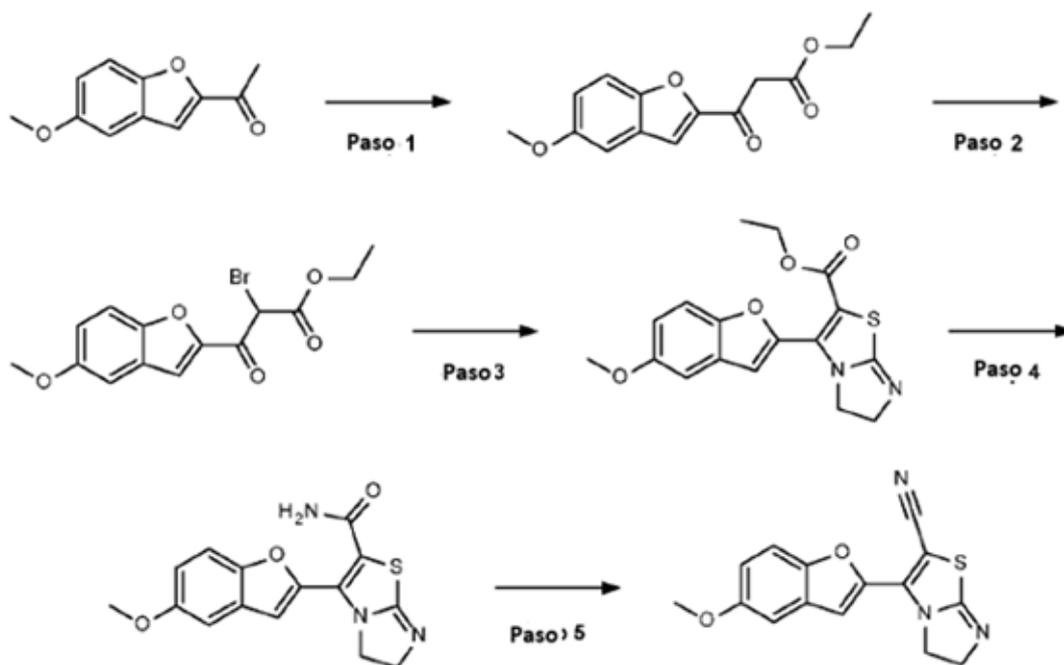
[0306] El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 29 descrito anteriormente:

Tabla 30

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		226,23	6-metoxi-2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2,52 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 227

**Método 30**

[0307]

**Esquema para Método 30****Paso 1. Método 30: 3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-oxopropanoato de etilo**

[0308] A una solución de 1-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)etano-1-ona (2,0 g, 10,52 mmol) en carbonato de dietilo (50 ml, 413 mmol) de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 840 mg, 21,0 mmol). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron *a* vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (400 ml), agua (100 ml) y ácido acético (2 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-20% en heptano) dio el compuesto del título 1,85 g (rendimiento del 67%) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 7,55-7,50 (m, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Tr(METCR1278) = 1,87 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 263.

**Paso 2. Método 30: 2-bromo-3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-oxopropanoato de etilo**

[0309] a una solución de 3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-oxopropanoato de etilo (1,5 g, 5,72 mmol) en

tetrahidrofurano (100 ml) se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (2,24 g, 5,96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de diluir con acetato de etilo (100 ml), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10% (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se absorbió en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-20% en heptano) dio el compuesto del título 1,65 g (rendimiento del 85%) como un aceite amarillo.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (250 MHz, DMSO) 8,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Tr(METCR1278) = 2,05 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 341/343.

### 10 Paso 3. Método 30: Hidrobromuro de 3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de metilo

15 [0310] Una mezcla de 2-bromo-3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-oxopropanoato de etilo (1,62 g, 4,75 mmol) e imidazolidina-2-tiona (485 mg, 4,75 mmol) en etanol (20 ml) y ácido acético (10 ml) se agitó a reflujo durante 12 horas. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se trituró con una mezcla de acetato de etilo y acetonitrilo (10 ml, 1:1). El material se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar 1,48 g del compuesto del título (rendimiento del 73%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (250 MHz, DMSO) 10,07 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,1, 7,9 Hz, 2 H), 4,40 - 4,24 (m, 4 H), 3,82 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 1,97 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 345.

### 20 Paso 4, Método 30: 3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

25 [0311] Una solución de bromhidrato de 3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se agitó en un tubo a presión a 80°C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se recogió en tetrahidrofurano y se absorbió en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, metanol al 0-10% en diclorometano) dio el compuesto del título 24 mg (rendimiento del 26%) como un sólido amarillo.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,33 (ancho s, 2 H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 9,7, 6,3 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,23 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 316.

### 30 Paso 5. Método 30: 3-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo

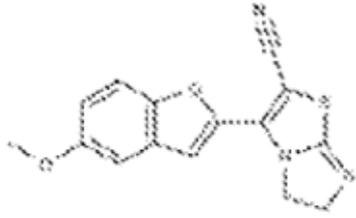
35 [0312] A una solución de 3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida (73 mg, 0,23 mmol) y piridina (50 ml, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió anhídrido trifluoroacético (150  $\mu$ l, 1,06 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se absorbieron en una pequeña cantidad de sílice. La purificación mediante FCC (sílice, metanol al 0-5% en diclorometano) seguida de trituración con acetato de etilo (5 ml) dio 21 mg del compuesto del título (rendimiento del 31%) como un sólido amarillo.

### 40 Ejemplo 1, Método 30: 3-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo

45 [0313]  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 7,62 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,18 (m, 4H), 3,81 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,61 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 298.

[0314] El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 30 descrito anteriormente:

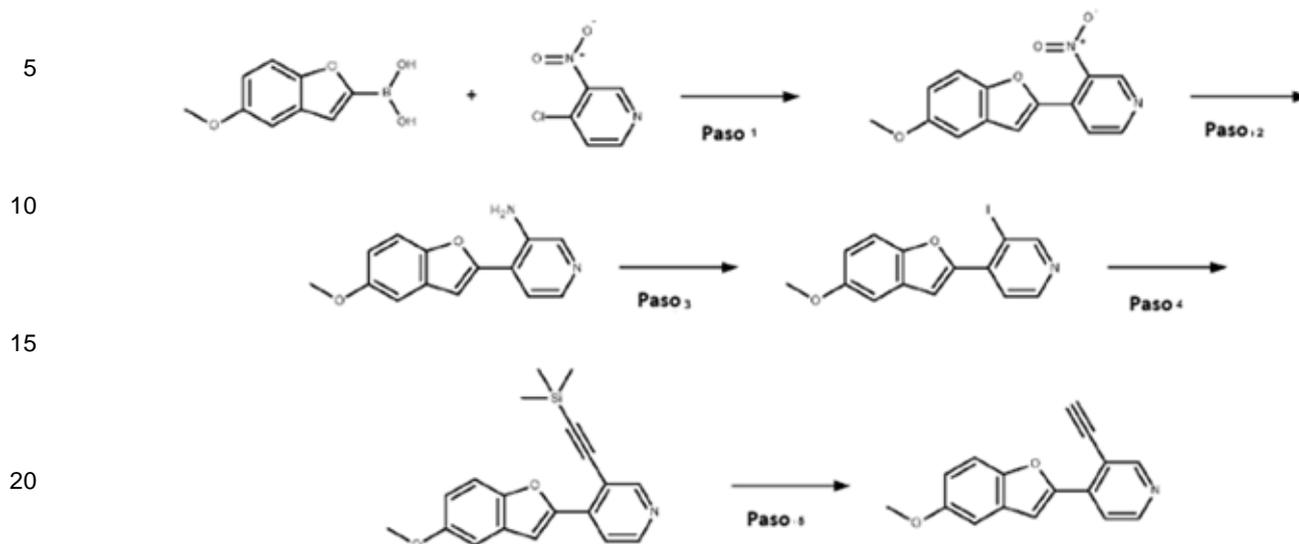
Tabla 31

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		297,33	3-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,61 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 298

