

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 818**

51 Int. Cl.:
A61K 51/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03808140 .2**
96 Fecha de presentación: **06.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1553985**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54 Título: **BIFENILOS COMO AGENTES PARA LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

30 Prioridad:
04.10.2002 US 415824 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF
PENNSYLVANIA
3160 CHESTNUT STREET, SUITE 200
PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 191, US**

72 Inventor/es:
**Kung, Hank.F.;
Kung, Mei Ping. y
Zhang, Zhi-Ping**

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

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

ES 2 370 818 T3

DESCRIPCIÓN

Bifenilos como agentes para la obtención de imágenes en la enfermedad de alzheimer

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la invención**

10 Esta invención se refiere a compuestos bioactivos novedosos, a una composición de diagnóstico y farmacéutica para la obtención de imágenes de depósitos de amiloide y al uso de los compuestos novedosos.

Antecedentes de la técnica

15 La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por disminución cognitiva, pérdida irreversible de la memoria, desorientación y deterioro del lenguaje. El examen *postmortem* de cortes de cerebro con EA revela abundantes placas seniles (SP) compuestas de péptidos β -amiloides ($A\beta$) y numerosos ovillos neurofibrilares (NFT) formados por filamentos de proteínas tau altamente fosforiladas (para revisiones recientes y citas adicionales véase Ginsberg, S. D., *et al.*, "Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders", en Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex, Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), págs. 603-654; Vogelsberg-Ragaglia, V., *et al.*, "Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease", Alzheimer's Disease, Lippincot, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (1999), págs. 359-372). La EA familiar (EAF) se produce por múltiples mutaciones en los genes de la proteína precursora A (APP), presenilina 1 (PS 1) y presenilina 2 (PS2) (Ginsberg, S. D., *et al.*, "Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders", en Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex, Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), págs. 603-654; Vogelsberg-Ragaglia, V., *et al.*, "Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease", Alzheimer's Disease, Lippincot, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (1999), págs. 359-372).

30 Aunque los mecanismos exactos subyacentes a la EA no se entienden completamente, todas las mutaciones patogénicas de la EAF estudiadas hasta ahora aumentan la producción de la forma de 42-43 aminoácidos de longitud más amiloidogénica del péptido $A\beta$. Por tanto, al menos en la EAF, la desregulación de la producción de $A\beta$ parece ser suficiente para inducir una cascada de eventos que conducen a la neurodegeneración. De hecho, la hipótesis de la cascada amiloide sugiere que la formación de agregados de $A\beta$ fibrilar extracelular en el cerebro puede ser un evento fundamental en la patogénesis de la EA (Selkoe, D. J., "Biology of B-amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease", Alzheimer's Disease, Lippincot Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (1999), págs. 293-310; Selkoe, D. J., J. Am. Med. Assoc. 283: 1615-1617 (2000); Naslund, J., *et al.*, J. Am. Med. Assoc. 283: 1571-1577 (2000); Golde, T. E., *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta 1502: 172-187 (2000)).

40 Actualmente están evaluándose diversos enfoques para tratar de inhibir la producción y reducir la acumulación de $A\beta$ fibrilar en el cerebro como posibles tratamientos para la EA (Skovronsky, D. M. y Lee, V. M., Trends Pharmacol. Sci. 21: 161-163 (2000); Vassar, R., *et al.*, Science 286: 735-741 (1999); Wolfe, M. S., *et al.*, J. Med. Chem. 41: 6-9 (1998); Moore, C. L., *et al.*, J. Med. Chem. 43: 3434-3442 (2000); Findeis, M. A., Biochimica et Biophysica Acta 1502: 76-84 (2000); Kuner, P., Bohrmann, *et al.*, J. Biol. Chem. 275: 1673-1678 (2000)). Es por tanto de gran interés desarrollar ligandos que se unan específicamente a los agregados de $A\beta$ fibrilar. Puesto que las SP extracelulares son dianas accesibles, estos nuevos ligandos podrían usarse como herramientas de diagnóstico *in vivo* y como sondas para visualizar la deposición progresiva de $A\beta$ en estudios de amiloidogénesis de la EA en pacientes vivos.

50 Para este fin, se han notificado varios enfoques interesantes para desarrollar ligandos específicos para los agregados de $A\beta$ fibrilar (Ashburn, T. T., *et al.*, Chem. Biol. 3: 351-358 (1996); Han, G., *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 118: 4506-4507 (1996); Klunk, W. E., *et al.*, Biol. Psychiatry 35: 627 (1994); Klunk, W. E., *et al.*, Neurobiol. Aging 16: 541-548 (1995); Klunk, W. E., *et al.*, Society for Neuroscience Abstract 23: 1638 (1997); Mathis, C. A., *et al.*, Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Suecia: 94-95 (1997); Lorenzo, A. y Yankner, B. A., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91: 12243-12247 (1994); Zhen, W., *et al.*, J. Med. Chem. 42: 2805-2815 (1999)). Un enfoque se basa en crisamina G (CG) altamente conjugada y rojo Congo (CR), y el último se ha usado para tinción fluorescente de las SP y los NFT en cortes de cerebro con EA *postmortem* (Ashburn, T. T., *et al.*, Chem. Biol. 3: 351-358 (1996); Klunk, W. E., *et al.*, J. Histochem. Cytochem. 37: 1273-1281 (1989)). Se notificó que las constantes de inhibición (K_i) para la unión a agregados de $A\beta$ fibrilar de CR, CG y derivados 3'-bromo y 3'-yodo de CG son de 2.800, 370, 300 y 250 nM, respectivamente (Mathis, C. A., *et al.*, Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Suecia: 94-95 (1997)). Se ha demostrado que estos compuestos se unen selectivamente a agregados de péptidos $A\beta$ (1-40) *in vitro* así como a depósitos de $A\beta$ fibrilar en cortes de cerebro con EA (Mathis, C. A., *et al.*, Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Suecia: 94-95 (1997)).

