

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 070**

51 Int. Cl.:

C07C 211/52 (2006.01) **C07D 307/66** (2006.01)

C07C 323/34 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07C 323/60 (2006.01)

C07C 323/25 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 311/16 (2006.01)

C07D 333/28 (2006.01)

C07D 307/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2002 E 02757398 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1432453**

54 Título: **Derivados de estilbено y su uso para unión y formación de imágenes de placas amiloides**

30 Prioridad:

27.08.2001 US 314658 P

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

18.12.2013

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF
PENNSYLVANIA (100.0%)
3160 CHESTNUT STREET, SUITE 200
PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 191, US**

72 Inventor/es:

**KUNG, HANK, F.;
KUNG, MEI-PING y
ZHUANG, ZHI-PING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 070 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

Derivados de estilbena y su uso para unión y formación de imágenes de placas amiloides

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 Esta invención se refiere a compuestos bioactivos novedosos, procedimientos de formación de imágenes diagnóstica usando compuestos radiomarcados y procedimientos para fabricar compuestos radiomarcados.

Técnica anterior

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por deterioro cognitivo, pérdida de memoria irreversible, desorientación y dificultad en el lenguaje. El examen post-mortem de secciones de cerebro con AD revela placas seniles (SP) abundantes compuestas de péptidos β -amiloides ($A\beta$) y de numerosas marañas neurofibrilares (NFT) formadas por filamentos o por proteínas tau altamente fosforiladas (para recientes recapitulaciones y citas adicionales véase Ginsberg, S. D. y cols., "Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders," en *Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex*, Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), páginas 603-654; Vogelsberg-Ragaglia, V. y cols., "Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease", *Alzheimer's Disease*, Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), páginas 359-372). La AD familiar (FAD) está causada por mutaciones múltiples en los genes de proteína precursora de A (APP), presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2) (Ginsberg, S. D. y cols., "Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders," in *Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex*, Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), páginas 603-654; Vogelsberg-Ragaglia, V. y cols., "Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease," *Alzheimer's Disease*, Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), páginas 359-372).

15 Aunque los mecanismos exactos que subyacen a la AD no se entienden completamente, todas las mutaciones de FAD patógenas estudiadas hasta ahora incrementan la producción de la forma de 42-43 aminoácidos de largo más amiloidogénica del péptido $A\beta$. Así, al menos en FAD, la desregulación de la producción de $A\beta$ parece ser suficiente para inducir una cascada de eventos que conducen a neurodegeneración. De hecho, la hipótesis de la cascada amiloide sugiere que la formación de los agregados $A\beta$ fibrilares estructurales en el cerebro pueden ser un evento esencial en patogénesis de AD (Selkoe, D. J., "Biology of B-amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease," *Alzheimer's Disease*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), páginas 293-310; Selkoe, D. J., *J Am. Med. Assoc.* 283: 1615-1617 (2000); Naslund, J. y cols., *J. Am. Med. Assoc.* 283: 1571-1577 (2000); Golde, T. E. y cols., *Biochimica et Biophysica Acta* 1502: 172-187 (2000)).

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

25 Para este fin, se han comunicado varios enfoques interesantes para desarrollar ligandos específicos de agregados de $A\beta$ fibrilares (Ashburn, T. T. y cols., *Chem. Biol.* 3: 351-358 (1996); Han, G. y cols., *J Am. Chem. Soc.* 118: 4506-4507 (1996); Klunk, W. E. y cols., *Biol. Psychiatry* 35: 627 (1994); Klunk, W. E. y cols., *Neurobiol. Aging* 16: 541-548 (1995); Klunk, W. E. y cols., *Society for Neuroscience Abstract* 23: 1638 (1997); Mathis, C. A. y cols., *Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem.*, Uppsala, Suecia: 94-95 (1997); Lorenzo, A. y Yankner, B. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91: 12243-12247 (1994); Zhen, W. y cols., *J. Med. Chem.* 42: 2805-2815 (1999)). El enfoque más atractivo se basa en crisamina-G (CG) y rojo Congo (CR) altamente conjugados y el último se ha utilizado para tinción fluorescente de SP y NFT en secciones de cerebros con AD post-mortem (Ashburn, T. T. y cols., *Chem. Biol.* 3: 351-358 (1996); Klunk, W. E. y cols., *J. Histochem. Cytochem.* 37: 1273-1281 (1989)). Las constantes de inhibición (K_i) para unión a agregados de $A\beta$ fibrilares de CR, CG y derivados de 3'-bromo- y 3'-yodo de CG son 2.800, 370, 300 y 250 nM, respectivamente (Mathis, C. A. y cols., *Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem.*, Uppsala, Suecia: 94-95 (1997)). Estos compuestos han mostrado unirse selectivamente a agregados peptídicos $A\beta$ (1-40) *in vitro* así como a depósitos de $A\beta$ fibrilares en secciones de cerebros con AD (Mathis, C. A. y cols., *Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem.*, Uppsala, Suecia: 94-95 (1997)).