### Método 31

65 [0315]

## Esquema para Método 31

**Paso 1. Método 31: 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-nitropiridina**

40

45

50

[0316] (5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)ácido borónico (200 mg, 0,99 mmol, preparado por el Método 3) y 4-cloro-3-nitropiridina (95%, 182 mg, 1,09 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano anhidro (10 ml), se añadió carbonato de sodio 2 M (1 ml) y se mezcla sonicada bajo un flujo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (57 mg, 0,05 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (1: 1; 100 ml) y se pasó a través de una almohadilla de celite, eluyendo con acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-65% en heptano) dio 166 mg del compuesto del título (rendimiento del 61%) en forma de un polvo amarillo.  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,95 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

**Paso 2. Método 31: 4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-amina**

40

45

50

[0317] 4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-nitropiridina (160 mg, 0,59 mmol) y formiato de amonio (146 mg, 2,37 mmol) se suspendieron en etanol (25 ml). Se añadió paladio al 10% sobre carbono (95 mg, 0,09 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y luego se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se suspendió en etanol (25 ml), se añadieron formiato de amonio (146 mg, 2,37 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (95 mg, 0,09 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. La purificación por SCX dio 110 mg del compuesto del título (rendimiento del 72%) en forma de un polvo beige. Tr(METCR1278) = 1,29 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 241.

**Paso 3. Método 31: 3-Yodo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina**

55

60

[0318] Se suspendió 4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-amina (254 mg, 1,06 mmol) en diyodometano (3 ml, 37 mmol) y tetrahidrofurano (3 ml) y se agitó durante 1 minuto a temperatura ambiente. Se añadió lentamente nitrato de 3-metilbutilo (3 ml, 22,33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas en un tubo sellado. Los disolventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se cargó en una almohadilla de sílice equilibrada con heptano. El lecho se eluyó con heptano (6 volúmenes de columna), luego se lavó abundantemente con acetato de etilo. Se concentró el flujo de acetato de etilo. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) dio el compuesto del título, 200 mg (rendimiento del 52%) como un sólido naranja pálido. Tr(METCR1278) = 2,26 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 352, 90%.

**Paso 4. Método 31: 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-[2-(trimetilsililo)etino]piridina**

65

[0319] 3-Yodo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina (90%, 100 mg, 0,26 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9 mg, 0,01 mmol) y yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,03 mmol) se suspendieron en diisopropiletilamina **53** (3 ml). Se añadió etinilo (trimetilo)silano (40  $\mu$ l, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 6 horas, luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró

y se purificó mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) para dar el compuesto del título, 81 mg (rendimiento del 94%) como un vidrio naranja. Tr(METCR1278) = 2,67 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 322.

#### Paso 5. Método 31: 3-Etinilo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina

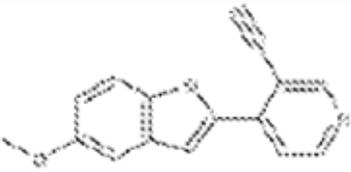
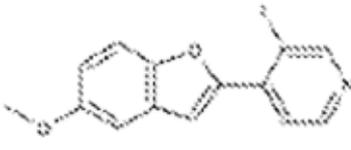
[0320] 4-(5-Metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-[2-(trimetilsililo)etinilo]piridina (81 mg, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (70 mg, 0,5 mmol) se suspendieron en etanol (2 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y el sólido se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La trituración con etanol y FCC (sílice, acetato de etilo al 0-40% en heptano) dio el compuesto del título 6,9 mg (rendimiento del 11%) como un sólido blanquecino.

#### Ejemplo 1, Método 31: 3-etinilo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina

[0321]  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,81 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 - 7,85 (m, 1H), 7,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,66 (s, 1 H). Tr(METuHPLC-AB-101) = 3,36 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 250.

[0322] Los siguientes ejemplos se prepararon usando el método 31 descrito anteriormente:

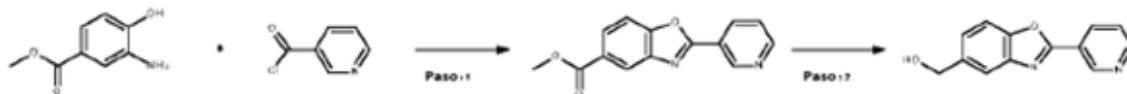
Tabla 32

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		249,26	3-etinilo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,36 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 250
2		351,14	3-yodo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,8 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 352

#### Método 32

[0323]

#### Esquema para Método 32



#### Paso 1. Método 32: 2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo

[0324] Se disolvió 3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo (200 mg, 1,2 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (3 ml), se añadió clorhidrato de cloruro de piridina-3-carbonilo (234 mg, 1,32 mmol) y la mezcla se calentó a 200°C en un microondas durante 15 minutos. Este procedimiento se realizó 5 veces. Todas las mezclas de reacción se combinaron y luego se repartieron entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (80 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 20-100% en heptano) dio el compuesto del título 560 mg (rendimiento del 37%) como un sólido marrón claro.  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1,74 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 255.

#### Paso 2. Método 32: [2-(Piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-ilo]metanol

[0325] Se añadió hidruro de litio y aluminio (4 M en tetrahidrofurano, 0,25 ml, 1,00 mmol) a una solución agitada de 2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (340 mg, 1,34 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua (1 ml) seguido de una solución saturada de cloruro de amonio (0,5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos.

La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, metanol al 0-15% en diclorometano) dio el compuesto del título 197 mg (rendimiento del 65%) como un sólido blanquecino.

### 5 Ejemplo 1, Método 32: [2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-ilo]metanol

[0326]  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,54 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 5,35 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2 H); Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 1,7 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 227.

[0327] Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 32 descritos anteriormente:

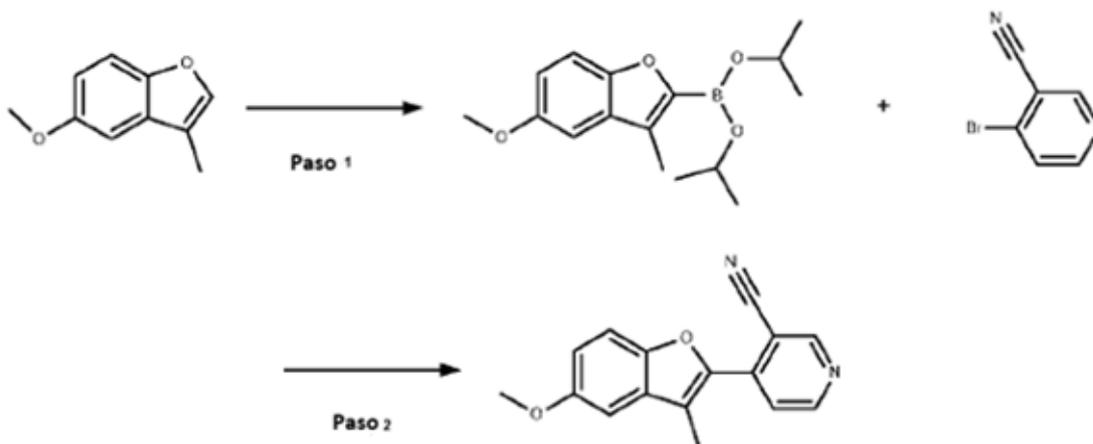
Tabla 33

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		226,23	[2-(Piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-ilo]metanol	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,7 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 227

### Método 33

[0328]

### Esquema para Método 33



### Paso 1. Método 33: bis(Propan-2-ilo) (5-metoxi-3-metilo-1-benzofurano-2-ilo)boronato

[0329] Se añadió 1,6 M n-butil-litio en hexanos (0,87 ml, 1,4 mmol) gota a gota a una solución de 5-metoxi-3-metilo-1-benzofurano (150 mg, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 20 minutos y se trató con borato de triisopropilo (0,32 ml, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se utilizó directamente en el siguiente paso.

