



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 98481

(13) C2

(51) МПК

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2009 08596	(72) Винахідник(и):	Арзель Ерван (SE), Свен Брітт-Марі (SE), Венсбо Давід (SE)
(22) Дата подання заявки:	05.03.2008	(73) Власник(и):	АСТРАЗЕНЕКА АБ, S-151 85 Sodertalje, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2012	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/893,149	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 9517095 A1; 29.06.1995 WO 03051859 A1; 26.06.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.03.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.11.2009, Бюл.№ 21		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2012, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/SE2008/050243, 05.03.2008		

(54) ЗАМІЩЕНІ 2-ГЕТЕРОАРИЛОМ БЕНЗОТІОФЕНИ ТА БЕНЗОФУРАНИ

(57) Реферат:

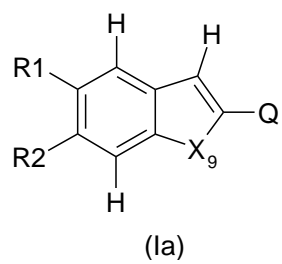
Заявлений винахід стосується нових заміщених 2-гетероарилом похідних бензотіофену та бензофурану та терапевтичного застосування таких сполук, що мають формулу (Ia), а також їх фармацевтично прийнятних солей, композицій та способів застосування.

Крім того, винахід стосується нових заміщених 2-гетероарилом похідних бензотіофену та бензофурану, що є придатними для відображення амілоїдних відкладень у пацієнтів, їх композицій, способів застосування та створення таких сполук.

Більш конкретно, заявлений винахід стосується способу відображення амілоїдних відкладень у мозку in vivo для діагностики хвороби Альцгеймера до смерті, а також вимірювання клінічної ефективності терапевтичних агентів проти хвороби Альцгеймера.

(Ia)

UA 98481 C2



Заявлений винахід стосується нових заміщених 2-гетероарилом похідних бензотіофену та бензофурану та терапевтичного застосування таких сполук. Крім того, винахід стосується нових заміщених 2-гетероарилом похідних бензотіофену та бензофурану, що є придатними для відображення амілоїдних відкладень у пацієнтів, їх композицій, способи застосування та створення таких сполук. Більш конкретно, заявлений винахід стосується способу відображення амілоїдних відкладень у мозку *in vivo* для діагностики хвороби Альцгеймера до смерті, а також вимірювання клінічної ефективності терапевтичних агентів проти хвороби Альцгеймера.

Амілоїдоз є прогресуючою, невиліковною метаболічною хворобою невідомого спричинення, що характеризується аномальними відкладеннями білку в одному або більше органах або системах організму. Амілоїдні білки виробляються, наприклад, несправною роботою кісткового мозку. Амілоїдоз, котрий трапляється при накопиченні амілоїдних відкладень, порушує нормальну функцію організму, може спричинювати неспроможність або смерть органу. Він є рідкою хворобою, що трапляється приблизно у восьми з кожного 1000000 людей. Він вражає чоловіків та жінок однаковою мірою та звичайно розвивається після 40. Принаймні 15 типів амілоїдозу ідентифіковані. Кожний асоціюється із відкладеннями відмінних різновидів білку.

Головними формами амілоїдозів є первинний системний, вторинний та родинний або спадковий амілоїдоз. Є також ще одна форма амілоїдозу, що асоціюється з хворобою Альцгеймера. Первинний системний амілоїдоз звичайно розвивається між 50 та 60. Приблизно з 2000 нових випадків, діагнованих щорічно, первинний системний амілоїдоз є найчастішою формою цієї хвороби у США. Також відомий як пов'язаний з легкими ланцюгами амілоїдоз може також траплятися в асоціації з множинною мієломою (рак кісткового мозку). Вторинний амілоїдоз є результатом хронічної інфекційної або запальної хвороби. Це часто асоціюється з родинною середньоземноморською лихоманкою (бактеріальною інфекцією, що характеризується застудою, слабкістю, головним болем, та рекурентною лихоманкою), грануломатозним ілеїтом (запалення тонкого кишечника), хворобою Годжкіна, проказою, остеомієлітом та ревматоїдним артритом.

Родинний або спадковий амілоїдоз є тільки спадковою формою хвороби. Він відбувається у членів більшості етнічних груп, та кожна родина має відмінну картину симптомів та втягання органів. Спадковий амілоїдоз, можна вважати, є аутосомною домінантою, що означає, що тільки одна копія дефективного гена є необхідною для спричинення хвороби. Дитина з родинним амілоїдозом має ризик 50-50 розвинення хвороби.

Амілоїдоз може вражати будь-який орган або систему в організмі. Серце, нирки, шлунково-кишкова система та нервова система є враженими найбільш часто. Інші звичайні ділянки накопичення амілоїду охоплюють мозок, суглоби, печінку, селезінку, підшлункову залозу, респіраторну систему та шкіру.

Хвороба Альцгеймера (AD) є найчастішою формою деменції, неврологічної хвороби, що характеризується втратою розумової здатності, суворою навіть для нормального життя, протягом принаймні 6 місяців, та відсутню від народження. AD звичайно трапляється у похилому віці, та знижує когнітивні функції як-то запам'ятовування, міркування та планування.

2-4 мільйони американців мають AD; це число, як очікують, зростатиме до 14 мільйонів до середини 21 сторіччя. Тоді як невелику число людей у 40 та 50 років виявляють хворобу, AD перш за все вражає старих. AD вражає приблизно 3 % усіх людей віком між 65 та 74, приблизно 20 % людей віком між 75 та 84, та приблизно 50 % людей віком більше 85. Трохи більш жінок, ніж чоловіків є враженими AD, навіть, зважаючи на довше життя жінок, так що є вища пропорція жінок у найбільш вражених вікових групах.

Накопичення амілоїдного А β -пептиду у мозку є патологічною ознакою усіх форм AD. Загально визнано, що відкладення церебрального амілоїдного А β -пептиду є первинним впливом, що запускає патогенез AD. (Hardy J та Selkoe D.J., Science. 297: 353-356, 2002).

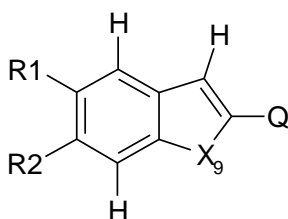
Способи відображення, як-то позитронна емісійна томографія (PET) та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), є ефективними у моніторингу накопичення амілоїдних відкладень у мозку та корелюванню їх з прогресуванням AD (Shoghi-Jadid et al. The American journal of geriatric psychiatry 2002, 10, 24; Miller, Science, 2006, 313, 1376; Coimbra et al. Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 629; Nordberg, Lancet Neurol. 2004, 3, 519). Застосування цих способів потребує розробки радіолігандів, що легко входять у мозок та селективно зв'язується з амілоїдними відкладеннями *in vivo*.

Існує необхідність у сполуках, що зв'язують амілоїд, що можуть перетинати бар'єр кров-мозок, та тому можуть бути застосовуваними у діагностиці. Крім того, важливо відстежувати ефективності лікування AD-пацієнтів вимірюванням дії вказаного лікування вимірюванням зміни AD рівня бляшок.

Властивості визначуваної сполуки, що зв'язує амілоїд, oprіч високої афінності стосовно амілоїдних відкладень *in vivo* та високого та швидкого доступу до мозку охоплюють низьке неспецифічне зв'язування з нормальними тканинами та швидкий кліренс. Ці властивості є звичайно залежними від ліпофільності сполуки (Coimbra et al. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006, 6, 629). Поміж запропонованих невеликих молекул для відображення бляшок амілоїду, синтезовані деякі незаряджені аналоги тіофлавіну Т для потенційного застосування (Mathis et al. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 2740). Відмінні ізостеричні гетероцикли є повідомленими як потенційні стосовно зв'язування лігандів амілоїду (Cai et al. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2208; Kung et al. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 237). Бензофуранові похідні раніше описані для застосування як агентів відображення амілоїду (Ono et al. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2725; Lockhart et al. *J. Biol. Chem.* 2005, 280(9), 7677; Kung et al. *Nuclear Med. Biol.* 2002, 29(6), 633; WO2003051859 та для застосування у попередженні агрегації Аβета (Twyman et al. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40(52), 9383; Howlett et al. *Biochemical Journal* 1999, 340(1), 283; Choi et al. *Archives of Pharmacal Research* 2004, 27(1), 19; Twyman et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(2), 255; WO9517095).

Бензотіофенові похідні раніше описані для застосування як агенти відображення амілоїду (Chang et al. *Nuclear Medicine and Biology* 2006, 33, 811) та для застосування як нейропротектант проти β-амілоїдної токсичності (JP11116476). Існує необхідність у поліпшених сполуках для отримання співвідношення сигнал-шум, достатньо високого для детального визначення амілоїдних відкладень в усіх регіонах мозку, та забезпечення поліпшеної надійності у кількісних дослідженнях амілоїдних бляшок відносно лікування ліками. Заявлений винахід стосується нових заміщених 2-гетероарилом похідних бензотіофену та бензофурану для застосування як агентів відображення амілоїду та лікування пов'язаних з амілоїдом хвороб.

Згідно з винаходом запропоновано сполуку формули (Ia):



(Ia)

де

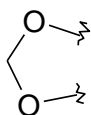
R1 вибрано з групи: H, галоген, метил, C₁₋₅ флуоралкіл, C₁₋₃ алкіленOC₁₋₃ алкіл,

C₁₋₃ алкіленOC₁₋₃ флуоралкіл, C₁₋₃ алкіленNH₂, C₁₋₃ алкіленNHC₁₋₃ алкіл, C₁₋₃ алкіленN(C₁₋₃ алкіл)₂, C₁₋₃ алкіленNHC₁₋₃ флуоралкіл, C₁₋₃ алкіленN(C₁₋₃ флуоралкіл)₂, C₁₋₃ алкіленN(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, гідрокси, метокси, C₁₋₅ флуоралкокси, C₁₋₅ алкілтіо, C₁₋₅ флуоралкілтіо, аміно, NHC₁₋₃ алкіл, NHC₁₋₃ флуоралкіл, N(C₁₋₃ алкіл)₂, N(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкіл, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкокси, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкокси, NHSO₂C₁₋₃ алкіл, NHSO₂C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)C₁₋₃ алкіл, (CO)C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)C₁₋₃ алкокси, (CO)C₁₋₃ флуоралкокси, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ алкіл, (CO)NHC₁₋₃ флуоралкіл, (CO)N(C₁₋₃ алкіл)₂, (CO)N(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)N(C₄₋₆ алкілен), (CO)N(C₄₋₆ флуоралкілен), ціано, SO₂NHC₁₋₃ флуоралкіл, нітро та SO₂NH₂;

R2 вибрано з групи: H, галоген, метил, C₁₋₅ флуоралкіл, C₁₋₃ алкіленOC₁₋₃ алкіл,

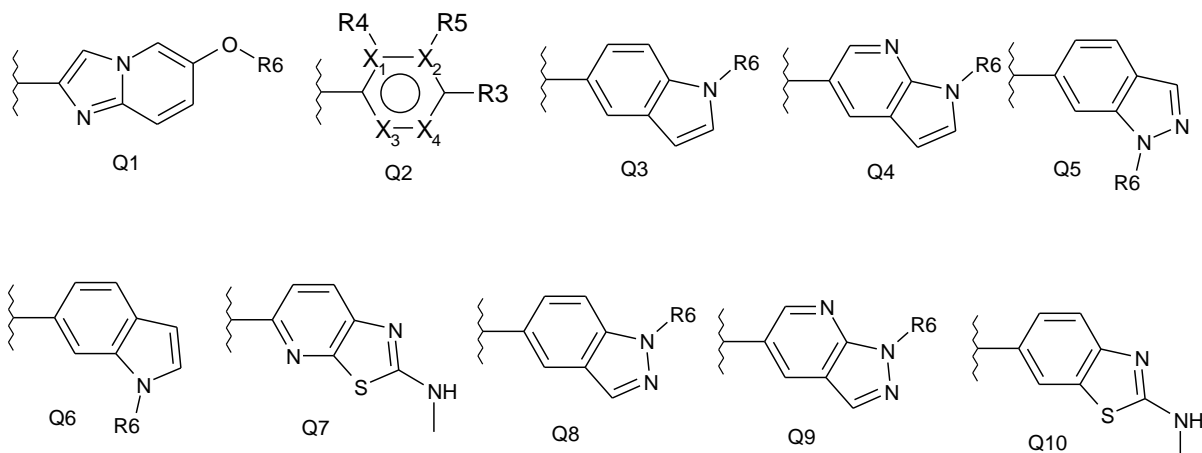
C₁₋₃ алкіленOC₁₋₃ флуоралкіл, C₁₋₃ алкіленNH₂, C₁₋₃ алкіленNHC₁₋₃ алкіл, C₁₋₃ алкіленN(C₁₋₃ алкіл)₂, C₁₋₃ алкіленNHC₁₋₃ флуоралкіл, C₁₋₃ алкіленN(C₁₋₃ флуоралкіл)₂, C₁₋₃ алкіленN(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, гідрокси, метокси, C₁₋₅ флуоралкокси, C₁₋₅ алкілтіо, C₁₋₅ флуоралкілтіо, аміно, NHC₁₋₃ алкіл, NHC₁₋₃ флуоралкіл, N(C₁₋₃ алкіл)₂, N(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкіл, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкокси, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкокси, NHSO₂C₁₋₃ алкіл, NHSO₂C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)C₁₋₃ алкіл, (CO)C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)C₁₋₃ алкокси, (CO)C₁₋₃ флуоралкокси, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ алкіл, (CO)NHC₁₋₃ флуоралкіл, (CO)N(C₁₋₃ алкіл)₂, (CO)N(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)N(C₄₋₆ алкілен), (CO)N(C₄₋₆ флуоралкілен), ціано, SO₂NHC₁₋₃ флуоралкіл, нітро та SO₂NH₂; або

R1 та R2 разом утворюють кільце;



X₉ вибрано з О та S.

Q - нітрогеновмісний ароматичний гетероцикл, вибраний з Q1-Q10;

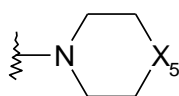


5

де

10 Q2-6-членний ароматичний гетероцикл, що містить один або два атоми N, де X₁, X₂, X₃ та X₄ є незалежно вибраними з N або C; та де один або два з X₁, X₂, X₃ та X₄-N, а залишковий - C, а коли атом X₁ - C, вказаний C є заміщеним R₄; а коли атом X₂ - C, вказаний C є заміщеним R₅;

15 R₃ вибрано з групи: метокси, C₁₋₄ флуоралкокси, аміно, NHC₁₋₃ алкіл, NHC₁₋₃ флуоралкіл, N(C₁₋₃ алкіл)₂, N(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкіл, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)G₂, (CO)NH₂, (CO)C₁₋₃ алкокси, метилтіо, C₁₋₆ флуоралкілтіо, SO₂NH₂, N(C₄₋₆ алкілен) та G₁;



G1

20 X₅ вибрано з групи: O, NH, NC₁₋₃ алкіл та N(CO)O-т-бутил;

20 G₂ - феніл або 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи: флуор, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ флуоралкокси та йод;

R₄ вибрано з групи: H та галоген;

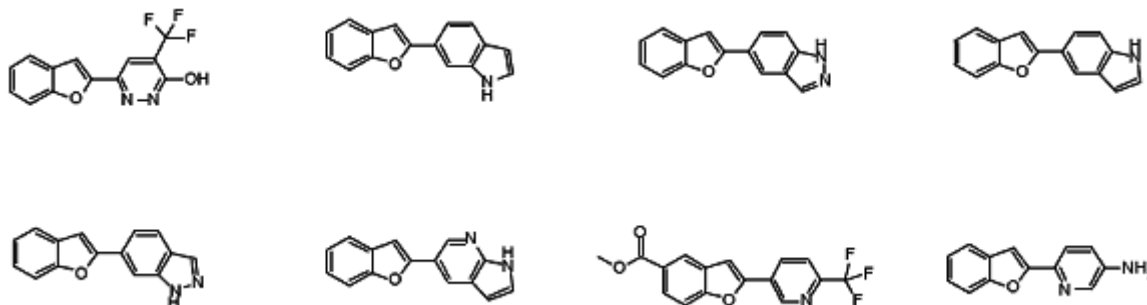
R₅ вибрано з групи: H, флуор, бром та йод;

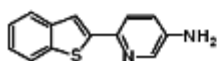
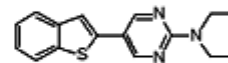
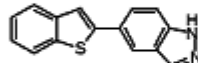
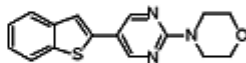
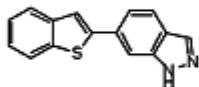
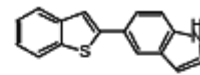
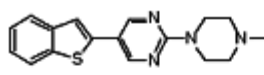
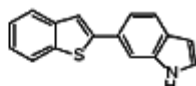
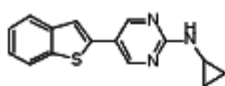
R₆ вибрано з групи: H, метил та (CH₂)₀₋₄CH₂F;

25 один або більше складових атомів необов'язково є визначуваним ізотопом;

як вільну основу або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або сольват солі;

за умови, що вилучено нижченаведені сполуки:

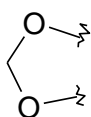




В одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R4 вибрано з групи: H, флуор, бром та йод.

5 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R1 вибрано з групи: H, галоген, метил, C₁₋₅ флуоралкіл, гідрокси, метокси, C₁₋₅ флуоралкокси, метилтіо, C₁₋₅ флуоралкілтіо, аміно, NHметил, NHC₁₋₃ флуоралкіл, N(CH₃)CH₃, N(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкіл, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкокси, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкокси, NHCO₂C₁₋₃ алкіл, NHCO₂C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)C₁₋₃ алкокси, (CO)C₁₋₃ флуоралкокси, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃ флуоралкіл, ціано, SO₂NHC₁₋₃ флуоралкіл, нітро та SO₂NH₂; або

R1 та R2 разом утворюють кільце;



15 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R1 вибрано з групи: H, флуор, йод, метил, C₁₋₅ флуоралкіл, гідрокси, метокси, ціано, C₁₋₅ флуоралкокси, метилтіо, аміно, NHметил, NHC₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкіл, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкокси, (CO)C₁₋₃ алкокси та (CO)NH₂.

20 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R1 вибрано з групи: H, гідрокси та метокси.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R2 вибрано з групи: H, флуор, йод, C₁₋₅ флуоралкіл, гідрокси, метокси, (CO)NH₂, ціано та метилтіо.

