

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 682**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
C07F 7/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07792585 .7**
96 Fecha de presentación: **16.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2098522**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **NUEVO COMPUESTO QUE TIENE AFINIDAD POR AMILOIDE.**

30 Prioridad:
30.11.2006 JP 2006324701

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.01.2012

73 Titular/es:
NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.
3-4-10, SHINSUNA KOTO-KU
TOKYO 136-0075, JP

72 Inventor/es:
TANIFUJI, Shigeyuki;
NAKAMURA, Daisaku;
TAKASAKI, Shinya y
OKUMURA, Yuki

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 371 682 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto que tiene afinidad por amiloide

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un compuesto para uso en el diagnóstico de enfermedad degenerativa cerebral. Más específicamente, la invención se refiere a un compuesto útil para la detección de amiloide en sitios de lesión en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades con acumulación de amiloide.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10 Las enfermedades con el comienzo de deposición de una proteína fibrosa denominada amiloide en diversos órganos o tejidos en los cuerpos se denominan generalmente como amiloidosis. Un rasgo común de la amiloidosis es que la proteína fibrosa denominada amiloide, que está enriquecida con la estructura de lámina β , se deposita en diversos órganos sistemáticamente o en sitios tópicamente de manera que se activan anomalías funcionales en los órganos o tejidos.

15 La enfermedad de Alzheimer (en lo sucesivo denominada como AD), que es una enfermedad de amiloidosis típica, es conocida como una enfermedad que provoca demencia. Esta enfermedad es mortal, con deposición progresiva de amiloide en el cerebro, y de este modo se afirma que es una enfermedad que provoca preocupación en la sociedad, en comparación con otras enfermedades de amiloidosis. En años recientes, el número de pacientes con AD está aumentando rápidamente en los países desarrollados con sociedades que envejecen, provocando de ese modo un problema social.

20 Desde el punto de vista patohistológico, la AD se caracteriza por tres hallazgos patológicos en el cerebro, a saber, desarrollo de placas seniles, formación de enmarañamientos neurofibrilares, y pérdida neuronal extensa. La placa senil tiene una estructura compuesta principalmente de amiloide, y se afirma que aparece en la etapa más temprana del comienzo de la AD, y de este modo se encuentra patológicamente en el cerebro alrededor de 10 o más años antes de la aparición de los síntomas clínicos.

25 La AD se diagnostica llevando a cabo diversas evaluaciones de las funciones cognitivas (por ejemplo, escala de Hasegawa, ADAS-JCog y MMSE) en combinación auxiliar con diagnósticos de formación de imágenes, tales como CT y MRI. Sin embargo, el método basado en tales evaluaciones de las funciones cognitivas tiene una baja sensibilidad de diagnóstico en la etapa temprana del comienzo, y es además problemático por cuanto los resultados del diagnóstico son susceptibles a funciones cognitivas innatas de los individuos. Actualmente, es prácticamente imposible establecer un diagnóstico definitivo de AD mientras que el paciente con AD esté todavía vivo, debido a
30 que el diagnóstico definitivo requiere una biopsia de una lesión (documento 1 no de patente).

Mientras tanto, un documento afirma que el amiloide que constituye las placas seniles es un agregado de proteína amiloide β (en lo sucesivo denominada como A β). También, numerosos documentos afirman que el agregado de A β forma una estructura de lámina β que provoca toxicidad de las células nerviosas. Basándose en estos hallazgos, se propuso la denominada "hipótesis de la cascada de amiloide", que sugiere que la deposición cerebral de A β dispara
35 los fenómenos aguas abajo, a saber, la formación de enmarañamientos neurofibrilares y pérdida neuronal (documento 2 no de patente).

Basándose en estos hechos, recientemente se han realizado intentos para detectar AD *in vivo*, usando como marcador un compuesto que tiene una afinidad elevada por amiloide.

40 Muchas de las sondas para diagnósticos mediante formación de imágenes de amiloide cerebral son compuestos de bajos pesos moleculares, hidrófobos, que tienen una afinidad elevada por amiloide, y una elevada transferabilidad cerebral, y se marcan con diversas especies radioactivas tales como ^{11}C , ^{18}F y ^{123}I . Por ejemplo, los documentos informan de formas marcadas con ^{11}C o con halógeno radioactivo de compuestos, que incluyen diversos derivados de tioflavina, tales como 6-yodo-2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]benzotiazol (en lo sucesivo denominado como TZDM) y 6-hidroxi-2-[4'-(N-metilamino)fenil]benzotiazol (en lo sucesivo denominado como 6-OH-BTA-1) (documento 1 de
45 patente, documento 3 no de patente); compuestos de estilbeno tales como (E)-4-metilamino-4'-hidroxiestilbeno (en lo sucesivo denominado como SB-13) y (E)-4-dimetilamino-4'-yodoestilbeno (en lo sucesivo denominado como m-l-SB) (documento 2 de patente, documento 4 no de patente, documento 5 no de patente); derivados de benzoxazol tales como 6-yodo-2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]benzoxazol (en lo sucesivo denominado como IBOX) y 6-[2-(fluoro)etoxi]-2-[2-(2-dimetilaminotiazol-5-il)etenil]benzoxazol (documento 6 no de patente, documento 7 no de
50 patente), derivados de DDNP tales como 2-(1-{6-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-2-naftil}etiliden)malononitrilo (en lo sucesivo denominado como FDDNP) (documento 4 de patente, documento 8 no de patente); y derivados de imidazopiridina tales como 6-yodo-2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (en lo sucesivo denominado como IMPY) (documento 3 de patente, documento 9 no de patente). Además, algunas de estas sondas para el diagnóstico mediante formación de imágenes se han estudiado en la formación de imágenes para seres humanos, y
55 se ha dado a conocer que muestran una acumulación significativa en el cerebro de pacientes con AD en

comparación con personas normales (documento 10 no de patente, documento 11 no de patente, documento 12 no de patente, documento 13 no de patente).

El panfleto de la Publicación Internacional nº WO2007/002540 describe una serie de compuestos con un grupo que tiene afinidad por amiloide, al que se une un sitio de marcado radioisotópico vía etilenglicol o polietilenglicol (documento 5 de patente).

El panfleto de la Publicación Internacional nº WO2007/063946 describe una serie de compuestos a los que está unido un grupo heterocíclico aromático de cinco miembros, a fin de evitar que sean metabolizados en el cerebro.

[Documento 1 de Patente] JP-T-2004-506723

[Documento 2 de Patente] JP-T-2005-504055

10 [Documento 3 de Patente] JP-T-2005-512945

[Documento 4 de Patente] JP-T-2002-523383

[Documento 5 de Patente] Panfleto de la Publicación Internacional nº WO2007/002540

[Documento 6 de Patente] Panfleto de la Publicación Internacional nº WO2007/063946

15 [Documento 1 No de Patente] J. A. Hardy y G. A. Higgins, "Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis.", *Science*, 1992, 256, p. 184-185

[Documento 2 No de Patente] G. McKhann et al., "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.", *Neurology*, 1984, 34, p. 939-944

20 [Documento 3 No de Patente] Z.-P. Zhuang et al., "Radioiodinated Styrylbenzenes and Thioflavins as Probes for Amyloid Aggregates.", *J. Med. Chem.*, 2001, 44, p. 1905-1914

[Documento 4 No de Patente] Masahiro Ono et al., "¹¹C-labeled stilbene derivatives as A β -aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease.", *Nuclear Medicine and Biology*, 2003, 30, p. 565-571

[Documento 5 No de Patente] H. F. Kung et al., "Novel Stilbenes as Probes for amyloid plaques.", *J. American Chemical Society*, 2001, 123, p. 12740-12741

25 [Documento 6 No de Patente] Zhi-Ping Zhuang et al., "IBOX(2-(4'-dimethylaminophenyl)-6-iodobensoxazole): a ligand for imaging amyloid plaques in the brain.", *Nuclear Medicine and Biology*, 2001, 28, p.887-894

[Documento 7 No de Patente] Furumoto Y et al., "[¹¹C]BF-227: A New ¹¹C-Labeled 2-Ethenylbenzoxazole Derivative for Amyloid- β Plaques Imaging.", *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2005, 32, Sup.1, P759

30 [Documento 8 No de Patente] Eric D. Agdeppa et al., "2-Dialkylamino-6-Acylmalononitrile Substituted Naphthalenes (DDNP Analogs): Novel Diagnostic and Therapeutic Tools in Alzheimer's Disease.", *Molecular Imaging and Biology*, 2003, 5, p. 404-417

[Documento 9 No de Patente] Zhi-Ping Zhuang et al., "Structure-Activity Relationship of Imidazo[1,2-a]pyridines as Ligands for Detecting β -Amyloid Plaques in the Brain.", *J. Med. Chem*, 2003, 46, p. 237-243

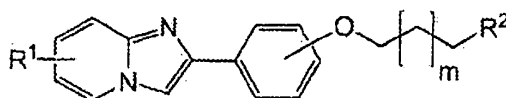
35 [Documento 10 No de Patente] W. E. Klunk et al., "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B.", *Ann. Neurol.*, 2004, 55, p. 306-319

[Documento 11 No de Patente] Nicolaas P. L. G. Verhoeff et al., "In-Vivo Imaging of Alzheimer Disease β -Amyloid With [¹¹C]SB-13 PET.", *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004, 12, p. 584-595

40 [Documento 12 No de Patente] Hiroyuki Arai et al., "[¹¹C]-BF-227 AND PET to Visualize Amyloid in Alzheimer's Disease Patients", *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2006, 2, Sup. 1, S312

[Documento 13 No de Patente] Christopher M. Clark et al., "Imaging Amyloid with I123 IMPY SPECT", *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2006, 2, Sup. 1, S342

45 El documento EP 2042501, que es una solicitud de patente anterior con respecto a la presente solicitud, describe un compuesto que tiene afinidad por amiloide representado por la siguiente fórmula:



o una sal de la misma, en la que R¹ es un grupo seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo sulfato, grupo amino, grupo nitro, grupo ciano, un sustituyente alquílico con uno a 4 átomos de carbono, o un sustituyente alcoxílico con uno a 4 átomos de carbono; R² es un sustituyente de tipo halógeno radioactivo; y m es un número entero de 0 a 2.

El documento US 4.727.145 describe imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas con arilo en la posición 2 ó 3, que tienen propiedades anestésicas locales.

El documento WO 02/092086 describe el uso de derivados de imidazo[1,2-a]piridinas especiales para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5, tales como trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

El documento WO 2005/066177A1 describe compuestos de imidazo[1,2-b]piridinas, útiles para controlar la infestación por parásitos o la helmintiasis en animales.

El documento WO 01/74813 describe el uso de imidazopiridinas sustituidas con arilo en la posición 2 ó 3 farmacéuticamente activas, y derivados, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor de histamina 3 (H₃).

Sin embargo, ninguno de los documentos mencionados anteriormente describe los compuestos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

Como se describe anteriormente, se describen diversos compuestos como sondas para el diagnóstico mediante formación de imágenes para amiloide, y se investigan en busca de la aplicación clínica.

Los experimentos en ratones normales muestran que TZDM, IBOX y m-I-SB marcados con [¹²⁵I] se transfieren todos al cerebro 2 minutos después de la administración. Sin embargo, estos compuestos son insuficientes en el aclaramiento procedente de tejidos normales, y tienden a acumularse gradualmente en el cerebro a medida que pasa el tiempo después de la administración (JP-T-2005-512945; Zhi-Ping Zhuang et al., Nuclear Medicine and Biology, 2001, 28, p. 887-894; H. F. Kung et al., J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, p. 12740-12741). Cuando el aclaramiento procedente de tejidos normales es insuficiente, surge un problema en cuanto a que no se puede obtener un contraste suficiente en los sitios de acumulación de amiloide. SB-13 marcado con [¹¹C] muestra un aclaramiento desde tejidos normales en experimentos en ratas; sin embargo, no se puede afirmar que el aclaramiento es suficientemente rápido (Masahiro Ono et al., Nuclear Medicine and Biology, 2003, 30, p. 565-571).

Mientras, se revela que los compuestos que tienen un esqueleto de imidazopiridina, tales como IMPY, tienen la propiedad de transferirse al cerebro y acumularse en los sitios de amiloide tras la administración, y también tienen una excelente propiedad de aclaramiento rápido a partir de tejidos normales, a diferencia de los compuestos descritos anteriormente, como resultado de experimentos que usan compuestos marcados con [¹²⁵I]. Sin embargo, IMPY es un compuesto positivo en el ensayo de mutación inversa. A fin de usar este compuesto como sonda para el diagnóstico mediante formación de imágenes, se debe tener cuidado suficiente con respecto a la dosis y a la manera de administración (panfleto de la Publicación Internacional WO 03/106439).

También se da a conocer que FDDNP es positivo en el ensayo de mutación inversa (panfleto de la Publicación Internacional WO 03/106439).

Una sonda preferible que se dirija contra amiloide para el diagnóstico mediante formación de imágenes sería un compuesto que fuese excelente en cuanto a la afinidad por el amiloide, y suficientemente rápido en el aclaramiento a partir de tejidos normales, como IMPY, pero que estuviese desprovisto de toxicidad, tal como mutagenicidad. Sin embargo, no se ha descrito ningún compuesto con tales propiedades.

Además, según los resultados de nuestros estudios (refiérase al Ejemplo Comparativo 6, descrito más tarde), se ha confirmado que IMPY se acumula de forma no específica en la materia blanca u otros sitios en los que no se deposita amiloide. Como agente de diagnóstico de la AD, se debe de usar un compuesto que esté exento de una acumulación no específica en sitios distintos de la deposición de amiloide, pero no se ha descrito tal compuesto.