### Paso 2. Método 33: 4-(5-Metoxi-3-metilo-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo

[0330] Bis(propan-2-ilo)(5-metoxi-3-metilo-1-benzofurano-2-ilo)boronato (268 mg, 0,92 mmol) como una solución en tetrahidrofurano, 4-bromopiridina-3-carbonitrilo (203 mg, 1,11 mmol) y carbonato de sodio 2 M (1,02 ml, 2,03 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) y se agitó bajo un flujo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (53 mg, 0,05 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (10 ml), metanol (5 ml) y heptano (10 ml) y se secó en un horno de vacío a 40°C para dar 165 mg del compuesto del título (rendimiento del 68%) como un sólido cristalino blanco.

### Ejemplo 1, Método 33: 4-(5-Metoxi-3-metilo-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo

[0331]  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,15 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz,

1H), 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,23 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 265.

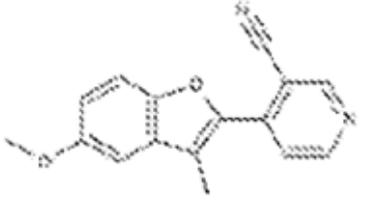
[0332] El siguiente ejemplo se preparó usando el Método 33 descrito anteriormente:

5

Tabla 34

10

15

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		264,28	4-(5-metoxi-3-metilo-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	Tr(MET -uHPLC-AB-101) = 3,23 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 265

## 20 Método 34

[0333]

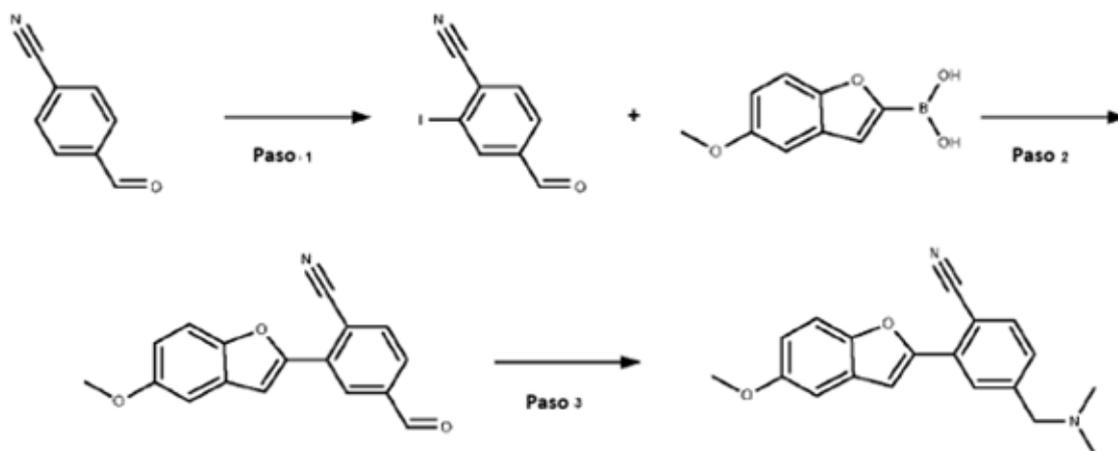
### Esquema para Método 34

25

30

35

40



### 45 Paso 1. Método 34: 4-Formilo-2-yodobenzonitrilo

[0334] 4-Formilbenzonitrilo (2 g, 15,25 mmol), *N*-yodosuccinimida (3,77 g, 16,78 mmol), acetato de paladio (II) (0,34 g, 1,53 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico. Se suspendieron hidratos de carbono (1,45 g, 7,63 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de celite, eluyendo con diclorometano (3 x 20 ml) y el filtrado se concentró. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-25% en heptano) dio el compuesto del título 160 mg (rendimiento del 4%) como un sólido blanco. Tr(METCR1278) = 1,73 min, sin ionización.

50

### 60 Paso 2, Método 34: 4-formilo-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo

55

[0335] 5-metoxi benzofurano 2-ácido borónico (115 mg, 0,57 mmol, preparado mediante el Método 3), Se suspendieron 4-formilo-2-yodobenzonitrilo (161 mg, 0,63 mmol) y carbonato de sodio 2 M (0,57 ml, 1,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) y se sonicaron bajo un flujo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (33 mg, 0,03 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (1:1; 100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, acetato de etilo al 0-30% en heptano) dio el compuesto del título 100 mg (rendimiento del 55%) como un polvo amarillo. Tr(METCR1278) = 2,21 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 278.

60

### 65 Paso 3. Método 34: 4-[(Dimetilamino)metilo]-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo

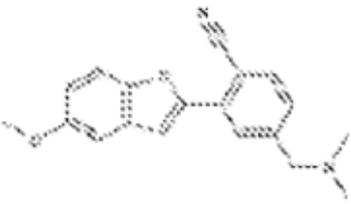
**[0336]** 4-Formilo-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo (100 mg 0,36 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió dimetilamina 5,6 M en etanol (77,28  $\mu$ l, 0,43 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió tricetoxiborohidruro de sodio (115 mg, 0,54 mmol) y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo-agua-hidróxido de amonio al 0,2%) dio el compuesto del título 28,5 mg (rendimiento del 26%) como una goma amarilla.

**10 Ejemplo 1, Método 34: 4-[(Dimetilamino)metilo]-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo**

**[0337]**  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,30 (s, 6H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,88 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 307.

**[0338]** El siguiente ejemplo se preparó utilizando el Método 34 descrito anteriormente:

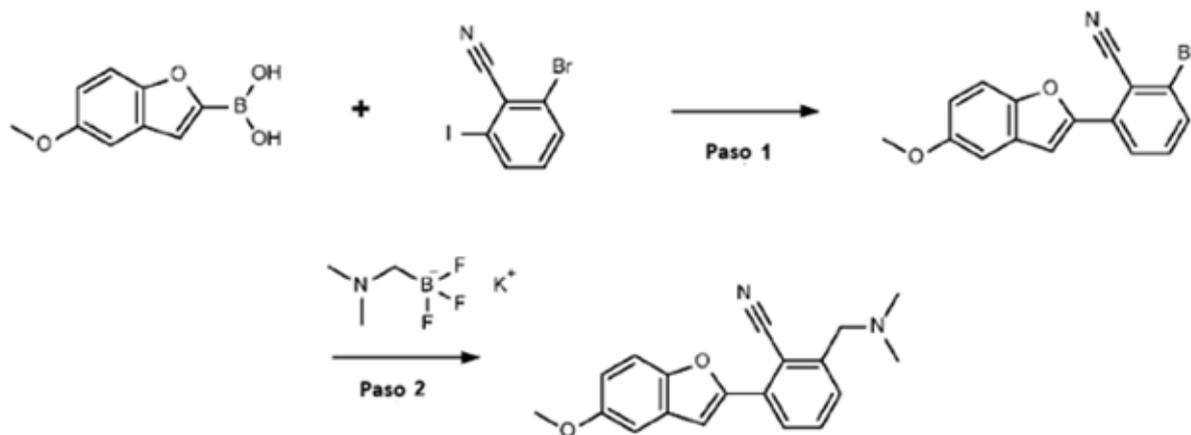
Tabla 35

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		306,36	4-[(dimetilamino)metilo]-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,88 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 307