65 La amiloidosis es un estado caracterizado por la acumulación de diversas proteínas fibrilares, insolubles en los tejidos de un paciente. Un depósito de amiloide se forma por la agregación de proteínas amiloides, seguido por la combinación adicional de proteínas de amiloide y/o agregados. La formación y acumulación de agregados de péptidos β -amiloides

(A β) en el cerebro son factores críticos en el desarrollo y la progresión de la EA. Los agregados fibrilares de péptidos amiloides, A β ₁₋₄₀ y A β ₁₋₄₂, son péptidos metabólicos principales derivados de la proteína precursora de amiloide encontrada en las placas seniles y depósitos de amiloide cerebrovasculares en pacientes con EA (Xia, W., *et al.*, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97: 9299-9304 (2000)). Están buscándose la prevención e inversión de la formación de placas de A β como tratamiento para esta enfermedad (Selkoe, D., J. JAMA 283: 1615-1617 (2000); Wolfe, M. S., *et al.*, J. Med. Chem. 41: 6-9 (1998); Skovronsky, D. M., y Lee, V. M., Trends Pharmacol. Sci. 21: 161-163 (2000)).

Además del papel de los depósitos de amiloide en la enfermedad de Alzheimer, se ha demostrado la presencia de depósitos de amiloide en enfermedades tales como fiebre mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatía amiloide, cardiomiopatía amiloide, amiloidosis senil sistémica, polineuropatía amiloide, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, síndrome de Down, encefalopatía espongiiforme ovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, carcinoma medular de la tiroides, amiloide aislado en la aurícula, amiloide β_2 -microglobulina en pacientes en diálisis, miositis por cuerpos de inclusión, depósitos de β_2 -amiloide en enfermedad de desgaste muscular e insulinooma de los islotes de Langerhans en diabetes tipo II.

Por tanto, se ha buscado con avidez un método no invasivo, simple para detectar y cuantificar los depósitos de amiloide en un paciente. En la actualidad, la detección de depósitos de amiloide implica el análisis histológico de materiales de biopsia o autopsia. Ambos métodos tienen desventajas. Por ejemplo, una autopsia sólo puede usarse para un diagnóstico *postmortem*.

Los agentes para la obtención de imágenes pueden basarse en dos tipos de isótopos. ^{99m}Tc ($T_{1/2}$, 6 h; 140 KeV) y ^{123}I ($T_{1/2}$, 13 h; 159 KeV) se usan de manera rutinaria para tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), mientras que ^{11}C ($T_{1/2}$, 20 min.; 511 KeV) y ^{18}F ($T_{1/2}$, 110 min.; 511 KeV) se usan habitualmente para tomografía por emisión de positrones (PET).

La obtención de imágenes directa de depósitos de amiloide *in vivo* es difícil, ya que los depósitos tienen muchas de las mismas propiedades físicas (por ejemplo, densidad y contenido en agua) que los tejidos normales. Los intentos para obtener imágenes de depósitos de amiloide usando resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía asistida por ordenador (TAC) han sido decepcionantes y han detectado depósitos de amiloide sólo en ciertas condiciones favorables. Además, los esfuerzos para marcar los depósitos de amiloide con anticuerpos, proteína P amiloide sérica u otras moléculas sonda han proporcionado cierta selectividad en la periferia de los tejidos, pero han proporcionado una obtención de imágenes pobre del interior de los tejidos.

Los posibles ligandos para detectar agregados de A β en el cerebro vivo deben cruzar la barrera hematoencefálica intacta. Por tanto la captación en el cerebro puede mejorarse usando ligandos con un tamaño molecular relativamente inferior (en comparación con rojo Congo) y lipofilicidad aumentada. Se usan comúnmente tioflavinas altamente conjugadas (S y T) como colorantes para teñir los agregados de A β en el cerebro con EA (Elhaddaoui, A., *et al.*, Biospectroscopy 1: 351-356 (1995)). Estos compuestos se basan en benzotiazol, que tiene un tamaño molecular relativamente pequeño.

Sería útil tener una técnica no invasiva para la obtención de imágenes y la cuantificación de depósitos de amiloide en un paciente. Además, sería útil tener compuestos que inhiban la agregación de proteínas amiloides para formar depósitos de amiloide y un método para la determinación de la capacidad de un compuesto para inhibir la agregación de proteínas amiloides.

45 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula I.

50 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones de diagnóstico que comprenden un compuesto radiomarcado de fórmula I, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Un aspecto adicional de esta invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I, en la preparación de una composición de diagnóstico para la obtención de imágenes de depósitos de amiloide.

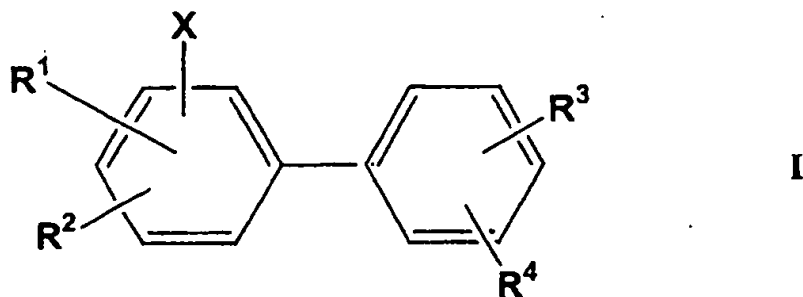
60 BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La figura 1 representa las estructuras de los posibles agentes para la obtención de imágenes de placas de A β .