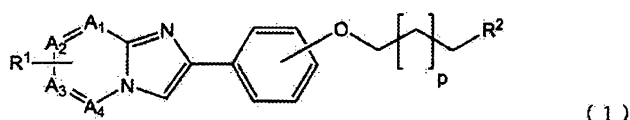
La presente invención se ha obtenido en tales circunstancias en las que se han descrito diversos compuestos como sondas dirigidas contra amiloide para el diagnóstico mediante formación de imágenes, pero no ha habido

ningún compuesto que se confirme que tiene una propiedad clínicamente tolerable, y persigue proporcionar un compuesto que sea efectivo como una sonda dirigida contra amiloide para el diagnóstico mediante formación de imágenes, y un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer que comprenda el compuesto.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

5 Se ha encontrado que se puede obtener un grupo de compuestos que satisfacen los requisitos descritos anteriormente usando un compuesto con una cadena principal de imidazopiridin-fenilo, o una cadena principal similar a ella, cuyo grupo fenilo tiene un átomo de carbono al que está unido un átomo de oxígeno, y de este modo se ha completado la presente invención.

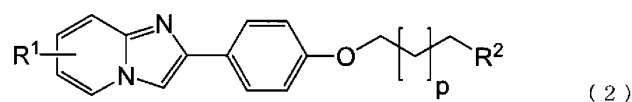
10 Específicamente, según un aspecto de la presente invención, se proporcionan un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (1):



15 o una sal del mismo, y a un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, que comprende un compuesto representado por la fórmula (1) anterior o una sal del mismo. Específicamente, un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, o una sal del mismo, proporciona un agente de diagnóstico muy específico para la enfermedad de Alzheimer. Un agente de diagnóstico muy específico para la enfermedad de Alzheimer se refiere aquí a un agente de diagnóstico que tiene la propiedad de acumularse en amiloide, y apenas se acumula en otros sitios, o se aclara rápidamente en otros sitios incluso si se acumula allí, y de este modo muestra una especificidad elevada por la formación de imágenes de amiloide en un cierto periodo de tiempo después de la administración.

20 En la fórmula (1), todos de A₁, A₂, A₃ y A₄ representan un carbono. En la fórmula (1), R¹ se une a un carbono representado por A₁, A₂, A₃ o A₄. Un sitio de unión para R¹ es preferiblemente un carbono representado por A₃, esto es, un carbono en la posición 6.

Según la realización preferible de la presente invención, se proporcionan un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):



25 o una sal del mismo, y un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, que comprende un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, o una sal del mismo.

En las fórmulas (1) y (2), R¹ es un sustituyente de halógeno radioactivo. Como R¹, se pueden usar diversos halógenos radioactivos, preferiblemente un halógeno radioactivo seleccionado del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I, y más preferiblemente ¹⁸F o ¹²³I.

30 R² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo N-metilamino, grupo N,N-dimetilamino y grupo ciano. R² es preferiblemente hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo amino, más preferiblemente hidrógeno o grupo hidroxilo, y particularmente de forma preferible grupo hidroxilo.

Además, p es un número entero de 0 a 2.

35 Por lo tanto, según la realización particularmente preferible, un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en

2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,

2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,

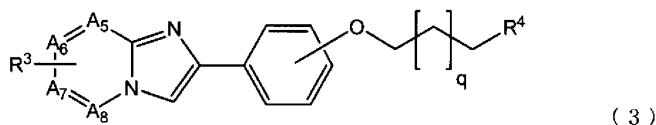
2-(4'-etoxifenil)-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,

40 2-[4'-(2''-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a] piridina,

2-[4'-(2''-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,

- 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 5 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 10 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina y
 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina, y un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer de la presente invención es un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer que comprende un compuesto mencionado anteriormente, o una sal del mismo.
 15

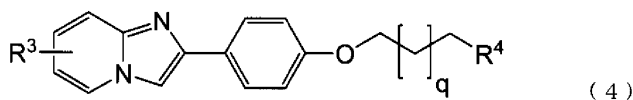
Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (3):



o una sal del mismo.

- 20 En la fórmula (3), todos de A₅, A₆, A₇ y A₈ representan un carbono. En la fórmula (3), R³ se une a un carbono representado por A₅, A₆, A₇ o A₈. Un sitio de unión para R³ es preferiblemente un carbono representado por A₇, esto es, un carbono en la posición 6.

Según la realización preferible de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (4):



- 25 En las fórmulas (3) y (4), R³ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un sustituyente de halógeno no radioactivo, grupo nitro, grupo trialquilamonio que tiene cadenas alquílicas con 1 a 4 átomos de carbono, sustituyente trialquilestannílico que tiene cadenas alquílicas con 1 a 4 átomos de carbono, y grupo trifenilestannílico. Como sustituyente de halógeno no radioactivo, se puede usar un halógeno capaz de ser una diana de reacciones de sustitución nucleófila usando un flúor radioactivo, o un halógeno capaz de ser una diana de reacciones de intercambio isotópico con un yodo radioactivo, y preferiblemente se pueden usar cloro, yodo o bromo. Como sustituyente trialquilestannílico, se pueden usar diversos sustituyentes, y preferiblemente se usan un sustituyente trimetilestannílico y un sustituyente tributilestannílico.
 30

- R⁴ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo N-metilamino, grupo N,N-dimetilamino, y grupo ciano. R⁴ es preferiblemente hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo o grupo amino, más preferiblemente hidrógeno o grupo hidroxilo, y particularmente de modo preferible grupo hidroxilo.
 35

Además, Q es un número entero de 0 a 2.

EFECTOS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un nuevo compuesto y un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, que tiene afinidad por amiloide, y tiene una excelente capacidad para formar imágenes de amiloide en un organismo vivo.

5 MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

(Un método para la síntesis de un compuesto precursor para un compuesto marcado con halógeno radioactivo)

En lo sucesivo, se describirá un método para la síntesis de un compuesto precursor para un compuesto marcado con halógeno radioactivo según una realización de la presente invención, tomando el caso de 6-tributilestannil-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina como ejemplo.

10 Para la síntesis de 6-tributilestannil-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina, en primer lugar se deja reaccionar 4'-hidroxiacetofenona con bromuro cúprico para preparar 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 1, Etapa 1). En este caso, la reacción se puede llevar a cabo según métodos normales, por ejemplo el método descrito en la bibliografía, King, L. Carroll y Ostrum, G. Kenneth, Journal of Organic Chemistry, 1964, 29(12), p. 3459-3461.

15 Después, la 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona según se prepara anteriormente se deja reaccionar con 2-amino-5-yodopiridina para preparar 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, Etapa 2). Esta etapa se puede realizar según el siguiente procedimiento.

20 En primer lugar, se disuelven 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 2-amino-5-yodoiridina en un disolvente inactivo tal como acetonitrilo, y se dejan reaccionar entre sí a una temperatura de reflujo durante 2 a 6 horas para producir la sal de hidrobromuro de la 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina como precipitados blancos. El disolvente usado en este caso puede ser acetonitrilo u otro disolvente que se emplea habitualmente en una reacción similar, por ejemplo metanol y acetona. La temperatura de la reacción puede ser una temperatura que permita el reflujo, por ejemplo 110°C cuando el disolvente es acetonitrilo. La cantidad del disolvente a usar puede ser una cantidad suficiente para efectuar la reacción; sin embargo, se debería observar que, si el disolvente está en exceso, será difícil obtener precipitados de los productos de la reacción. Por ejemplo, cuando se usa para la reacción 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona en una cantidad que corresponde a 10 mmoles, la cantidad de disolvente a usar puede ser alrededor de 40 a 80 ml.

25 Después, la disolución de la reacción se filtra para recuperar los precipitados. Los precipitados blancos se suspenden en una disolución mixta de metanol/agua (1:1). Después, se le añade en una cantidad muy excesiva con relación a los precipitados suspendidos una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, para liberar 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina como precipitados. Los precipitados recientemente generados se filtran para recuperar 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina como el compuesto diana en esta etapa (Fig. 1, Etapa 2). La cantidad de la disolución mixta de metanol/agua no está limitada específicamente, en tanto que sea suficiente para efectuar la reacción. Sin embargo, se debería observar que si la cantidad de la disolución mixta es demasiada, la precipitación de los productos estará impedida. Por ejemplo, cuando se usa 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona en una cantidad que corresponde a 10 mmoles, la disolución mixta de metanol/agua se puede usar en una cantidad de alrededor de 40 a 100 ml. La cantidad de hidrogenocarbonato de sodio no está específicamente limitada en tanto que esté en gran exceso con relación a los precipitados descritos anteriormente como sustratos de la reacción. Por ejemplo, cuando la reacción se efectúa en las condiciones descritas anteriormente, la cantidad de una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a añadir a la disolución de la reacción puede ser alrededor de 50 ml.

30 Aquí, se hacen reaccionar 2-bromoetanol y t-butildifenilclorosilano (TBDPSCI) entre sí para preparar 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano (Fig. 1, Etapa 3), separadamente. En este caso, la reacción se puede llevar a cabo según métodos normales, por ejemplo el método descrito en la bibliografía (Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, p. 170 (2004); Vol. 79, p. 59 (2002)).

35 Después, la 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina preparada anteriormente se seca suficientemente, se disuelve en N,N-dimetilformamida, y se le añaden carbonato de potasio y 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano. Después de que esta mezcla se agitó a alrededor de 90°C durante alrededor de 2 horas, se añade una disolución saturada de cloruro de sodio, seguido de la extracción de acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se concentra y se somete a purificación mediante cromatograma para obtener 2-[4'-(2"-t-butildifenilsiloxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, Etapa 4). La cantidad de carbonato de potasio puede ser una cantidad que puede neutralizar el ácido bromhídrico generado a partir de 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano durante la reacción, y es típicamente alrededor del doble al triple del otro agente reaccionante 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano en relación molar. Además, el 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano se puede usar en una cantidad excesiva con relación al sustrato de reacción, y es típicamente alrededor de 1,5 veces el sustrato de reacción 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina en relación molar.

Después, el grupo t-butildifenilsilílico de la 2-[4'-(2"-t-butildifenilsiloxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina obtenida se desprotege usando fluoruro de tetrabutilamonio para obtener 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, Etapa 5). En este caso, la reacción se puede llevar a cabo según métodos normales, por ejemplo el método descrito en la bibliografía (Organic Syntheses, Coll. Vol. 9, p. 417 (1998); Vol. 74, p. 248 (1997)).

5 La 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina obtenida se disuelve en dioxano, y se añade trietilamina a la disolución, seguido de la adición de bis(tributilestaño) y una cantidad catalítica de tetraquis-trifenilfosfina paladio. Esta disolución de la reacción se calienta a alrededor de 90°C para efectuar la reacción durante alrededor de 24 horas, y después se separa el disolvente por destilación y se lleva a cabo la purificación cromatográfica para obtener
10 6-tributilestannil-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina como el compuesto diana (Fig. 2, Etapa 1). La cantidad de bis(tributilestaño) a usar en este caso puede ser una cantidad que satisfaga una condición en la que esté en exceso con relación al sustrato de reacción, típicamente es alrededor de 1,5 veces en relación molar con relación al sustrato de reacción 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina.

15 Cuando se obtiene un compuesto con un sustituyente en la posición 6 en el anillo de imidazopiridina que es un sustituyente de trialquilestannilo distinto del sustituyente de tributilestannilo, se pueden usar diversos bis(trialquilestaños) que sirven para los fines, en lugar de bis(tributilestaño), en la Fig. 2, Etapa 1. Por ejemplo, cuando se sintetiza un compuesto que tiene un sustituyente trimetilestannílico como sustituyente en la posición 6, se puede llevar a cabo una reacción similar a la anterior usando bis(trimetilestaño) en la Fig. 2, Etapa 1.

20 Un compuesto con un anillo de imidazopiridina en el que el sitio de unión para el grupo funcional es un átomo de carbono distinto del carbono en la posición 6 se puede obtener usando un compuesto con un anillo de piridina al que se enlaza yodo en un sitio diferente en lugar de 2-amino-5-yodopiridina en la Fig. 1, Etapa 2. Por ejemplo, cuando un sitio de unión para el grupo funcional es el carbono en la posición 8 en el anillo de imidazopiridina, se puede usar 2-amino-3-yodopiridina en lugar de 2-amino-5-yodopiridina en la Fig. 1, Etapa 2.

(Un método para la síntesis de un compuesto marcado con halógeno radioactivo)

25 A continuación, se describirá un método para la producción de un compuesto marcado con halógeno radioactivo según otro aspecto de la presente invención, tomando el caso de compuestos marcados con yodo radioactivo como ejemplo.

30 La síntesis de compuestos marcados con yodo radioactivo se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto precursor marcador, preparado según el procedimiento anterior en un disolvente orgánico inerte, añadiéndole una disolución de [¹²³I]yoduro de sodio o similar obtenido por métodos conocidos, y añadiéndole un ácido y un agente oxidante. Como disolvente orgánico inerte que disuelve el compuesto precursor marcador, se pueden usar diversos disolventes que no tengan reactividad con el precursor marcador, [¹²³I]yoduro de sodio y similar, y preferiblemente se puede usar metanol.

Como ácido, se pueden usar diversos ácidos, y preferiblemente ácido clorhídrico.

35 El agente oxidante no está limitado particularmente en tanto que pueda efectuar la oxidación de yodo en la disolución de la reacción, y es preferiblemente peróxido de hidrógeno o ácido peracético. La cantidad del agente oxidante a añadir puede ser una cantidad suficiente para oxidar yodo en la disolución de la reacción.

40 Un compuesto marcado con un halógeno radioactivo distinto de yodo se puede sintetizar marcando un precursor marcador que sirve para el fin de la síntesis con un halógeno radioactivo que sirve para ese fin. Por ejemplo, a fin de sintetizar 6-[¹⁸F]fluoropropoxi-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina, se puede hacer reaccionar el precursor marcador 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-nitroimidazo[1,2-a]piridina con el ion [¹⁸F]fluoruro en presencia de un catalizador de transferencia de fases y carbonato de potasio.