**Método 35**

**[0339]**

**Esquema para Método 35**



**Paso 1. Método 35: 2-Bromo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo**

**[0340]** Una mezcla de (5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)ácido borónico (156 mg, 0,813 mmol, preparado por el Método 3), 2-bromo-6-yodobenzonitrilo (250 mg, 0,81 mmol) y carbonato de sodio 2 M (0,82 ml, 1,64 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se sonicó bajo una corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (50 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se añadió a agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por FCC (sílice, acetato de etilo al 0-50% en heptano) dio el compuesto del título 168 mg (37% de rendimiento, 82% puro por LCMS) como un sólido blanquecino, que se incorporó directamente al paso siguiente. Se purificó una muestra mediante la HPLC preparativa (acetonitrilo-agua-ácido fórmico al 0,1%).  $\delta_{\text{H}}$  RMN (500 MHz, DMSO) 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 5,45 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 328/330.

**Paso 2. Método 35: 2-[(Dimetilamino)metilo]-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo**

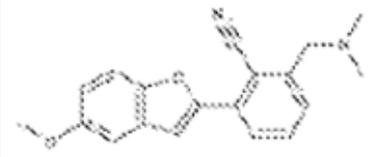
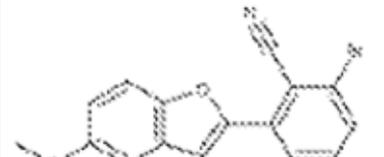
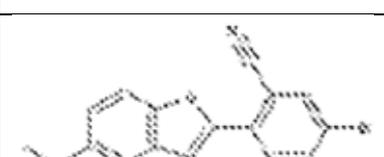
5 **[0341]** Una mezcla de 2-bromo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo (82%, 120 mg, 0,3 mmol), [(dimetilamino)metilo](trifluoro)borato de potasio (60 mg, 0,36 mmol), carbonato de cesio (300 mg, 0,92 mmol) y dicitohexilo[2,4,6-tri(propan-2-ilo) fenil]fosfano (60 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0,3 ml) se sonicó en una corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (20 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió a agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se absorbieron en una pequeña cantidad de sílice. La purificación por FCC (sílice, acetato de etilo al 0-100% en heptano) dio el compuesto del título 28 mg (rendimiento del 31%) como un sólido cristalino blanquecino.

15 **Ejemplo 1, Método 35: 2-[(dimetilamino)metilo]-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo**

**[0342]**  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,23 (s, 6H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 1,89 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 307.

20 **[0343]** Los siguientes ejemplos se prepararon usando el Método 35 descritos anteriormente:

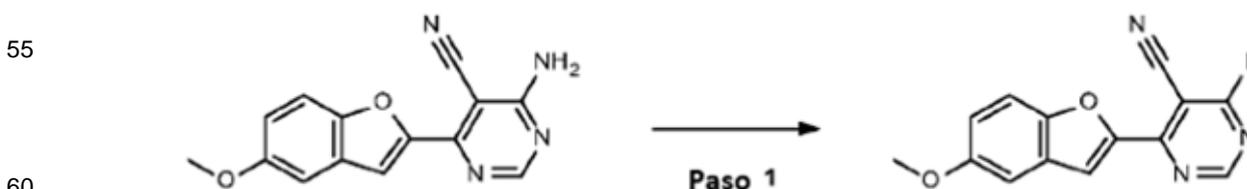
Tabla 36

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		306,36	2-[(dimetilamino)metilo]-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1,89 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 307
2		328,16	2-bromo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 5,45 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 328/330
3		328,16	5-bromo-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 4,4 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 328/330

**Método 36**

50 **[0344]**

**Esquema para Método 36:**



**Paso 1. Método 36: 4-Yodo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)pirimidina-5-carbonitrilo**

65 **[0345]** 4-Amino-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)pirimidina-5-carbonitrilo (80%, 50 mg, 0,15 mmol, preparado mediante el Método 3) se suspendió en diyodometano (0,5 ml, 6,21 mmol) y tetrahidrofurano (0,5 ml). Después de

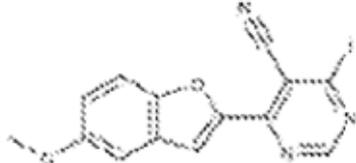
agitar durante 1 minuto a temperatura ambiente, se añadió nitrito de 3-metilbutilo (0,5 ml, 3,72 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se purificó mediante FCC (sílice, heptano y luego acetato de etilo) y HPLC preparativa (acetonitrilo-agua-ácido fórmico al 0,1%) para dar 1,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 3%) en forma de amarillo. polvo.

**Paso 1. Método 36: 4-Yodo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)pirimidina-5-carbonitrilo**

**[0346]**  $\delta_H$  RMN (500 MHz, cloroformo) 8,90 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2 H), 3,88 (s, 3H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 3,65 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 378.

**[0347]** El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 36 descrito anteriormente:

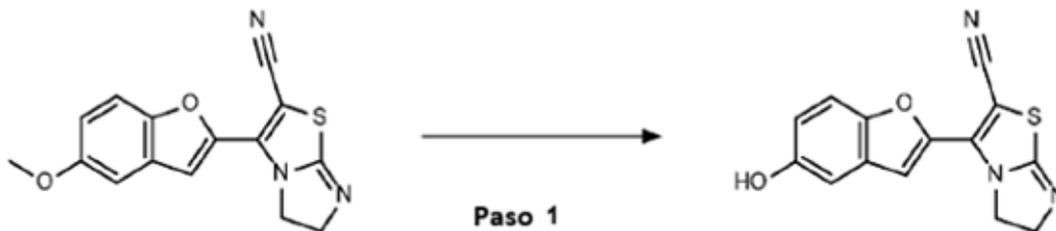
Tabla 37

Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		377,14	4-yodo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)pirimidina-5-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3,65 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 378

**Método 37**

**[0348]**

**Esquema para Método 37**



**Paso 1. Método 37: 3-(5-Hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo**

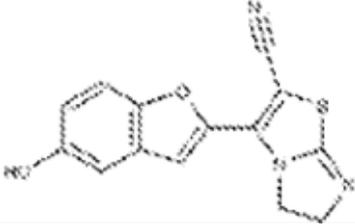
**[0349]** A una solución de 3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo (100 mg, 0,34 mmol, preparado por el Método 30) en diclorometano seco (15 ml) a 0°C se añadió tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1,4 ml, 1,4 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de agregarse a bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante FCC (sílice, metanol al 0-10% en diclorometano) y la trituración con metanol (3 ml) dio el compuesto del título 56 mg (rendimiento del 57%) como un sólido amarillo.

**Ejemplo 1, Método 37: 3-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo**

**[0350]**  $\delta_H$  RMN (500 MHz, DMSO) 9,53 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,11 (m, 4H). Tr(MET-UHPLC-AB-101) = 1,16 min, (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 284.