La figura 2 representa los datos de unión para algunos de los compuestos de pirazol y bifenilo de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:

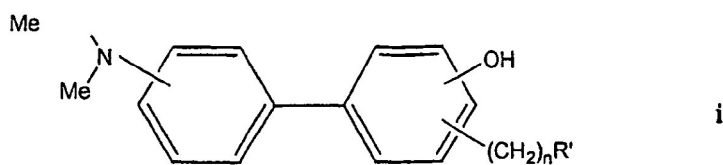


5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

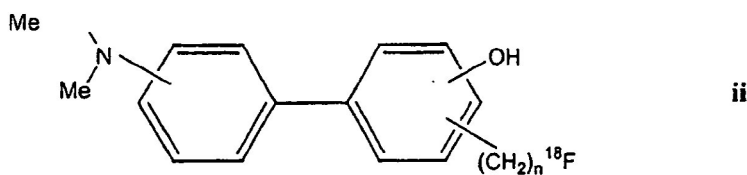
R^1 es dimetilamino, R^2 es hidrógeno, R^3 es ^{18}F fluoroalquilo (C_{1-5}), R^4 es hidroxilo y X es hidrógeno. En estas realizaciones, se prefiere más que R^1 y R^4 estén en la posición para con respecto al puente, y R^3 esté en la posición orto con respecto a R^4 . Lo más preferiblemente, R^3 es ^{18}F fluorometilo o ^{18}F fluoroetilo.

10

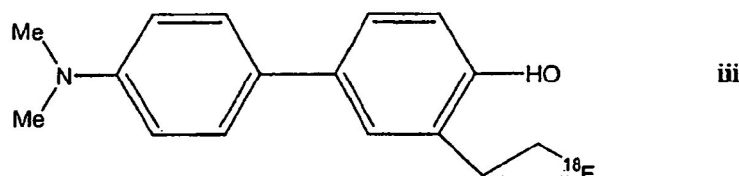
Algunos compuestos preferidos que se encuentran dentro de la fórmula general I tienen las siguientes estructuras i-



en la que, $n=1-5$ y $\text{R}' = ^{18}\text{F}$



en la que, $n=1-5$.



15

Con respecto a las posiciones relativas de cualquier sustituyente en un anillo aromático, se prevé que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X puedan estar en las posiciones orto, meta o para con respecto al enlace de unión entre los anillos aromáticos. También se prevé que en realizaciones preferidas en las que cada anillo aromático tiene un sustituyente, la posición orto, meta o

para de cada sustituyente sea independiente del sustituyente en el anillo opuesto. En compuestos que contienen un sustituyente en cada anillo se prefiere que cada sustituyente esté independientemente en una posición o bien meta o bien para con respecto a dicho enlace de unión. Lo más preferiblemente, ambos sustituyentes están en la posición para.

- 5 También debe entenderse que se considera que la presente invención incluye los estereoisómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que aparecen como consecuencia de la asimetría estructural en compuestos seleccionados de la presente serie.

- 10 Los compuestos de fórmula I también pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede producirse durante la preparación de los compuestos o composiciones que comprenden los compuestos, o la hidratación puede producirse a lo largo del tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

- 15 Cuando se produce cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I su definición en cada caso es independiente de su definición en todos los demás casos. También se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

- 20 El término "alquilo" tal como se emplea en el presente documento en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 8 carbonos, preferiblemente 6 carbonos, más preferiblemente 4 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo e isobutilo.

- 25 El término "alcoxilo" se usa en el presente documento para referirse a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como se definió anteriormente, a menos que la longitud de cadena se limite a ello, unido a un átomo de oxígeno, que incluye, pero no se limita a, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo y similares. Preferiblemente la cadena de alcoxilo es de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente de 1-4 átomos de carbono de longitud.

- 30 El término "monoalquilamina" tal como se emplea en el presente documento en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, el término "metilamino" se refiere a un sustituyente de anillo o grupo neutro, en el que N está conectado a un compuesto de una de las fórmulas generales dadas a conocer en el presente documento mediante el anillo o una cadena del compuesto, en el que N está unido adicionalmente a un metilo y un hidrógeno. Además, N puede estar cargado y puede formar sales.

- 35 El término "dialquilamina" tal como se emplea en el presente documento en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, el término "dimetilamino" se refiere a un sustituyente de anillo o grupo neutro, en el que N está conectado a un compuesto de una de las fórmulas generales dadas a conocer en el presente documento mediante el anillo o una cadena del compuesto, en el que N está unido adicionalmente a dos grupos metilo. Además, N puede estar cargado y puede formar sales.

- 40 El término "hidroxialquilo (C_{1-5})" tal como se emplea en el presente documento se refiere a una cadena de alquilo conectada a un compuesto de una de las fórmulas generales dadas a conocer en el presente documento mediante el anillo o una cadena del compuesto, en el que la parte distal de la cadena de alquilo del grupo contiene un resto hidroxilo. La cadena de alquilo puede contener cualquier número de carbonos, pero preferiblemente el número de carbonos en la cadena de alquilo es de desde 1 hasta 5.

- 50 El término "halógeno" tal como se emplea en el presente documento en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

- El término "haloalquilo" tal como se emplea en el presente documento se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores sustituido con uno o más de cloro, bromo, flúor o yodo, prefiriéndose flúor y cloro, tal como clorometilo, yodometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2-cloroetilo.

- 55 El término "alquiltio" tal como se emplea en el presente documento en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un tioéter de estructura: R-S, en la que R es un alquilo C_{1-4} tal como se definió anteriormente.

- El término "alquilsulfonilo" tal como se emplea en el presente documento en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a una sulfona de estructura: R-SO₂, en la que R es un alquilo C_{1-4} tal como se definió anteriormente.

- 60 El término "arilo" tal como se emplea en el presente documento en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos bicíclicos o monocíclicos que contienen desde 6 hasta 12 carbonos en la parte del anillo, preferiblemente 6-10 carbonos en la parte del anillo, tal como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

El término "heterociclo" o "anillo heterocíclico", tal como se usa en el presente documento excepto cuando se indica, representa un sistema de anillo monoheterocíclico de 5 a 7 miembros estable que puede estar saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y en el que el heteroátomo de azufre y de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado. Especialmente útiles son los anillos que contienen un nitrógeno combinado con un oxígeno o azufre, o dos heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, piridazinilo, pirazolilo y pirazolidinilo, lo más preferiblemente tiamorfolinilo, piperazinilo y morfolinilo.