(Métodos para preparar y usar un agente de diagnóstico según la presente invención)

45 El agente de diagnóstico según la presente invención se puede preparar como una disolución que comprende el presente compuesto marcado con halógeno radioactivo mezclado en agua, una disolución salina fisiológica o una disolución de Ringer ajustada opcionalmente hasta un pH apropiado, como otros agentes de diagnóstico radioactivos habitualmente conocidos. En este caso, la concentración del presente compuesto se debería de ajustar hasta no más de la concentración a la que se asegura la estabilidad del presente compuesto. La dosis del presente compuesto no está específicamente limitada, en tanto que sea suficiente para obtener una imagen de distribución de un agente administrado. Por ejemplo, en caso de compuestos marcados con yodo-123 (¹²³I) y compuestos marcados
50 con flúor-18 (¹⁸F), se pueden administrar intravenosa o localmente alrededor de 50 a 600 MBq por cuerpo de adulto de 60 kg de peso. La distribución de los agentes administrados se puede trasladar a una imagen por métodos conocidos. Por ejemplo, se puede hacer una imagen de los compuestos marcados por yodo-123 (¹²³I) mediante un aparato de SPECT, mientras que se puede hacer una imagen de los compuestos marcados con flúor-18 (¹⁸F) mediante un aparato de PET.

EJEMPLOS

En lo sucesivo, la presente invención se describe a continuación con más detalle a título de Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Referencia. Sin embargo, estos Ejemplos nunca limitan el alcance de la presente invención.

- 5 En los siguientes Ejemplos, los nombres de los compuestos individuales usados en el experimento se definen como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1:

Nombre del compuesto	Nombre común
Compuesto 1	2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³ I]yodoimidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 2	2-[4'-etoxifenil]-6-[¹²³ I]yodoimidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 3	2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1, 2-a]piridina
Compuesto 4	2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³ I]yodoimidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 5	2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 6	2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³ I]yodoimidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 7	2-(4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 8	2-(4'-etoxifenil)-6-yodoimidazo [1,2,-a]piridina

Ejemplo 1: Síntesis de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (forma yodada no radiactiva)

- 10 Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponden a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión, a la que se añadió una disolución de 8,18 g (que corresponden a 60,0 mmoles) de 4'-hidroxiacetofenona en una disolución mixta de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 5 horas, la mezcla de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se sometió a operación de decoloración con adición de carbón activado. Después, la disolución resultante se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1), y se recristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener 7,25 g (que corresponden a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 1, Etapa 1).

- 20 Se disolvieron 441 mg (que corresponden a 2,0 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 449 mg (que corresponden a 2,0 mmoles) de 2-amino-5-yodopiridina, en 15 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite a 110°C durante 5 horas. Después de terminar la reacción, la disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los precipitados se filtraron y se recuperaron. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mixta de 10 ml de agua y 10 ml de metanol. Después, se le añadieron alrededor de 10 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina lavadora ultrasónica. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 546 mg (que corresponden a 1,56 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, Etapa 2).

- 30 De forma separada, se disolvieron 2,50 g (que corresponden a 20,0 mmoles) de 2-bromoetanol y 2,72 g (que corresponden a 40,0 mmoles) de imidazol en 10 ml de dimetilformamida (DMF), y se enfrió a 0°C. Después, se le añadieron 5,50 g (que corresponden a 20,0 mmoles) de t-butildifenilclorosilano (TBDPSCI). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo: 10/1) para obtener 7,04

g (que corresponden a 19,4 mmoles) de 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano (Fig. 1, Etapa 3).

Se disolvieron 200 mg (que corresponden a 0,595 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina en 3,0 ml de dimetilformamida, y se le añadieron 247 mg (que corresponden a 1,79 mmoles) de carbonato potásico. Después, se le añadieron 259 mg (que corresponden a 0,714 mmoles) de 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo: 2/1) para obtener 368 mg (que corresponden a 0,595 mmoles) de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, Etapa 4).

Se disolvieron 368 mg (que corresponden a 0,595 mmoles) de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina en 1,0 ml de tetrahidrofurano (THF), y se le añadieron 0,70 ml de una disolución 1,0 ml/l de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en tetrahidrofurano. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido de la adición de 5,0 ml de agua y 2,0 ml de acetonitrilo. Los precipitados se filtraron. Los precipitados filtrados se lavaron con agua y acetonitrilo, en este orden, para obtener 226 mg (que corresponden a 0,595 mmoles) de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, Etapa 5).

A continuación se muestran los resultados de las medidas de RMN de la 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina resultante (patrón interno: tetrametilsilano).

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL))

RMN ¹H (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 158,9, 143,0, 142,4, 133,5, 131,5, 127,1, 124,4, 116,7, 114,8, 108,1, 76,7, 69,5, 59,4.

Ejemplo 2: Síntesis de 6-tributilestannil-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina

Se disolvieron 100 mg (que corresponden a 0,263 mmoles) de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina, obtenida en el Ejemplo 1, en 4,0 ml de dioxano, y se le añadieron 2,0 ml de trietilamina. Después, se le añadieron 0,20 ml (que corresponden a 0,39 mmoles) de bis(tributilestaño) y 20,1 mg (cantidad catalítica) de tetraquis-trifenilfosfinapaladio. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 21 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2), para obtener 75,3 mg (que corresponden a 0,139 mmoles) de 6-tributilestannil-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 2, Etapa 1).

A continuación se muestran los resultados de las medidas de RMN de la 6-tributilestannil-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina resultante (patrón interno: tetrametilsilano).

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL))

RMN ¹H (disolvente: cloroformo-d₁; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,64-1,51 (m, 6H), 1,36 (sextete, J = 7,3 Hz, 6H), 1,19-1,06 (m, 6H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

RMN ¹³C (disolvente: cloroformo-d₁; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 158,6, 145,7, 145,0, 131,2, 130,0, 127,4, 127,2, 121,9, 116,9, 114,8, 106,4, 69,3, 61,4, 29,0, 27,3, 13,7, 9,8.

Ejemplo 3: Síntesis de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina

A 60 µl de una disolución de 6-tributilestannil-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (concentración: 1 mg/ml) en una disolución mixta de metanol/dimetilsulfóxido (relación de mezclamiento: 9/1), se añadieron 150 µl de ácido clorhídrico 1 mol/l, 15 µl de yoduro de sodio 1 mmol/l, 250 µl de [¹²³I]yoduro de sodio de 274 MBq, y 15 µl de peróxido de hidrógeno al 10% (p/v). Después de que la disolución mezclada se dejó reposar a 50°C durante 10 minutos, se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina.

Condiciones de HPLC:

Columna: Phenomenex Luna C18 (nombre comercial; fabricada por Phenomenex Co.; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo = 80/20 hasta 0/100 (17 minutos)

Caudal: 1,0 ml/min.

5 Detector: Absorciómetro de ultravioleta-visible (longitud de onda de detección: 282 nm) y contador de radioactividad (fabricado por Raytest: tipo STEFFI)

10 Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se hizo pasar a través de una columna de fase inversa (nombre comercial: cartuchos Sep-Pak (marca registrada) Light C18, fabricados por Waters: la cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 145 mg), de forma que la columna adsorbe y recoge 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina. La columna se enjuagó con 1 ml de agua, y después se hizo pasar 1 ml de éter dietílico a su través, para eluir la 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina. La cantidad de radioactividad del compuesto obtenido fue 22 MBq al final de la síntesis. Adicionalmente, se llevó a cabo el análisis de TLC en las siguientes condiciones, y, como resultado, la pureza radioquímica del compuesto fue 97%.

Condiciones del análisis de TLC:

Placa de TLC: Gel de Sílice 60 F₂₅₄ (nombre comercial; fabricada por Merck & Co., Inc.)

15 Fase móvil: Cloroformo/metanol/trietilamina = 100/1/2

Detector: Rita Star (nombre comercial; fabricado por Raytest)

Ejemplo 4: Síntesis de 2-(4'-etoxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (forma yodada no radiactiva)

20 Se añadieron 30 ml de acetato de etilo a 2,72 g (que corresponden a 12,2 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión, a la que se añadió 1,00 g (que corresponden a 6,09 mmoles) de 4'-etoxiacetofenona. Después, la mezcla se calentó a reflujo. Después de 3 horas, la mezcla de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Después, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1), para obtener 1,20 g (que corresponden a 4,94 mmoles) de 2-bromo-4'-etoxiacetofenona (Fig. 3, Etapa 1).

25 Se disolvieron 1,20 g (que corresponden a 4,94 mmoles) de 2-bromo-4'-etoxiacetofenona y 1,09 g (que corresponden a 4,95 mmoles) de 2-amino-5-yodopiridina, en 20 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite a 110°C durante 1,5 horas. Después de terminar la reacción, la disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los precipitados se filtraron. Después, los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mixta de 10 ml de agua y 5 ml de metanol. Después, se le añadieron alrededor de 20 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos usando una máquina lavadora ultrasónica. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 1,64 g (que corresponden a 4,50 mmoles) de 2-(4'-etoxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 3, Etapa 2).

35 A continuación se muestran los resultados de las medidas de RMN de la 2-(4'-etoxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina resultante (patrón interno: tetrametilsilano).

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL))

RMN ¹H (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,77-7,57 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

40 RMN ¹³C (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 159,3, 141,1, 140,3, 135,9, 132,0, 127,3, 122,1, 115,3, 114,9, 108,5, 78,6, 63,2, 14,5.

Ejemplo 5: Síntesis de 6-tributilestannil-2-(4'-etoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina

45 Se disolvieron 364 mg (que corresponden a 1,00 mmoles) de 2-(4'-etoxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina, obtenida en el Ejemplo 4, en 4,0 ml de dioxano, y se le añadieron 2 ml de trietilamina. Después, se le añadieron 0,76 ml (que corresponden a 1,5 mmoles) de bis(tributilestaño) y 76,3 mg (cantidad catalítica) de tetraquis-trifenilfosfinapaladio. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 23 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1), para obtener 331 mg (que corresponden a 0,628 mmoles) de 6-tributilestannil-2-(4'-etoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 4, Etapa 1).

50 A continuación se muestran los resultados de las medidas de RMN de la 6-tributilestannil-2-(4'-etoxifenil)imidazo[1,2-

a]piridina resultante (patrón interno: tetrametilsilano).

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL))

5 RMN ¹H (disolvente: cloroformo-dl; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,63-1,49 (m, 6H), 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,39-1,31 (m, 6H), 1,18-1,04 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

RMN ¹³C (disolvente: cloroformo-dl; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 159,0, 145,7, 145,2, 131,2, 130,1, 127,4, 126,7, 121,9, 117,0, 114,8, 106,4, 63,6, 29,1, 27,4, 15,0, 13,8, 9,9.

Ejemplo 6: Síntesis de 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina

10 A 60 µl de una disolución de 6-tributylestannil-2-(4'-etoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (concentración: 1 mg/ml) en una disolución mixta de metanol/dimetilsulfóxido (relación de mezclamiento: 9/1), se añadieron 90 µl de ácido clorhídrico 2 moles/l, 15 µl de yoduro de sodio 1 mmol/l, 100 µl de [¹²³I]yoduro de sodio de 436 MBq, y 15 µl de peróxido de hidrógeno al 10% (p/v). Después de que la disolución mezclada se dejó reposar a 50°C durante 10 minutos, se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina.

15 Condiciones de HPLC:

Columna: Phenomenex Luna C18 (nombre comercial; fabricada por Phenomenex Co.; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo = 80/20 hasta 0/100 (17 minutos)

Caudal: 1,0 ml/min.

20 Detector: Absorciómetro de ultravioleta-visible (longitud de onda de detección: 282 nm) y contador de radioactividad (fabricado por Raytest: tipo STEFFI)

25 Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se hizo pasar a través de una columna de fase inversa (nombre comercial: cartuchos Sep-Pak (marca registrada) Light C18, fabricados por Waters: cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 145 mg), de forma que la columna adsorbe y recoge 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina. La columna se enjuagó con 1 ml de agua, y después se hizo pasar 1 ml de éter dietílico a su través, para eluir la 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina. La cantidad de radioactividad del compuesto obtenido fue 88 MBq al final de la síntesis. Adicionalmente, se llevó a cabo el análisis de TLC en las siguientes condiciones, y, como resultado, la pureza radioquímica del compuesto fue 98%.

Condiciones del análisis de TLC:

30 Placa de TLC: Gel de Sílice 60 F₂₅₄ (nombre comercial; fabricada por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: Cloroformo/metanol/trietilamina = 100/1/2

Detector: Rita Star (nombre comercial; fabricado por Raytest)

Ejemplo 1 de Referencia: Síntesis de [¹²³I]-IMPY

35 Se sintetizó [¹²³I]-IMPY de acuerdo con las siguientes etapas para uso en los Ejemplos Comparativos para las evaluaciones en la medida de logP_{octanol} y las acumulaciones en el cerebro.

40 Se sintetizó 6-tributylestannil-2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]imidazo[1,2-a]piridina de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Zhi-Ping Zhuang et al., J. Med. Chem, 2003, 46, p. 237-243), y se disolvió en metanol (concentración: 1 mg/ml). A 53 µl de la disolución resultante, se añadieron 75 µl de ácido clorhídrico 1 mol/l, 60-70 µl de [¹²³I]yoduro de sodio de 224-253 MBq, 10 µl de disolución de yoduro de sodio 1 mmol/l, y 15 µl de peróxido de hidrógeno al 10% (p/v). Después de que la disolución mixta se dejó reposar a 50°C durante 10 minutos, la disolución se sometió a HPLC en las mismas condiciones como en el Ejemplo 3, para obtener una fracción de [¹²³I]-IMPY.