**[0351]** El siguiente ejemplo se preparó usando el Procedimiento 37 descrito anteriormente:

Tabla 38

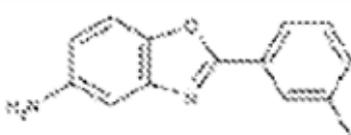
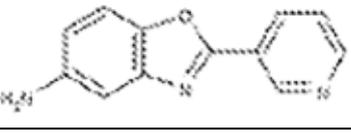
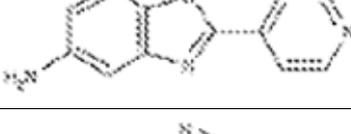
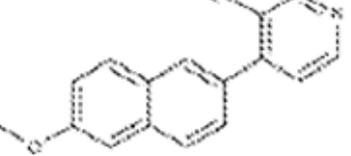
Ejemplo	Estructura	Peso Mol.	Nombre IUPAC	Datos LCMS
1		283,31	3-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo	Tr(MET-uHPLC-AB- 101) = 1,16 min, (ES <sup>+</sup> ) (M+H) <sup>+</sup> 284

## 15 Ejemplos de biología

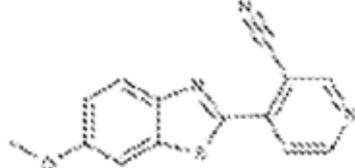
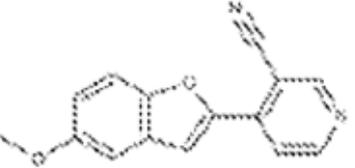
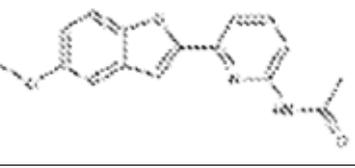
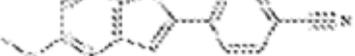
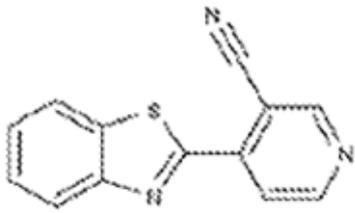
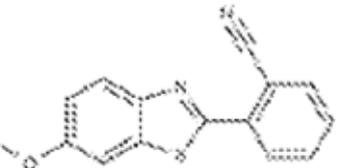
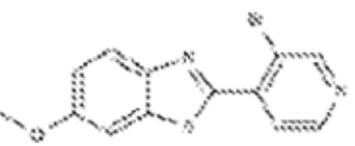
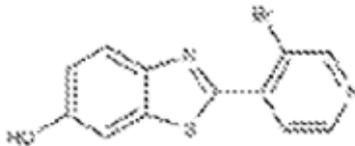
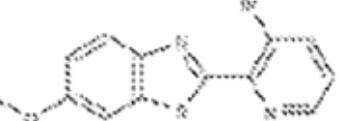
### Ensayo de unión de radioligando Q46

[0352] Para los ensayos de unión de radioligando (RBA) se generó proteína GST-Q46 basándose en una publicación anterior (Scherzinger et al. Cell, Vol. 90, 549-558, 8 de agosto de 1997). Para los experimentos, se incubó GST-Q46 33 µm con 150 µg/ml de trombina en tampón de ensayo (NaCl 150 mM, Tris 50 mM pH 8,0) y CaCl<sub>2</sub> 2 mM durante 16 horas a 37°C. El Q46 agregado se sedimentó mediante centrifugación durante 5 min a 13.000 rpm en una centrífuga de mesa y se volvió a disolver en el mismo volumen de tampón de ensayo. Los compuestos de prueba se prepararon por titulación en DMSO a 11 concentraciones desde 33 µm hasta 1 nM. Para el RBA, los agregados de proteína Q46 y los compuestos de prueba se preincubaron en tampón de ensayo durante 20 min a temperatura ambiente, en 140 µl/pocillo en una placa de 96 pocillos (pp, fondo redondo). Luego, se añadió ligando en 10 µl/pocillo y se incubó durante 60 min a 37°C. Las concentraciones finales del ensayo fueron de 1 µm a 30 pM de compuesto de prueba, proteína Q46 5 µm (concentración de monómero equivalente) y ligando 10 nM [<sup>3</sup>H]MK-3328 (Harrison et al., ACS Med. Chem. Lett., 2 (2011), págs. 498-502). Las muestras se transfirieron a placas de filtro GF/B y se lavaron 2 veces con 200 µl de PBS usando un Filtermate Harvester. Después de secar las placas de filtro durante 1 hora a 37°C, se selló la parte posterior de las placas con papel de aluminio y se añadieron 30 µl/pocillo de líquido de centelleo (Packard MicroScint 40), se incubó para incubar durante 15 min en la oscuridad y se contó en un Lector TopCount. Para el análisis, los datos replicados de placas de ensayo independientes se normalizaron hacia un 0% y un 100% de inhibición usando pocillos de control de vehículo (0% de inhibición) y MK-3328 sin marcar 3 µm (100% de inhibición). Los valores Cl<sub>50</sub> se determinaron con una inhibición sigmoïdal modelo con cuatro variables (superior, inferior, de pendiente, Cl<sub>50</sub>) en un ajuste global utilizando los datos replicados normalizados.

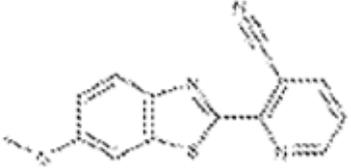
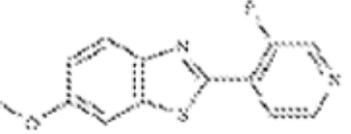
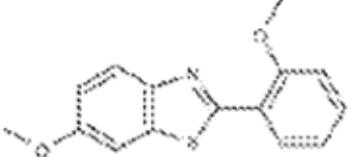
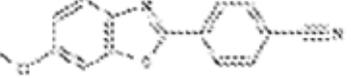
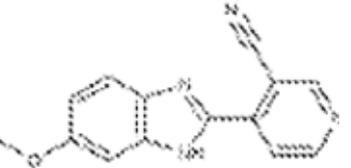
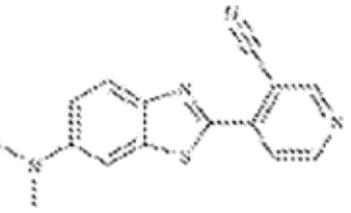
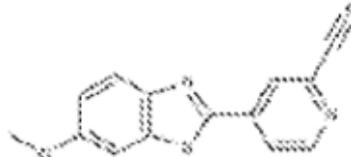
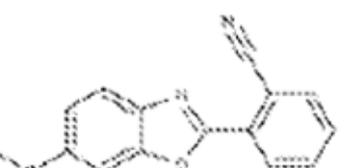
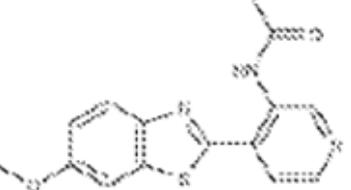
[0353] RBA Cl<sub>50</sub> resumen de la actividad: <100 nM +++, 100-500 nM ++, >500 nM +

Estructura	Nombre IUPAC	Actividad
	2-(3-metilfenilo)-1,3-benzoxazol-5-amina	++
	2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-amina	+
	2-(piridina-4-ilo)-1,3-benzoxazol-5-amina	+
	4-(6-metoxinaftalen-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	++