El término "heteroátomo" se usa en el presente documento para referirse a un átomo de oxígeno ("O"), un átomo de azufre ("S") o un átomo de nitrógeno ("N"). Se reconocerá que cuando el heteroátomo es nitrógeno, puede formar un resto NR^aR^b , en el que R^a y R^b son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , halobencilo, o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente O, S o NR^c en dicho anillo, en el que R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

El término "heteroarilo" tal como se emplea en el presente documento se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo; 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (siendo ejemplos de grupos heteroarilo: los grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazínilo, isotiazolilo, fenotiazínilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazínilo).

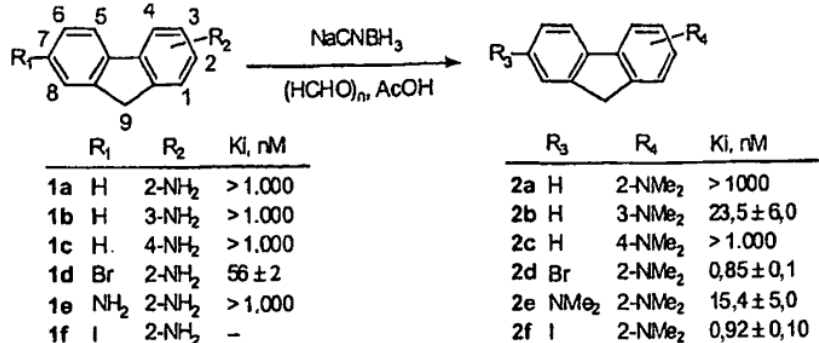
El término "aralquilo" or "arilalquilo" tal como se emplea en el presente documento en sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos alquilo C_{1-6} tal como se comentó anteriormente que tienen un sustituyente arilo, tal como bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a métodos para preparar compuestos de fórmula I.

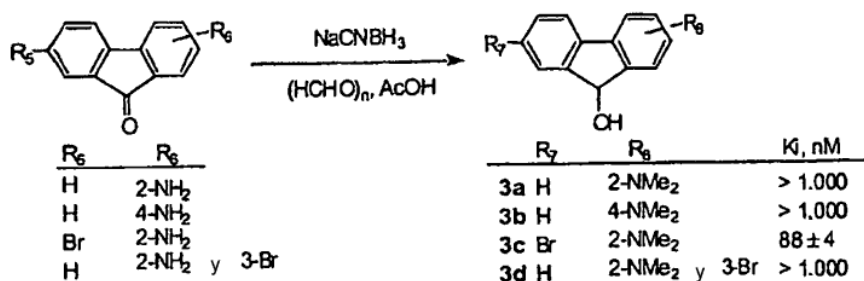
La presente invención se refiere adicionalmente a métodos para preparar compuestos de la fórmula I anterior. Todos los reactivos usados en la síntesis eran productos comerciales y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Se usó Na_2SO_4 anhidro como agente secante. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de 230-400 de malla.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante reacciones descritas en los esquemas 1-6. Se logró satisfactoriamente la síntesis de derivados de N,N-dimetilamino de fluoreno mediante una reacción de metilación reductora mostrada en el esquema 1. Empezando con 2 ó 3-aminofluorenos, 1a-1f, se transformó el grupo amino en el grupo N,N-dimetilamino (2a-2f) con un rendimiento excelente (>90%) usando paraformaldehído en presencia de cianoborohidruro de sodio como agente reductor (4). Se aplicó una misma reacción en la metilación de 9-fluorenonas (esquema 2) mediante la cual se transformaron las amino-9-fluorenonas en N,N-dimetilamino-9-hidroxi fluorenos (3a-3d) con un buen rendimiento (>80%). En la condición de metilación reductora, el grupo ceto de la fluorenona se redujo para dar el grupo 9-hidroxilo. Para conservar el grupo ceto de la 9-fluorenona, se empleó un método alternativo para la reacción de metilación. Usando yoduro de metilo/ K_2CO_3 para someter el acetonitrilo a reflujo, se metiló el grupo amino de la 9-fluorenona para dar las N,N-dimetilamino-9-fluorenonas (4a-4d) (esquema 3). Los rendimientos para esta reacción de metilación fueron menos predecibles (oscilando entre el 18-70%). El esquema 5 y 6 representan una ruta sintética para preparar los compuestos de bifenilo de fórmula.