45 Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se hizo pasar a través de una columna de fase inversa (nombre comercial: cartuchos Sep-Pak (marca registrada) Light C18, fabricados por Waters; cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 145 mg), de forma que la columna adsorbe y recoge el [¹²³I]-IMPY. La columna se enjuagó con 1 ml de agua, y después se hizo pasar a su través 1 ml de éter dietílico, para eluir [¹²³I]-IMPY. La radioactividad obtenida fue 41-57 MBq al final de la síntesis. Después, el análisis de TLC se llevó a cabo en las mismas condiciones como se describen en el Ejemplo 3, y, como resultado, la pureza radioquímica del

compuesto fue 93%.

Ejemplo 7, Ejemplos Comparativos 1 a 3: Medida de la afinidad por amiloide

La afinidad de los presentes compuestos por amiloide se examinó mediante los siguientes ensayos de unión *in vitro*.

- 5 (1) Se disolvió A β ₁₋₄₂ (fabricada por Wako) en tampón de fosfato (pH 7,4) y se agitó a 37°C durante 72 horas, para obtener 1 mg/ml de una suspensión (en lo sucesivo denominada como suspensión de amiloide en este Ejemplo) de A β agregada (en lo sucesivo denominada como amiloide en este Ejemplo).
- 10 (2) Según el método descrito en la bibliografía (Naiki, H., et al., Laboratory Investigation 74, p. 374-383 (1996)), la suspensión de amiloide se sometió a experimento cualitativo basado en un método espectrofotométrico con fluorescencia que usa tioflavina T (fabricada por Fluka), para confirmar que la A β agregada obtenida en (1) era amiloide (condiciones de medida: longitud de onda de excitación de 446 nm, y longitud de onda de emisión de 490 nm).
- 15 (3) Según el método descrito en la bibliografía (Wang, Y., et al., J. Labeled Compounds Radiopharmaceut. 44, S239 (2001)), se preparó [¹²⁵I]2-(3'-yodo-4'-aminofenil)benzotiazol (en lo sucesivo denominado como [¹²⁵I]3'-I-BTA-0) a partir de un precursor marcador 2-(4'-aminofenil)benzotiazol, y se disolvió en etanol. Como Rojo Congo, tioflavina T y 6-metil-2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]benzotiazol (en lo sucesivo denominado como 6-Me-BTA-2), se pesaron reactivos comercialmente disponibles y se usaron como tal.
- (4) Se sintetizó IMPY según el método descrito en la bibliografía (Zhuang, Z. P., et al., J. Med. Chem. 46, 237 (2003)).
- 20 (5) Cada compuesto para evaluación, o su disolución etanólica, una disolución etanólica de [¹²⁵I]3'-I-BTA-0 preparada anteriormente en (3), y una suspensión de amiloide preparada anteriormente en (1), se disolvieron en tampón de fosfato que contiene seroalbúmina bovina al 1% (pH 7,4), y se prepararon muestras que tienen concentraciones finales respectivamente de cada compuesto para evaluación, [¹²⁵I]3'-I-BTA-0 y amiloide mostradas en la Tabla 2.

Tabla 2: Concentraciones finales de cada compuesto en disoluciones de muestras

Experimento	Compuesto para evaluación	Concentración de compuesto para evaluación	Concentración de [¹²⁵ I]3'-I-BTA-0	Amiloide
Ejemplo comparativo 1	Rojo Congo	Cada concentración de 0, 0,001, 0,01, 0,1, 1, 10, 100, 1000 nmoles/l	400 pmoles/l	1 μ mol/l
Ejemplo comparativo 2	tioflavina T			
Ejemplo comparativo 3	IMPY			
Ejemplo 7	Compuesto 3			

- 25 (6) Cada disolución de muestra preparada anteriormente en (5) se colocó en cada pocillo (alrededor de 0,3 ml en volumen) de una microplaca de 96 pocillos. La microplaca, llena con las disoluciones de muestras, se agitó a una velocidad dada (400 rpm) a 22°C durante 3 horas. Después, cada disolución de muestra se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio (nombre comercial: MulutiscreenTM-FC, fabricado por Millipore), para separar el [¹²⁵I]3'-I-BTA-0 unido a amiloide del [¹²⁵I]3'-I-BTA-0 libre.
- 30 (7) El filtro de fibra de vidrio usado para la filtración de cada disolución de muestra se lavó con un tampón de fosfato que contiene seroalbúmina bovina al 0,1% (pH 7,4) (0,5 ml x 5), y se midió la radioactividad del filtro de fibra de vidrio con un sistema Autowell Gamma System (fabricado por Aloka, Tipo: ARC-301B) (en lo sucesivo, A representa el nivel de radioactividad en una muestra con concentración cero (0) de cada compuesto para evaluación, y B representa el nivel de radioactividad en una muestra con una concentración de 0,001 nmoles/l o mayor de cada compuesto para evaluación).
- 35 (8) De forma separada, se preparó una disolución que contiene 15 μ moles/l de 6-Me-BTA-2, 400 pmoles/l de [¹²⁵I]3'-I-BTA-0 y 1 μ mol/l de amiloide, y se sometió a los mismos procedimientos como se describe anteriormente en (7) y (8), para medir el nivel de radioactividad. El nivel de radioactividad medido se definió como el nivel de radioactividad de inicial, y se usó en el cálculo de la relación de inhibición (en lo sucesivo denominada BG).
- 40 (9) Usando los niveles de radioactividad medidos anteriormente en (7) y (8), se determinó la relación de inhibición

mediante la siguiente fórmula (1).

$$\frac{B - BG}{A - BG} \times 100 (\%) \quad (1)$$

5 Se preparó una gráfica en la que los valores convertidos mediante transformación de probitos a partir de las relaciones de inhibición obtenidas se representaron gráficamente con relación a los logaritmos de concentraciones de compuestos para evaluación, para obtener una recta aproximada mediante el método de mínimos cuadrados. Usando la recta, se determinó la concentración de cada compuesto para evaluación para obtener una inhibición del 50% (en lo sucesivo denominada como valor de IC_{50%}). Usando el valor como indicador, se evaluó la afinidad de cada compuesto para evaluación por amiloide.

10 En la Tabla 3 se muestra el valor de IC_{50%} de cada compuesto para evaluación. Los compuestos 3 mostraron valores de IC_{50%} menores que 100, y tuvieron una afinidad significativamente mayor por amiloide que Rojo Congo y tioflavina T, que se sabe generalmente que tienen afinidad por amiloide. Los resultados muestran que el Compuesto 3 tiene buena afinidad por amiloide como IMPY.

Tabla 3: Valores de IC_{50%} de los presentes compuestos

Experimento	Compuesto para evaluación	Valores de IC _{50%} (nmoles/l)
Ejemplo comparativo 1	Rojo Congo	>1000
Ejemplo comparativo 2	tioflavina T	>1000
Ejemplo comparativo 3	IMPY	25,8
Ejemplo 7	Compuesto 3	66,9

15 Ejemplo 8 a 9, Ejemplo Comparativo 4: Medida del coeficiente de reparto basada en el método de extracción con octanol

Se midieron los coeficientes de reparto basados en el método de extracción con octanol (en lo sucesivo denominado como logP_{octanol}), que se sabe generalmente que son un indicador de la permeabilidad de los compuestos a través de la barrera hematoencefálica (en lo sucesivo denominada BBB).

20 Se diluyeron cada una de una disolución en éter dietílico del Compuesto 1 preparado en el Ejemplo 3 (Ejemplo 8), una disolución en éter dietílico de Compuesto 2 preparado en el Ejemplo 6 (Ejemplo 9), y una disolución en éter dietílico de [¹²³I]-IMPY preparado en el Ejemplo de Referencia 1 (Ejemplo Comparativo 4) con disolución salina fisiológica que contiene ácido ascórbico 10 mg/ml, y se ajustó a concentración radioactiva de 20-30 MBq/ml. Se añadieron 10 µl de cada una de las disoluciones de muestra preparadas a 2 ml de octanol, y después se añadieron 2 ml de tampón de fosfato 10 mmoles/l (pH 7,4), seguido de la agitación durante 30 segundos. Después de que la mezcla se centrifugó con una centrifugadora de baja velocidad (2000 rpm x 60 min.), se tomaron muestras de la capa de octanol y de la capa de agua, cada una en una cantidad de 1 ml, y se sometieron a medición del recuento de la radioactividad con un sistema Autowell Gamma System (Tipo: ARC-301B, fabricado por Aloka). Usando el recuento de radioactividad obtenido, se calculó el logP_{octanol} según la ecuación (2).

30

$$\log P_{\text{octanol}} = \log_{10} \left(\frac{\text{Recuento de radioactividad de la capa de octanol}}{\text{Recuento de radioactividad de la capa de agua}} \right) \dots (2)$$

Los resultados se muestran en la Tabla 4. Todos los compuestos mostraron valores de logP_{octanol} entre 1 y 3. Se sabe que los compuestos permeables a BBB muestran un valor de logP_{octanol} entre 1 y 3 (Douglas D. Dischino et al., J. Nucl. Med., (1983), 24, p. 1030-1038). A partir de los resultados anteriores, se concluye que ambos compuestos tienen una permeabilidad a la BBB comparable a IMPY.

35 Tabla 4: Valor de logP_{octanol} del presente compuesto

Experimento	Compuesto	Valor de logP _{octanol}
-------------	-----------	----------------------------------

Ejemplo comparativo 4	[¹²³ I]-IMPY	1,9
Ejemplo 8	Compuesto 1	1,8
Ejemplo 9	Compuesto 2	2,1

Ejemplo 10 a 11, Ejemplo Comparativo 5: Medida de la transferibilidad al cerebro y aclaramiento

Usando el Compuesto 1 (Ejemplo 10) y el Compuesto 2 (Ejemplo 11), se midió un cambio en el tiempo de la acumulación radioactiva en el cerebro de ratas macho Wistar (7 semanas).

- 5 Se diluyeron cada una de una disolución en éter dietílico del Compuesto 1 (Ejemplo 10) preparado en el Ejemplo 3, una disolución en éter dietílico de Compuesto 2 (Ejemplo 11) preparado en el Ejemplo 6, y una disolución en éter dietílico de [¹²³I]-IMPY (Ejemplo Comparativo 5) preparado en el Ejemplo de Referencia 1 con disolución salina fisiológica que contiene ácido ascórbico 10 mg/ml, para ajustar hasta una concentración radioactiva de 8-10 MBq/ml.
- 10 Se inyectaron con anestesia con tiopental, en la vena caudal de las ratas, 0,05 ml de cada una de las disoluciones de muestras preparadas. Las ratas se sacrificaron desangrándolas por la arteria abdominal, y los cerebros se retiraron y se sometieron a medición de la masa de los cerebros y posteriormente a medición de la radioactividad (en lo sucesivo denominada como A en este Ejemplo) con un analizador de canal individual (tipo de detector: SP-20, fabricado por OHYO KOKEN KOGYO Co., Ltd.) 2, 5, 30 y 60 minutos después de la inyección. Además, se midió el nivel de radioactividad del resto del cuerpo completo, de la misma manera que antes (en lo sucesivo denominada como B en este Ejemplo). Usando estos resultados de medida, se calculó la distribución radioactiva por unidad de peso de cerebro (%ID/g) en los puntos de tiempo respectivos de acuerdo con la siguiente fórmula (3).

Se usaron tres animales para el experimento en los puntos de tiempo respectivos.

$$\%ID/g = \frac{A}{B \times \text{peso del cerebro}} \times 100 \quad \dots (3)$$

- 20 Los resultados se muestran en la Tabla 5. Como se muestra en la Tabla 5, los Compuestos 1 y 2 mostraron una acumulación radioactiva significativa similar a [¹²³I]-IMPY en el punto de tiempo de dos minutos después de la inyección, y después mostraron una tendencia a eliminarse rápidamente por aclaramiento en 60 minutos. Estos resultados sugieren que tanto el Compuesto 1 como 2 poseen una excelente transferibilidad al cerebro y un rápido aclaramiento desde el cerebro, como [¹²³I]-IMPY.

Tabla 5: Distribución radioactiva en el cerebro del presente compuesto tras inyección intravenosa (ratas)

Compuesto		Distribución radioactiva por unidad de peso (%ID/g)			
		Después de 2 min.	Después de 5 min.	Después de 30 min.	Después de 60 min.
Ejemplo 10	Compuesto 1	0,90	0,52	0,06	0,01
Ejemplo 11	Compuesto 2	0,89	0,66	0,13	0,04
Ejemplo Comparativo 5	¹²³ I-IMPY	1,19	0,97	0,23	0,09

- 25
- Ejemplo Comparativo 6: Autorradiograma *ex vivo* de ¹²³I-IMPY usando ratas del modelo inyectado con amiloide
- (1) Se disolvió Aβ₁₋₄₀ (fabricada por Peptide Institute, Inc.) en tampón de fosfato (pH 7,4) y se agitó a 37°C durante 72 horas, para obtener 1 mg/ml de una suspensión de Aβ agregada (en lo sucesivo denominada como suspensión de amiloide en este Ejemplo).
- 30 (2) Se inyectaron 2,5 μl (que corresponden a 25 μg) de la suspensión de amiloide en un núcleo amigdaloides en un lado de una rata Wistar macho (7 semanas). Como control, se inyectaron 2,5 μl de una disolución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4) en un núcleo amigdaloides en el otro lado de la rata. Las ratas se examinaron 1 día después de la inyección de la suspensión de amiloide y de la disolución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4).
- 35 (3) Se disolvió [¹²³I]-IMPY en una disolución salina fisiológica que contiene ácido ascórbico 10 mg/ml, para obtener una disolución de muestra (29 MBq/ml de concentración de radioactividad en la disolución de muestra). Esta

disolución se inyectó con anestesia de tiopental en la rata a través de la vena caudal (dosificación: 0,5 ml, radioactividad dosificada: 14,5 MBq equivalente).