25 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R2 вибрано з групи: H, флуор, гідрокси та метокси.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R2 - H.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де Q-Q1.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де Q-Q2.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де Q вибрано з Q3-Q10.

30 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де Q2 - піридинове кільце, де X₃ та X₄ є незалежно вибраними з N або C, та де один з X₃ та X₄-N, а залишкові з X₁, X₂, X₃ та X₄ - C.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де Q2 - піримідинове кільце, де X₂ та X₄-N, та де X₁ та X₃ - C.

35 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де Q2 - піримідинове кільце, де X₁ та X₃-N, та де X₂ та X₄ - C.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де Q2 - піридазинове кільце, де X₃ та X₄-N, та де X₁ та X₂ - C.

40 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де Q2 - піразинове кільце, де X₁ та X₄-N, та де X₂ та X₃ - C; або де X₁ та X₄ - C, та де X₂ та X₃-N.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R3 вибрано з групи: метокси, C₁₋₄ флуоралкокси, аміно, NHC₁₋₃ алкіл, NHC₁₋₃ флуоралкіл, N(C₁₋₃ алкіл)₂, N(C₁₋₃ алкіл)C₁₋₃ флуоралкіл, NH(CO)C₁₋₃ алкіл, NH(CO)C₁₋₃ флуоралкіл, (CO)NH₂, (CO)C₁₋₃ алкокси, метилтіо, C₁₋₆ флуоралкілтіо, SO₂NH₂, та G1; де X₅ вибрано з групи: O, NH та N-метил.

5 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R3 вибрано з групи: аміно, NH-метил та (CO)NH₂.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R4 вибрано з групи: H та флуор.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R4 - H.

10 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R4 - флуор.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R5 вибрано з групи: H та флуор.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R5 - H.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R5 - флуор.

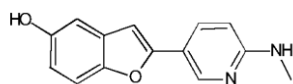
15 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R6 вибрано з групи: H та метил.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R6 - H.

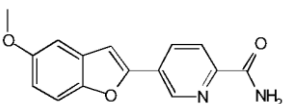
У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де R6 - метил.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), вказаною сполукою є:

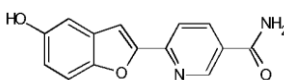
20



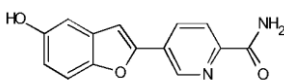
2-[6-(метиламіно)піридин-3-іл]-1-бензофуран-5-ол



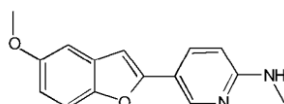
5-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід



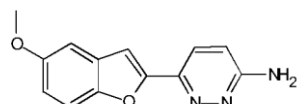
6-(5-гідрокси-1-бензофуран-2-іл)нікотинамід



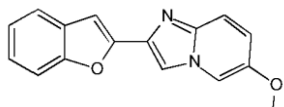
5-(5-гідрокси-1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід



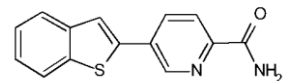
5-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)-N-метилпіридин-2-амін



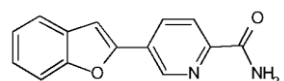
6-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)піридазин-3-амін



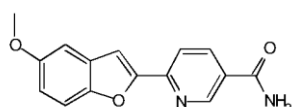
2-(1-бензофуран-2-іл)-6-метоксиімідазо[1,2-a]піридин



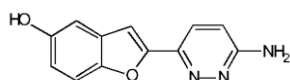
5-(1-бензотієн-2-іл)піридин-2-карбоксамід



5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід

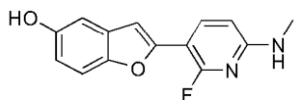


6-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)нікотинамід

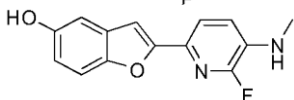


2-(6-амінопіридазин-3-іл)-1-бензофуран-5-ол

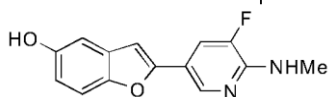
У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), вказаною сполукою є:



2-(2-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол

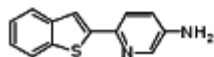
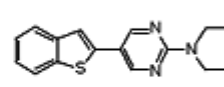
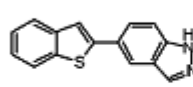
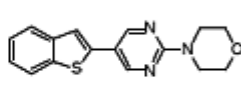
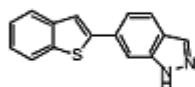
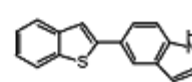
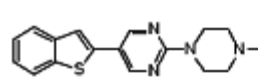
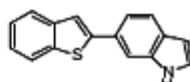
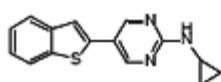
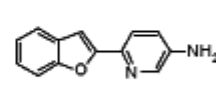
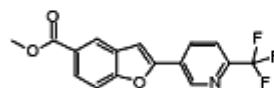
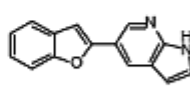
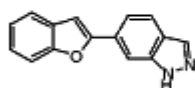
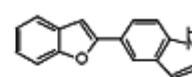
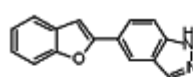
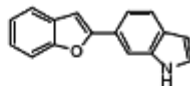
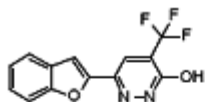


2-(6-флуор-5-метиламіно-піридин-2-іл)-бензофуран-5-ол



2-(5-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол

- 5 У ще одному аспекті запропоновано сполуку де 1-6 складовими атомами є визначуваний ізоотп ^3H , або де 1-3 складовими атомами є визначуваний ізоотп ^{13}C , або де одним складовим атомом є визначуваний ізоотп, вибраний з групи: ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I та ^{14}C , вказана сполука є вибраною з групи:



10

В одному втіленні цього аспекту де одним зі складових атомів є визначуваний ізоотп ^{11}C . У ще одному втіленні цього аспекту де одним зі складових атомів є визначуваний ізоотп ^{18}F .

- 15 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де одним або більше з атомів молекули є визначуваний ізоотп.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де 1-6 зі складових атомів є визначуваний ізоотп ^3H , або де 1-3 складовими атомами є визначуваний ізоотп, вибраний з

групи: ^{19}F та ^{13}C , або де одним складовим атомом є визначуваний ізотоп, вибраний з групи: ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I та ^{14}C .

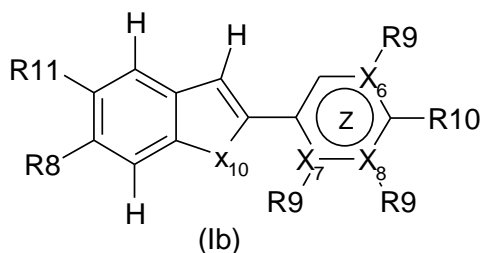
У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де 1-6 зі складових атомів є визначуваний ізотоп ^3H , або де 1-3 складовими атомами є визначуваний ізотоп ^{19}F , або де одним складовим атомом є визначуваний ізотоп, вибраний з групи: ^{18}F , ^{11}C та ^{123}I .

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де 1-6 зі складових атомів є визначуваний ізотоп ^3H , або де 1-3 складовими атомами є визначуваний ізотоп ^{19}F , або де одним складовим атомом є визначуваний ізотоп, вибраний з групи: ^{18}F та ^{11}C .

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де одним складовим атомом є визначуваний ізотоп ^{11}C .

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (Ia), де одним складовим атомом є визначуваний ізотоп ^{18}F .

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib:



де

Z-6-членний ароматичний гетероцикл, що містить один або два атоми N, де X_6 , X_7 та X_8 є незалежно вибраними з N або C, та де один або два з X_6 , X_7 та X_8 -N, а залишковий - C, та де X_6 - C, вказаний C є необов'язково заміщеним R9;

X_{10} вибрано з O та S;

R8 вибрано з групи: $\text{OSi}(\text{G3})_3$, $\text{OCH}_2\text{G4}$, OG5, H, бром, флуор, гідрокси, метокси, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{ алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ та нітро;

R9 вибрано з групи: H, бром, флуор, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{ алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ та нітро;

R10 вибрано з групи: аміно, метиламіно, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, диметиламіно, метокси, гідрокси, $(\text{CO})\text{NH}_2$ та $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$;

R11 вибрано з групи: $\text{OSi}(\text{G3})_3$, $\text{OCH}_2\text{G4}$, OG5, H, бром, флуор, гідрокси, метокси, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{ алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ та нітро;

G3 вибрано з групи: C_{1-4} алкіл та феніл;

G4 вибрано з групи: 2-(триметилсиліл)етокси, C_{1-3} алкокси, 2-(C_{1-3} алкокси)етокси, C_{1-3} алкілтіо, циклопропіл, вініл, феніл, п-метоксифеніл, о-нітрофеніл, та 9-антрил;

G5 вибрано з групи: тетрагідропіраніл, 1-етоксіетил, фенацил, 4-бромфенацил, циклогексил, т-бутил, т-бутоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретилкарбоніл та трифенілметил;

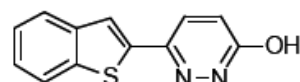
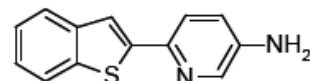
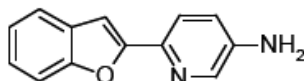
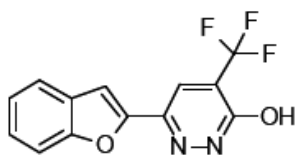
IG6^+ є складовою солі йодинію, у котрій атом йоду є гіпервалентним та має позитивний формальний заряд, та у котрому G6 - феніл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи: метил та бром;

G7 вибрано з групи: бром, йод, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 та OSO_2 феніл, вказаний феніл необов'язково заміщений метилом або бромом;

згідно з формулою Ib, один або кілька замісників, вибраних з групи: R8, R9, R10 та R11 є одною з функціональних груп: бром, флуор, гідрокси, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{ алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ , нітро, аміно, метиламіно, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$;

вільну основу або її сіль, сольват або сольват солі;

за умови, що вилучено нижченаведені сполуки:



У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де X_7 - C, вказаний C є необов'язково заміщеним R9, а коли X_8 - C, вказаний C є необов'язково заміщеним R9.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де R9 вибрано з групи: H, бром, флуор, хлор, йод, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{ алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ та нітро.

5 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де згідно з формулою Ib, один або кілька замісників, вибраних з групи: R8, R9, R10 та R11 є одною з функціональних груп: бром, флуор, гідрокси, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{ алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ , нітро, аміно, метиламіно, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{-т-бутил}$, $(\text{CO})\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{OSi}(\text{G3})_3$ та $\text{OCH}_2\text{G4}$.

10 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де R10 вибрано з групи: аміно, метиламіно, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, диметиламіно, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{-т-бутил}$, метокси, гідрокси, $(\text{CO})\text{NH}_2$ та $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$;

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де R8 - H; R10 вибрано з групи: аміно, метиламіно, диметиламіно та $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$; R11 вибрано з групи: $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, H, флуор, гідрокси, метокси, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{ алкіл})_3$ та N_2^+ .

15 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де R8 - H; R9 - H, F, NO_2 ; R10 вибрано з групи: аміно, метиламіно, диметиламіно, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{-т-бутил}$, $(\text{CO})\text{NH}_2$ та $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$; R11 вибрано з групи: $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, H, флуор, гідрокси, метокси, $\text{OCH}_2\text{G4}$, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4} \text{ алкіл})_3$ та N_2^+ .

20 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де Z - піридинове кільце, де X_6 та X_7 - C, а X_8 - N.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де Z - піридинове кільце, де X_6 та X_8 - C, а X_7 - N.

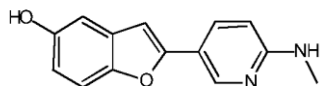
У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де Z - піримідинове кільце, де X_6 та X_8 - N, а X_7 - C.

25 У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де Z - піразинове кільце, де X_6 та X_7 - N, а X_8 - C.

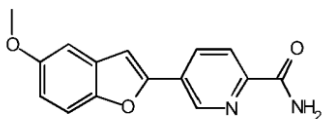
У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, де Z - піридазинове кільце, де X_7 та X_8 - N, а X_6 - C.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, вказаною сполукою є:

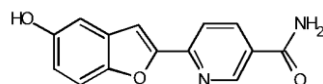
30



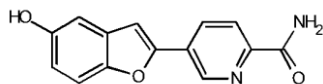
2-[6-{метиламіно}піридин-3-іл)-1-бензофуран-5-ол



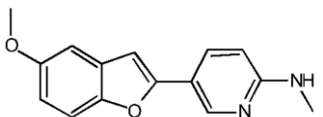
5-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід



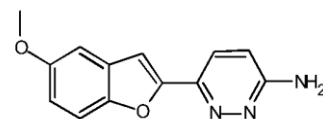
6-(5-гідрокси-1-бензофуран-2-іл)нікотинамід



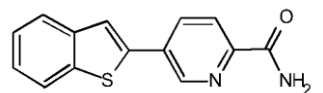
5-(5-гідрокси-1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід



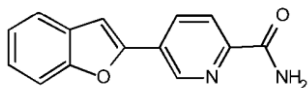
5-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)-N-метилпіридин-2-амін



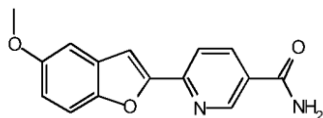
6-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)піридазин-3-амін



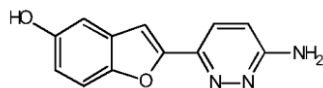
5-(1-бензотієн-2-іл)піридин-2-карбоксамід



5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід

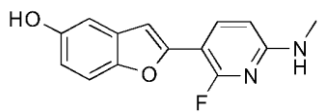


6-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)нікотинамід

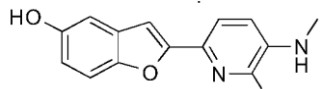


2-(6-амінопіридазин-3-іл)-1-бензофуран-5-ол

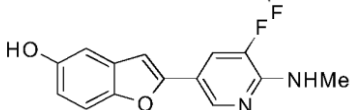
У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули Ib, вказаною сполукою є:



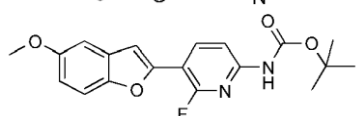
2-{2-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл}-бензофуран-5-ол



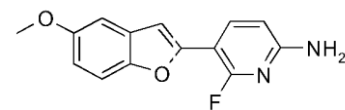
2-(6-флуор-5-метиламіно-піридин-2-іл)-бензофуран-5-ол



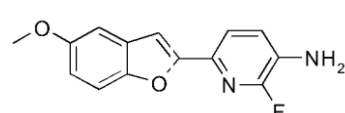
2-{5-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл}-бензофуран-5-ол



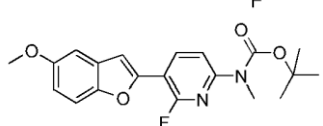
[6-Флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-карбамової кислоти трет-бутил естер



6-Флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іламін



2-Флуор-6-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-3-іламін



[6-Флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-метил-карбамової кислоти трет-бутил естер

- 5 У ще одному аспекті запропоновано застосування сполуки формули Ib, як попередника синтезу у способі отримання міченої сполуки, де вказана мітка складається з одного [¹¹C]метилу.

У ще одному аспекті запропоновано застосування сполуки формули Ib, як попередника синтезу у способі отримання міченої сполуки, де вказана мітка складається з одного атома ¹⁸F.

- 10 У ще одному аспекті запропоновано застосування сполуки формули Ib, як попередника синтезу у способі отримання міченої сполуки, де вказана мітка складається з одного атома, вибраного з групи: ¹²⁰I, ¹²³I, ¹²⁵I та ¹³¹I.

У ще одному аспекті запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (Ia), разом із фармацевтично прийнятним носієм.

- 15 У ще одному аспекті запропоновано фармацевтичну композицію для in vivo відображення амілоїдних відкладень, що містить радіо-мічену сполуку формули (Ia), разом із фармацевтично прийнятним носієм.

У ще одному аспекті запропоновано in vivo спосіб вимірювання амілоїдних відкладень у особи, що має етапи: (а) застосування визначуваної кількості фармацевтичної композиції, що містить радіо-мічену сполуку формули (Ia), та (b): визначення зв'язування сполуки амілоїдним відкладенням у особи.

20

В одному втіленні цього аспекту вказане визначення проводять способами, вибраними з групи: гамма відображення, магніто-резонансне відображення та магніто-резонансна спектроскопія.

У ще одному втіленні цього аспекту вказана особа має підозру на хворобу або синдром, вибрані з групи: хвороба Альцгеймера, родинна хвороба Альцгеймера, синдром Дауна та гомозиготи для алелі аполіпопротеїну E4.

У ще одному аспекті запропоновано сполук формули (Ia) для застосування у терапії.

У ще одному аспекті запропоновано застосування сполуки формули (Ia), у виробництві медикаменту для лікування та/або попередження хвороби Альцгеймера, родинної хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна та гомозигот для алелі аполіпопротеїну E4.

У ще одному аспекті запропоновано спосіб лікування та/або попередження хвороби Альцгеймера, родинної хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна та гомозигот для алелі аполіпопротеїну E4, що полягає у застосуванні до ссавця, у тому числі людини, при необхідності такого лікування та/або попередження, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (Ia).

Визначення

Як застосовано тут, "алкіл", "алкіленіл" або "алкілен" поодинці або як суфікс чи префікс, охоплюють насичені аліфатичні вуглеводневі групи з розгалуженим та нерозгалуженим ланцюгом з 1 до 12 атомами карбону. Наприклад, "C₁₋₆ алкіл" позначає алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів карбону. Коли певне число, що позначає алкіл-групу дорівнює 0, атом гідрогену є замісником у позиції алкіл-групи. Наприклад, "N(C₀ алкіл)₂" є еквівалентним "NH₂" (аміно). Коли певне число, що позначає число алкіленіл або алкілен-груп, 0, групи є зв'язаними зв'язком. Наприклад, "NH(C₀ алкілен)NH₂" є еквівалентним "NHNH₂" (гідразино). Як застосовано тут, коли групи, зв'язані алкіленом або алкіленілом, вони є приєднаними до першого та останнього карбонів алкілену або алкіленілу. У випадку метилену, перший та останній карбон є одним. Наприклад, "N(C₄ алкілен)", "N(C₅ алкілен)" та "N(C₂ алкілен)₂NH" є еквівалентними піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу, відповідно.

Приклади алкілу охоплюють, але без обмеження, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, т-бутил, пентил, та гексил.

Приклади алкілену або алкіленілу охоплюють, але без обмеження, метилен, етилен, пропілен та бутилен.