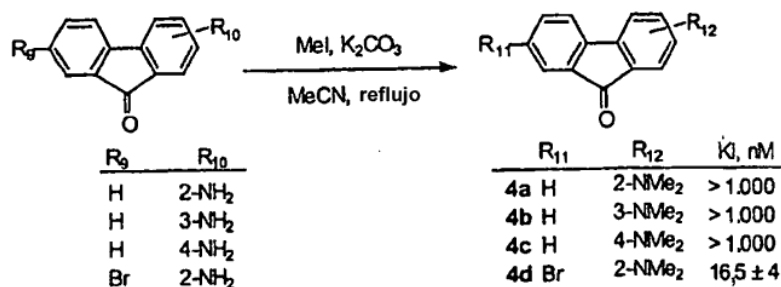
(*) Esquema 1



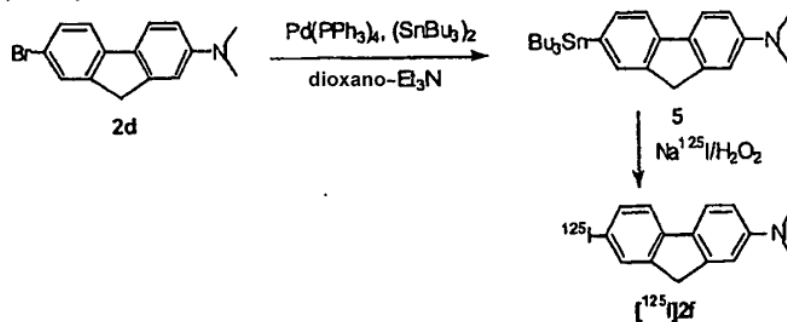
(*) Esquema 2



(*) Esquema 3

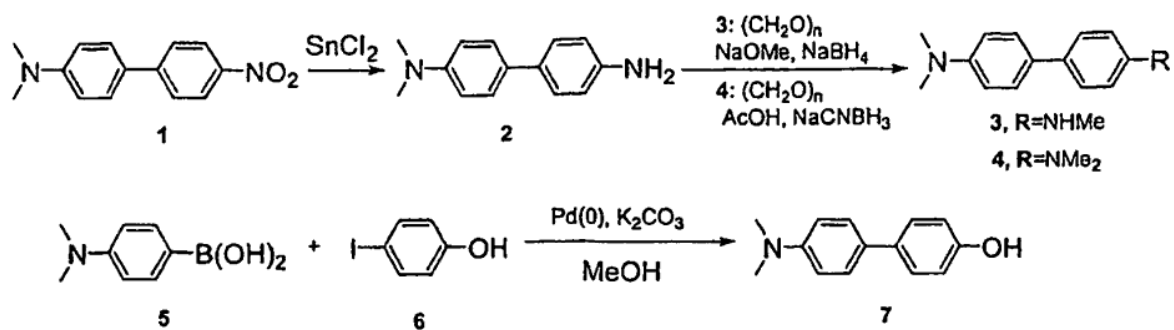


(*) Esquema 4

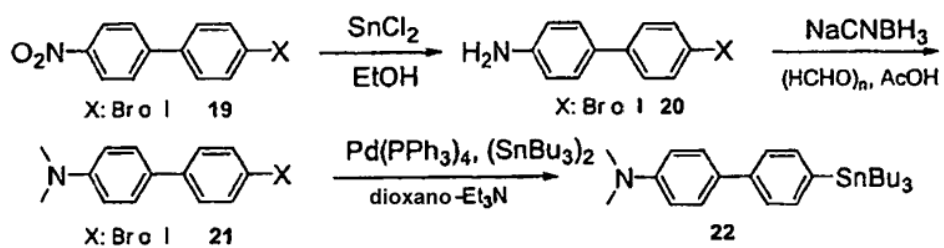


(*) no según la invención

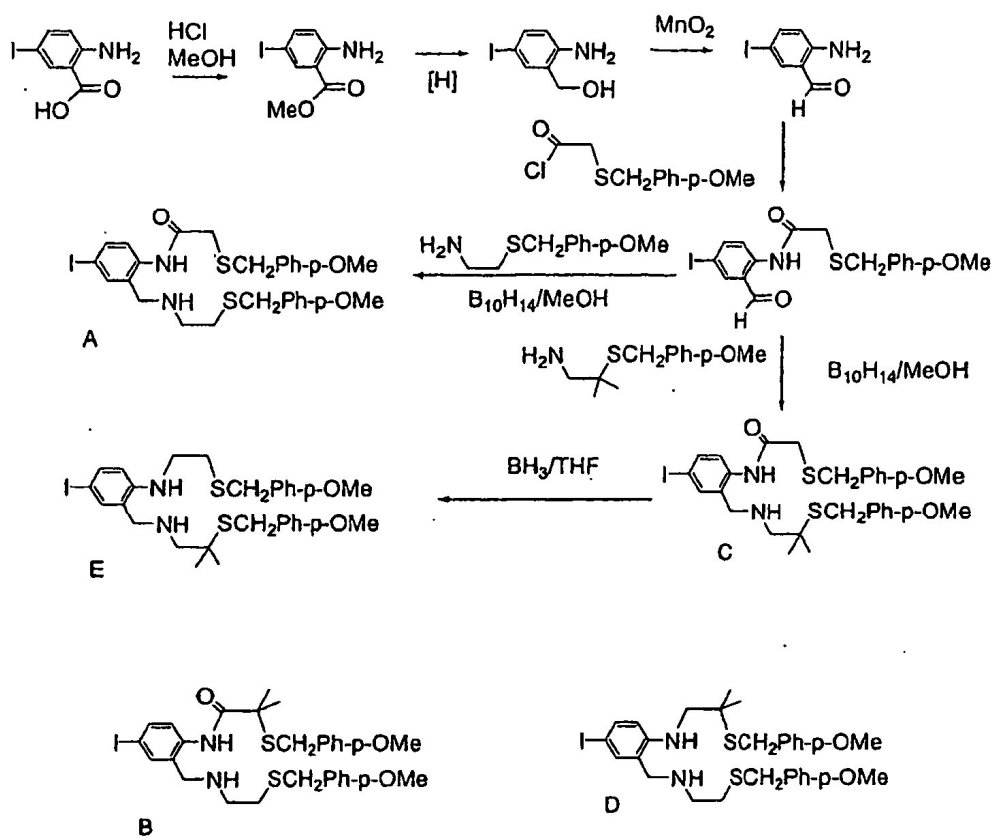
Esquema 5



Esquema 6

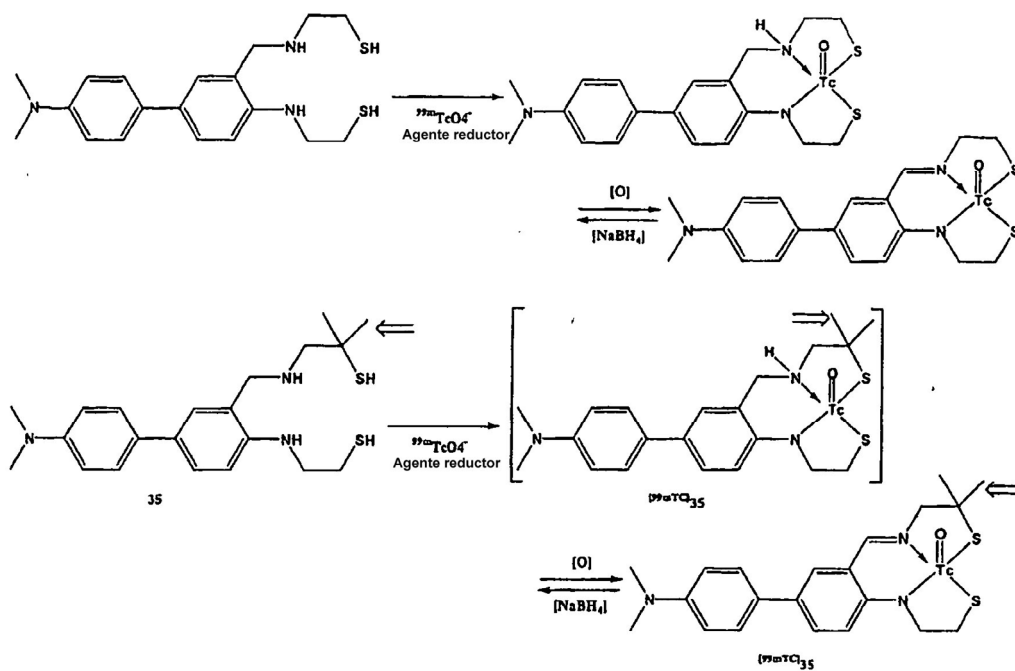


(*) Esquema 7



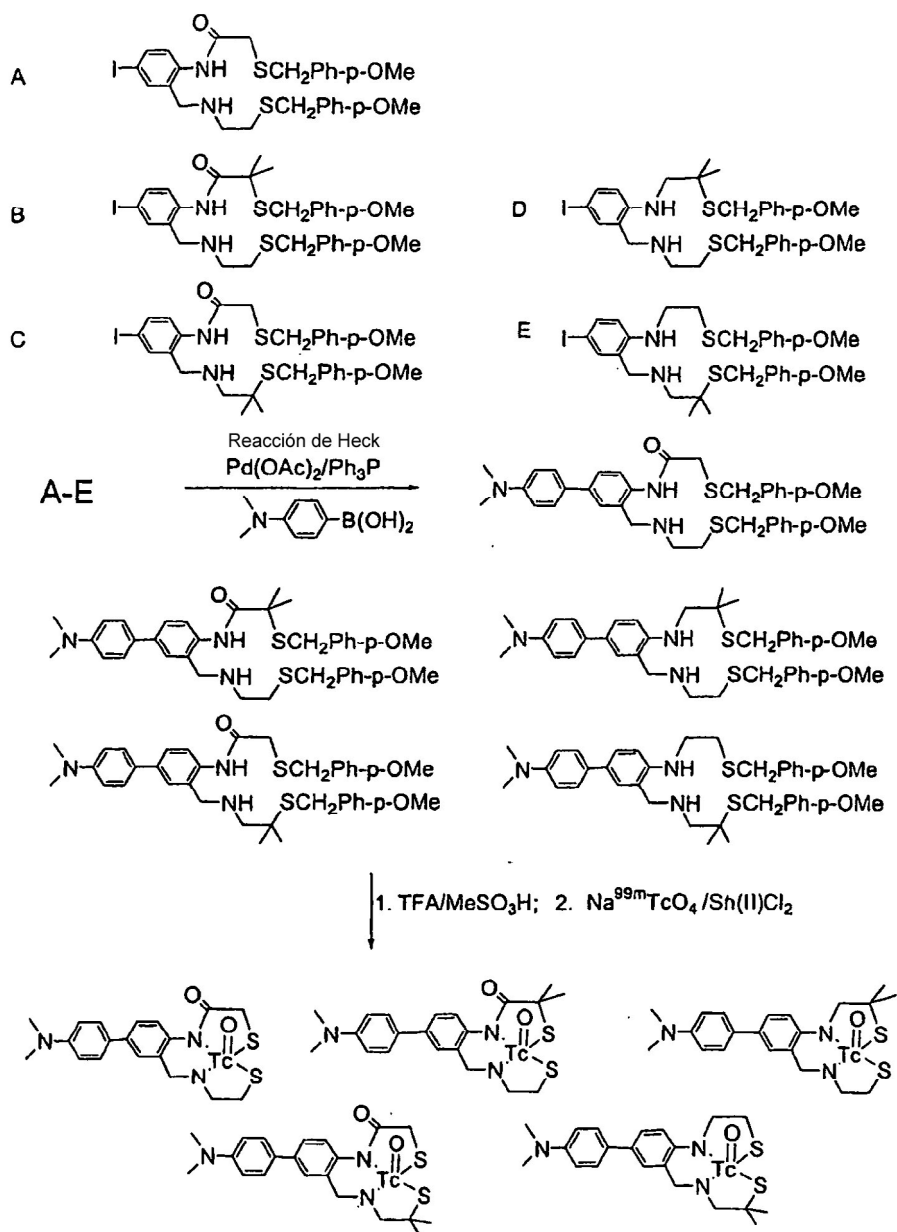
(*) no según la invención

(*) Esquema 8



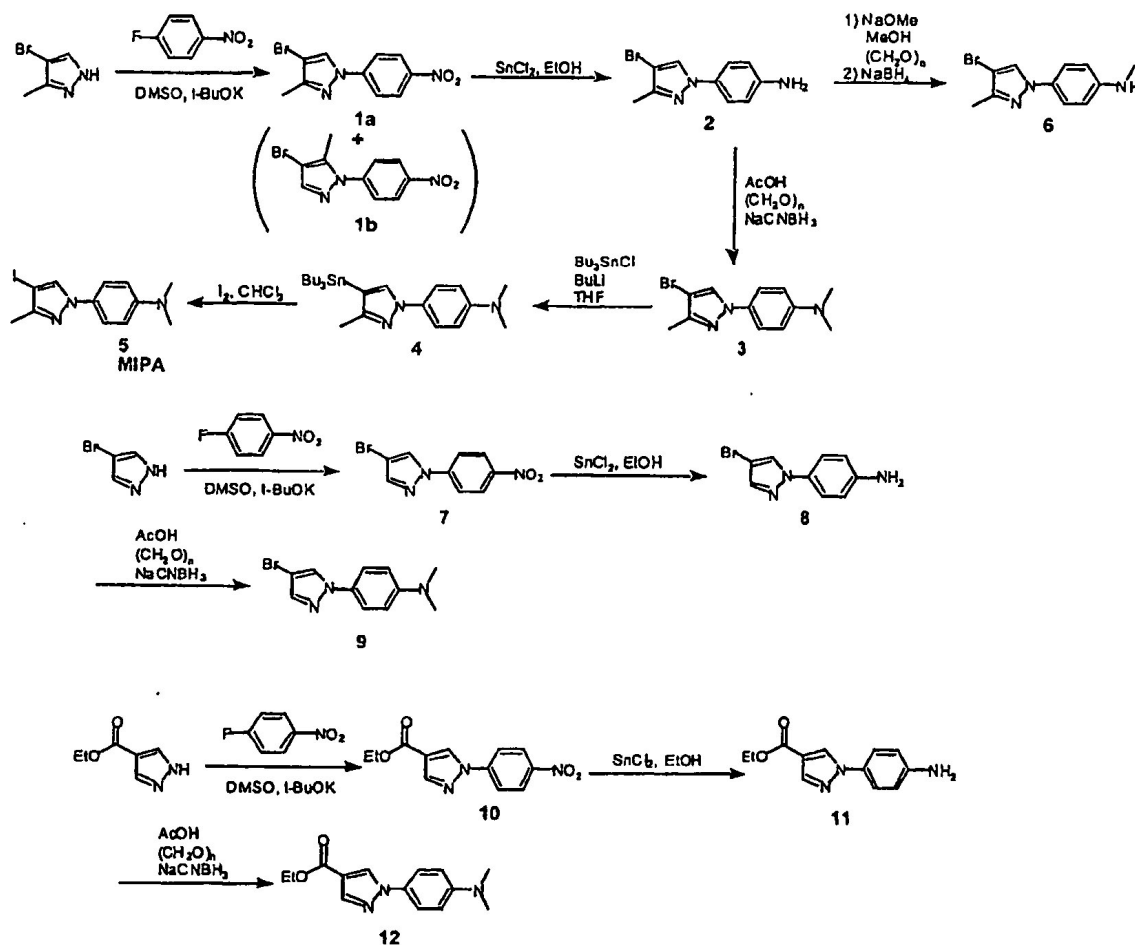
(*) no según la invención

(*) Esquema 9



(*) no según la invención

(*) Esquema 10



(*) no según la invención

Cuando los compuestos de esta invención van a usarse como agentes para la obtención de imágenes, deben estar marcados con isótopos de halógeno radioactivo adecuados.

5

Los compuestos radiohalogenados de esta invención se prestan ellos mismos fácilmente para la formación a partir de materiales que podrían proporcionarse a los usuarios en kits. Los kits para formar los agentes para obtención de imágenes pueden contener, por ejemplo, un vial que contiene una disolución fisiológicamente adecuada de un producto intermedio de fórmula I en una concentración y a un pH adecuados para condiciones de formación de complejos óptimas. El usuario añadiría al vial una cantidad apropiada del radioisótopo, por ejemplo, Na^{123}I , y un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno. El ligando marcado resultante puede entonces administrarse por vía intravenosa a un paciente, y pueden obtenerse imágenes de los receptores en el cerebro mediante la medición de las fotoemisiones o emisiones de rayos gamma de los mismos.

10