5 (4) Se retiró el cerebro 60 minutos después de la inyección, para preparar una rebanada de cerebro de 10 μm de grosor con un microtomo (tipo: CM3050S, fabricado por LEICA). La rebanada del cerebro se expuso a una placa para la formación de imágenes durante 20 horas, y después se llevó a cabo el análisis de imágenes mediante uso de un analizador Bio-imaging Analyzer (tipo: BAS-2500; fabricado por FUJIFILM Corporation).

10 (5) Después de terminar el análisis de imágenes usando el analizador Bio-imaging Analyzer, se llevó a cabo la tinción patológica con tioflavina T, para llevar a cabo la formación de imágenes mediante uso de un microscopio de fluorescencia (fabricado por NIKON Corporation; tipo: modelo TE2000-U; longitud de onda de excitación: 400-440 nm; longitud de onda de detección: 470 nm). De este modo, se confirmó que amiloide se depositó en la rebanada (Fig. 5b).

15 La Fig. 5 muestra imágenes mediante autorradiograma y tinción con tioflavina T de la rebanada del cerebro de la rata a la que se inyectó amiloide intracerebralmente. Como se muestra en esta figura, se observa una notable acumulación de radioactividad en el núcleo amigdaloides en el lado en el que se inyectó la suspensión de amiloide, pero también se observó una acumulación no específica en la materia blanca donde no se inyectó amiloide.

Ejemplo 12: Confirmación de la formación de imágenes de amiloide en el cerebro

Se llevó a cabo el siguiente experimento a fin de examinar si amiloide en el cerebro puede ser visualizada mediante formación de imágenes por el compuesto de la presente invención.

20 (1) Se disolvió $\text{A}\beta_{1-40}$ (fabricada por Peptide Institute, INC.) en tampón de fosfato (pH 7,4) y se agitó a 37°C durante 72 horas, para obtener una suspensión de 1 mg/ml de $\text{A}\beta$ agregada (en lo sucesivo denominada como suspensión de amiloide en este Ejemplo).

25 (2) Se inyectaron 2,5 μl (que corresponden a 25 μg) de la suspensión de amiloide en un núcleo amigdaloides en un lado de una rata Wistar macho (7 semanas). Como control, se inyectaron 2,5 μl de una disolución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4) en un núcleo amigdaloides en el otro lado de la rata. Las ratas se examinaron 1 día después de la inyección de la suspensión de amiloide y de la disolución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4).

30 (3) Se disolvió el Compuesto 1 en una disolución salina fisiológica que contiene ácido ascórbico 10 mg/ml, para obtener una disolución de muestra (22 MBq/ml de concentración de radioactividad en la disolución de muestra). Esta disolución se inyectó con anestesia de tiopental en la rata a través de la vena caudal (dosificación: 0,5 ml, radioactividad dosificada: 11-13 MBq equivalente).

(4) Se retiró el cerebro 60 minutos después de la inyección, para preparar una rebanada de cerebro de 10 μm de grosor con un microtomo (tipo: CM3050S, fabricado por LEICA). La rebanada del cerebro se expuso a una placa para la formación de imágenes durante 20 horas, y después se llevó a cabo un análisis de imágenes mediante uso de un analizador Bio-imaging Analyzer (tipo: BAS-2500; fabricado por FUJIFILM Corporation).

35 (5) Después de terminar el análisis de imagen usando el analizador Bio-imaging Analyzer, se llevó a cabo la tinción patológica con tioflavina T, para llevar a cabo la formación de imágenes mediante uso de un microscopio de fluorescencia (fabricado por NIKON Corporation; tipo: modelo TE2000-U; longitud de onda de excitación: 400-440 nm; longitud de onda de detección: 470 nm). De este modo, se confirmó que amiloide se depositó en la rebanada (Fig. 6b).

40 La Fig. 6 muestra imágenes mediante autorradiograma y tinción con tioflavina T de la rebanada de cerebro de la rata a la que se inyectó intracerebralmente amiloide. Como se muestra en esta figura, se observó una notable acumulación de radioactividad en el núcleo amigdaloides en el lado en el que se inyectó la suspensión de amiloide. Por otro lado, no se observó acumulación significativa de radioactividad en el núcleo amigdaloides en el lado en el que se inyectó disolución salina fisiológica, en comparación con los otros sitios. En el autorradiograma, se observó poca acumulación de radioactividad en los sitios distintos de los sitios en los que se inyectó amiloide. A partir del resultado de la tinción con tioflavina T, se confirmó que amiloide estaba presente en el sitio en el que se acumuló radioactividad (Fig. 6b).

45 De este modo, el Compuesto 1 mostró poca acumulación radioactiva en los sitios distintos de los sitios en los que se inyectó amiloide, y mostró poca unión no específica a la materia blanca observada en [^{125}I]-IMPY. Estos resultados sugieren que el Compuesto 1 posee una excelente capacidad para formar imágenes de amiloide en la imagen del autorradiograma total. Estos resultados también sugieren que el Compuesto 1 es un compuesto que posee una especificidad elevada para formar imágenes de amiloide intracerebral.

Ejemplo 13: Confirmación de la formación de imágenes de amiloide en el cerebro

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos como en el Ejemplo 12, excepto que se usó una disolución de Compuesto 2 en un ácido ascórbico 10 mg/ml como disolución de muestra (la concentración radioactiva de la disolución de muestra fue 25 MBq/ml).

- 5 La Fig. 7 muestra imágenes mediante autorradiograma y tinción con tioflavina T de la rebanada del cerebro de la rata a la que se inyectó amiloide intracerebralmente. Como se muestra en esta figura, se observa una notable acumulación de radioactividad en el núcleo amigdalóide en el lado en el que se inyectó la suspensión de amiloide. A partir del resultado de la tinción con tioflavina T en el sitio en el que se acumuló la radioactividad, se confirmó que amiloide estaba presente en el sitio de acumulación. Por otro lado, no se observó acumulación significativa de radioactividad en el núcleo amigdalóide en el lado en el que se inyectó disolución salina fisiológica, en comparación con los otros sitios.

El Compuesto 2 mostró cierta acumulación radioactiva en sitios distintos de los sitios en los que se inyectó amiloide, pero la acumulación fue suprimida de forma muy importante en comparación con ¹²³I-IMPY. Como resultado, se proporcionó la imagen completa con una capacidad elevada para formar imágenes de amiloide.

- 15 Estos resultados sugieren que el Compuesto 2 es un compuesto que posee una especificidad elevada para formar imágenes de amiloide intracerebral.

Ejemplo 14: Síntesis de 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (forma yodada no radiactiva)

- Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 8,60 g (que corresponden a 46,0 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión, a la que se añadieron 2,50 g (que corresponden a 22,0 mmoles) de 3'-hidroxiacetofenona. Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se sometió a operación de decoloración con adición de carbón activado. Después, la disolución resultante se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 4,42 g (que corresponden a 20,6 mmoles) de 2-bromo-3'-hidroxiacetofenona (Fig. 8, Etapa 1).

- Se disolvieron 987 mg (que corresponden a 4,55 mmoles) de 2-bromo-3'-hidroxiacetofenona y 1,00 g (que corresponden a 4,55 mmoles) de 2-amino-5-yodopiridina, en 50 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite a 110°C durante 2 horas. Después de terminar la reacción, la disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los precipitados se filtraron y se recuperaron. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mixta de 10 ml de agua y 1 ml de metanol. Después, se le añadieron alrededor de 10 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina lavadora ultrasónica. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 927 mg (que corresponden a 2,76 mmoles) de 2-(3'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 8, Etapa 2).

- De forma separada, se disolvieron 2,50 g (que corresponden a 20,0 mmoles) de 2-bromoetanol y 2,72 g (que corresponden a 40,0 mmoles) de imidazol en 10 ml de dimetilformamida, y se enfrió hasta 0°C. Después, se le añadieron 5,50 g (que corresponden a 20,0 mmoles) de t-butildifenilclorosilano. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo: 10/1) para obtener 7,04 g (que corresponden a 19,4 mmoles) de 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano (Fig. 8, Etapa 3).

- Se disolvieron 300 mg (que corresponden a 0,893 mmoles) de 2-(3'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina en 5,0 ml de dimetilformamida, y se le añadieron 370 mg (que corresponden a 2,68 mmoles) de carbonato potásico. Después, se le añadieron 357 mg (que corresponden a 0,982 mmoles) de 1-bromo-2-(t-butildifenilsiloxi)etano. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo: 3/1) para obtener 477 mg (que corresponden a 0,771 mmoles) de 2-[3'-(2"-t-butildifenilsiloxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 8, Etapa 4).

- Se disolvieron 477 mg (que corresponden a 0,771 mmoles) de 2-[3'-(2"-t-butildifenilsiloxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina en 0,98 ml de tetrahidrofurano (THF), y se le añadieron 0,93 ml de una disolución 1,0 ml/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido de la adición de 5,0 ml de

agua y 2,0 ml de acetonitrilo, para filtrar los precipitados. Los precipitados filtrados se lavaron con agua y acetonitrilo, en este orden, para obtener 120 mg (que corresponden a 0,316 mmoles) de 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 8, Etapa 5).

5 A continuación se muestran los resultados de las medidas de RMN de la 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina resultante (patrón interno: tetrametilsilano).

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL))

RMN ¹H (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,6 Hz, 2H).

Ejemplo 15: Síntesis de 6-tributilestannil-2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina

10 Se disolvieron 70 mg (que corresponden a 0,184 mmoles) de 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina, obtenida en el Ejemplo 14, en 4,0 ml de dioxano, y se le añadieron 2,0 ml de trietilamina. Después, se le añadieron 0,20 ml (que corresponden a 0,39 mmoles) de bis(tributilestaño) y 14,0 mg (cantidad catalítica) de tetraquis-trifenilfosfinapaladio. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 20 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1), para obtener 73,0 mg (que corresponden a 0,134 mmoles) de 6-tributilestannil-2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 9, Etapa 1).

A continuación se muestran los resultados de las medidas de RMN de la 6-tributilestannil-2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina resultante (patrón interno: tetrametilsilano).

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL))

20 RMN ¹H (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 7,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,20 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 1,69-1,48 (m, 6H), 1,39-1,32 (m, 6H), 1,19-1,05 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 9H).

Ejemplo 16: Síntesis de 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina

25 A 60 µl de una disolución de 6-tributilestannil-2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (concentración: 1 mg/ml) en una disolución mixta de metanol/dimetilsulfóxido = 9/1, se añadieron 150 µl de ácido clorhídrico 1 mol/l, 15 µl de yoduro de sodio 1 mmol/l, 250 µl de [¹²³I]yoduro de sodio de 274 MBq, y 15 µl de peróxido de hidrógeno al 10% (p/v). Después de que la disolución mezclada se dejó reposar a 50°C durante 10 minutos, se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina.

Condiciones de HPLC:

30 Columna: Phenomenex Luna C18 (nombre comercial; fabricada por Phenomenex Co.; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo = 20/80 hasta 0/100 (17 minutos)

Caudal: 1,0 ml/min.

35 Detector: Absorciómetro de ultravioleta-visible (longitud de onda de detección: 282 nm) y contador de radioactividad (fabricado por Raytest: tipo STEFFI)

40 Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se hizo pasar a través de una columna de fase inversa (nombre comercial: cartuchos Sep-Pak (marca registrada) Light C18, fabricados por Waters: cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 145 mg), de forma que la columna adsorbe y recoge 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina. La columna se enjuagó con 1 ml de agua, y después se hizo pasar 1 ml de éter dietílico a su través, para eluir la 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina. La cantidad de radioactividad del compuesto obtenido fue 112,9 MBq al final de la síntesis. Adicionalmente, se llevó a cabo el análisis de TLC en las siguientes condiciones, y, como resultado, la pureza radioquímica del compuesto fue 97%.

Condiciones del análisis de TLC:

45 Placa de TLC: Gel de Sílice 60 F₂₅₄ (nombre comercial; fabricada por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: Cloroformo/metanol/trietilamina = 100/1/2

Detector: Rita Star (nombre comercial; fabricado por Raytest)

Ejemplo 17: Síntesis de 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (forma yodada no radiactiva)

Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponden a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión, a la que se añadió una disolución de 8,18 g (que corresponden a 60,0 mmoles) de 4'-hidroxiacetofenona en una disolución mixta de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 5 horas, la mezcla de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se sometió a operación de decoloración con adición de carbón activado. Después, la disolución resultante se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1), y se recrystalizó en acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener 7,25 g (que corresponden a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 10, Etapa 1).

Se disolvieron 987 mg (que corresponden a 4,55 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 1,00 g (que corresponden a 4,55 mmoles) de 2-amino-5-yodopiridina, en 50 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite a 110°C durante 2 horas. Después de terminar la reacción, la disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los precipitados se filtraron y se recuperaron. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mixta de 10 ml de agua y 1 ml de metanol. Después, se le añadieron alrededor de 10 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina lavadora ultrasónica. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 927 mg (que corresponden a 2,76 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 10, Etapa 2).

De forma separada, se disolvieron 7,0 g (que corresponden a 50,4 mmoles) de 2-bromopropanol y 6,86 g (que corresponden a 101 mmoles) de imidazol en 50 ml de dimetilformamida, y se enfrió hasta 0°C. Después, se le añadieron 7,59 g (que corresponden a 50,4 mmoles) de t-butildimetilclorosilano. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se suplementó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas de éter dietílico combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante destilación a vacío (100°C, 70 mm Hg) para obtener 7,23 g (que corresponden a 30,2 mmoles) de 1-bromo-3-(t-butildimetilsiloxi)propano (Fig. 10, Etapa 3).