Як застосовано тут, "алкокси" представляє алкіл, що виначено вище, з вказаним числом атомів карбону приєднаних через оксигеновий місток. Приклади алкокси охоплюють, але без обмеження, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, т-бутокси, н-пентокси, ізопентокси, циклопропілметокси, алілокси та пропаргілокси. Подібно, "алкілтіо" або "тіоалкокси" представляють алкіл, що виначено вище з вказаним числом атомів карбону приєднаних через сульфурний місток.

Як застосовано тут, "флуоралкіл", "флуоралкілен" та "флуоралкокси", поодинці або як суфікс чи префікс, стосується груп, у котрих один, два, або три гідрогени, приєднані до карбону відповідного алкілу, алкілену та алкоксигрупи є заміщеними флуором. Приклади флуоралкілу охоплюють, але без обмеження, трифлуорметил, дифлуорметил, флуорметил, 2,2,2-трифлуоретил, 2-флуоретил та 3-флуорпропіл.

Приклади флуоралкілену охоплюють, але без обмеження, дифлуорметилен, флуорметилен, 2,2-дифлуорбутилен та 2,2,3-трифлуорбутилен.

Приклади флуоралкокси охоплюють, але без обмеження, трифлуорметокси, 2,2,2-трифлуоретокси, 3,3,3-трифлуорпропокси та 2,2-дифлуорпропокси.

Як застосовано тут, "ароматичний" стосується гідрокарбонілів, що мають одне або більше ненасичених карбонових кілець, що мають ароматичний характер, (наприклад, 4n+2 делокалізовані електрони, де "n" - ціле число) та містять приблизно до 14 атомів карбону. На додаток, "гетероароматичний" стосується груп, що мають одне або більше ненасичених кілець, що містять карбон та один або більше гетеро атомів, як-то нітроген, оксиген або сульфур, що мають ароматичний характер (наприклад, 4n+2 делокалізовані електрони).

Як застосовано тут, термін "арил" стосується ароматичної кільцевої структури з 5-14 атомів карбону. Кільцеві структури, що містять 5, 6, 7 та 8 атомів карбону можуть бути одно-кільцевими ароматичними групами, як-то феніл. Кільцеві структури, що містять 8, 9, 10, 11, 12, 13, або 14 можуть бути поліциклічними, як-то нафтил. Ароматичне кільце може бути заміщеним на одній або більше позицій кільця такими замісниками, як описано вище. Термін "арил" також стосується поліциклічної кільцевої системи, що має два або більше циклічних кільця, у котрих два або більше карбонів є спільними для двох прилеглих кілець (кільця є "конденсованими кільцями") де принаймні одне з кілець є ароматичним, наприклад, іншими циклічними кільцями

можуть бути циклоалкіли, циклоалкеніли, циклоалкініли, арили та/або гетероцикліли. Терміни орто, мета та пара стосуються 1,2-, 1,3- та 1,4-дизаміщених бензенів, відповідно. Наприклад, назви 1,2-диметилбензен та орто-диметилбензен є синонімами.

5 Як застосовано тут, термін "циклоалкіл" охоплює насичені кільцеві групи, що мають певне число атомів карбону. Вони можуть охоплювати конденсовані або місткові поліциклічні системи. Кращі циклоалкіли мають від 3 до 10 атомів карбону у їх кільцевій структурі, та більш переважно мають 3, 4, 5, та 6 карбонів у кільцевій структурі. Наприклад, "C₃₋₆ циклоалкіл" позначає так групи як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, або циклогексил.

10 Як застосовано тут, "галоген" стосується флуору, хлору, броду та йоду. "Протиіон", наприклад, представляє невеликі, негативно заряджені групи як-то хлорид, бромід, гідроксид, ацетат, сульфат, тозилат, бензенсульфонат, тощо.

15 Як застосовано тут, термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний" або "гетероцикл" стосується насиченого, ненасиченого або частково насиченого, моноциклічного, біциклічного або трициклічного кільця (якщо не вказане інше), що містить 3-20 атомів з котрих 1, 2, 3, 4 або 5 кільцевих атомів є вибраними з групи: нітроген, сульфур або кисень, котрі можуть, якщо не вказане інше, бути зв'язаними через карбон або нітроген, де група -CH₂- є необов'язково заміщеною -C(O)-; та де, якщо не вказане інше, кільцевий атом нітрогену або сульфуру є необов'язково окисненим до N-оксиду або S-оксидів або кільцевий нітроген є необов'язково кватернізованим; де кільцевий -NH є необов'язково заміщеним ацетилом, формілом, метилом
20 або мезилом; та кільце є необов'язково заміщеним одним або більше галогенами. Зрозуміло, що коли загальне число атомів S та O у гетероциклілі перевищує 1, тоді ці гетероатоми не є суміжними. Якщо вказаний гетероцикліл є бі- або трициклічним, тоді принаймні одне з кілець може необов'язково бути гетероароматичним або ароматичним кільцем, за умови, що принаймні одне з кілець не є гетероароматичним. Якщо вказаний гетероцикліл є
25 моноциклічним, тоді він повинен не бути ароматичним. Приклади гетероциклілів охоплюють, але без обмеження, піперидиніл, N-ацетилпіперидиніл, N-метилпіперидиніл, N-формілпіперазиніл, N-мезилпіперазиніл, гомопіперазиніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, морфолініл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, індолініл, тетрагідропіраніл, дигідро-2H-піраніл, тетрагідрофураніл та 2,5-діоксоімідазолідиніл.

30 Як застосовано тут, "гетероарил" стосується гетероароматичного гетероциклу, що має принаймні один гетероатомний кільцевий член як-то сульфур, кисень, або нітроген. Гетероарили охоплюють моноциклічні та поліциклічні системи (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсовані кільця). Приклади гетероарилів охоплюють без обмеження, піридил (тобто, піридиніл), піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил (тобто, фураніл), хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індолініл, тощо.

35 Як застосовано тут, вираз "захисна група" означає тимчасові замісники, котрі захищають потенційно реакційноздатні функціональні групи від небажаних хімічних перетворень. Приклади таких захисних груп охоплюють естери карбонових кислот, силіл-етери спиртів, та ацеталей і кеталей альдегідів та кетонів, відповідно. Підгрупою захисних груп є ті, що захищають нуклеофільну групу (наприклад, ароматичну гідроксигрупу) від алкілювання, а тому дозволяють селективне N-алкілювання аміногруп в одній молекулі в основних умовах. Приклади таких захисних груп охоплюють, але без обмеження, метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил,
40 алкоксиметил та т-бутилдиметилсиліл.

45 Як застосовано тут, "фармацевтично прийнятний" стосується сполук, матеріалів, композицій, та/або дозованих форм, котрі є у рамках медичних вимог, придатні для застосування у контакті з тканинами людей та тварин без надлишкової токсичності, подразнення, алергічної реакції, або іншої проблем або ускладнення та відповідні розумному співвідношенню користь/ризик.

50 Як застосовано тут, "фармацевтично прийнятні солі" стосуються похідних розкритих сполук, де вихідну сполуку модифіковано створенням її солі з кислотою або основою. Приклади фармацевтично прийнятних солей охоплюють, але без обмеження, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків як-то аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків як-то карбонових кислот; тощо. Фармацевтично прийнятні солі охоплюють звичайні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичними неорганічними або органічними кислотами. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі охоплюють похідні від неорганічних кислот як-то хлоридна, фосфатна, тощо; та солі органічних кислот як-то молочна, малеїнова, лимонна, бензойна метансульфонова, тощо.

Фармацевтично прийнятні солі заявленого винаходу можуть бути синтезованими з вихідної сполуки, що містить основну або кислотну групу звичайними хімічними способами. Загалом, такі солі можна отримати реакцією вільної кислоти або основи цих сполук зі стехіометричною кількістю прийнятної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або їх суміші; загалом, неводні середовища типу етеру, етилацетату, етанолу, ізопропанолу або ацетонітрилу є застосовуваними.

Як застосовано тут, "in vivo здатні до гідролізу попередники" означає здатні до гідролізу (або розщеплення) in vivo естерні сполуки винаходу, що містять карбокси або гідроксигрупу. Наприклад, естери амінокислот, естери C₁₋₆ алкоксиметилу типу метоксиметилу; естери C₁₋₆ алканоїлоксиметилу типу півалоїлоксиметилу; естери C₃₋₈ циклоалкоксикарбонілокси C₁₋₆ алкілу типу 1-циклогексилкарбонілоксиетилу, ацетоксиметокси, або фосфорамідні циклічні естери.

Як застосовано тут, "таутомер" означає інші структурні ізомери, що існують у рівновазі, утворені від міграції атому гідрогену. Наприклад, кето-енольна таутомерія, де в результаті сполука має властивості кетону та ненасиченого спирту.

Як застосовано тут "стабільна сполука" та "стабільна структура" означає сполуку, що є достатньо міцною при виділенні до корисного ступеню чистоти з реакційної суміші, та наступного подовженого зберігання на холод або при температурі довкілля, та необов'язково сформованою у ефективний терапевтичний або діагностичний агент.

Сполуки винаходу крім того охоплюють гідрати та сольвати.

Заявлений винахід стосується мічених ізотопом сполук винаходу. "Мічені ізотопом", "радіо-мічені", "мічені", або "що зв'язує амілоїд" сполука або "радіоліганд" є сполукою винаходу, де один або більше атомів є заміщеними атомом, що має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа звичайно, знайдених у природі. Одним необмежувальним винятком є ¹⁹F, котрий дозволяє визначення молекул, котрі містять цей елемент без збагачення до вищого ступеню, ніж існує у природі. Сполуки, що несуть замісник ¹⁹F, можуть тому також бути "міченими". Придатні радіонукліди (тобто, "визначувані ізотопи"), що можна вводити у сполуки заявленого винаходу охоплюють але без обмеження ²H (D), ³H (T), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I та ¹³¹I. Зрозуміло, що мічену ізотопом сполуку винаходу необхідно тільки збагачувати визначуваним ізотопом до ступеню, котрий дозволяє визначення, наприклад, у визначуваній сполуці винаходу міченій ¹¹C, атом карбону міченої групи міченої сполуки може бути ¹²C або іншим ізотопом карбону у частці молекул. Радіонуклід, що вводять у радіомічені сполуки, залежатиме від конкретного застосування радіоміченої сполуки. Наприклад, для in vitro мічення бляшок або рецептору та конкурентних аналізів, сполуки, що вводять ³H, ¹⁴C, або ¹²⁵I загалом є найбільш корисними. Для in vivo відображення застосування ¹¹C, ¹³C, ¹⁸F, ¹⁹F, ¹²⁰I, ¹²³I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, або ⁷⁶Br є загалом найбільш корисним.

Приклади "ефективної кількості" охоплюють кількості, що дають змогу відображення амілоїдних відкладень in vivo, що дають прийнятну токсичність та рівні біозасвоюваності для фармацевтичного застосування, та/або попередження дегенерації клітин та токсичності, асоційованої з утворенням фібрил.

Цей винахід також стосується радіомічених заміщених 2-гетероариллом похідних бензотіофену та бензофурану як агентів відображення амілоїду та попередників синтезу сполук, з котрих їх отримують.

Способи застосування

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати для визначення присутності, розташування та/або кількості одного або більше амілоїдних відкладень в органі, у тому числі мозку, тварини або людини. Амілоїдні відкладення охоплюють, без обмеження, відкладення Aβ. Для відстеження тимчасових наслідків амілоїдного відкладення сполуки винаходу можна крім того застосовувати для кореляції амілоїдного відкладення з початком клінічних симптомів, асоційованих з хворобою, розладом або станом. Сполуки винаходу можна зрештою застосовувати для лікування та діагностування хвороби, розладу або стану, що характеризуються амілоїдним відкладенням, як-то AD, родинна AD, синдром Дауна, амілоїдоз та гомозиготи для алелі аполіпопротеїну E4.

Спосіб цього винаходу визначає присутність та розташування амілоїдних відкладень у органі, переважно мозку, пацієнта. Заявлений спосіб полягає у застосуванні визначуваної кількості фармацевтичної композиції, що містить сполуку, що зв'язує амілоїд заявленого винаходу - "визначувану сполуку," або її фармацевтично прийнятну водорозчинну сіль до пацієнта. "Визначувана кількість" означає кількість визначуваної сполуки, що застосовують, достатню для визначення зв'язування сполуки з амілоїдом. "Відображення ефективної кількості"

означає, що кількість визначуваної сполуки, що застосовують, є достатньою для відображення зв'язування сполуки з амілоїдом.

Винахід стосується амілоїдних зондів, котрі у сполученні з неінвазивними способами нейровідображення як-то магніто-резонансна спектроскопія (MRS) або відображення (MINI), або гамма відображення як-то позитронна емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), є застосовуваними для кількісного дослідження амілоїдного відкладення *in vivo*. Термін "*in vivo* відображення", або "відображення", стосується будь-якого способу, що дозволяє визначення мічених заміщених гетероарилем похідних бензофурану або бензотіофену, як описано тут. Для гамма відображення випромінювання від визначуваного органу або зони вимірюють та виражають як загальне зв'язування або як співвідношення, у котрому загальне зв'язування в одній тканині є нормалізованим відносно загального зв'язування у ще одній тканині тієї ж особи при відображенні *in vivo*. Загальне зв'язування *in vivo* є визначеним як сигнал, визначений у тканині *in vivo* відображенням без необхідності коректування другим введенням ідентичної кількості міченої сполуки разом з великим надлишком неміченої, але хімічно ідентичної сполуки. А "особою" є ссавець, переважно людина, а найбільш переважно людина, що має підозру на деменцію.

Для *in vivo* відображення, тип інструменту визначення є головним фактором у виборі мітки. Наприклад, радіоактивні ізотопи та ^{19}F є особливо придатними для *in vivo* відображення у способах заявленого винаходу. Тип застосовуваного інструменту диктуватиме вибір радіонукліду або стабільного ізотопу. Наприклад, радіонуклід повинен мати тип розпаду, визначуваний типом інструменту.

Ще один фактор стосується періоду напіврозпаду радіонукліду. Період напіврозпаду повинен бути довгим настільки, щоб можна було проводити визначення під час максимального поглинання мішенню, але коротким настільки, щоб хазяїн не отримував шкідливого випромінювання. Радіомічені сполуки винаходу можуть бути визначеними гамма-відображенням де визначають гамма-випромінювання прийнятної довжини хвилі. Способи гамма-відображення охоплюють, але без обмеження, SPECT та PET. Переважно, для SPECT-визначення, вибрана радіомітка не має емісії частинок, але продукує велике число фотонів у межах 140-200 кеВ.

Для PET-визначення радіомітка повинна бути емітуючим позитрон радіонуклідом, як-то ^{18}F або ^{11}C , котрий анігілюватиме з утворенням двох гамма-квантів, що визначають PET-камерою.

У заявленому винаході, отримані сполуки, що зв'язують амілоїд/зонди, котрі є корисними для *in vivo* відображення та кількісного дослідження амілоїдного відкладення. Ці сполуки слід застосовувати у сполученні з неінвазивними способами нейровідображення як-то магніто-резонансна спектроскопія (MRS) або відображення (MRI), позитронна емісійна томографія (PET), та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT). Згідно з цим винаходом, заміщені 2-гетероарилем похідні бензотіофену та бензофурану можуть бути міченими ^{19}F або ^{13}C для MRS/MRI. Сполуки можуть також бути радіоміченими, наприклад, ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , ^{76}Br , або ^{120}I для PET добре відомими способами, описаними Fowler, J. та Wolf, A. у "Positron Emission Tomography and Autoradiography" 391-450 (Raven Press, 1986). Сполуки можуть також бути радіоміченими ^{123}I та ^{131}I для SPECT будь-якими відомими способами. Дивись, наприклад, Kulkarni, Int. J. Rad. Appl. & Inst. (Part B) 18: 647 (1991). Сполуки можуть також бути радіоміченими відомими металевими радіомітками, як-то Технецій-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Модифікації замісників для введення лігандів, що зв'язують такі металеві іони, може досягти без надмірного експериментування спеціаліст. Радіомічену металом сполуку можна тоді застосовувати для визначення амілоїдних відкладень. Отримання радіомічених похідних Tc-99m є добре відомим. Дивись, наприклад, Zhuang et al. Nuclear Medicine & Biology 26(2):217-24, (1999); Oya et al. Nuclear Medicine & Biology 25(2):135-40, (1998), та Hom et al. Nuclear Medicine & Biology 24(6):485-98, (1997). На додаток, сполуки можуть бути міченими ^3H , ^{14}C та ^{125}I , добре відомими спеціалісту способами визначення амілоїдних бляшок у зразках *in vitro* та після смерті. Крім того, флуоресцентні сполуки заявленого винаходу можна застосовувати для визначення бляшок у зразках *in vitro* та після смерті добре відомими способами на основі визначення флуоресценції.

Способи заявленого винаходу можуть застосовувати ізотопи, визначувані спектроскопією ядерного магнітного резонансу для *in vivo* відображення та спектроскопії. Елементи, особливо корисні у магніто-резонансній спектроскопії охоплюють ^{19}F та ^{13}C .

Придатні радіоізотопи для цього винаходу охоплюють бета-емітери, гамма-емітери, позитрон-емітери, та рентгеноемітери. Ці радіоізотопи охоплюють ^{120}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{75}Br , та ^{76}Br . Придатні стабільні ізотопи для застосування у магніто-резонансному відображенні (MRI) або спектроскопії (MRS), згідно з цим винаходом, охоплюють ^{19}F та ^{13}C . Придатні радіоізотопи для *in vitro* кількісного дослідження амілоїду у гомогенатах тканин від біопсії або після смерті охоплюють ^{125}I , ^{14}C , та ^3H . Кращими радіомітками є ^{11}C та ^{18}F для застосування у PET-

відображенні *in vivo*, ^{123}I для застосування у SPECT-відображенні, ^{19}F для MRS/MRI, та ^3H та ^{14}C для *in vitro* досліджень. Однак, будь-який звичайний спосіб з діагностичними зондами можна застосовувати згідно з цим винаходом.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати будь-якими засобами. відомими спеціалісту. Наприклад, застосування до тварини може бути локальним або системним та виконуваним перорально, парентерально, інгаляцією, місцево, ректально, назально, букально, вагінально, або з імплантованого резервуару. Термін "парентеральний" як застосовано тут, стосується підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньоартеріальних, внутрішньом'язових, інтраперитонеальних, інтратекальних, інтравентрикулярних, інтратермальних, інтракраніальних та ендостальних ін'єкцій та вливання.