Puesto que la composición radiofarmacéutica según la presente invención puede prepararse fácil y simplemente, la preparación puede llevarse a cabo fácilmente por el usuario. Por tanto, la presente invención también se refiere a un kit, que comprende:

15

(1) Un compuesto no radiomarcado de la invención, estando el compuesto opcionalmente en un estado seco; y al que se le añaden también opcionalmente sustancias auxiliares y/o un vehículo farmacéuticamente aceptables, inertes; y

20

(2) un agente reductor y opcionalmente un quelante;

en el que los componentes (1) y (2) pueden combinarse opcionalmente; y

de manera adicional en el que las instrucciones para su uso con una prescripción para llevar a cabo el método descrito anteriormente haciendo reaccionar los componentes (1) y (2) con tecnecio-99m en forma de una disolución de pertecnetato pueden incluirse opcionalmente.

25

5 Ejemplos de agentes reductores y quelantes adecuados para el kit anterior se han enumerado anteriormente. La disolución de pertecnetato puede obtenerse por el usuario de un generador de molibdeno-tecnecio. Tales generadores están disponibles en varias instituciones que realizan procedimientos de radiodiagnóstico. Tal como se indicó anteriormente los componentes (1) y (2) pueden combinarse, siempre que sean compatibles. Un kit monocomponente de este tipo, en el que los componentes combinados están preferiblemente liofilizados, es adecuado de manera excelente para hacerse reaccionar por el usuario con la disolución de pertecnetato de una manera simple.

10 Cuando se desee, el agente de diagnóstico radioactivo puede contener cualquier aditivo tal como agentes controladores de pH (por ejemplo, ácidos, bases, tampones), estabilizadores (por ejemplo, ácido ascórbico) o agentes isotonicantes (por ejemplo, cloruro de sodio).

15 El término "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a aquellas sales de carboxilato o sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico sólido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, acorde con una razón beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácido orgánico e inorgánico, relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. También se incluyen aquellas sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, por ejemplo ácido acético, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos y alcanodioicos, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido inorgánico u orgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales representativas adicionales incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, propionato, pivalato, ciclamato, isetionato y similares. Éstas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina que incluyen, pero no se limitan a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge S. M., *et al.*, *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977).

35 En la primera etapa del presente método de obtención de imágenes, un compuesto marcado de fórmula I se introduce en un tejido o un paciente en una cantidad detectable. El compuesto es normalmente parte de una composición farmacéutica y se administra al tejido o al paciente mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

40 Por ejemplo, el compuesto puede administrarse o bien por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral (intravenosa, por vía intramuscular o por vía subcutánea), por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía intravesical, localmente (pólvos, ungüentos o gotas), o como un pulverizador nasal o bucal.