Se disolvieron 2,00 g (que corresponden a 5,95 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina en 30,0 ml de dimetilformamida, y se le añadieron 2,47 mg (que corresponden a 17,9 mmoles) de carbonato potásico. Después, se le añadieron 1,51 g (que corresponden a 5,95 mmoles) de 1-bromo-3-(t-butildimetilsiloxi)propano. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 días, se suplementó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo: 1/1) para obtener 1,52 g (que corresponden a 2,99 mmoles) de 2-[4'-(3"-t-butildimetilsiloxipropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 10, Etapa 4).

Se disolvieron 1,52 g (que corresponden a 2,99 mmoles) de 2-[4'-(3"-t-butildimetilsiloxipropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina en 5,0 ml de tetrahidrofurano, y se le añadieron 2,99 ml de una disolución 1,0 ml/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió una disolución de cloruro de amonio, seguido de la adición de 10 ml de agua y 5,0 ml de acetonitrilo, para filtrar los precipitados. Los precipitados filtrados se lavaron con agua y acetonitrilo, en este orden, para obtener 1,03 g (que corresponden a 2,61 mmoles) de 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 10, Etapa 5).

A continuación se muestran los resultados de las medidas de RMN de la 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina resultante (patrón interno: tetrametilsilano).

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL))

RMN ¹H (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (dt, J = 5,0, 6,0 Hz, 2H), 1,98 (tt, J = 6,0, 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 18: Síntesis de 6-tributilestannil-2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina

Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponden a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión, a la que se añadió una disolución de 8,18 g (que corresponden a 60,0 mmoles) de 4'-hidroxiacetofenona en una disolución mixta de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 5 horas, la mezcla de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se

sometió a operación de decoloración con adición de carbón activado. Después, la disolución resultante se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1), y se recristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener 7,25 g (que corresponden a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 11, Etapa 1).

5 Se disolvieron 2,15 g (que corresponden a 10,0 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 1,74 g (que corresponden a 10,0 mmoles) de 2-amino-5-bromopiridina, en 50 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite a 105°C durante 6 horas. Después de terminar la reacción, la disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los precipitados se filtraron y se recuperaron. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una
10 disolución mixta de 20 ml de agua y 20 ml de metanol. Después, se le añadieron alrededor de 25 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina lavadora ultrasónica. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 2,41 g (que corresponden a 8,32 mmoles) de 6-bromo-2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 11, Etapa 2).

15 Se disolvieron 1,45 g (que corresponden a 5,0 mmoles) de 6-bromo-2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]piridina, que se secó suficientemente para eliminar la humedad, en 50 ml de N,N-dimetilformamida, y se le añadieron 2,07 g (que corresponden a 15,0 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla se suplementó con 680 µl (que corresponden a 7,5 mmoles) de 3-bromo-1-propanol, y después la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de terminar la reacción, la disolución de la reacción se vertió en agua, y se extrajo tres veces con
20 cloroformo. Las capas de cloroformo combinadas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto resultante se recristalizó en metanol para obtener 1,28 g (que corresponden a 3,67 mmoles) de 6-bromo-2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 11, Etapa 3).

25 Se disolvieron 100 mg (que corresponden a 0,288 mmoles) de 6-bromo-2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina en 4,0 ml de dioxano, y se le añadieron 2,0 ml de trietilamina. Después, se le añadieron 0,22 ml (que corresponden a 0,43 mmoles) de bis(tributylestano) y 22,0 mg (cantidad catalítica) de tetraquis-trifenilfosfinapaladio. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ultrarrápida (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1), para obtener 68,0 mg (que corresponden a 0,122 mmoles) de
30 6-tributylestannil-2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 11, Etapa 4).

A continuación se muestran los resultados de las medidas de RMN de la 6-tributylestannil-2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina resultante (patrón interno: tetrametilsilano).

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL))

35 RMN ¹H (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,08 (tt, J = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 1,59-1,49 (m, 6H), 1,39-1,31 (m, 6H), 1,18-1,05 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

Ejemplo 19: Síntesis de 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina

40 A 100 µl de una disolución de 6-tributylestannil-2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (concentración: 1 mg/ml) en una disolución mixta de metanol/dimetilsulfóxido (en una relación de 9/1), se añadieron 80 µl de ácido clorhídrico 2 moles/l, 15 µl de yoduro de sodio 1 mmol/l, 120 µl de [¹²³I]yoduro de sodio de 414 MBq, y 20 µl de peróxido de hidrógeno al 10% (p/v). Después de que la disolución mezclada se dejó reposar a 50°C durante 10 minutos, la disolución se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina.

45 Condiciones de HPLC:

Columna: Phenomenex Luna C18 (nombre comercial; fabricada por Phenomenex Co.; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo = 80/20 hasta 0/100 (17 minutos)

Caudal: 1,0 ml/min.

50 Detector: Absorciómetro de ultravioleta-visible (longitud de onda de detección: 282 nm) y contador de radioactividad (fabricado por Raytest: tipo STEFFI)

Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se hizo pasar a través de una columna de fase

5 inversa (nombre comercial: cartuchos Sep-Pak (marca registrada) Light C18, fabricados por Waters: cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 145 mg), de forma que la columna adsorbe y recoge 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina. La columna se enjuagó con 1 ml de agua, y después se hizo pasar 1 ml de éter dietílico a su través, para eluir la 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina. La cantidad de radioactividad del compuesto obtenido fue 219 MBq al final de la síntesis. Adicionalmente, se llevó a cabo el análisis de TLC en las siguientes condiciones, y, como resultado, la pureza radioquímica del compuesto fue 97%.

Condiciones del análisis de TLC:

Placa de TLC: Gel de Sílice 60 F₂₅₄ (nombre comercial; fabricada por Merck & Co., Inc.)

10 Fase móvil: Cloroformo/metanol/trietilamina = 100/1/2

Detector: Rita Star (nombre comercial; fabricado por Raytest)

Ejemplo 20 a 21, Ejemplo Comparativo 7: Medida del coeficiente de reparto basada en el método de extracción con octanol

15 Se diluyeron cada una de una disolución en éter dietílico (Ejemplo 20) del Compuesto 4 preparado en el Ejemplo 16, una disolución en éter dietílico (Ejemplo 21) de Compuesto 6 preparado en el Ejemplo 19, y una disolución en éter dietílico (Ejemplo Comparativo 7) de [¹²³I]-IMPY preparado con disolución salina fisiológica que contiene ácido ascórbico 10 mg/ml, para ajustar hasta una concentración radioactiva de 20-30 MBq/ml. Se añadieron 10 µl de cada una de las disoluciones de muestra preparadas a 2 ml de octanol, y después se añadieron 2 ml de tampón de fosfato 10 mmoles/l (pH 7,4), seguido de la agitación durante 30 segundos. Después de que la mezcla se centrifugó con una
20 centrifugadora de baja velocidad (2000 rpm x 60 min.), se tomaron muestras de la capa de octanol y de la capa de agua, cada una en una cantidad de 1 ml, y se sometieron a medición del recuento de la radioactividad con un sistema Autowell Gamma System (Tipo: ARC-301B, fabricado por Aloka). Usando el recuento de radioactividad obtenido, se calculó el logP_{octanol} según la ecuación (4).

$$\log P_{\text{octanol}} = \log_{10} \left(\frac{\text{Recuento de radioactividad de la capa de octanol}}{\text{Recuento de radioactividad de la capa de agua}} \right) \dots (4)$$

25 Los resultados se muestran en la Tabla 6. Todos los compuestos mostraron valores de logP_{octanol} entre 1 y 3. Se sabe que los compuestos permeables a la BBB muestran un valor de logP_{octanol} entre 1 y 3 (Douglas D. Dischino et al., J. Nucl. Med., (1983), 24, p. 1030-1038). A partir de los resultados anteriores, se concluye que ambos compuestos tienen una permeabilidad a la BBB comparable a IMPY.

Tabla 6: Valor de logP_{octanol} del presente compuesto

Experimento	Compuesto	Valor de logP _{octanol}
Ejemplo comparativo 7	[¹²³ I]-IMPY	2,1
Ejemplo 20	Compuesto 4	2,5
Ejemplo 21	Compuesto 6	2,1

30

Ejemplo 22 a 23, Ejemplo Comparativo 8: Medida de la transferabilidad al cerebro y aclaramiento

Usando el Compuesto 4 y el Compuesto 6, se midió un cambio en el tiempo de la acumulación radioactiva en el cerebro de ratas macho Wistar (7 semanas).

35 Se diluyeron cada uno de Compuesto 4 (Ejemplo 22), Compuesto 6 (Ejemplo 23), y una disolución de [¹²³I]-IMPY (Ejemplo Comparativo 8) preparado anteriormente en el Ejemplo de Referencia 1, con disolución salina fisiológica que contiene ácido ascórbico 10 mg/ml, para preparar disoluciones (concentración radioactiva de 20-31 MBq/ml). Se inyectaron con anestesia con tiopental, en la vena caudal de la rata Wistar respectiva (7 semanas), 0,05 ml de cada una de las disoluciones de muestra preparadas. Las ratas se sacrificaron desangrándolas por la arteria abdominal, y los cerebros se retiraron y se sometieron a medición de la masa de los cerebros, y posteriormente se sometieron a
40 medición de la radioactividad (en lo sucesivo denominada como A en este Ejemplo) con un analizador de canal individual (tipo de detector: SP-20, fabricado por OHYO KOKEN KOGYO Co., Ltd.) 2, 5, 30 y 60 minutos después de la inyección. Además, se midió el nivel de radioactividad del resto del cuerpo completo, de la misma manera que antes (en lo sucesivo denominada como B en este Ejemplo). Usando estos resultados de medida, se calculó la

distribución radioactiva por unidad de peso de cerebro (%ID/g) en los puntos de tiempo respectivos de acuerdo con la siguiente fórmula (5).

Se usaron tres animales para el experimento en los puntos de tiempo respectivos.

$$\%ID/g = \frac{A}{B \times \text{peso del cerebro}} \times 100 \quad \dots (5)$$

5 Los resultados se muestran en la Tabla 7. Como se muestra en la Tabla 7, los Compuestos 4 y 6 mostraron una acumulación significativa similar a [¹²³I]-IMPY en el punto de tiempo de dos minutos después de la inyección, y después mostraron una tendencia a eliminarse rápidamente por aclaramiento en 60 minutos. Estos resultados sugieren que tanto los Compuestos 4 y 6 poseen una excelente transferencia al cerebro y un rápido aclaramiento desde el cerebro, como [¹²³I]-IMPY.

10 Tabla 7: Distribución radioactiva en el cerebro del presente compuesto tras inyección intravenosa (ratas)

Compuesto		Distribución radioactiva por unidad de peso (%ID/g)			
		Después de 2 min.	Después de 5 min.	Después de 30 min.	Después de 60 min.
Ejemplo 22	Compuesto 4	0,56	0,28	0,04	0,01
Ejemplo 23	Compuesto 6	0,81	0,56	0,07	0,02
Ejemplo Comparativo 8	¹²³ I-IMPY	1,19	0,97	0,23	0,09

Ejemplo 24 a 25: Confirmación de la formación de imágenes de amiloide en el cerebro

15 (1) Se disolvió Aβ₁₋₄₀ (fabricada por Wako) en tampón de fosfato (pH 7,4) y se agitó a 37°C durante 72 horas, para obtener 1 mg/ml de una suspensión de Aβ agregada (en lo sucesivo denominada como suspensión de amiloide en los Ejemplos).

20 (2) Se inyectaron 2,5 μl (que corresponden a 25 μg) de la suspensión de amiloide en un núcleo amigdaloides en un lado de una rata Wistar macho (7 semanas). Como control, se inyectaron 2,5 μl de una disolución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4) en un núcleo amigdaloides en el otro lado de la rata. Las ratas se examinaron 1 día después de la inyección de la suspensión de amiloide y de la disolución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4).

25 (3) Se preparó una disolución de muestra (30 MBq/ml de concentración de radioactividad, Ejemplo 24), en la que se disolvió el Compuesto 4 en una disolución salina fisiológica que contiene ácido ascórbico 10 mg/ml, y una disolución de muestra (30 MBq/ml de concentración de radioactividad, Ejemplo 25), en la que se disolvió el Compuesto 6 en una disolución salina fisiológica que contiene ácido ascórbico 10 mg/ml. Esta disolución se inyectó con anestesia de tiopental en la rata a través de la vena caudal (dosificación: 0,5 ml, radioactividad dosificada: 11-15 MBq equivalente).

30 (4) Se retiró el cerebro 60 minutos después de la inyección, para preparar una rebanada de cerebro de 10 μm de grosor con un microtomo (tipo: CM3050S, fabricado por LEICA). La rebanada del cerebro se expuso a una placa para la formación de imágenes durante 20 horas, y después se llevó a cabo un análisis de imágenes mediante uso de un analizador Bio-imaging Analyzer (tipo: BAS-2500; fabricado por FUJIFILM Corporation).

35 (5) Después de terminar el análisis de imagen usando el analizador Bio-imaging Analyzer, se llevó a cabo la tinción patológica con tioflavina T, para llevar a cabo la formación de imágenes mediante uso de un microscopio de fluorescencia (fabricado por NIKON Corporation; tipo: modelo TE2000-U; longitud de onda de excitación: 400-440 nm; longitud de onda de detección: 470 nm). De este modo, se confirmó que amiloide se depositó en la rebanada (Fig. 12 y Fig. 13).

40 Las Fig. 12 y Fig. 13 muestran imágenes mediante autorradiograma y tinción con tioflavina T de la rebanada de cerebro de la rata a la que se inyectó intracerebralmente amiloide. Como se muestra en estas figuras, se observó una notable acumulación de radioactividad en el núcleo amigdaloides en el lado en el que se inyectó la suspensión de amiloide, en ambos casos en los que se administraron los Compuestos 4 y 6. Por otro lado, no se observó acumulación significativa de radioactividad en el núcleo amigdaloides en el lado en el que se inyectó disolución salina fisiológica, en comparación con los otros sitios. En el autorradiograma, se observó poca acumulación de

radioactividad en los sitios distintos del sitio en el que se inyectó amiloide. A partir del resultado de la tinción con tioflavina T, se confirmó que amiloide estaba presente en el sitio en el que se acumuló radioactividad (Fig. 12 y Fig. 13). Estos resultados sugieren que los Compuestos 4 y 6 poseen la propiedad de acumularse en amiloide intracerebral, y la capacidad para formar imágenes de amiloide intracerebral.