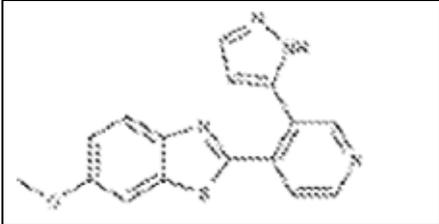
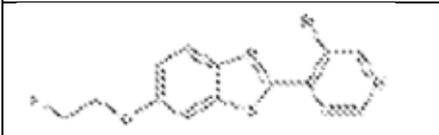
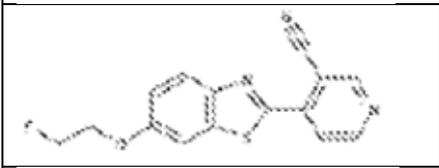
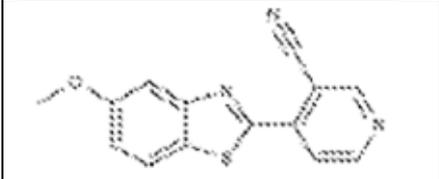
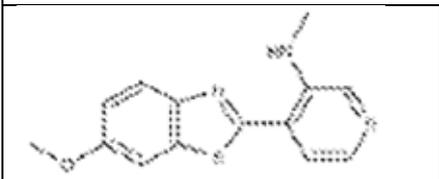
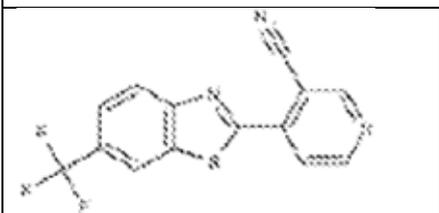
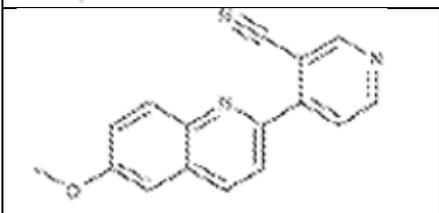
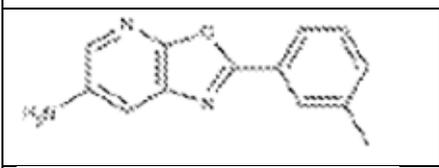
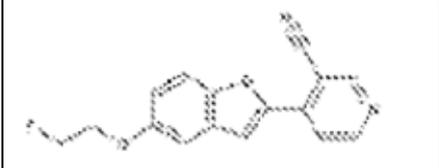
(Continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	Actividad
	4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	++
	4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+++
	N-[6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-2-ilo]acetamida	+++
	6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+++
	4-(1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+
	2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)benzonitrilo	+++
	2-(3-bromopiridina-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol	+++
	2-(3-bromopiridina-4-ilo)-1,3-benzotiazol-6-ol	++
	2-(3-bromopiridina-2-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol	+++

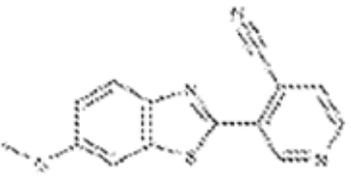
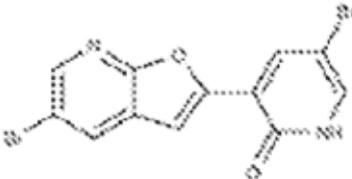
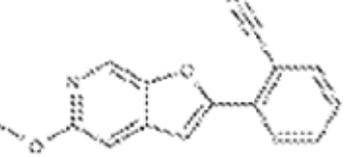
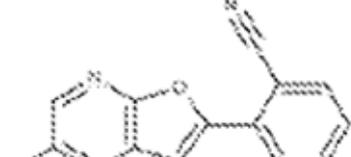
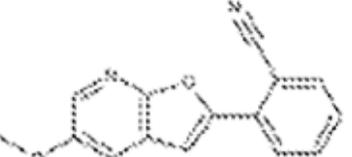
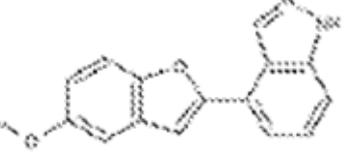
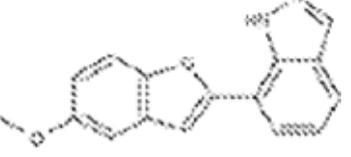
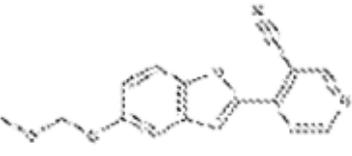
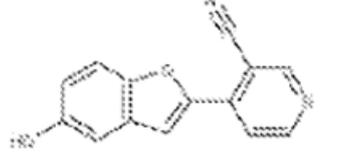
(Continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	Actividad
	2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+++
	2-(3-fluoropiridina-4-ilo)-6-metoxi-1,3-benzotiazol	+++
	6-metoxi-2-(2-metoxifenilo)-1,3-benzotiazol	++
	4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)benzonitrilo	+++
	4-(6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+
	4-[6-(dimetilamino)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	+++
	4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-2-carbonitrilo	+++
	2-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)benzonitrilo	+++
	N-[4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-ilo]acetamida	+++

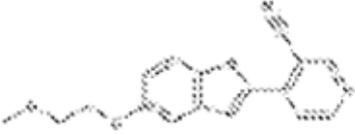
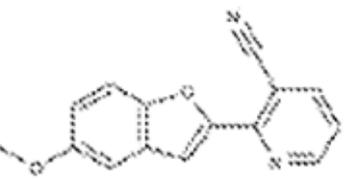
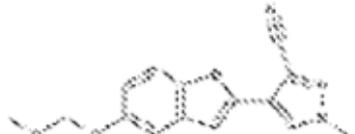
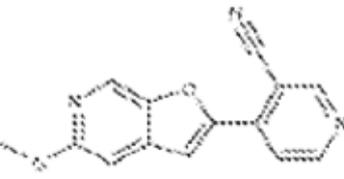
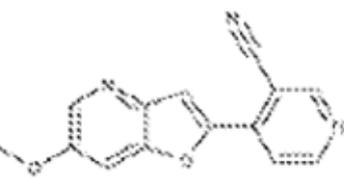
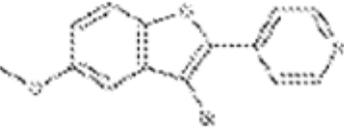
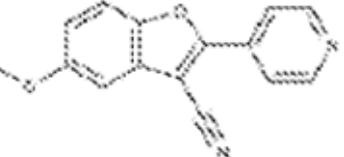
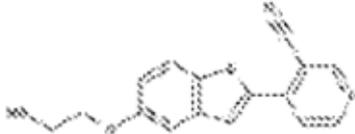
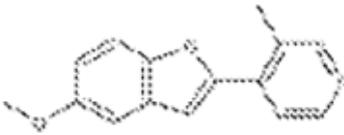
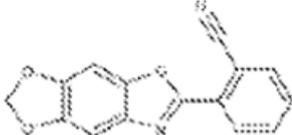
(Continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	Actividad
	6-metoxi-2-[3-(1H-pirazol-5-ilo)piridina-4-ilo]-1,3-benzotiazol	++
	2-(3-bromopiridina-4-ilo)-6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol	+++
	4-[6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	+++
	4-(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	++
	4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)-n-metilpiridina-3-amina	++
	4-[6-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	+++
	4-(6-metoxiquinolin-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	++
	2-(3-metilfenilo)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina-6-amina	+
	4-[5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	+++