45 En el marco de trabajo de la invención, el compuesto marcado se introduce en un paciente en una cantidad detectable y tras haber pasado tiempo suficiente para que el compuesto se asocie con los depósitos de amiloide, el compuesto marcado se detecta de manera no invasiva dentro del paciente. Alternativamente, un compuesto marcado de fórmula I se introduce en un paciente, se deja el tiempo suficiente para que el compuesto se asocie con los depósitos de amiloide, y entonces se toma una muestra de tejido del paciente y se detecta el compuesto marcado en el tejido fuera del paciente. También alternativamente, se toma una muestra de tejido de un paciente y se introduce un compuesto marcado de fórmula I en la muestra de tejido. Tras una cantidad suficiente de tiempo para que el compuesto se una a los depósitos de amiloide, se detecta el compuesto.

50 La administración del compuesto marcado a un paciente puede ser mediante una vía de administración local o general. Por ejemplo, el compuesto marcado puede administrarse al paciente de modo que se distribuya por todo el cuerpo. Alternativamente, el compuesto marcado puede administrarse a un órgano o tejido específico de interés. Por ejemplo, es deseable ubicar y cuantificar los depósitos de amiloide en el cerebro con el fin de diagnosticar o realizar un seguimiento del progreso de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

55 El término "tejido" significa una parte del cuerpo de un paciente. Los ejemplos de tejidos incluyen el cerebro, corazón, hígado, vasos y arterias sanguíneos. Una cantidad detectable es una cantidad de compuesto marcado necesaria para detectarse mediante el método de detección escogido. La cantidad de un compuesto marcado que va a introducirse en un paciente con el fin de proporcionar la detección puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden administrarse cantidades crecientes del compuesto marcado a un paciente hasta que el compuesto se detecte mediante el método de detección de elección. Un marcador se introduce en los compuestos para proporcionar la detección de los compuestos.

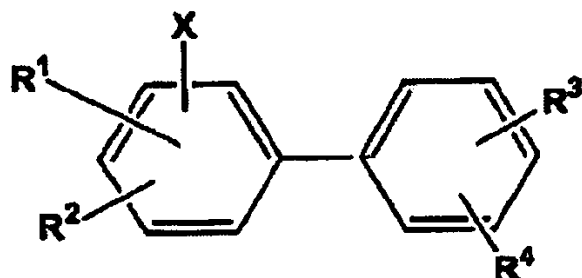
65 El término "paciente" significa seres humanos y otros animales. Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de la cantidad de tiempo suficiente para que un compuesto se asocie con los depósitos de

amiloide. La cantidad de tiempo necesaria puede determinarse fácilmente introduciendo una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula I, II, III, IV, V o VI en un paciente y detectando entonces el compuesto marcado en diversos momentos tras la administración.

- 5 El término “asociado” significa una interacción química entre el compuesto marcado y el depósito de amiloide. Los ejemplos de asociaciones incluyen enlaces covalentes, enlaces iónicos, interacciones hidrófilo-hidrófilo, interacciones hidrófobo-hidrófobo y complejos.
- 10 Los expertos en la técnica están familiarizados con las diversas maneras para detectar compuestos marcados. Por ejemplo, pueden usarse resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) para detectar compuestos radiomarcados. El marcador que se introduce en el compuesto dependerá del método de detección deseado. Por ejemplo, si se selecciona la PET como método de detección, el compuesto debe tener un átomo que emita positrones, tal como ^{11}C o ^{18}F .
- 15 El agente de diagnóstico radioactivo debe tener suficiente radioactividad y concentración de radioactividad que pueda asegurar un diagnóstico fiable. Por ejemplo, en el caso de que el metal radioactivo sea tecnecio-99m, puede incluirse habitualmente en una cantidad de 0,1 a 50 mCi en aproximadamente de 0,5 a 5,0 ml en el momento de administración. La cantidad de un compuesto de fórmula I puede ser tal como suficiente para formar un compuesto quelado estable con el metal radioactivo.
- 20 El compuesto quelado así formado como agente de diagnóstico radioactivo es suficientemente estable, y por tanto puede administrarse inmediatamente tal cual o almacenarse hasta su uso. Cuando se desee, el agente de diagnóstico radioactivo puede contener cualquier aditivo tal como agentes controladores de pH (por ejemplo, ácidos, bases, tampones), estabilizadores (por ejemplo, ácido ascórbico) o agentes isotonicantes (por ejemplo, cloruro de sodio).
- 25 La obtención de imágenes de depósitos de amiloide también puede llevarse a cabo de manera cuantitativa de modo que pueda determinarse la cantidad de depósitos de amiloide.
- 30 Los compuestos preferidos para la obtención de imágenes incluyen el radioisótopo ^{18}F .
- La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula general I en la preparación de una composición de diagnóstico para la obtención de imágenes de depósitos de amiloide. Uno de los requisitos previos clave para un agente para la obtención de imágenes *in vivo* del cerebro es la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica intacta tras una inyección intravenosa en bolo.
- 35

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I



I

- 5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
R¹ es dimetilamino,
R² es hidrógeno,
R³ es ¹⁸Ffluoroalquilo (C₁₋₅),
R⁴ es hidroxilo y
X es hidrógeno.
- 10
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
R³ es ¹⁸Ffluorometilo o ¹⁸Ffluoroetilo.
- 15
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que
R³ es ¹⁸Ffluoroetilo.
4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
- 20
5. Composición de diagnóstico para su uso en la obtención de imágenes de depósitos de amiloide, que
comprende un compuesto radiomarcado según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3; y un diluyente o
excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25
6. Uso de los compuestos según la reivindicación 1, en la preparación de una composición de diagnóstico para la
obtención de imágenes de depósitos de amiloide.