5 Ejemplo 26 a 28: Ensayo de mutación inversa

A fin de examinar la mutagenicidad del Compuesto 3, 5 y 8, se llevó a cabo un ensayo de mutación inversa usando *Salmonella typhimurium* TA98 y TA100 (en lo sucesivo denominado ensayo de Ames).

10 El ensayo se llevó a cabo sin adición de S9mix y con adición de S9mix. Como control negativo, se usó dimetilsulfóxido. Un control positivo fue 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida (en lo sucesivo denominada como AF-2) en caso de que no se añadió S9mix, y 2-aminoantraceno (en lo sucesivo denominado como 2-AA) en caso de que se añadió S9mix.

15 Como disolución de muestra a añadir a una placa de ensayo, se disolvió cada compuesto en DMSO para preparar una disolución a una concentración de 50 mg/ml, y posteriormente cada disolución se diluyó con DMSO para preparar una disolución con 7 dosis (relación geométrica 3). Como disolución de muestra para preparar una muestra de control positivo, cuando se usó TA98 como cepa de ensayo sin adición de S9mix, se preparó una disolución de AF-2 (concentración de compuesto: 1 µg/ml) en DMSO; cuando se usó TA100 como cepa de ensayo sin adición de S9mix, se preparó una disolución de AF-2 (concentración de compuesto: 0,1 µg/ml) en DMSO; cuando se usó TA98 como cepa de ensayo con adición de S9mix, se preparó una disolución de 2-AA (concentración de compuesto: 5 µg/ml) en DMSO; y cuando se usó TA100 como cepa de ensayo con adición de S9mix, se preparó una disolución de 2-AA (concentración de compuesto: 10 µg/ml) en DMSO.

25 Después de que cada disolución de muestra a examinar y una cepa de ensayo (TA98 o TA100) se mezclaron juntos para hacer que la cantidad de adición de cada muestra fuese 0,1 ml/placa, la mezcla se colocó en múltiples capas usando agar blando en un medio de una placa de ensayo, y después se incubó a 37°C durante 48 horas. De forma separada, después de que cada disolución de muestra a examinar, S9mix y una cepa de ensayo se mezclaron juntos para hacer que la cantidad de adición de cada muestra fuese 0,1 ml/placa, la mezcla se colocó en múltiples capas usando agar blando en un medio de una placa de ensayo, y después se incubó a 37°C durante 48 horas. Por otro lado, sólo se usó DMSO como una disolución de muestra para llevar a cabo el mismo procedimiento que antes para el control negativo. La valoración se realizó contando el número de colonias de mutación inversa en la placa tras la incubación, y, cuando el número de colonias de mutación inversa no fue menor que dos veces el número en el control negativo y mostró un incremento dependiente de la concentración, se determinó que la mutagenicidad era positiva.

Tabla 8: Resultados del ensayo de Ames

	Compuesto	Mutagenicidad			
		Sin adición de S9mix		Con adición de S9mix	
		TA98	TA100	TA98	TA100
Ejemplo 26	Compuesto 3	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Ejemplo 27	Compuesto 5	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Ejemplo 28	Compuesto 8	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

35 Los compuestos y agentes de diagnóstico de la presente invención se pueden utilizar en el campo de agentes de diagnóstico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es un esquema de síntesis de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (forma yodada no radiactiva).

40 La Fig. 2 es un esquema de síntesis de 6-tributilestannil-2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina.

La Fig. 3 es un esquema de síntesis de 2-(4'-etoxifenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (forma yodada no radiactiva).

La Fig. 4 es un esquema de síntesis de 6-tributylestannil-2-(4'-etoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina.

La Fig. 5(a) es un autorradiograma de la rebanada de cerebro tras la inyección de ^{123}I -IMPY, y la Fig. 5(b) es una imagen microscópica fluorescente de la muestra teñida con tioflavina T (un aumento del sitio en el que se inyectó la suspensión de amiloide).

- 5 La Fig. 6(a) es un autorradiograma de la rebanada de cerebro tras la inyección de 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6- ^{123}I]yodoimidazo[1,2-a]piridina, y la Fig. 6(b) es una imagen microscópica fluorescente de la muestra teñida con tioflavina T (un aumento del sitio en el que se inyectó la suspensión de amiloide).

- 10 La Fig. 7(a) es un autorradiograma de la rebanada de cerebro tras la inyección de 2-(4'-etoxifenil)-6- ^{123}I]yodoimidazo[1,2-a]piridina, y la Fig. 7(b) es una imagen microscópica fluorescente de la muestra teñida con tioflavina T (un aumento del sitio en el que se inyectó la suspensión de amiloide).

La Fig. 8 es un esquema de síntesis de 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (forma yodada no radiactiva).

La Fig. 9 es un esquema de síntesis de 6-tributylestannil-2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina.

- 15 La Fig. 10 es un esquema de la síntesis de 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (forma yodada no radiactiva).

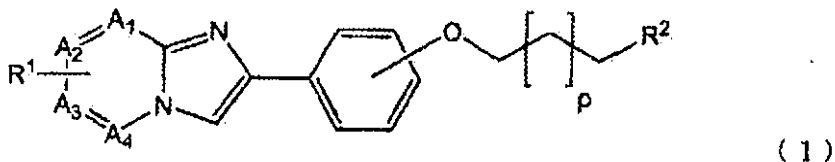
La Fig. 11 es un esquema de la síntesis de 6-tributylestannil-2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina.

La Fig. 12(a) es un autorradiograma de la rebanada de cerebro tras la inyección de Compuesto 4, y la Fig. 12(b) es una imagen microscópica fluorescente de la muestra teñida con tioflavina T (un aumento del sitio en el que se inyectó la suspensión de amiloide).

- 20 La Fig. 13(a) es un autorradiograma de la rebanada de cerebro tras la inyección de Compuesto 6, y la Fig. 13(b) es una imagen microscópica fluorescente de la muestra teñida con tioflavina T (un aumento del sitio en el que se inyectó la suspensión de amiloide).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1) siguiente, o una sal del mismo:



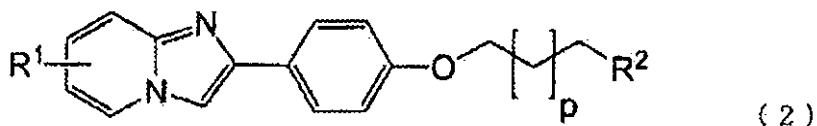
en la que todos de A₁, A₂, A₃ y A₄ representan un carbono,

5 R¹ es un sustituyente de halógeno radioactivo,

R² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo N-metilamino, grupo N,N-dimetilamino y grupo ciano, y

p es un número entero de 0 a 2.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (2) siguiente, o una sal del mismo;



10

en la que R¹ es un sustituyente de halógeno radioactivo,

R² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo N-metilamino, grupo N,N-dimetilamino y grupo ciano, y

p es un número entero de 0 a 2.

15 3. Un compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² es un grupo hidroxilo.

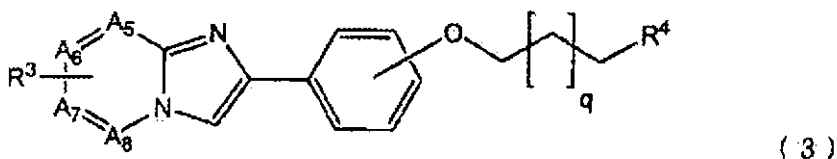
4. Un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en

- 20 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 25 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 30 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,

- 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 5 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina, y
 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina, o una sal de los mismos.

6. Un compuesto representado por la fórmula (3) siguiente, o una sal del mismo:



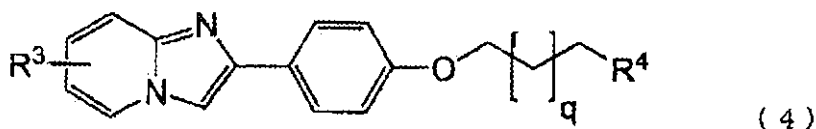
en la que todos de A₅, A₆, A₇ y A₈ representan un carbono,

- 10 R³ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un sustituyente de halógeno no radioactivo, grupo nitro, grupo trialquilamonio que tiene cadenas alquílicas con 1 a 4 átomos de carbono, sustituyente trialquilestannílico que tiene cadenas alquílicas con 1 a 4 átomos de carbono, y grupo trifenilestannilo,

R⁴ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo N-metilamino, grupo N,N-dimetilamino y grupo ciano, y

- 15 q es un número entero de 0 a 2.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, representado por la fórmula (4) siguiente, o una sal del mismo:



- 20 en la que R³ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un sustituyente de halógeno no radioactivo, grupo nitro, grupo trialquilamonio que tiene cadenas alquílicas con 1 a 4 átomos de carbono, sustituyente trialquilestannílico que tiene cadenas alquílicas con 1 a 4 átomos de carbono, y grupo trifenilestannilo,

R⁴ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo N-metilamino, grupo N,N-dimetilamino, y grupo ciano, y

q es un número entero de 0 a 2,

- 25 8. Un compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que R⁴ es un grupo hidroxilo.

9. Un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, que comprende un compuesto como se especifica en la reivindicación 1.

10. Un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, que comprende un compuesto como se especifica en la reivindicación 2.

- 30 11. El agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer según la reivindicación 9 o reivindicación 10, en el que R⁴ es un grupo hidroxilo.

12. El agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que R¹ es un sustituyente de halógeno radioactivo seleccionado del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I.

- 35 13. El agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer según la reivindicación 9, que comprende un

compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 5 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 10 2-[4'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-(4'-etoxifenil)-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 15 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(2"-hidroxietoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²³I]yodoimidazo[1,2-a]piridina,
 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹²⁵I]yodoimidazo[1,2-a]piridina, y
 2-[3'-(3"-hidroxipropoxi)fenil]-6-[¹³¹I]yodoimidazo[1,2-a]piridina, o una sal de los mismos.

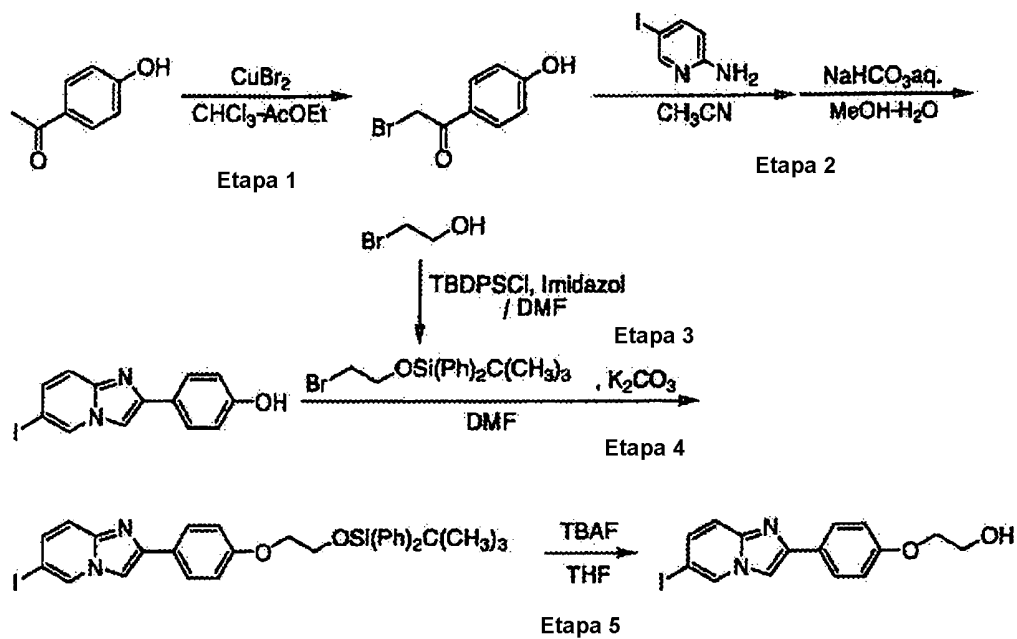


Fig. 1.

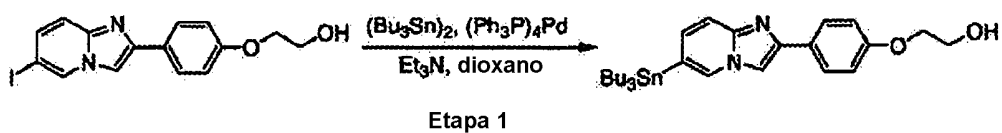


Fig. 2.

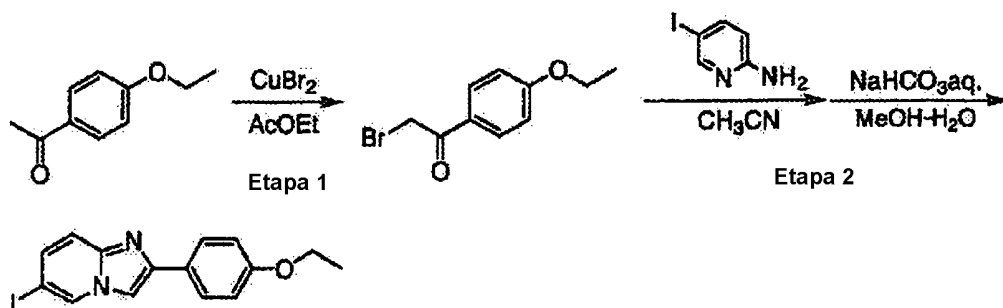


Fig. 3.