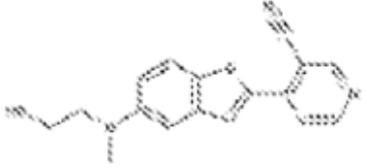
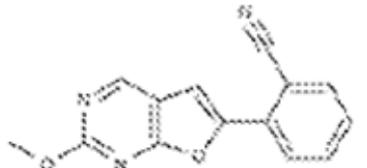
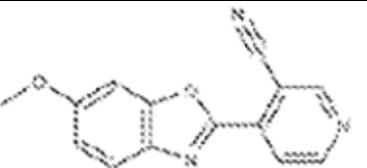
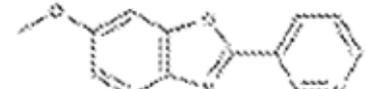
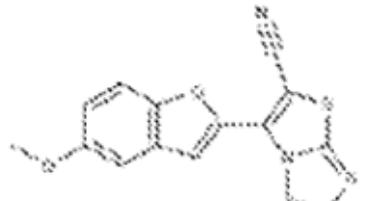
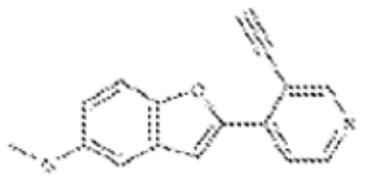
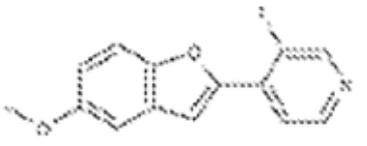
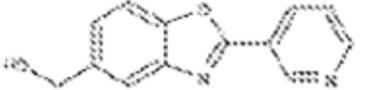
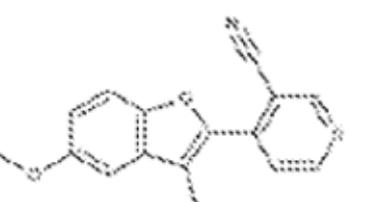
(Continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	Actividad
	3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-4-carbonitrilo	+++
	5-bromo-3-{5-bromofuro[2,3-b]piridina-2-ilo}-1,2-dihidropiridina-2-ona	+++
	2-{5-metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo}benzonitrilo	+++
	2-{5-bromofuro[2,3-b]piridina-2-ilo}benzonitrilo	+++
	2-{5-metoxifuro[2,3-b]piridina-2-ilo}benzonitrilo	+++
	4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1H-indazol	+++
	7-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-1H-indazol	+++
	4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	+++
	4-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+++

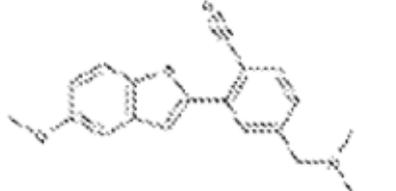
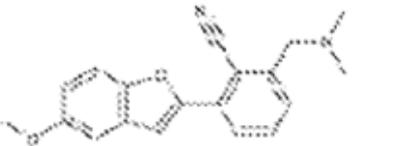
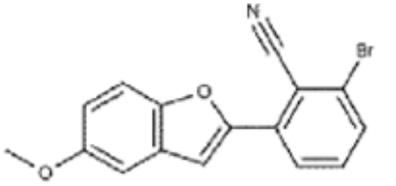
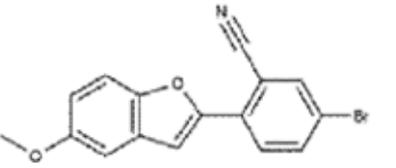
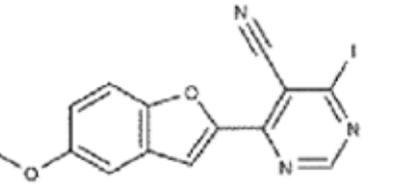
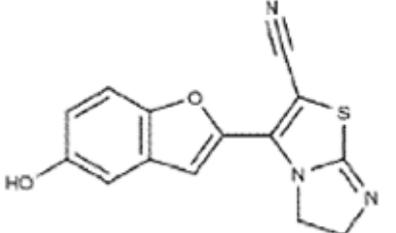
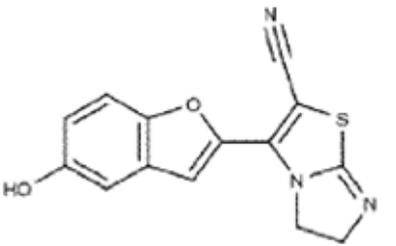
(Continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	Actividad
	4-[5-(2-metoxietoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	+++
	2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+++
	4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]-1-metilo-1H-pirazol-3-carbonitrilo	+++
	4-[5-metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	+++
	4-[6-metoxifuro[3,2-b]piridina-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	+++
	4-(3-bromo-5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina	+++
	5-metoxi-2-(piridina-4-ilo)-1-benzofurano-3-carbonitrilo	+++
	4-[5-(2-hidroxietoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo	++
	4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-3-metilpiridina	++
	2-{4,6,10-trioxa-12-azatriciclo[7,3.0.0.3,7]dodeca-1(9),2,7,11-tetraen-11-ilo}benzonitrilo	+++

(Continuación)

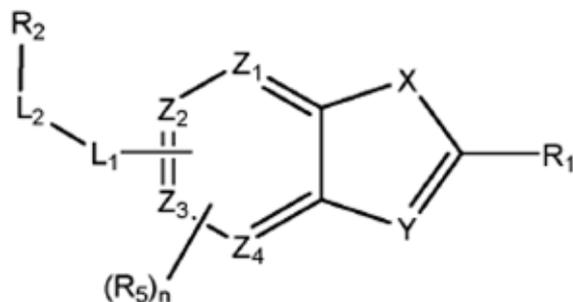
Estructura	Nombre IUPAC	Actividad
	4-{5-[(2-hidroxi-2-propilamino)]-1-benzofurano-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo	+++
	2-{2-metoxifuro[2,3-d]pirimidina-6-ilo}benzonitrilo	+++
	4-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+++
	6-metoxi-2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol	++
	3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo	+++
	3-etinilo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina	+++
	3-yodo-4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina	++
	[2-(piridina-3-ilo)-1,3-benzoxazol-5-ilo]metanol	+
	4-(5-metoxi-3-metilo-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo	+++

(Continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	Actividad
	4-[(dimetilamino)metilo]-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo	+++
	2-[(dimetilamino)metilo]-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo	++
	2-bromo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo	+++
	5-bromo-2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)benzonitrilo	+++
	4-yodo-6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)pirimidina-5-carbonitrilo	+
	3-(5 -hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo	+++
	3-(5-Hidroxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo	+++

## REIVINDICACIONES

1. Un agente de formación de imágenes que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



I

en donde

X se elige entre (CR<sub>3</sub> = CR<sub>3</sub>), O, NH y S;

Y se elige entre CR<sub>3</sub> y N;

donde para cada aparición, R<sub>3</sub> se elige independientemente entre hidrógeno, halo, ciano y C<sub>1-6</sub> alquilo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> se eligen independientemente entre CH y N, siempre que al menos dos de Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> sean CH;

R<sub>1</sub> se selecciona de entre arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos ciano;

L<sub>1</sub> se elige entre C(O)O, O y NR<sub>4</sub> o L<sub>1</sub> está ausente;

R<sub>4</sub> se elige entre hidrógeno y C<sub>1-6</sub> alquilo;

L<sub>2</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> donde m es 0, 1 o 2; y

R<sub>2</sub> se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, halo, y C<sub>1-6</sub> alcoxi,

R<sub>5</sub> se selecciona de entre C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, y halo; y

n es 0 o 1; o

R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub>, tomados juntos con cualesquiera átomos intervinientes forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se marca con uno o más radionucleidos emisores de positrones.