Точний протокол застосування залежить від різних факторів у тому числі віку, маси тіла, загального здоров'я, статі та харчу пацієнта; визначення конкретного способу застосування.

Рівні дозування порядку приблизно 0,001 мкг/кг/добу - 10000 мкг/кг/добу сполуки винаходу є корисними для способи винаходу. В одному втіленні рівень дозування є приблизно 0,001 мкг/кг/добу - 10 г/кг/добу. У ще одному втіленні рівень дозування є приблизно 0,01 мкг/кг/добу - 1,0 г/кг/добу. У ще одному втіленні рівень дозування є приблизно 0,1 мкг/кг/добу - 100 мкг/кг/добу.

Конкретний рівню дозування для будь-як конкретного пацієнта залежить від різних факторів, у тому числі активності та можливої токсичності конкретної застосовуваної сполуки; віку, маси тіла, загального здоров'я, статі та харчу пацієнта; часу застосування; швидкості виведення; комбінації ліків; та форми застосування. Звичайно, *in vitro* доза-ефект забезпечує корисне керівництво стосовно правильної дози для застосування пацієнтом. Дослідження тваринних моделей є також корисними. Міркування стосовно визначення правильних рівнів дозування є добре відомими спеціалісту.

Будь-який відомий режим застосування для регулювання розкладу та послідовності споживання ліків можна застосовувати та повторювати, як необхідно для ефективного лікування у способах винаходу.

Режим може охоплювати попереднє лікування та/або співзастосування з додатковим терапевтичним агентом.

В одному втіленні сполуки винаходу застосовують до тварини, що має підозру або ризик розвинення хвороби, розладу або стану, що характеризуються амілоїдним відкладенням. Наприклад, тварина може бути людиною похилого віку.

У ще одному втіленні є запропонованими сполуки, корисні як попередники, та способи їх отримання. Такі попередники можна застосовувати як вихідні матеріали для уведення мічених молекулярних фрагментів, що дає радіомічені заміщені 2-гетероарилом похідні бензотіофену та бензофурану як агенти відображення амілоїду.

Спосіб визначення амілоїдних відкладень

In vitro

Цей винахід крім того стосується способу визначення амілоїдних відкладень *in vitro*, що полягає у: (i) контактування тілесної тканини з ефективною кількістю сполуки винаходу, де сполука зв'язує будь-які амілоїдні відкладення у тканині; та (ii) визначення зв'язування сполуки амілоїдними відкладеннями у тканині.

Зв'язування можна визначати будь-якими засобами, відомими у рівні техніки. Приклади засобів визначення охоплюють, без обмеження, засоби мікроскопії, як-то флуоресцентної, лазерної та перехресно-поляризаційної мікроскопії.

Фармацевтичні композиції

Це винахід крім того стосується фармацевтичної композиції, що містить: (i) ефективну кількість принаймні одної сполуки винаходу; та (ii) фармацевтично прийнятний носій.

Композиція може містити один або більше додаткових фармацевтично прийнятних інгредієнтів, у тому числі без обмеження, один або більше змочувальних агентів, буферувальних агентів, суспендувальних агентів, змашувальних агентів, емульгаторів, дезінтеграторів, абсорбентів, консервантів, сурфактантів, барвників, ароматизаторів, підсолоджувачів та терапевтичних агентів.

Композицію можна формувати у тверду або рідку форму для: (1) перорального застосування як, наприклад, водні або неводні розчин або суспензія, таблетки (наприклад націлюваної для букальної, сублінгвальної або системної абсорбції), болюси, порошки, гранули, пасти для застосування до язика, тверді желатинові капсули, м'які желатинові капсули, спреї, емульсії та мікроемульсії для рота; (2) парентерального застосування підшкірними, внутрішньом'язовими, внутрішньовенними або епідуральними ін'єкціями як, наприклад, стерильний розчин, суспензія або композиція з безперервним вивільненням; (3) місцевого застосування як, наприклад, крем,

мазь, пов'язка з регульованим вивільненням або спрей для шкіри; (4) вагінального або ректального застосування як, наприклад, песарій, крем або пінка; (5) сублінгвального застосування; (6) окулярного застосування; (7) трансдермального застосування; або (8) назального застосування.

5 В одному втіленні композицію формують для внутрішньовенного застосування та носієм є текуча та/або поживна добавка. У ще одному втіленні композиція є здатною до зв'язування специфічно з амілоїдом *in vivo*, є здатною до перетинання бар'єру кров-мозок, є нетоксичною при прийнятних рівнях дозування та/або має задовільну тривалість дії. У ще одному втіленні композиція містить приблизно 10 мг альбуміну сироватки людини та приблизно від 0,0005 до 10 500 мг сполуки заявленого винаходу на мл фосфатного буферу, що містить NaCl.

Заявлений винахід крім того стосується композицій, що містять сполуку формули Ia, та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

Заявлений винахід крім того стосується способів лікування або попередження пов'язаної з Аβ патології у пацієнта, що полягають у застосуванні до пацієнта терапевтично ефективної 15 кількості сполуки формули Ia.

Заявлений винахід крім того стосується сполук, описаних тут, для застосування як медикаменту.

Заявлений винахід крім того стосується сполук, описаних тут, для виробництва медикаменту.

20 Деякі сполуки формул Ia та Ib можуть мати стереогенні центри та/або геометричні ізомерні центри (Е- та Z- ізомери), та зрозуміло, що винахід стосується усіх таких оптичних ізомерів, енантіомерів, діастереоізомерів, атропізомерів та геометричних ізомерів.

Заявлений винахід стосується застосування сполуки формули Ia, а також її солей. Солі для застосування у фармацевтичних композиціях є фармацевтично прийнятними солями, але інші 25 солі можуть бути корисними у продукуванні сполук формули Ia.

Сполуки винаходу можна застосовувати як медикаменти. У деяких втіленнях заявлений винахід стосується сполуки формули Ia, або її фармацевтично прийнятної солі, таутомерів або *in vivo*-здатних до гідролізу попередників, для застосування як медикаментів. У деяких втіленнях заявлений винахід стосується сполук, описаних тут для застосування як як медикаментів для 30 лікування або попередження Аβ-пов'язаних патологій. В інших втіленнях Аβ-пов'язаною патологією є синдром Дауна, β-амілоїдна ангіопатія, церебральна амілоїдна ангіопатія, спадкова церебральна кровотеча, розлад асоційований з когнітивними порушеннями, MCI ("слабке когнітивне порушення"), хвороба Альцгеймера, втрата пам'яті, симптоми дефіциту уваги, асоційовані з хворобою Альцгеймера, нейродегенерація, асоційована з хворобою 35 Альцгеймера, деменція змішаного судинного походження, деменція дегенеративного походження, пресенільна деменція, сенільна деменція, деменція, асоційована з хворобою Паркінсона, прогресуючий супрануклеарний параліч або кортикальна базальна дегенерація.

Способи отримання

Заявлений винахід також стосується способів отримання сполук формули Ia та Ib як вільних основ, кислот, або їх солей. З наступного опису таких способів зрозуміло, що, де прийнятно, придатні захисні групи повинні бути приєднаними, а далі видаленими від різних реагентів та інтермедіатів, що повинно бути легко зрозумілим спеціалісту. Звичайні способи застосування таких захисних груп, а також приклади придатних захисних груп, є описаними, наприклад, у 45 "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999). Також зрозуміло, що перетворення групи або замісника у ще одну групу або замісник можна проводити на будь-якому інтермедіаті або кінцевому продукті на шляху синтезу наступного кінцевого продукту, де можливий тип перетворення є обмеженим тільки притаманною несумісністю інших функціональних груп молекули на цьому етапі з умовами або реагентами, застосовуваними у перетворенні. Такі притаманні несумісності та шляхи обходу їх 50 проведенням прийнятних перетворень та етапів синтезу у придатному порядку, повинні бути легко зрозумілими спеціалісту. Приклади перетворень нижченаведено, та зрозуміло, що описані перетворення не є обмеженими групами або замісниками, для котрих представлені перетворення. Посилання та описи інших придатних перетворень є у "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations", 2nd ed., R.C. Larock, Wiley-VCH, New 55 York (1999). Посилання та описи інших придатних реакцій є описаними у посібниках з органічної хімії, наприклад, "March's Advanced Organic Chemistry", 5th ed., M.B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001) або, "Organic Synthesis", 2nd ed., M.B. Smith, McGraw-Hill, (2002). Способи очистки інтермедіатів та кінцевих продуктів охоплюють, наприклад, прямо- та зворотно-фазову хроматографію на колонці або обертовому планшеті, перекристалізацію, дистиляцію та екстракцією рідина-рідина або твердий продукт-рідина, що легко зрозуміло спеціалісту. 60

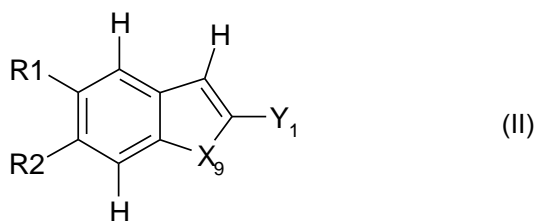
- Визначення замісників та груп є у формулах Ia та Ib. Терміни "кімнатна температура" та "температура довкілля" означають, якщо не вказане інше, температуру між 16 та 25 °C. Термін "кипіння під зворотним холодильником" означає, якщо не вказане інше, температуру кипіння розчиннику або трохи вище. Зрозуміло, що мікрохвилі можна застосовувати для нагрівання реакційної суміші. Терміни "флеш-хроматографія" або "колонкова флеш-хроматографія" означають препаративну хроматографію на силікагелі, застосовуючи органічний розчинник або його суміші як рухому фазу.

Скорочення

Ac	ацетат;
Boc ₂ O	ді - трет - бутіл дикарбонат;
DBU	1,8-діазобіцикло[5,4,0]ундец- 7-ен;
DME	1,2-диметоксіетан;
DMA;	N, N - диметилацетамід;
DMF	N, N - диметилформамід;
DMSO	диметилсульфоксид;
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен;
EtOAc	етилацетат;
EtOH	етанол;
Et ₂ O	діетил - етер;
геп	гептан;
гекс	гексан;
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія;
MeCN	ацетонітрил;
MeOH	метанол;
NBS	N - бромсукцинімід;
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладій(II);
Pd(dba) ₂	біс(добензиліденацетон)паладій(0);
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій;
преп. ВЕРХ	препаративна ВЕРХ;
ПТСК	п - толуенсульфонова кислота;
ТБАФ	тетрабутиламонію флуорид;
ТФОК	трифлуороцтова кислота;
THF	тетрагідрофуран;
Tos	тозилат;
OTf	трифлуорметансульфонат.

Отримання інтермедіатів

- 10 Сполуки формули II - VI є корисними інтермедіатами при отриманні сполук формул Ia та Ib. Сполуки формул II - VI є у продажу або їх можна отримати з будь-яких наявних у продажу або описаних у літературі сполук. Наприклад, сполуки, у котрих одне або більше з Y₁-Y₃, R1 або R2 не відповідає формулам II - VI, можна застосовувати для отримання сполук формул II - VI перетворенням або введенням замісників або груп. Такі приклади є нижченаведеними:

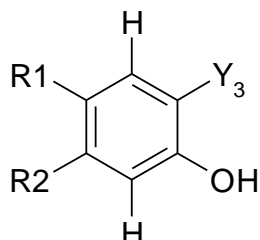


Y₁ = B(OH)₂, B(Оалкіл)₂, Sn(n-Bu)₃, Br, Cl, I, OTf



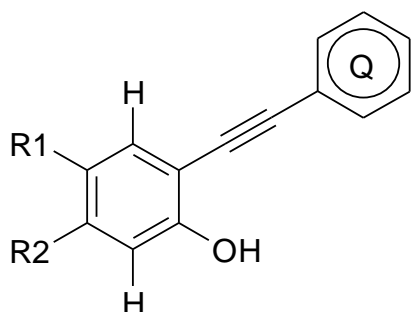


= Q1-10 за п. 1

 $Y_2 = \text{Br, Cl, I, OTf, B(OH)}_2, \text{B(Оалкіл)}_2, \text{Sn(n-Bu)}_3, \text{CHCH}_2, \text{CCH}$


(IV)

5

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


(V)

1) Отримання сполук формули II, у котрих $Y_1 = \text{B(Оалкіл)}_2$ або B(OH)_2 :

10 Обробкою відповідного бензофурану BuLi та гасінням триалкілборатом, а далі гасінням кислотним гідролізом.

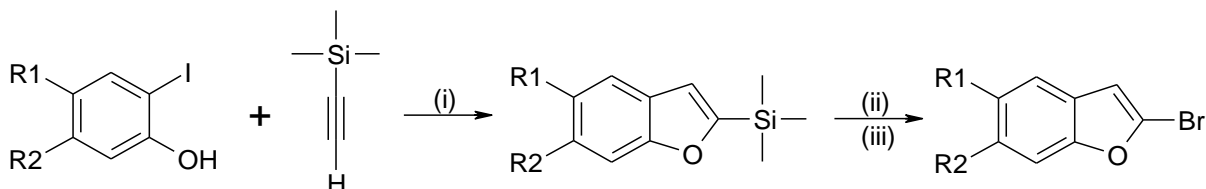
З відповідних хлоридів, бромідів, йодидів або трифлатів каталізованим паладієм борилуванням, наприклад, з біс(пінаколято)дибораном або діалкоксиборанами як реагентами з каталізом паладієм, застосовуючи, наприклад, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, або $\text{Pd}(\text{dba})_2$ з доданим трициклогексилфосфіном, як каталізаторами, разом зі стехіометричними кількостями основ, як-то KOAc та NEt_3 , у розчинниках як-то ДМСО, ДМФ, ДМА або діоксан при температурі від кімнатної температури до 80°C , альтернативно, а далі гасінням кислотним гідролізом [Ishiyama et al. Tetrahedron 2001, 57, 9813; Murata et al. J. Org. Chem. 2000, 65, 164].

2) Отримання сполук формули II, у котрих $Y_1 = \text{галоген}$:

20 а) Галогенування при 2-позиції похідних бензофурану можна отримати обробкою трет-бутил літій, а потім обробкою I_2 для уведення галогену (Zhang et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 7048).

б) З відповідних нітропохідних обробкою PBr_3 при 175°C (Lin, S.-Y. et al. J. Org. Chem. 2003, 68, 2968).

25 в) Каталізованою паладієм-купрумом реакцією сполуки формули IV з триметилсилілацетиленом.



30 (i) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$, $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_3\text{CN}$; (ii) ТБАФ; (iii) NBS

Наступним видаленням захисної групи TMS та галогенуванням, наприклад, N-бромсукцинімідом (Aquila, B.M., Tetrahedron Lett. 1997, 38, 2795).

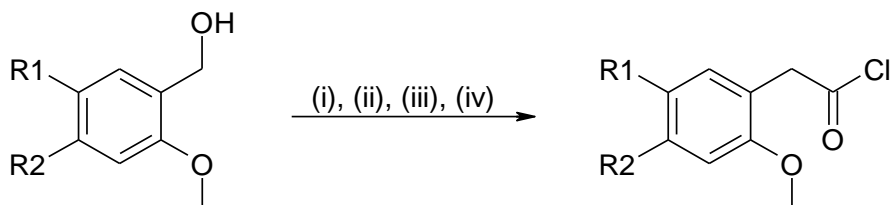
3) Отримання сполук формули II, у котрих Y_1 -Sn(n-Bu)₃, Sn(Me)₃ або SnPh₃:

а) Уведення станумалкілу можна досягти обміном галоген-метал з відповідних галогенідів. Застосування, наприклад, BuLi як джерела літію для обробки відповідного заміщеного галогеном бензофурану, наприклад, де Y_1 =галоген. Далі гасіння реагентом Sn(алкіл)₃Cl (Li, J.J. et al., Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3777).

б) Металування реагентом алкіллітію на субстраті де Y_1 =H, а далі переметалування, застосовуючи Sn(алкіл)₃Cl, дає станумілування (Einhorn et al. Synthesis 1984, 11, 978).

4) Отримання сполук формули IV із Y_3 =CH₂COCl

Хлорангідриди сполук формули IV можна отримати чотири-етапним способом з відповідних бензилових спиртів.



(i) SOCl₂, THF; (ii) NaCN, ДМФ; (iii) H₂SO₄, AcOH, H₂O; (iv) SOCl₂, CH₂Cl₂.

Хлорування, застосовуючи, наприклад, SOCl₂, а далі введення нітрилу. Гідроліз нітрилу до карбонової кислоти, з наступною обробкою SOCl₂ дає хлорангідриди формули IV (M.D. Collini et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 4925).

5) Отримання сполук формули V

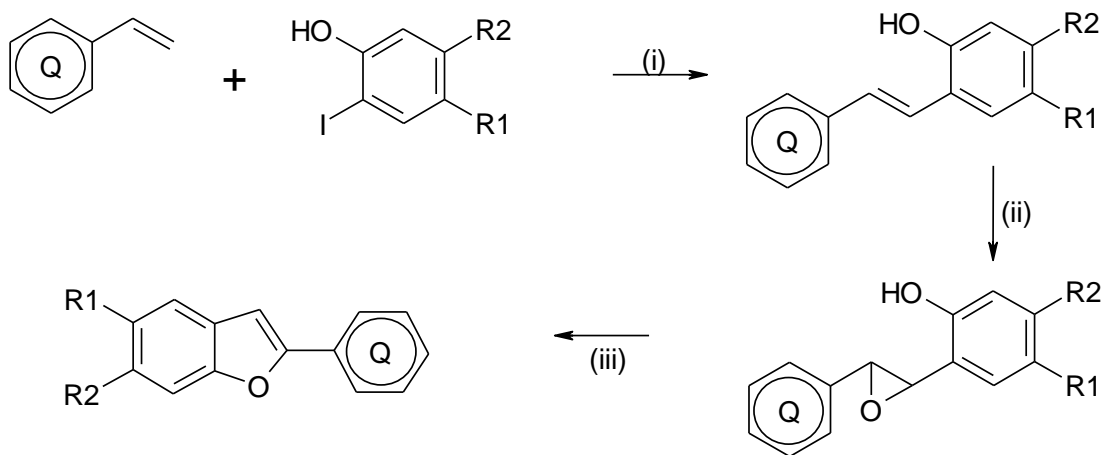
Каталізованим паладієм сполученням арилацетиленів формули III з 2-йодфенолами формули IV у стандартних умовах Соногашира (Yin, Y.; Liebscher, J.; Chem. Rev. 2007, 107, 133).