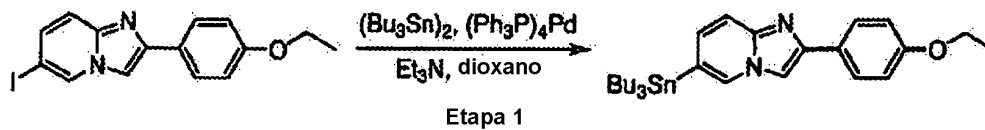


Fig. 4

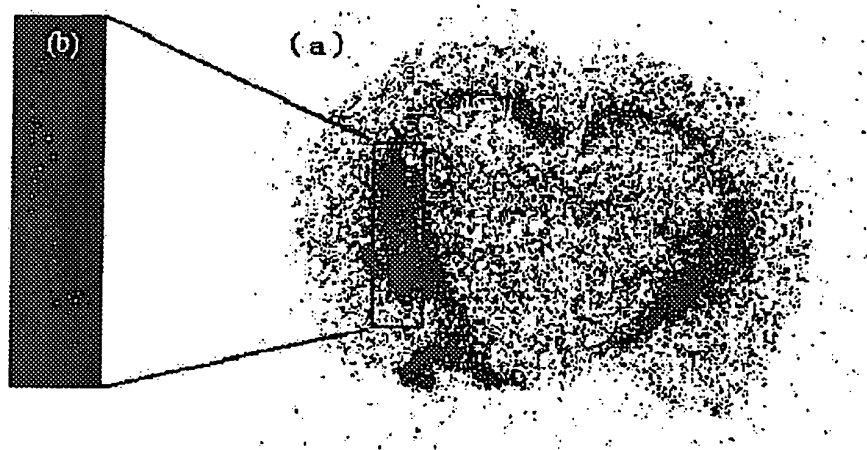


Fig. 5

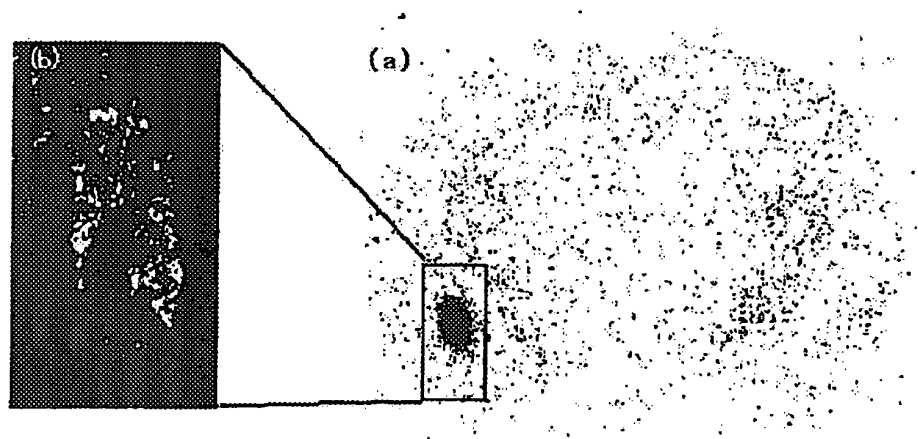


Fig. 6

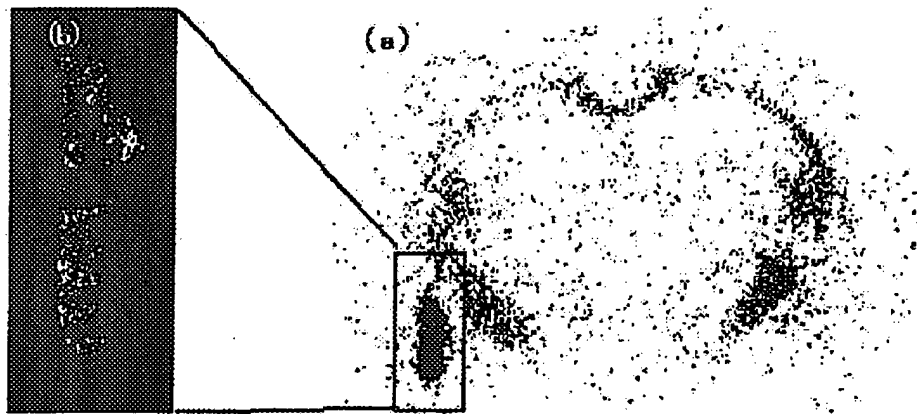


Fig. 7

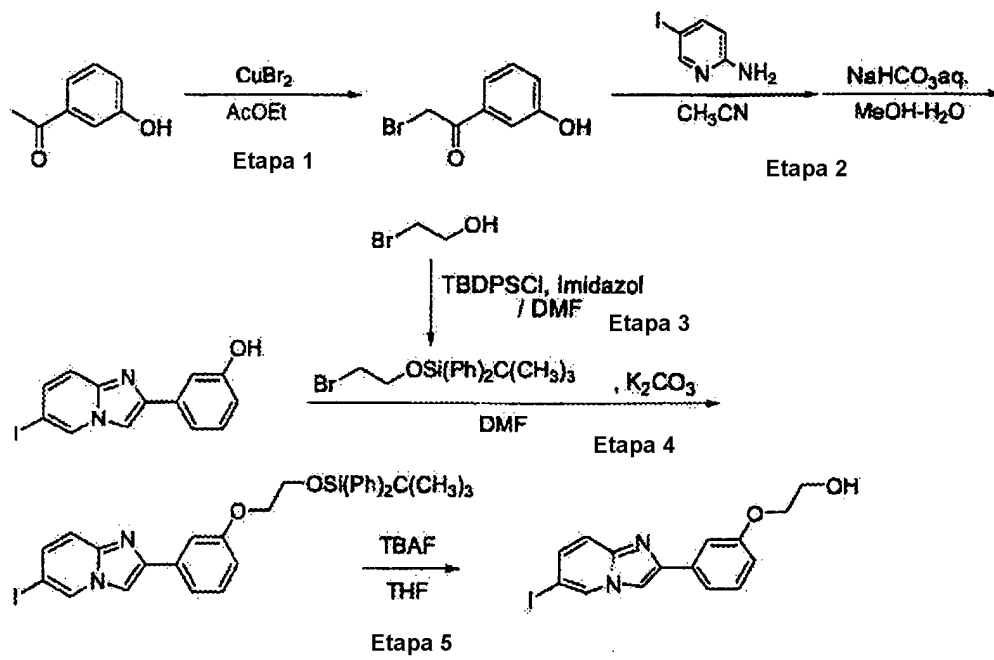


Fig. 8

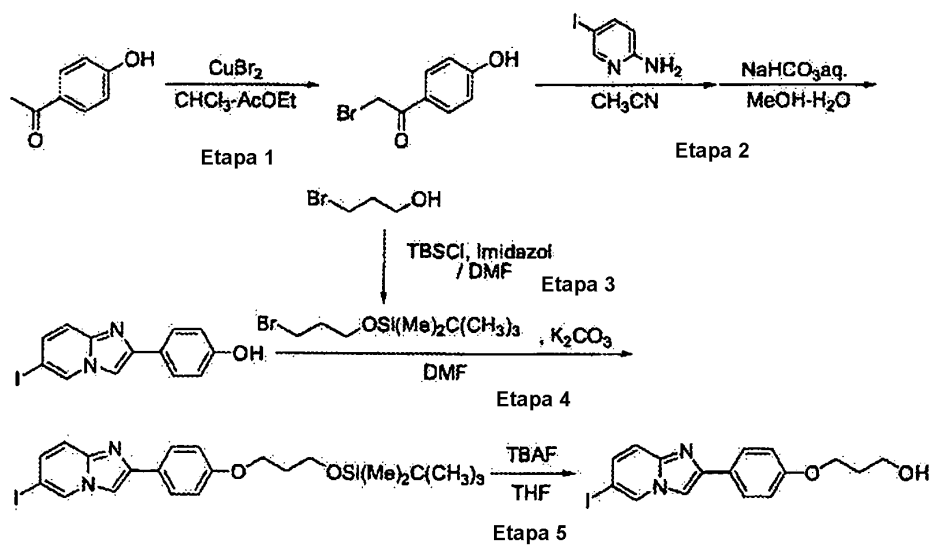
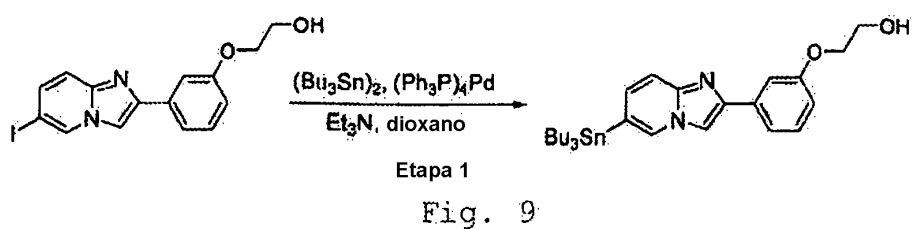


Fig. 10

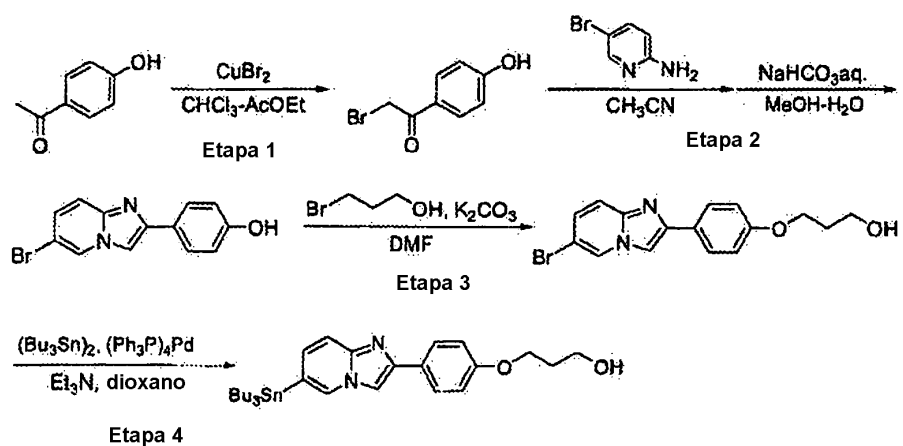


Fig. 11

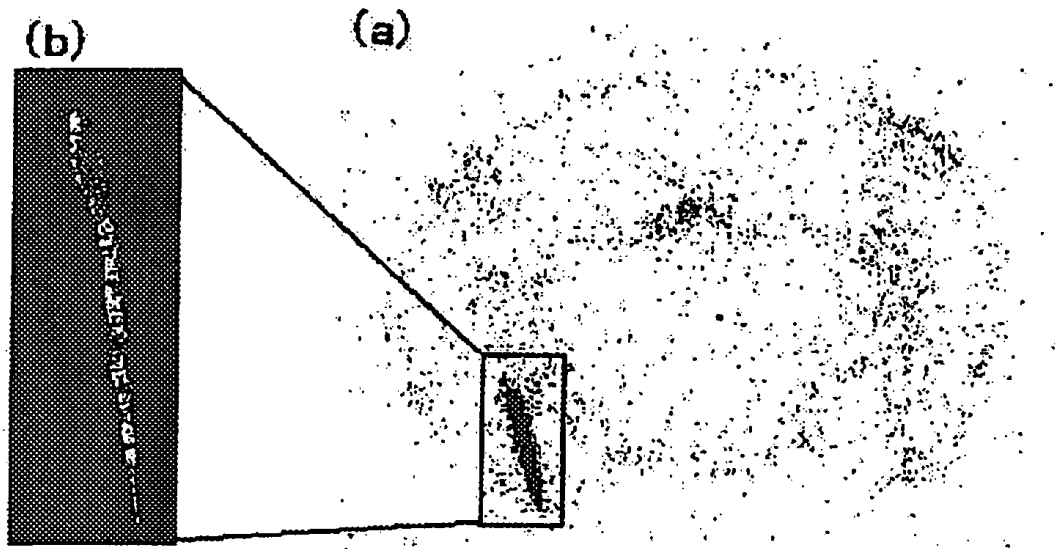


Fig. 12

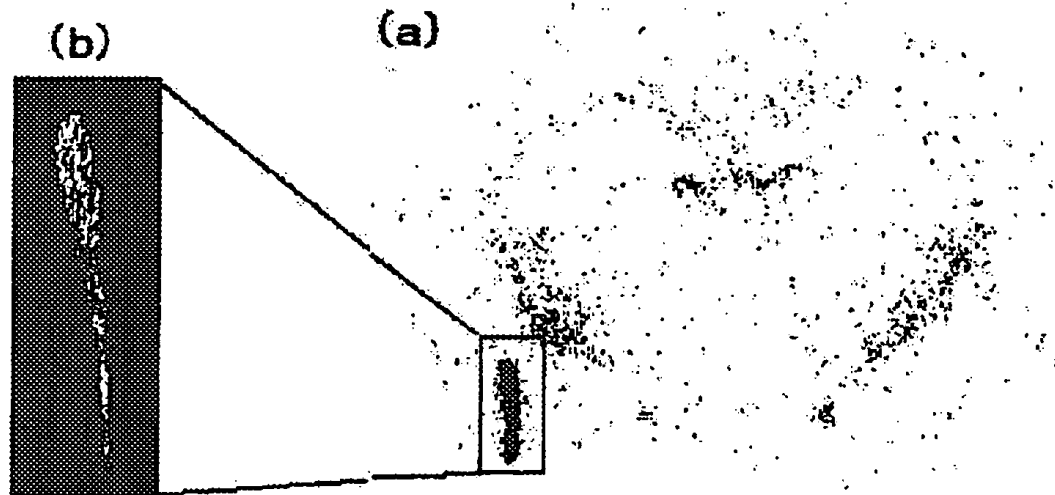


Fig. 13