2. El agente de formación de imágenes de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con uno o dos ciano, por ejemplo, en donde R<sub>1</sub> es 2-cianofenilo;

o en el que R<sub>1</sub> es heteroarilo sustituido con uno o dos ciano, por ejemplo, en donde R<sub>1</sub> se elige de piridina-4-ilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, 1H-pirazol-3-y1, 1,2-dihidropiridina-2-ona-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, y 1H-indazol-7-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos ciano,

por ejemplo, en donde R<sub>1</sub> se selecciona de piridina-4-ilo, piridina-2-ilo y piridina-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos ciano,

o, por ejemplo, en donde R<sub>1</sub> se selecciona de 3-ciano-piridina-4-ilo, 3-cianopiridina-6-ilo, 3-cianopiridina-2-ilo, 2-cianopiridina-4-ilo, 4-cianopiridina-3-ilo, por ejemplo, en donde R<sub>1</sub> es 3-ciano-piridina-4-ilo;

o en donde R<sub>1</sub> es heterocicloalquilo sustituido con uno o dos ciano;

o en donde R<sub>1</sub> es 5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo sustituido con ciano.

3. El agente de formación de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde L<sub>1</sub> es O, opcionalmente, en donde i) m es 0

y/u opcionalmente, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno;

o ii), en donde m es 1,

y/u opcionalmente, en donde R<sub>2</sub> se elige entre hidrógeno y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

o iii), donde m es 2,

y/o opcionalmente, en donde R<sub>2</sub> se selecciona de entre halo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, e hidroxilo.

4. El agente de formación de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde L<sub>1</sub> es NR<sub>4</sub>;

o en donde L<sub>1</sub> está ausente,

opcionalmente en donde L<sub>1</sub> está ausente y m es 0,

y/o donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, bromo o trifluorometilo.

5. El agente de formación de imágenes de la reivindicación 4, en donde L<sub>1</sub> es NR<sub>4</sub> y R<sub>4</sub> se elige entre hidrógeno y metilo,

opcionalmente, en donde i) m es 1

y/o en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno;  
o ii) en donde m es 2,  
y/o, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno o hidroxilo.

- 5 **6.** El agente de formación de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X es O;  
o en donde X es S;  
o donde X es (CR<sub>3</sub> = CR<sub>3</sub>);  
o en donde X es NH.
- 10 **7.** El agente de formación de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Y es CR<sub>3</sub>,  
opcionalmente, en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno;  
u opcionalmente, en donde R<sub>3</sub> es halo,  
por ejemplo, en donde R<sub>3</sub> es bromo;  
u opcionalmente, en donde R<sub>3</sub> es ciano;  
15 u opcionalmente, en donde R<sub>3</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo,  
por ejemplo, en donde R<sub>3</sub> es metilo;  
o, en donde Y es N.
- 20 **8.** El agente de formación de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son  
CH;  
o en donde Z<sub>1</sub> es N y Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son CH;  
o en donde Z<sub>2</sub> es N y Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son CH;  
o en donde Z<sub>2</sub> y Z<sub>4</sub> son N y Z<sub>1</sub> y Z<sub>3</sub> son CH.
- 25 **9.** El agente de formación de imágenes de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I se elige entre
- 30 3-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-y1)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo;  
4-(6-metoxinaftalen-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)benzonitrilo;  
4-(6-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
4-(6-metoxiquinolin-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
4-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
35 6-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
4-(1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)benzonitrilo;  
2-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
4-[6-(dimetilamino)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;  
4-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-2-carbonitrilo;  
40 2-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)benzonitrilo;  
4-[6-(2-fluoroetoxi)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;  
4-(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
4-[6-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;  
4-[5-(2-fluoroetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;  
45 3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-ilo)piridina-4-carbonitrilo;  
2-{5-metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo}benzonitrilo;  
2-{5-bromofuro[2,3-b]piridina-2-ilo}benzonitrilo;  
2-{5-metoxifuro[2,3-b]piridina-2-ilo}benzonitrilo;  
4-[5-(metoximetoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;  
50 4-(5-hidroxi-1-benzofurano-2-y1)piridina-3-carbonitrilo;  
4-[5-(2-metoxietoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;  
2-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
4-{5-metoxifuro[2,3-c]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo;  
4-{6-metoxifuro[3,2-b]piridina-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo;  
55 4-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1-benzofurano-2-ilo]piridina-3-carbonitrilo;  
2-{4,6,10-trioxa-12-azatriciclo[7,3,0,0<sup>3,7</sup>]dodeca-1(9),2,7,11-tetraen-11-ilo}benzonitrilo;  
4-{5-[(2-hidroxi-etilo)(metilo)amino]-1-benzofurano-2-ilo}piridina-3-carbonitrilo;  
2-{2-metoxifuro[2,3-d]pirimidina-6-ilo}benzonitrilo;  
4-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo;  
60 3-(5-metoxi-1-benzofurano-2-ilo)-5H,6H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carbonitrilo; y  
4-(5-metoxi-3-metilo-1-benzofurano-2-ilo)piridina-3-carbonitrilo.
- 10.** El agente de formación de imágenes de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dichos uno o más radionucleidos emisores de positrones se seleccionan entre: <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>76</sup>Br y <sup>124</sup>I.
- 65 **11.** Un método de generar imágenes de diagnóstico en un individuo que comprende administrar una cantidad eficaz

de un agente de formación de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a un individuo, y generar una imagen de al menos una parte de dicho individuo.

5 **12.** El agente de formación de imágenes de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un método de generar imágenes de diagnóstico en un individuo que comprende administrar una cantidad eficaz de un agente de formación de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a un individuo, y generar un imagen de al menos una parte de dicho individuo, en donde generar una imagen de al menos una parte de dicho individuo comprende generar una imagen para detectar la presencia o ausencia de monómeros o agregados de la proteína huntingtina (proteína HTT) en el cerebro de dicho individuo; y detectar la presencia o ausencia de un proceso patológico.

10 **13.** El agente de formación de imágenes para su uso según la reivindicación 12, en donde dichos monómeros o agregados de la proteína HTT están presentes en los ganglios basales de dicho cerebro de dicho individuo.

15 **14.** El agente de formación de imágenes para usar según la reivindicación 12, en donde el proceso patológico es una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, en donde la enfermedad neurodegenerativa se elige entre la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad por priones y las ataxias espinocerebelosas, por ejemplo, donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Huntington (EH).

20 **15.** El método de la reivindicación 11 o el agente de formación de imágenes para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde dicha cantidad eficaz de dicho agente de formación de imágenes comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mCi, por ejemplo, en donde dicha cantidad eficaz de dicha formación de imágenes el agente comprende aproximadamente 10 mCi.

25 **16.** El método de la reivindicación 11 o 15, o el agente de formación de imágenes para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde dicha generación de una imagen comprende formación de imágenes de tomografía por emisión de positrones (TEP), TEP con formación de imágenes de tomografía computarizada concurrente), TEP con imagen de resonancia magnética concurrente (TEP/IRM), o una combinación de los mismos, por ejemplo, donde dicha generación de una imagen comprende imágenes de TEP.

30