Способи отримання немічених сполук формул Ia та Ib

Необмежувальні приклади способів отримання сполук формул Ia та Ib є нижченаведеними:

1) Отримання каталізованим паладієм перехресним сполученням інтермедіатів (IV) та (III) з Y_2 = CHCH₂:

Каталізоване паладієм сполучення стиренів та 2-гідроксіарилгалогенідів дає продукт стильбену. Альтернативно, продукт стильбену можна отримати реакцією Віттига між відповідними фосфоній бромідом та альдегідом.

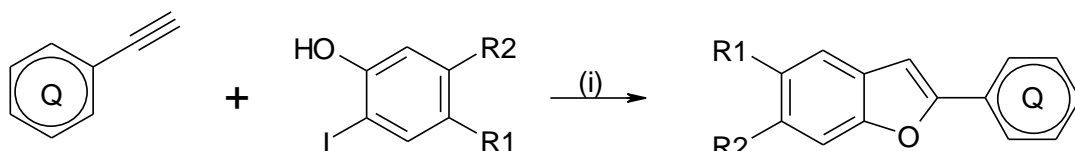


(i) Каталізатор паладій, основа; (ii) епоксидування; (iii) слабка кислота.

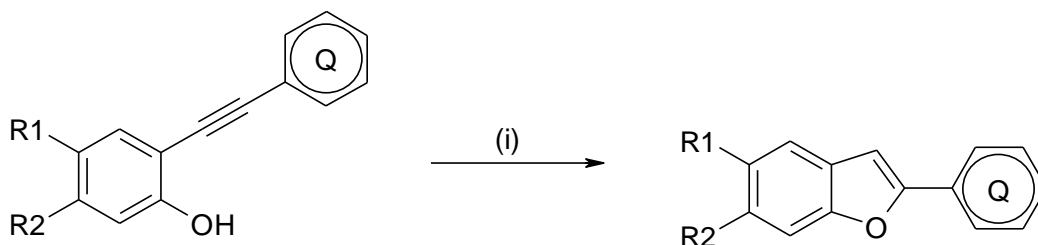
Епоксидування стильбену, а потім циклізація у слабких кислотних умовах дає похідне бензофурану (Aslam et al., Tetrahedron, 2006, 62, 4214).

2) Отримання каталізованого паладієм перехресного сполучення інтермедіатів (IV) та (III) з Y_2 = CCH:

При тому що перехресне сполучення етиленів потребує наступної обробки до бензофурану, перехресне сполучення в умовах Соногашира гідроксіарилйодидів та більш реакційноздатних ацетиленів безпосередньо дає похідне бензофурану (Aslam et al., Tetrahedron, 2006, 62, 4214).



(i) Каталізатор паладій, CuI, основа, ДМФ



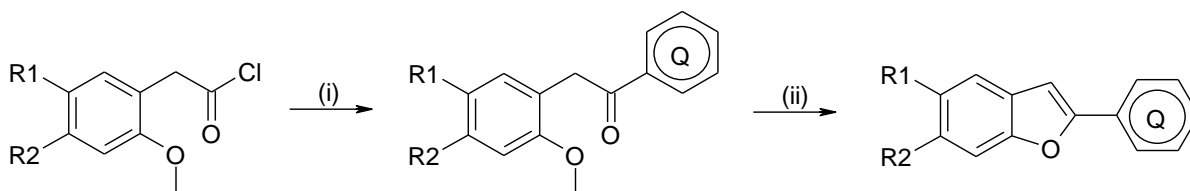
5

(i) HAuCl_4

При необхідності циклізацію можна індукувати застосуванням золота як каталізатору при кімнатній температурі у розчиннику як-то Et_2O або EtOH . Метал утворює π -комплекс із алкіном, котрий тоді перетворюється у σ -комплекс при нуклеофільній атаці кисню та протодеметалування дає бензофуран (V. Belting et al. Org. Lett., 2006, 8, 4489).

3) Отримання з інтермедіату (III):

Реакція Фриделя-Крафтса між прийнятним Q та ацетилхлоридом формули III, а потім зняттям захисту, наприклад, піридин гідробромідом, при високій температурі призводить до циклізації та дає сполуки формули I (M.D. Collini et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 4925).



(i) AlCl_3 , Q; (i) Піридин гідробромід, підвищена температура.

4) Отримання каталізованим паладієм перехресним сполученням інтермедіатів (II) та (III):

Каталізоване паладієм сполучення Сузукі або Стилла арилгалогенідів або псевдогалогенідів, інтермедіатів формули III (наприклад, $\text{Y}_2 = \text{Cl}$, Br , I або трифлат) з бороновими кислотами або естерами формули II (наприклад, $\text{Y}_1 = \text{B}(\text{OH})_2$ або $\text{B}(\text{Oalkyl})_2$) або станами формули II (наприклад, $\text{Y}_1 = \text{Sn}(\text{n-Bu})_3$). Каталіз паладієм як-то $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ або $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ можна застосовувати у розчиннику як-то ДМФ або EtOH при температурі, наприклад, 80°C . (Kotha et al. Tetrahedron 2002, 58, 9633–9695; Suzuki J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147–168; Fugami et al. Top. Curr. Chem. 2002, 219, 87–130.)

Способи отримання мічених сполук формули Ia

Загалом, однакові реакції синтезу, застосовувані для немічених сполук формули Ia з немічених реагентів або інтермедіатів, можна застосовувати для аналогічного введення ізотопу застосуванням відповідних мічених реагентів або інтермедіатів.

Краще вводити мітку на останньому етапі синтезу сполук формули Ia, особливо якщо міткою є ізотоп з відносно коротким періодом напіврозпаду, як-то ^{11}C . Найкраще робити це введення як останній етап синтезу.

Кілька корисних реагентів або інтермедіатів, мічених довговічними або нерадіоактивними ізотопами, у тому числі, наприклад, $[^{2/3}\text{H}]\text{N}_2$, $[^{2/3}\text{H}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CN}$, $[^{13/14}\text{C}]\text{CO}_2$ є у продажу та можуть, при необхідності, бути перетвореними звичайними способами синтезу. Реагенти, мічені відносно більш недовговічними ізотопами, як-то ^{11}C та ^{18}F , створюють на циклотроні, а далі придатним відділенням та не обов'язково синтезом потрібного реагенту. Створення та синтез мічених реагентів та інтермедіатів, та застосування цих попередників для синтезу більш складних мічених молекул, є добре відомі спеціалісту (Långström et al. Acta Chem. Scand. 1999, 53, 651). Для додаткових посилань дивись, наприклад: Ali et al. Synthesis 1996, 423

стосовно мічення галогенами; Antoni G., Kihlberg T., та Långström B. (2003) Handbook of nuclear chemistry, edited by Vertes A., Nagy S., та Klenscar Z., Vol. 4, 119-165 стосовно мічення для PET-застосування; Saljoughian et al. Synthesis 2002, 1781 стосовно мічення ^3H ; McCarthy et al. Curr. Pharm. Des. 2000, 6, 1057 стосовно мічення ^{14}C .

5 Визначувані ізотопи, корисні для мічення сполук формули Ia, які виначено тут охоплюють, для застосування у PET: ^{11}C , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br та ^{120}I , для застосування у SPECT: ^{123}I та ^{131}I , для MRI-застосування: ^{19}F та ^{13}C , для визначення у зразках in vitro та після смерті: ^3H , ^{14}C та ^{125}I . Найбільш корисними ізотопами для мічення є ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{19}F , ^3H та ^{14}C .

Нижченаведено необмежувальні описи способів отримання міченої сполуки формули Ia:

10 Сполуки формул Ia та Ib, котрі несуть гідрокси-, аміно- або аміноалкіл є корисними попередниками для O- та N-алкілювання, відповідно, міченим алкілувальним агентом, як-то ^{11}C -метилйодид або трифлат, як описано у, наприклад, Solbach et al. Applied Radiation and Isotopes 2005, 62, 591 та Mathis et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 2740, або ^3H -метилйодид, або ^{14}C -метилйодид.

15 Наприклад, сполуки формули Ia, у котрих один з R1 та R2 є гідрокси (іншим є гідроген), або сполуки формули Ib, у котрих один з R8 та R11 є гідрокси (іншим є гідроген), або попередники для мічення. Коли такий попередник обробляють ^{11}C -метилйодидом в основних умовах, як-то у присутності калій карбонату, у розчиннику, як-то ДМСО, селективне O-алкілювання відбувається у присутності N-нуклеofilів, як-то аміно або амінометил, внаслідок відносно вищої реактивності атому кисню після депротонування, та тому в утворенні сполук формул Ia та Ib, у котрих OH-групу перетворено у O ^{11}C CH $_3$ -групу. Сполуки формули Ib, у котрих R8 або R11 є захищеними (наприклад, із TBDMS) гідроксигрупами, X $_8$ -N, а R10 - гідрокси, є корисними попередниками для мічення O-алкілюванням застосуванням ^{11}C -метилйодиду у присутності Ag $_2$ CO $_3$ як основи (Shinzo K. Synth Comm 2006, 36, 1235).

25 Найкращими попередниками для мічення селективним введенням ^{11}C -метилу N-алкілюванням, є сполуки, у котрих реактивність до алкілювання присутніх конкурентних нуклеofilних функціональних груп, як-то гідрокси або ароматичні N-H функціональні групи, є зниженою або блокованою придатною захисною групою. Функція захисної групи у цьому контексті полягає у захисті нуклеofilної функціональної групи від алкілювання та повинна переважно бути стабільною у неводних основних умовах, у котрих потрібне N-алкілювання є полегшеним, але легко видаляється іншими засобами після виконання. Такі захисні групи та способи їх введення та видалення, є добре відомими спеціалісту. Приклади захисних груп, корисних для захисту ароматичних гідроксигруп проти конкурентного алкілювання охоплюють, але без обмеження, метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, алкоксиметил та т-бутилдиметилсиліл. Видалення такої захисної групи після алкілювання є добре відомим спеціалісту та охоплює, у випадку захисної групи на основі силілу, як-то т-бутилдиметилсиліл, наприклад, обробку джерелом іонів флуориду, як-то ТБАФ, або обробку водою в основних умовах у придатному розчиннику, як-то ДМСО у присутності KOH при кімнатній температурі. Приклади захисних груп, корисних для захисту ароматичних N-H функціональних груп проти конкурентного алкілювання, охоплюють, але без обмеження, SO $_2$ N(CH $_3$) $_2$, SO $_2$ (п-метил)феніл, CO $_2$ CH $_2$ CCl $_3$, CO $_2$ (CH $_2$) $_2$ Si(CH $_3$) $_2$, т-бутилдиметилсиліл та P(=S)феніл $_2$. У випадку, де ароматична гідрокси-функціональна група, та ароматична N-H функціональна група є одночасно захищеними проти алкілювання, краще застосовувати одну захисну групу, як-то т-бутилдиметилсиліл, або дві відмінні захисні групи, котрі дозволяють одночасне зняття захисту з обох функціональних груп одним етапом застосуванням одного реагенту зняття захисту.

45 Сполуки формули Ia або Ib, що несуть ароматичну аміногрупу, є корисними попередниками для мічення спочатку діазотуванням (тобто, перетворенням аміногрупи у N $_2^+$), коли прийнятно, а далі перетворенням у відповідне похідне триазину перед наступною обробкою міченими нуклеofilними реагентами стандартними реакціями. Визначувані ізотопи, що можна вводити цим шляхом, охоплюють, але без обмеження, ^{18}F , ^{75}Br , ^{123}I , ^{125}I та ^{131}I як описано, наприклад, Zhu et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 943; Maeda et al. J. Label Compd Radiopharm 1985, 22, 487; Berridge et al. J. Label Compd Radiopharm 1985, 22, 687; Suehiro et al. J. Label Compd Radiopharm 1987, 24, 1143; Stroupbauer et al. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1984, 35, 787; Kortylevicz et al. J. Label Compd Radiopharm 1994, 34, 1129; Khalaj et al. J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 235 та Rzczotarski et al. J. Med. Chem. 1984, 27, 156.

55 У сполуках формули Ib, що несуть ароматичну триалкілстанум-групу, галогенування міченими реагентами призводить до заміщення триалкілстанум-групи як описано, наприклад, Staelens et al. J. Label Compd Radiopharm 2005, 48, 101; Hocke et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3963; Zhuang et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 237; Füchtner et al. Appl. Rad. Isot. 2003, 58, 575 та Kao et al. J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 889. Такі ж попередники є також

корисними для каталізованого паладієм перетворення у відповідні ^{11}C -мічені кетони та метил-похідні, як описано, наприклад, Lidström et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 2701 та Tarkiainen et al. J. Label Compd Radiopharm 2001, 44, 1013. Заміщені триалкілстанумом сполуки переважно отримують з відповідних галогенідів або псевдо-галогенідів, як-то трифлати, добре відомими способами застосування паладію як каталізатору у реакції із відповідним дистананом. Коли застосовують цей спосіб, триалкілстанум-групою є переважно триметилстанум або трибутилстанум.

Сполуки формули Ib, котрі несуть ароматичну триалкілстанум-групу, переважно $n\text{Bu}_3\text{Sn}$, X6 - карбон, X7 або X8 - нітроген (інший - карбон), а R10 - метиламіно, диметиламіно або метокси, є придатними попередниками для мічення ^{123}I або ^{125}I йоддестанілюванням в окиснювальних умовах у присутності міченого йодиду способом, описаним, наприклад, у Zhuang et al. Nucl. Med. Biol. 2001, 28, 887.

Коли будь-який з гетероциклічних замісників у попереднику є відщеплюваною групою, придатною для нуклеофільного ароматичного заміщення, мічений нуклеофіл, як-то галогенід або ціанід, можна уводити таким заміщенням, отримуючи мічену сполуку формули Ia, як описано, наприклад, Zhang et al. Appl. Rad. Isot. 2002, 57, 145. Ароматичне кільце із заміщенням є переважно відносно електроно-збідненим для полегшення реакції, та може тому потребувати заміщення електрон-відтягуювальною активувальною групою, як-то ціано, карбальдегід або нітро. Корисні реакції, тісно пов'язані з нуклеофільним ароматичним заміщенням та добре відомі спеціалісту, охоплюють застосування стехіометричної кількості купрум-солі для введення міченого атому йоду, та застосування каталізу паладієм для введення ^{11}C -міченої ціано-групи, як описано, наприклад, Musacio et al. J. Label Compd Radiopharm 1997, 34, 39 та Taersson et al. J. Label Compd Radiopharm 1998, 41, 567 відповідно. Також, ^{18}F -атом можна уводити, наприклад, застосуванням $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{-K}_{222}$ у ДМСО, як описано Karamkam, M. et al. J. Labelled Compd. Rad. 2003, 46, 979. Якщо ароматичне кільце, на котрому розташована відщеплювана група, є більш електроно-дефіцитним при порівнянні з бензеном, як-то у 2-галоген-піридинах та піримідинах, загалом нема необхідності застосування активувальних груп для електрофільного ароматичного заміщення.

Сполуки формули Ia, де Q-Q2, та Ib, де R3 та R10, відповідно, є будь-яким з відщеплюваних груп: флуор, хлор, бром, йод або сульфонат-естер, та будь-який або обидва з X2 та X4, та X6 та X8 - нітрогеном, є придатними попередниками для мічення нуклеофільним ароматичним заміщенням. Крім того краще застосовувати відщеплювану групу, що хімічно відмінна від групи, уведеної реакцією з міченим нуклеофілом для полегшення хроматографічного відділення міченого продукту реакції від попереднику.

Сполуки формули Ib, у котрих R8 або R11 є захищеними (наприклад, TBDMS) гідроксигрупами (іншим є гідроген), а R10 - $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OTos}$ або $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OTos}$, є корисними попередниками для мічення флуором застосуванням будь-якого комплексу 2,2,2- ^{18}F флуориду (Schirmacher et al. J. Labelled Compd. Rad. 2001, 44, 627), або тетрабутиламонію ^{18}F флуориду у CH_3CN при нагріванні (Hamacher et al. Appl. Radiat. Ізотопи 2002, 57, 853), як джерела нуклеофільного ^{18}F для нуклеофільного заміщення відщеплюваної групи OTos. Інші придатні відщеплювані групи, що можна застосовувати, є добре відомими спеціалісту та охоплюють, але без обмеження, бром, йод, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 та OSO_2 феніл.

Сполуки формули 1b, у котрих R8 - H, R11 - $\text{OSi}(\text{G}3)_3$ або $\text{OCH}_2\text{G4}$, R10- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ -т-бутил або CONH_2 та R9 - нітро, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, бром, йод, хлор є корисними попередниками для мічення флуором застосуванням комплексу 2,2,2- ^{18}F флуориду як джерела нуклеофільного ^{18}F для нуклеофільного заміщення відщеплюваної групи R9 (F. Dolle, Curr. Pharm. Design 2005, 11, 3221-3235).

Додаткові корисні способи, добре відомі спеціалісту, для отримання мічених сполук формули Ia перетворенням функціональних груп придатних попередників охоплюють N-ацилювання амінів ^{11}C , ^{14}C , або ^3H ацилхлоридами, каталізоване паладієм ^{11}C або ^{14}C ціанування ароматичних хлоридів, бромідів або йодидів, каталізоване перехідним металом заміщення придатних галогенідів ^3H у присутності $^3\text{H}_2$, та каталізоване паладієм карбонілювання $^{11/14}\text{C}$ CO (Perry et al. Organometallics 1994, 13, 3346).

Приклади сполук

Нижченаведено ряд необмежувальних прикладів сполук винаходу. Усі з нижченаведених сполук, або їх відповідних немічених аналогів, котрі не є виключно попередниками, виявляють IC_{50} менше, ніж 20 мкМ в аналізі конкурентного зв'язування, описаного тут.

Загальні способи

Усі застосовувані розчинники були аналітичного гатунку та для реакції були застосовуваними наявні у продажу безводні розчинники. Реакції звичайно проводили в інертній атмосфері азоту або аргону.

¹H спектри реєстрували на спектрометрі Bruker av400 ЯМР при 400 МГц для протону, або на спектрометрі Bruker DPX400 ЯМР при 400 МГц для протону.

Якщо не вказане інше у прикладах, ¹H-спектри реєстрували при 400 МГц у ДМСО-d₆ як розчиннику. Сигнал залишкового розчиннику застосовували як внутрішній стандарт. Наступні стандартні сигнали були застосовуваними: середня лінія ДМСО-d₆ δ 2,50; середня лінія CD₃OD δ 3,31; CDCl₃ δ 7,26. У випадках, де спектри отримували у суміші CDCl₃ та CD₃OD, стандарт був 3,31 млн⁻¹. Усі хімічні зсуви є у млн⁻¹ на дельта-шкалі (δ) та реєстрували чітке розщеплення сигналів (s: синглет, d: дублет, t: триплет, q: квартет, m: мультиплет, br: широкий сигнал), або

¹H та ¹³C ЯМР-спектри реєстрували при 400 МГц для протону та 100 МГц для карбону-13 на спектрометрі Varian Mercury Plus 400 ЯМР із зондом Varian 400 ATB PFG. Усі дейтеровані розчинники містили звичайно 0,03 % - 0,05 об. % тетраметилсилану, котрий застосовували як стандартний сигнал (δ 0,00 для ¹H та ¹³C).

³H-спектри реєстрували на спектрометрі Bruker DRX600 ЯМР при 640 МГц для тритію та при 600 МГц для протону. ¹H ³H розділені спектри реєстрували на зразках, розчинених у CD₃OD. Для ³H ЯМР-спектрів порівняння зі стандартом, побічною стандартною частотою застосовували, як розрахований множенням частоти внутрішнього ТМС у спектрі ¹H на Ларморовське співвідношення частот між ³H та ¹H (1,06663975), згідно з описом Al-Rawi et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1974, 1635.

Мас-спектри реєстрували на мас-спектрометрі Waters PX-MC, що складається з системи Alliance 2795 або Acquity (PX), Waters PDA 2996, та детектору ELS (Sedex 75) та одинично-квадрольного ZMD або мас-спектрометрі ZQ. Мас-спектрометр був з джерелом електророзпилення іонів (EP) у позитивному або негативному режимі. Напруга капіляру була 3 кВ, а напруга конуса була 30 V. Мас-спектрометр було скановано між m/z 100-600 з часом сканування 0,7 с. Температура колонки була 40 °C (Alliance) або 65 °C (Acquity). Застосовували лінійний градієнт, починаючи при 100 % A (A: 10 mM NH₄OAc у 5 % MeCN) та закінчуючи при 100 % B (B: MeCN). Застосовуваною колонкою була X-Terra MS C8, 3,0 × 50; 3,5 мкм (Waters) при 1,0 мл/хвил (Alliance), або Acquity UPLC™ BEH C₈ 1,7 мкм 2,1 × 50 мм при 1,2 мл/хвил.

Мас-спектри (EP-MC) реєстрували на Waters MS, що складається з Alliance 2795 (PX) та детектору Waters Micromass ZQ при 120 °C. Мас-спектрометр був з джерелом електророзпилення іонів (EP) у позитивному або негативному режимі. Мас-спектрометр було скановано між m/z 100-1000 з часом сканування 0,3 с.

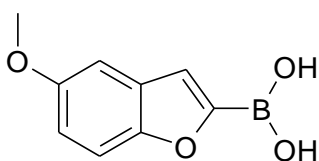
Препаративну хроматографію (преп. ВЕРХ) проводили будь-якою з двох ВЕРХ: (1) з діодною матрицею та колонкою XTerra MS C8, 19 × 300 мм, 10 мкм. (2), з детектором мас-спектрометру ZQ з IEP у позитивному режимі при напрузі капіляру 3 кВ та напрузі конуса 30 V, застосовуючи змішаний запуск УФ- та MC-сигналу для визначення збору фракції. Колонка: XBridge™ Prep C8 5 мкм OBD™ 19 × 100 мм. Градієнти з MeCN/(95:5 0,1M NH₄OAc:MeCN) були застосовуваними при швидкості потоку 20 або 25 мл/хвил.

Мікрохвильове нагрівання проводили у мікрохвильовій камері Creator, Initiator або Smith Synthesizer, що продукує безперервне випромінювання при 2450 МГц або мікрохвильове нагрівання проводили на системі CEM Discover LabMate або на Biotage Initiator при вказаній температурі у мікрохвильових тубах.

Попередники

Наступні приклади є корисними як попередники для отримання радіо-мічених сполук формули Ia та виявляють ІK₅₀ більше, ніж 20 мкМ в аналізі конкурентного зв'язування, описаному тут.

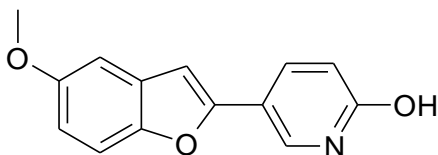
5-Метоксибензофуран-боронова кислота



n-Бутиллітій 2,5M у гексанах (5,6 мл) додавали повільно до розчину 5-метоксибензофурану (13,5 ммоль) у сухому ТГФ (30 мл) при -78 °C. Після 1h перемішування при -78 °C, триізопропілборат (27,0 ммоль) додавали краплями та суміш перемішували протягом 20 хвил

при -78 °С. Баню з сухим льодом видаляли та додавали HCl 2 Н (водн. 40 мл) та суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури та тоді виливали у воду (50 мл). Утворений водний розчин екстрагували етером, органічний шар промивали розсолон, сушили MgSO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи заголовну сполуку як бежевий порошок (2,40 г). ¹H ЯМР δ мн⁻¹ 8,49 (s, 2 H) 7,45 (d, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 3,78 (s, 3 H).

5-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-ол



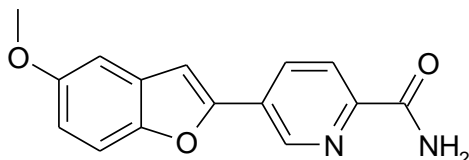
5-метоксибензофуран-боронову кислоту (230 мг, 1,2 ммоль), 5-йод-2-піридон (221 мг, 1,0 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 мг, 0,024 ммоль) та NEt₃ (317 мкл, 2,4 ммоль) змішували у EtOH (10 мл) у мікрохвильовій склянці на 20 мл. Суміш перемішували при 140 °С протягом 10 хвил у мікрохвильовому реакторі. Розчинник видаляли під вакуумом, додавали воду та розчин екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та розчинник видаляли під вакуумом. Сиру речовину очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (20 мг). ¹H ЯМР δ мн⁻¹ 11,95 (br. s., 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,00-7,20 (m, 2 H) 6,84 (dd, 1 H) 6,48 (d, 1 H) 3,78 (s, 3 H); МС m/z 242 (M+H).

Сполуки

Нижченаведено ряд необмежувальних прикладів сполук винаходу. Усі з нижченаведених сполуки, або їх відповідних немічених аналогів, відповідних немічених аналогів, котрі не є виключно попередниками, виявляють ІK₅₀ менше, ніж 20 мкМ в аналізі конкурентного зв'язування, описаному тут.

Приклад 1

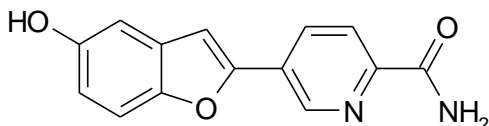
5-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти амід



5-метоксибензофуран-боронову кислоту (1,2 ммоль), 5-бромпіридин-2-карбоксамід (1,0 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,024 ммоль) та NEt₃ (317 мкл) змішували у EtOH (10 мл) у мікрохвильовій склянці на 20 мл. Суміш перемішували при 140 °С протягом 10 хвил у мікрохвильовому реакторі, фільтрували, та осад промивали водою та EtOAc та сушили під вакуумом, отримуючи заголовну сполуку (75 мг). ¹H ЯМР δ мн⁻¹ 9,10 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,00 (d, 1 H) 7,52-7,72 (m, 3 H) 7,25 (d, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 3,82 (s, 3 H); МС m/z 269 (M+H).

Приклад 2

5-(5-Гідрокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти амід



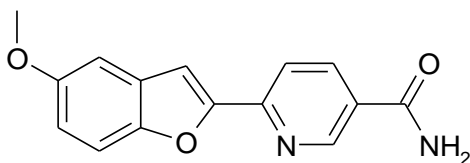
5-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти амід (0,21 ммоль) змішували із CH₂Cl₂ (3 мл) при 0 °С в атмосфері аргону. BBr₃ (1М у CH₂Cl₂) (1,0 мл) додавали краплями та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш гідролізували H₂O, а далі гасили NaHCO₃ (насич. водн.). Утворену суміш фільтрували, та отриманий осад промивали H₂O та EtOAc. Твердий продукт сушили при 40 °С протягом 15 годин під вакуумом, отримуючи

заголовну сполуку (20 мг). ^1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 9,08 (d, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 8,20 (br. s., 1 H) 7,97 (d, 1 H) 7,61 (br. s., 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,47 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 6,85 (non, 1 H); МС m/z 255 (M+H).

Приклад 3

6-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-нікотинамід

5

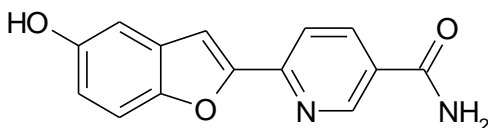


5-метоксибензофуран-боронову кислоту (1,2 ммоль), 6-бромнікотинамід (1,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,024 ммоль) та NEt_3 (317 мкл) змішували у EtOH (10 мл) у мікрохвильовій склянці на 20 мл. Суміш перемішували при 140 °C протягом 10 хвил у мікрохвильовому реакторі. Суміш фільтрували, отриманий осад промивали водою та EtOAc та сушили під вакуумом, отримуючи заголовну сполуку (85 мг). ^1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 9,14 (d, 1 H) 8,42 (dd, 1 H) 7,97-8,25 (m, 2 H) 7,63-7,80 (m, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 6,98 (dd, 1 H) 3,81 (s, 3 H); МС m/z 269 (M+H).

Приклад 4

6-(5-Гідрокси-бензофуран-2-іл)-нікотинамід

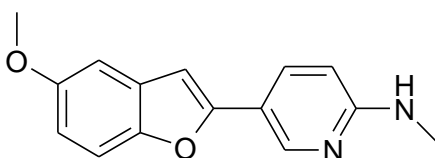
15



6-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-нікотинамід (0,25 ммоль) змішували із CH_2Cl_2 (3 мл) при 0 °C в атмосфері аргону. VBr_3 (1M у CH_2Cl_2) (1,0 мл) додавали краплями та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш гідролізували H_2O , а далі гасили NaHCO_3 (насич. водн.). Утворену суміш фільтрували, та отриманий осад промивали H_2O та EtOAc. Твердий продукт сушили при 40 °C протягом 15 годин під вакуумом (12 мг). ^1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 9,11 (d, 1 H) 8,38 (dd, 1 H) 8,01-8,23 (m, 2 H) 7,63-7,76 (m, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,46 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 6,83 (dd, 1 H); МС m/z 256 (M+H).

Приклад 5

[5-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламін



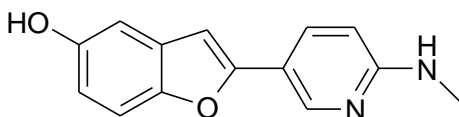
30

5-метоксибензофуран-боронову кислоту (1,2 ммоль), 5-бромпіридин-2-метиламін (1,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,024 ммоль) та NEt_3 (317 мкл) змішували у EtOH (10 мл) у мікрохвильовій склянці на 20 мл. Суміш перемішували при 140 °C протягом 10 хвил у мікрохвильовому реакторі. Розчинник видаляли під вакуумом, додавали воду та розчин екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під вакуумом. Сиру речовину очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (100 мг). ^1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 8,53 (d, 1 H) 7,84 (dd, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,08 (d, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 6,81 (dd, 1 H) 6,55 (d, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,83 (d, 3 H); МС m/z 255 (M+H).

Приклад 6

2-(6-Метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол

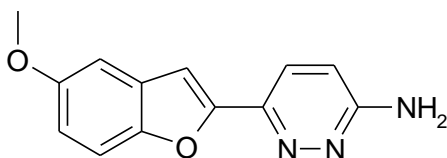
40



[5-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламін (0,24 ммоль) змішували із CH_2Cl_2 (3 мл) при 0 °C в атмосфері аргону. VBr_3 (1M у CH_2Cl_2) (1,0 мл, 1,0 ммоль) додавали краплями та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш гідролізували H_2O , а далі гасили розчином NaHCO_3 (насич. водн.). Утворену суміш екстрагували EtOAc та органічні екстракти сушили безводним натрій сульфатом. Після фільтрування та випарювання розчиннику, сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (21 мг). ^1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 9,10 (s, 1 H) 8,50 (d, 1 H) 7,81 (dd, 1 H) 7,32 (d, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,81-6,94 (m, 2 H) 6,66 (dd, 1 H) 6,54 (d, 1 H) 2,82 (d, 3 H); МС m/z 241 (M+H).

Приклад 7

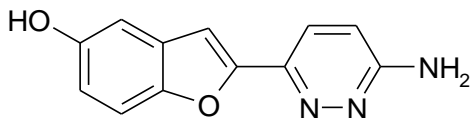
6-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-піридазин-3-іламін



5-метоксибензофуран-боронову кислоту (1,2 ммоль), 6-бром-3-піридазинамін (1,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,024 ммоль) та NEt_3 (317 мкл) змішували у EtOH (10 мл) у мікрохвильовій склянці на 20 мл. Суміш перемішували при 140 °C протягом 10 хвил у мікрохвильовому реакторі. Розчинник видаляли під вакуумом, додавали воду та розчин екстрагували EtOAc . Органічний шар сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та розчинник видаляли під вакуумом. Сиру речовину очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (51 мг). ^1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 7,77 (d, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 6,79-6,98 (m, 2 H) 6,72 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H); МС m/z 242 (M+H).

Приклад 8

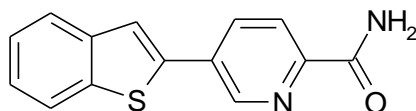
2-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-бензофуран-5-ол



6-(5-Метокси-бензофуран-2-іл)-піридазин-3-іламін (0,14 ммоль) змішували із CH_2Cl_2 (3 мл) при 0 °C в атмосфері аргону. VBr_3 (1M у CH_2Cl_2 , 1,0 мл) додавали краплями та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш гідролізували H_2O , а далі гасили NaHCO_3 (насич. водн.). Утворену суміш екстрагували EtOAc та органічні екстракти сушили безводним натрій сульфатом. Після фільтрування та випарювання розчиннику, сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як жовтий твердий продукт (8 мг). ^1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 9,21 (s, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 6,96 (d, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,76 (dd, 1 H) 6,69 (s, 2 H); МС m/z 228 (M+H).

Приклад 9

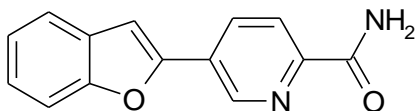
5-(1-бензотієн-2-іл)піридин-2-карбоксамід



2-Бензотієнілборонову кислоту (1,8 ммоль), 5-бромпіридин-2-карбоксамід (1,2 ммоль), 2M K_2CO_3 (2,4 мл), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,12 ммоль) змішували та перемішували при 80 °C у ДМФ протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували та до фільтрованого додавали EtOAc та H_2O . Шари відокремлювали та водну фазу двічі екстрагували EtOAc . Органічні екстракти сушили безводним натрій сульфатом. Розчинник випарювали під вакуумом, отримуючи коричневий твердий продукт. Сирий продукт піддавали зворотно-фазовій ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як світло-коричневий твердий продукт (11mg). ^1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 9,07 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,24-8,02 (m, 5 H) 7,73 (s br, 1 H) 7,54-7,37 (m, 2 H); МС m/z 255 (M+H).

Приклад 10

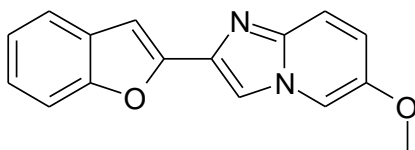
5-(1-Бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід



2-Бензофуранборонову кислоту (3,1 ммоль), 5-бромпіридин-2-карбоксамід (3,7 ммоль), 2M K_2CO_3 (водн., 6 мл) та $Pd(dppf)Cl_2$ (0,31 ммоль) змішували та перемішували при 80 °C у ДМФ протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували та промивали H_2O та EtOAc. ДМСО додавали до твердого залишку та фільтрували. Фільтрат збирали та очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (2,5 мг). 1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 9,18 (d, 1 H) 8,46 (dd, 1 H) 8,13-8,19 (m, 2 H) 7,68-7,78 (m, 4 H) 7,43-7,30 (m, 2 H); МС m/z 239 (M+H).

Приклад 11

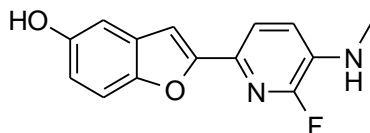
2-(1-бензофуран-2-іл)-6-метоксиімідазо[1,2-а]піридин



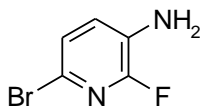
Бензофуран-боронову кислоту (0,289 ммоль), 2-бром-6-метоксиімідазо[1,2-а]піридин (0,263 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,013 ммоль) та K_2CO_3 (водн.) перемішували у ДМФ при 80 °C в атмосфері аргону протягом 1 години. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури та додавали розсол. Реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 та органічну фазу фільтрували. Розчинники видаляли під зменшеним тиском та залишок очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, отримуючи заголовну сполуку (0,5 мг). 1H ЯМР δ млн $^{-1}$ 7,95 (s, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,65-7,60 (m, 1 H) 7,58-7,51 (m, 2 H) 7,33-7,20 (m, 3 H) 7,03 (dd, 1 H) 3,86 (s, 3 H); МС m/z 265 (M+H).

Приклад 12

2-(6-Флуор-5-метиламіно-піридин-2-іл)-бензофуран-5-ол

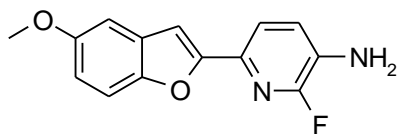


а) 6-Бром-2-флуор-піридин-3-іламін



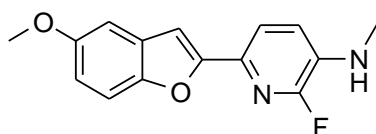
При перемішуванні до розчину 2-флуор-піридин-3-іламіну (3,0 г, 26,79 ммоль) у оцтовій кислоті (24 мл), додавали натрію ацетат (2,17 г, 26,46 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0-5 °C та розчин бром у (1,37 мл, 26,74 ммоль) в оцтовій кислоті (8 мл) додавали краплями. Після 1 години реакційну суміш охолоджували до 0 °C, 10 % водний розчин натрію гідроксиду додавали до pH ~5 та продукт екстрагували етилацетатом (200 мл). Органічний шар промивали водою, розсол, сушили безводним магній сульфатом та концентрували під зменшеним тиском. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 20 % етилацетат у гексані, отримуючи 6-бром-2-флуор-піридин-3-іламін (3,9 г) як коричневий твердий продукт. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=10,1, 7,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H). ЕР-МС: m/z 191,32, 193,34 $[M+1]^+$

б) 2-Флуор-6-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-3-іламін



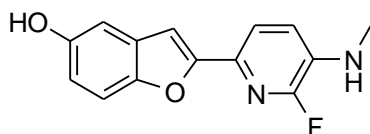
5-Метоксибензофуран-боронову кислоту (345 мг, 1,80 ммоль), 6-бром-2-флуор-піридин-3-іламін (286,5 мг, 1,50 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25,2 мг, 0,036 ммоль) та Et_3N (475,5 мкл, 3,41 ммоль) змішували у EtOH (10 мл) у мікрохвильовій склянці. Реакційну суміш перемішували при 140 °C протягом 10 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Летючі речовини тоді видаляли під зменшеним тиском та додавали воду (20 мл). Продукт екстрагували етилацетатом (30 мл). Органічний шар сушили безводним натрій сульфатом та концентрували під вакуумом. Очистка сирого продукту колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 25 % етилацетат у гексані дала 2-флуор-6-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-3-іламін (268 мг) як білуватий твердий продукт, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,58 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). ЕР-МС: m/z 259,47 $[\text{M}+1]^+$

с) [2-Флуор-6-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-3-іл]-метил-амін



При перемішуванні до розчину 2-флуор-6-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-3-іламіну (97 мг, 0,376 ммоль) у суміші MeOH (2 мл) та дихлоретану (1 мл), додавали формальдегід (37 % розчин у воді, 0,167 мл, 2,23 ммоль) та оцтову кислоту (50 мкл, 0,87 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, тоді додавали одною порцією NaCNBH_3 (94 мг, 1,50 ммоль) та перемішування продовжували протягом 45 хвилин. Реакцію тоді гасили додаванням води (2 мл). Летючі речовини видаляли під зменшеним тиском та залишок екстрагували дихлорметаном (50 мл). Органічний шар промивали водою, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 20 % етилацетат у гексані, отримуючи [2-флуор-6-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-3-іл]-метил-амін (35,7 мг) як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,98$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, $J=2,34$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=10,15, 8,20$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=8,78, 2,54$ Гц, 1H), 4,21 (br. s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (d, $J=5,07$ Гц, 3H)

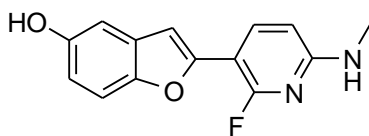
д) 2-(6-Флуор-5-метиламіно-піридин-2-іл)-бензофуран-5-ол



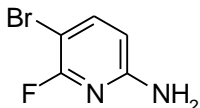
При перемішуванні до розчину [2-флуор-6-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-3-іл]-метил-аміну (31 мг, 0,114 ммоль) у дихлорметані (3 мл) при 0 °C в атмосфері азоту, BBr_3 (1М розчин у CH_2Cl_2 , 0,568 мл, 0,568 ммоль) додавали краплями. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Суміш тоді охолоджували до 0 °C, додавали насичений розчин натрію гідрогенкарбонату (5 мл) та утворену суміш екстрагували дихлорметаном (50 мл). Органічний шар промивали розсолон, сушили безводним натрій сульфатом та концентрували під зменшеним тиском. Очистка сирого продукту флеш-хроматографією, застосовуючи 30 % етилацетату у гексані дала заголовну сполуку 2-(6-флуор-5-метиламіно-піридин-2-іл)-бензофуран-5-ол (22 мг) як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ : 7,62 (d, $J=7,90$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,78$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=10,54, 8,20$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, $J=2,34$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=8,78, 2,34$ Гц, 1H), 2,87 (s, 3H). ЕР-МС: m/z 259,47 $[\text{M}+1]^+$

Приклад 13

2-(2-Флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол



а) 5-Бром-6-флуор-піридин-2-іамін

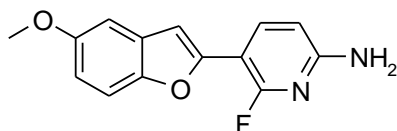


5

При перемішуванні до розчину 6-флуор-піридин-2-іаміну (1,0 г, 8,93 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл), захищеного від світла та в атмосфері азоту, додавали N-бромсукцинімід (0,79 г, 4,46 ммоль). Після 1 години додаткову порцію N-бромсукциніміду (0,79 г, 4,46 ммоль) додавали та перемішування продовжували протягом 3 годин. Летючі речовини видаляли під зменшеним тиском та сирий матеріал очищали колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи градієнт 25 % - 30 % етилацетату у гексані, отримуючи 5-бром-6-флуор-піридин-2-іамін (1,45 г) як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 7,60 (t, J=8,59 Гц, 1 H) 6,15-6,36 (m, 1 H) 4,58 (br. s., 2 H)

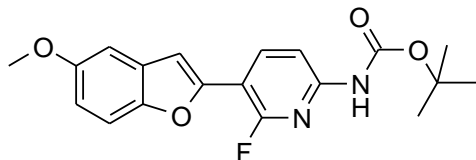
15 ЕР-МС: m/z 193,34 [M+1] $^+$ для ^{81}Br ізоотоп

б) 6-Флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іамін



20 5-Метоксибензофуран-боронову кислоту (230 мг, 1,20 ммоль), 5-бром-6-флуор-піридин-2-іамін (191 мг, 1,00 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16,8 мг, 0,024 ммоль) та Et_3N (317 мкл, 2,27 ммоль) змішували у EtOH (10 мл) у мікрохвильовій склянці. Реакційну суміш перемішували при 140 °C протягом 15 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Летючі речовини тоді видаляли під зменшеним тиском, залишок суспендували у воді та продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під вакуумом. Очистка сирого продукту колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 25 % етилацетат у гексані дала 6-флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іамін (130 мг) як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 8,05-8,21 (m, 1 H) 7,36 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 7,03 (d, J=1,95 Гц, 1 H) 6,97 (d, J=3,12 Гц, 1 H) 6,86 (dd, J=8,78, 2,54 Гц, 1 H) 6,45 (d, J=6,63 Гц, 1 H) 4,66 (br. s., 2 H) 3,86 (s, 3 H)

30 в) [6-Флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-карбамової кислоти трет-бутил естер



35

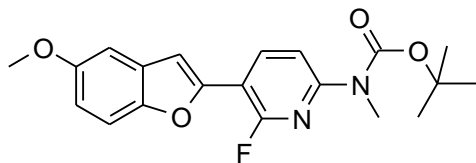
При перемішуванні до розчину 6-флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іаміну (220 мг, 0,853 ммоль) у ТГФ (10 мл) при 0 °C додавали NaHMDS (1,02 мл, 1,02 ммоль, 1M розчин у ТГФ) та перемішували протягом 15 хвилин, а далі додавали ді-трет-бутил дикарбонату (262 мг, 1,2 ммоль) у ТГФ (5 мл) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. EtOAc та насичений водний NaHCO_3 додавали та шари відокремлювали. Органічний шар промивали розсолон, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували, та концентрували під зменшеним тиском. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 10 % етилацетат у гексані, отримуючи заголовну сполуку (81 мг) як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 8,31-8,38 (m, 1 H)

40

7,93 (dd, J=8,60, 1,56 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=8,99 Гц, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,10 (d, J=3,52 Гц, 1 H) 7,06 (d, J=2,74 Гц, 1 H) 6,92 (dd, J=8,99, 2,74 Гц, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 1,55 (s, 9 H)

d) [6-Флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-метил-карбамової кислоти трет-бутил естер

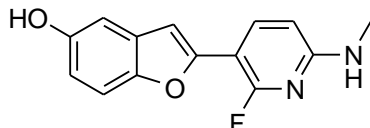
5



При перемішуванні до розчину [6-флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-карбамової кислоти трет-бутил естеру (78 мг, 0,218 ммоль) у ДМФ (5 мл) при 0 °С, NaN (11 мг, 0,26 ммоль, 57 % дисперсія в оливі) додавали та утворену суміш перемішували протягом 10 хвилин. Метилйодид (15 мкл, 0,24 ммоль) тоді додавали та перемішування продовжували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додаткові порції NaN (11 мг, 0,26 ммоль, 57 % дисперсія в оливі) та метилйодиду (15 мкл, 0,24 ммоль) додавали та розчин перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш гасили водою (5 мл) та продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Очистка сирого продукту колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 10 % етилацетат у гексані дала заголовну сполуку (66 мг) як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,25-8,33 (m, 1 H) 7,87 (m 1 H) 7,41 (d, J=9,37 Гц, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,06 (d, J=2,34 Гц, 1 H) 6,92 (d, J=8,98 Гц, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 1,56 (s, 9 H)

20

e) 2-(2-Флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол

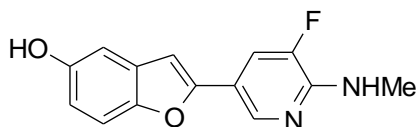


При перемішуванні до розчину [6-флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-метил-карбамової кислоти трет-бутил естеру (66 мг, 0,184 ммоль) у дихлорметані (30 мл) при 0 °С в атмосфері азоту, додавали краплями BBr₃ (1М розчин у CH₂Cl₂, 0,92 мл, 0,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та тоді охолоджували до 0 °С. Насичений розчин натрію гідрогенкарбонату додавали та утворену суміш далі екстрагували 5 % метанолом у дихлорметані та із 5 % метанолом в етилацетаті. Органічні шари промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували, концентрували та флеш-хроматографували, застосовуючи 30 % етилацетат у гексані, отримуючи 2-(2-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол (19,9 мг) як білуватий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 8,02 (m, 1H), 7,27 (d, J=8,59 Гц, 1H), 6,90 (d, J=2,34 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,51 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=8,59, 2,34 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=8,59, 1,95 Гц, 1H), 2,89 (s, 3H). EР-МС: m/z 259,47 [M+1]⁺

35

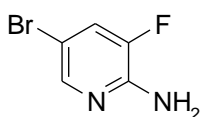
Приклад 14

2-(5-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол



40

a) 5-Бром-3-флуор-піридин-2-іламін

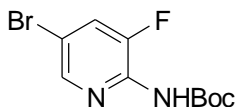


45

До розчину 3-флуор-піридин-2-іламіну (1,0 г, 8,92 ммоль) у 300 мл ацетонітрилу, NBS (794 мг, 4,46 ммоль) додавали при 0 °С. Реакційну суміш енергійно перемішували протягом 15

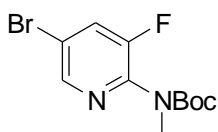
хвилин (захищеною від світла) при 0 °C та тоді при кімнатній температурі протягом 1 години. Додаткову порцію NBS (794 мг, 4,46 ммоль) додавали при 0 °C та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили додаванням Na₂S₂O₃ (насичен. водн. розчин, 40 мл) та продукт екстрагували EtOAc (3 × 40 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем (2 × 50 мл), сушили MgSO₄ та концентрували під вакуумом. Отриманий сирий жовтуватий твердий продукт очищали за допомогою Biotage, застосовуючи 3-20 % EtOAc у гексані, отримуючи 5-бром-3-флуор-піридин-2-іамін (1,2 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 7,93 (d, J=1,56 Гц, 1 H) 7,37 (dd, J=9,76, 1,95 Гц, 1 H) 4,63 (br. s., 2 H)

b) (5-Бром-3-флуор-піридин-2-іл)-карбамової кислоти трет-бутил естер



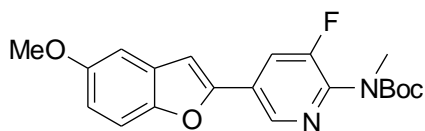
До розчину 5-бром-3-флуор-піридин-2-іаміну (1,2 г, 6,28 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали NaHMDS (1M у ТГФ, 6,2 мл) при 0 °C. Розчин енергійно перемішували протягом 15 хвилин (ставав зеленим). Вос₂O (1,3 г, 5,95 ммоль), розчинений у ТГФ (5 мл) додавали до реакційної суміші повільно протягом 30 хвилин при 0 °C. Реакційну суміш тоді нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 5 годин та гасили NaHCO₃ (насичен. водн. розчин, 40 мл). Продукт екстрагували EtOAc (3 × 40 мл). Органічні екстракти сушили MgSO₄ та концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою Biotage, застосовуючи 3-10 % EtOAc у гексані, отримуючи заголовну сполуку (600 мг) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 8,29 (br. s, 1 H) 7,58 (dd, J=9,37, 1,95 Гц, 1 H) 6,89 (br. s., 1 H) 1,53 (s, 9 H)

c) (5-Бром-3-флуор-піридин-2-іл)-метил-карбамової кислоти трет-бутил естер



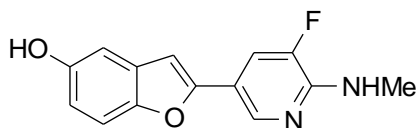
До розчину (5-бром-3-флуор-піридин-2-іл)-карбамової кислоти трет-бутил естеру (600 мг, 2,06 ммоль) у сухому ДМФ (20 мл) додавали при 0 °C NaN (130 мг, 3,08 ммоль). Розчин перемішували енергійно протягом 10 хвилин при 0 °C та додавали MeI (180 мкл, 2,88 ммоль). Після 30 хвилин, реакційну суміш гасили NH₄Cl (насичен. водн. розчин) та продукт екстрагували EtOAc (3 × 40 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали водою, сушили MgSO₄ та концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою Biotage, застосовуючи 3-15 % EtOAc у гексані, отримуючи заголовну сполуку (470 мг) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 8,23 (d, J=1,95 Гц, 1 H) 7,52 (dd, J=8,59, 1,95 Гц, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 1,37 (s, 9 H)

d) [3-Флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-метил-карбамової кислоти трет-бутил естер



До дегазованого розчину (5-бром-3-флуор-піридин-2-іл)-метил-карбамової кислоти трет-бутил естеру (310 мг, 1,01 ммоль) у EtOH (10 мл) додавали Pd(PPh₃)₂Cl₂ (142 мг, 0,20 ммоль), бензофуран-боронову кислоту (291 мг, 1,52 ммоль) та Et₃N (283 мкл, 2,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували у мікрохвильовому реакторі протягом 30 хвилин при 100 °C. Летючі речовини видаляли під зменшеним тиском та залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 10 % EtOAc у гексані, отримуючи заголовну сполуку (130 мг) як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 8,68 (br. s, 1 H) 7,80 (d, J=11,71 Гц, 1 H) 7,42 (d, J=8,98 Гц, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 6,93 (dd, J=8,98, 2,34 Гц, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 1,46 (s, 9 H). ЕР-МС: m/z 359,41 (M+1)

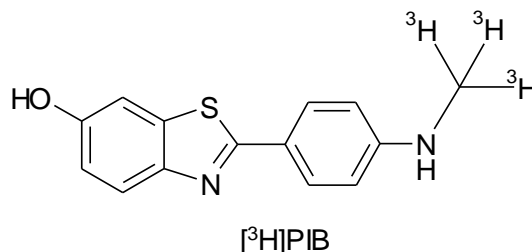
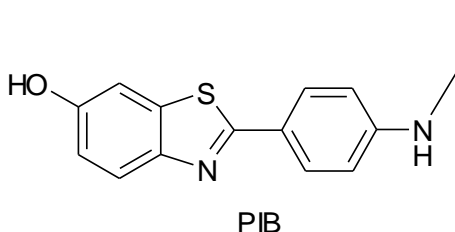
e) 2-(5-Флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол



- До розчину [3-флуор-5-(5-метокси-бензофуран-2-іл)-піридин-2-іл]-метил-карбамової кислоти трет-бутил естеру (130 мг, 0,35 ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (400 мл), додавали при -78°C BBr_3 (2,1 мл, 2,10 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури та перемішування продовжували протягом 14 годин. Реакцію тоді гасили додаванням насиченого водного NaHCO_3 та продукт екстрагували EtOAc (3×30 мл). Комбіновані екстракти сушили MgSO_4 та концентрували під вакуумом. Сирий залишок очищали препаративною ТШХ, застосовуючи 30 % EtOAc у CH_2Cl_2 , отримуючи 2-(5-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол (37 мг) як білий твердий продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ мн $^{-1}$ 8,31 (br. s, 1 H) 7,68 (dd, $J=12,10$, 1,95 Гц, 1 H) 7,29 (d, $J=8,59$ Гц, 1 H) 6,86-6,94 (m, 2 H) 6,72 (dd, $J=8,78$, 2,54 Гц, 1 H) 2,99 (s, 3 H). ЕР-МС: m/z 259,41 (M+1)

Біологічні приклади

- Наступні сполуки були застосовуваними як порівняльні сполуки та у тексті вказані їх відповідні назви.



- Сполуки заявленого винаходу тестували в одному або кількох з наступних аналізах/експериментах/дослідженнях:

Аналіз конкурентного зв'язування

- Конкурентне зв'язування проводили у 384-лункових фільтр-планшетах FB, застосовуючи синтез $\text{A}\beta$ 1-40 у 2,7 нМ [^3H]PIB (або ще одного ^3H -міченого радіоліганду) у фосфатному буфері при pH 7,5, додаванням різних концентрацій нерадіоактивних сполук, розчинених у ДМСО. Зв'язувальну суміш інкубували протягом 30 хвил при кімнатній температурі, а далі вакуум-фільтрували та далі промивали двічі 1 % Triton-X100. Сцинтиляційну рідину тоді додавали до зібраного $\text{A}\beta$ 1-40 на фільтр-планшеті, та активність зв'язаного залишкового радіоліганду ([^3H]PIB або ще одного ^3H -міченого радіоліганду) вимірювали, застосовуючи 1450 Microbeta від PerkinElmer.

Експерименти дисоціації

- Експерименти дисоціації проводили у 96-лункових поліпропіленових планшетах з глибокими лунками. 2 мкМ синтетичних фібрил людини $\text{A}\beta$ 1-40 людини у фосфатному буфері pH з 7,5, або буфері поодиноці як контролі, інкубували з 9 нМ ^3H -міченого радіоліганду заявленого винаходу протягом 4 годин при кімнатній температурі. Дисоціацію починали у відмінні часи додаванням однакового об'єму неміченої сполуки заявленого винаходу, або еталонної сполуки (10 мкМ), у 4 % ДМСО у фосфатному буфері при pH 7,5. Радіоактивність, зв'язану з фібрилами $\text{A}\beta$ 1-40 в кінці інкубації було визначено на FB-фільтрах після фільтрування, застосовуючи промивальний буфер, що містив 0,1 % Triton-X100.

In vivo дослідження входження у мозок щурів

- Виставлення мозку після внутрішньовенного застосування визначали у мозках щурів, застосовуючи касетне дозування. Чотири відмінні сполуки дозували, а далі збирали зразки плазми та мозку на 2 та 30 хвилини після дозування. Співвідношення концентрацій у мозку від 2 до 30 хвил та процент від загальної ін'єктованої дози після 2 хвилин, знайдені у мозку, були розрахованими. Концентрації сполук визначали аналізом осажденного білку зразків плазми зворотно-фазовою рідинною хроматографією, сполученою з мас-спектрометром з електророзпиленням.

Зв'язування з амілоїдними бляшками у мозках людей з AD після смерті та мозках трансгенних мишей

Зрізи мозку на слайдах (10 мкм) від APP/PS1 трансгенних мишей збирали на рівні бічної мембрани (брегма + 0,98 мм; дивись Paxinos та Franklin, 2001). Кортикальні зрізи (7 мкм) від двох пацієнтів з AD та 1 контрольної особи отримували з голландського банку тканин.

Зрізи попередньо інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі у 50 мМ Трис HCl (pH 7,4) у присутності або відсутності 1 мкМ PIB. Зрізи переносили у буфер, що містить мічену тритієм сполуку (1 нМ) з PIB (1 мкМ) або без нього, та інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Інкубацію припиняли 3 послідовними 10 хвилинними промивками у буфері (1 °C), а далі швидкою промивкою у дистильованій воді (1 °C). були сушили на повітрі. Висушені зрізи та пластикові стандарти тритію (Amersham microscopical scales-³H) розміщали поруч з фосфоровідображувальними планшетами (Fuji) у касеті та експонували протягом ночі. Наступного ранку відображувальні планшети обробляли фосфоприймачем Fuji (BAS 2500), застосовуючи програму BAS Reader. Утворене відображення перетворювали у TIF-формат, застосовуючи програму Aida з Adobe Photoshop (v 8,0) та кількісно досліджували, застосовуючи Image-J (NIH). Дані статистично аналізували, застосовуючи Excel.

Зв'язування у мозку миші APP/PS1 після застосування сполук *in vivo*

Несплячих пильних мишей ізолювали та внутрішньовенно вводили через хвостову вену мічену тритієм сполуку заявленого винаходу, або мічену тритієм еталонну сполуку. В одному типі експерименту тварин швидко анестезували ізофлуораном та обезголовлювали через 20 хвилин після застосування сполуки (1 мкМ). У ще одному типі експерименту миші отримували 1 мкМ сполуки та їх анестезували та обезголовлювали через 20, 40 або 80 хвилин після застосування. Мозки видаляли та заморожували порошковим сухим льодом. Мозки нарізали (10 мкм) у корональній проекції на рівні стріатуму з кріостатом, наносили таненням на слайди мікроскопу та сушили на повітрі.

Способи оптимізації відображення зв'язаного ліганду після *in vivo* застосування були згодом застосовуваними. Для селективного зменшення рівнів незв'язаної радіоактивності, одну половину зрізів промивали (3 × 10 хвилин) на холоді (1 °C) Трис-буфером (50 мМ, pH 7,4), а далі швидкою промивкою на холоді (1 °C) деіонізованою водою. Зрізи тоді сушили на повітрі. Промиті, а також непромиті зрізи та стандарти тритію експонували на фосфоровідображувальних планшетах (Fuji). Фосфоровідображувальні планшети обробляли фосфоприймачем Fujifilm BAS-2500, застосовуючи програму BAS Reader.

Біологічний приклад 1

Характеристика специфічного зв'язування нових заміщених 2-гетероарилом похідних бензотіофену та бензофурану з фібрилами Aβ-амілоїд *in vitro*

Специфічне зв'язування визначали аналізом конкурентного зв'язування, описаним тут. Визначені в аналізах конкурентного зв'язування (застосовуючи [³H]PIB як радіоліганд) IK₅₀ сполук заявленого винаходу є показаними у таблиці 1.

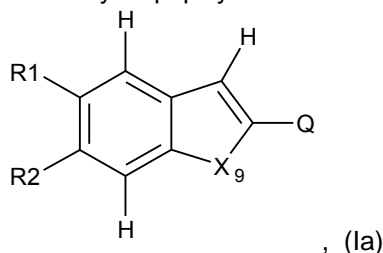
Таблиця 1

IK₅₀, отримані для сполук заявленого винаходу при тестуванні в аналізі конкурентного зв'язування

НАЗВА	IK ₅₀ (нМ)
2-[6-(метиламіно)піридин-3-іл]-1-бензофуран-5-ол	46
5-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід	61
6-(5-гідрокси-1-бензофуран-2-іл)нікотинамід	43
5-(5-гідрокси-1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід	600
5-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)-N-метилпіридин-2-амін	66
6-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)піридазин-3-амін	912
2-(1-бензофуран-2-іл)-6-метоксиімідазо[1,2-a]піридин	361
5-(1-бензотієн-2-іл)піридин-2-карбоксамід	30
5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-карбоксамід	19
6-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)нікотинамід	33
2-(6-амінопіридазин-3-іл)-1-бензофуран-5-ол	2705
2-(6-флуор-5-метиламіно-піридин-2-іл)-бензофуран-5-ол	44
2-(2-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол	18
2-(5-флуор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-бензофуран-5-ол	32

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули Ia



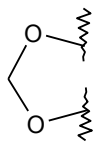
, (1a)

5 де

R1 вибрано з групи: Н, галоген, метил, C₁₋₅флуороалкіл, C₁₋₃алкіленОС₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіленО C₁₋₃флуороалкіл, C₁₋₃алкіленNH₂, C₁₋₃алкіленNHC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіленN(C₁₋₃алкіл)₂, C₁₋₃алкіленNHC₁₋₃флуороалкіл, C₁₋₃алкіленN(C₁₋₃флуороалкіл)₂, C₁₋₃алкіленN(C₁₋₃алкіл)C₁₋₃флуороалкіл, гідрокси, метокси, C₁₋₅флуороалкокси, C₁₋₅алкілтіо, C₁₋₅флуороалкілтіо, аміно, NHC₁₋₃алкіл, NHC₁₋₃флуороалкіл, N(C₁₋₃алкіл)₂, N(C₁₋₃алкіл)C₁₋₃флуороалкіл, NH(CO)C₁₋₃алкіл, NH(CO)C₁₋₃флуороалкіл, NH(CO)C₁₋₃алкокси, NH(CO)C₁₋₃флуороалкокси, NHSO₂C₁₋₃алкіл, NHSO₂C₁₋₃флуороалкіл, (CO)C₁₋₃алкіл, (CO)C₁₋₃флуороалкіл, (CO)C₁₋₃алкокси, (CO)C₁₋₃флуороалкокси, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃алкіл, (CO)NHC₁₋₃флуороалкіл, (CO)N(C₁₋₃алкіл)₂, (CO)N(C₁₋₃алкіл)C₁₋₃флуороалкіл, (CO)N(C₄₋₆алкілен), (CO)N(C₄₋₆флуороалкілен), ціано, SO₂NHC₁₋₃флуороалкіл, нітро та SO₂NH₂;

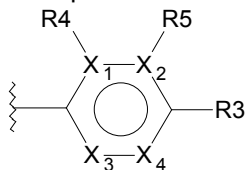
R2 вибрано з групи: Н, галоген, метил, C₁₋₅флуороалкіл, C₁₋₃алкіленОC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіленОC₁₋₃флуороалкіл, C₁₋₃алкіленNH₂, C₁₋₃алкіленNHC₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкіленN(C₁₋₃алкіл)₂, C₁₋₃алкіленNHC₁₋₃флуороалкіл, C₁₋₃алкіленN(C₁₋₃флуороалкіл)₂, C₁₋₃алкіленN(C₁₋₃алкіл)C₁₋₃флуороалкіл, гідрокси, метокси, C₁₋₅флуороалкокси, C₁₋₅алкілтіо, C₁₋₅флуороалкілтіо, аміно, NHC₁₋₃алкіл, NHC₁₋₃флуороалкіл, N(C₁₋₃алкіл)₂, N(C₁₋₃алкіл)C₁₋₃флуороалкіл, NH(CO)C₁₋₃алкіл, NH(CO)C₁₋₃флуороалкіл, NH(CO)C₁₋₃алкокси, NH(CO)C₁₋₃флуороалкокси, NHSO₂C₁₋₃алкіл, NHSO₂C₁₋₃флуороалкіл, (CO)C₁₋₃алкіл, (CO)C₁₋₃флуороалкіл, (CO)C₁₋₃алкокси, (CO)C₁₋₃флуороалкокси, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃алкіл, (CO)NHC₁₋₃флуороалкіл, (CO)N(C₁₋₃алкіл)₂, (CO)N(C₁₋₃алкіл)C₁₋₃флуороалкіл, (CO)N(C₄₋₆алкілен), (CO)N(C₄₋₆флуороалкілен), ціано, SO₂NHC₁₋₃флуороалкіл, нітро та SO₂NH₂; або

R1 та R2 разом утворюють кільце:



X_9 вибрано з O ;

Q - нітрогеновмісний ароматичний гетероцикл, вибраний з Q2:

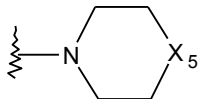


Q2

де

Q2 - 6-членний ароматичний гетероцикл, що містить один або два атоми N, де X_1 , X_2 , X_3 та X_4 є незалежно вибраними з N або C; та де один або два з X_1 , X_2 , X_3 та X_4 - N, а залишковий - C, а коли атом X_1 - C, вказаний C є заміщенням R4; а коли атом X_2 - C, вказаний C є заміщенням R5;

R3 вибрано з групи: метокси, C₁₋₄флуороалкокси, аміно, NHC₁₋₃алкіл, NHC₁₋₃флуороалкіл, N(C₁₋₃алкіл)₂, N(C₁₋₃алкіл)C₁₋₃флуороалкіл, NH(CO)C₁₋₃алкіл, NH(CO)C₁₋₃флуороалкіл, NH(CO)G₂, (CO)NH₂, (CO)C₁₋₃алкокси, метилтіо, C₁₋₆флуороалкілтіо, SO₂NH₂, N(C₄₋₆алкілен) та G₁;



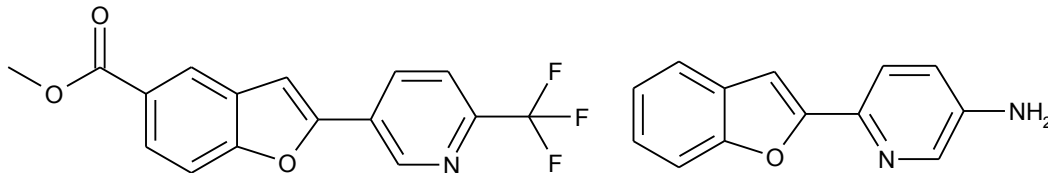
X₅ вибрано з групи: O, NH, NC₁₋₃алкіл та N(CO)От-бутил;

G2 - феніл або 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи: флуор, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃флуороалкокси та йод;

R4 вибрано з групи: H, флуор, бром та йод;

R5 вибрано з групи: H, флуор, бром та йод;

- 5 один або більше складових атомів необов'язково є визначуваними ізотопами; як вільна основа або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або сольват солі; за умови, що вилучено нижченаведені сполуки:



2. Сполука за п. 1, де R1 вибрано з групи: H, гідрокси та метокси.

- 10 3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, де R2 вибрано з групи: H, флуор, гідрокси та метокси.

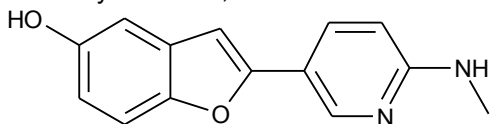
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Q2 - піридинове кільце, де X₃ та X₄ є незалежно вибраними з N або C, та де один з X₃ та X₄ - N, а залишкові X₁, X₂, X₃ та X₄ - C.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R3 вибрано з групи: аміно, NHметил та (CO)NH₂.

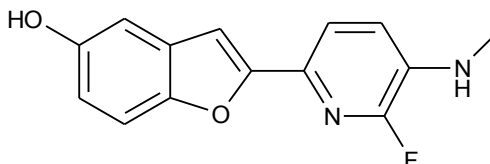
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R4 вибрано з групи: H та флуор.

- 15 7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R5 вибрано з групи: H та флуор.

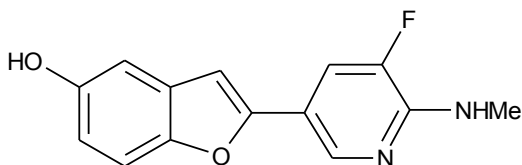
8. Сполука за п. 1, якою є:



2-(6-метиламінопіридин-3-іл)-1-бензофуран-5-ол



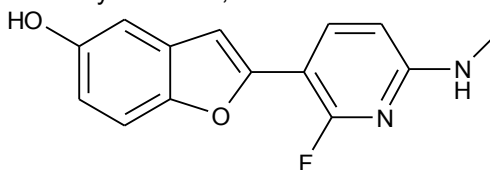
2-(6-флуоро-5-метиламінопіридин-2-іл)-бензофуран-5-ол



2-(5-флуоро-6-метиламінопіридин-3-іл)-бензофуран-5-ол

та один або більше складових атомів необов'язково є визначуваними ізотопами; як вільна основа або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або сольват солі;

9. Сполука за п. 1, якою є:

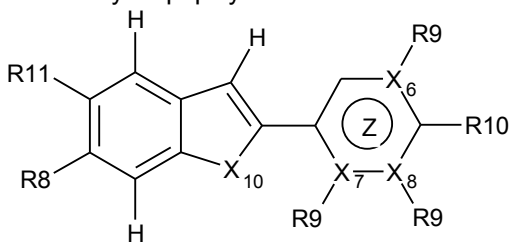


2-(2-флуоро-6-метиламінопіридин-3-іл)-бензофуран-5-ол

- 20 та один або більше складових атомів необов'язково є визначуваними ізотопами; як вільна основа або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або сольват солі;

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де один зі складових атомів необов'язково є визначуваним ізотопом, вибраним з групи: ¹¹C або ¹⁸F.

11. Сполука формули Ib



25

де

, (Ib)

Z - 6-членний ароматичний гетероцикл, що містить один або два атоми N, де X_6 , X_7 та X_8 незалежно вибрані з N або C, та де один або два з X_6 , X_7 та X_8 - N, а залишковий - C, та де X_6 - C, вказаний C необов'язково заміщений R9, де X_7 - C, вказаний C необов'язково заміщений R9, та де X_8 - C, вказаний C, необов'язково заміщений R9;

5 X_{10} вибрано з O;

R8 вибрано з групи: $\text{OSi}(\text{G3})_3$, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ та нітро;

R9 вибрано з групи: H, бром, хлор, йод, флуор, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ та нітро;

R10 вибрано з групи: аміно, метиламіно, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, диметиламіно $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ -т-бутил, метокси, гідрокси, $(\text{CO})\text{NH}_2$ та $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$;

10 R11 вибрано з групи: $\text{OSi}(\text{G3})_3$, $\text{OCH}_2\text{C4}$, OG5, H, бром, флуор, гідрокси, метокси, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ та нітро;

G3 вибрано з групи: C_{1-4} алкіл та феніл;

G4 вибрано з групи: 2-(триметилсиліл)етокси, C_{1-3} алкокси, 2-(C_{1-3} алкокси)етокси, C_{1-3} алкілтіо, циклопропіл, вініл, феніл, п-метоксифеніл, о-нітрофеніл та 9-антріл;

15 G5 вибрано з групи: тетрагідропіраніл, 1-етоксіетил, фенацил, 4-бромфенацил, циклогексил, т-бутил, т-бутоксикарбоніл, 2,2,2-трихлороетилкарбоніл та трифенілметил;

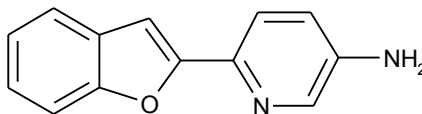
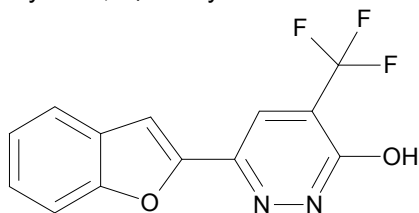
IG6^+ - складова частина солі йодонію, де атом йоду є гіпервалентним та має позитивний формальний заряд, де G6 - феніл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи: метил та бром;

20 G7 вибрано з групи: бром, йод, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 та OSO_2 феніл, вказаний феніл необов'язково заміщений метилом або бромом;

з посиланням на формулу Ib, один або кілька замісників, вибраних з R8, R9, R10 та R11, є одною з функціональних груп, вибраних з бром, флуору, гідрокси, $\text{Sn}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, IG6^+ , N_2^+ , нітро, аміно, метиламіно, $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2$ -т-бутил, $(\text{CO})\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{G7}$, $\text{OSi}(\text{G3})_3$ та $\text{OCH}_2\text{G4}$;

25 як вільна основа або її сіль, сольват або сольват солі;

за умови, що вилучено нижченаведені сполуки:



12. Сполука за п. 11, де Z - піридинове кільце, де X_6 та X_7 - C, а X_8 - N.

30 13. Сполука за п. 11, де Z - піридинове кільце, де X_6 та X_8 - C, а X_7 - N.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 11-13 як синтетичного попередника у отриманні міченої сполуки за будь-яким з пп. 1-10, де вказана мітка складається з одного $[^{11}\text{C}]$ метилу та одного атома ^{18}F .

35 15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 разом з фармацевтично прийнятним носієм.

16. Спосіб вимірювання амілоїдних відкладень *in vivo* у особи, в якому здійснюють етапи: (а) застосування виявлюваної кількості фармацевтичної композиції за п. 15, та (б): визначення зв'язування сполуки в амілоїдних відкладеннях у особи.

40 17. Спосіб за п. 16, де вказане визначення проводять способами, вибраними з групи: гамма-відображення, магнітно-резонансне відображення та магнітно-резонансна спектроскопія.

18. Спосіб за п. 17, де особа має підозру на хворобу або синдром з групи: хвороба Альцгеймера, споріднена хвороба Альцгеймера, синдром Дауна та гомозиготи для алелі аполіпопротеїну E4.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 для застосування у терапії.

45 20. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 у виробництві медикаменту для лікування та/або попередження хвороби Альцгеймера, спорідненої хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна та гомозигот для алелі аполіпопротеїну E4.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601