30 La amiloidosis es una afección caracterizada por la acumulación de diversas proteínas fibrilares, insolubles en los tejidos de un paciente. Un depósito amiloide está formado por la agregación de proteínas amiloides, seguida por la combinación adicional de agregados y/o proteínas amiloides. La formación y acumulación de agregados de péptidos β -amiloides ($A\beta$) en el cerebro son factores críticos en el desarrollo y la progresión de AD. Los agregados fibrilares de péptidos amiloides, $A\beta_{1-40}$ y $A\beta_{1-42}$, son péptidos metabólicos principales derivados de proteína precursora amiloide encontrada en placas seniles y depósitos amiloides cerebrovasculares en pacientes de AD (Xia, W. y cols., *J. Proc.*

Natl. Acad. Sci. EE.UU. 97: 9299-9304 (2000)). La prevención y regresión de formación de placas de A β están en el punto de mira como un tratamiento para esta enfermedad (Selkoe, D., J. JAMA 283: 1615-1617 (2000); Wolfe, M.S. y cols., J. Med. Chem. 41: 6-9 (1998); Skovronsky, D.M. y Lee, V.M., Trends Pharmacol. Sci. 21: 161-163 (2000)).

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

Así, se ha buscado ansiosamente un procedimiento simple, no invasivo para detectar y cuantificar depósitos amiloides en un paciente. Actualmente, la detección de depósitos amiloides implica análisis histológicos de materiales de biopsia o autopsia. Ambos procedimientos tienen inconvenientes. Por ejemplo, una autopsia puede usarse solamente para un diagnóstico post-mortem.

15 Los agentes de formación de imágenes pueden estar basados en dos tipos de isótopos. El ^{99m}Tc ($T_{1/2}$, 6 h; 140 KeV) y el ^{123}I ($T_{1/2}$, 13 h; 159 KeV) se usan de forma rutinaria para tomografía computerizada de emisión de fotones individual (SPECT), mientras que el ^{11}C ($T_{1/2}$, 20 minutos; 511 KeV) y el ^{18}F ($T_{1/2}$, 110 minutos; 511 KeV) se usan comúnmente para tomografía de emisión de positrones (PET).

20 La formación de imágenes directa de depósitos amiloides *in vivo* es difícil, ya que los depósitos tienen muchas de las mismas propiedades físicas (por ejemplo, densidad y contenido en agua) que los tejidos normales. Los intentos para formar imágenes de depósitos amiloides usando formación de imágenes de resonancia magnética (MRI) y tomografía asistida por ordenador (CAT) han sido decepcionantes y han detectado depósitos amiloides solamente en ciertas condiciones favorables. Además, los esfuerzos para marcar depósitos amiloides con anticuerpos, proteína P amiloide
25 sérica, u otras moléculas de sondeo han proporcionado alguna selectividad en la periferia de los tejidos, pero han proporcionado formación de imágenes escasa del interior de los tejidos.

Los ligandos potenciales para detectar agregados de A β en el cerebro vivo deben cruzar la barrera hematoencefálica intacta. Así la captación en el cerebro se puede mejorar usando ligandos con tamaño molecular relativamente menor (comparado con rojo Congo) y lipofilicidad incrementada. Las tioflavinas altamente conjugadas (S y T) se usan comúnmente como tinciones para teñir los agregados de A β en el cerebro con AD (Elhaddaoui, A. y cols., Biospectroscopy 1: 351-356 (1995)). Estos compuestos están basados en benzotiazol, que es relativamente pequeño
30 en tamaño molecular.

Zhuang, Z.-P. y cols.: "Radioinitiated Styrylbenzenes and Thioflavins as Probes for Amyloid Aggregates", Journal of Medicinal Chemistry, 44 (12), 1905-1914 divulga (página 1907, compuestos 12-13): estililbencenos radioiniciados como biomarcadores para estudiar agregados de péptido amiloide que causan enfermedad de Alzheimer.

35 Sería útil tener una técnica no invasiva para formación de imágenes y para cuantificar depósitos amiloides en un paciente. Además, sería útil tener compuestos que inhibieran la agregación de proteínas amiloides para formar depósitos amiloides y un procedimiento para determinar la capacidad de un compuesto para inhibir la agregación de proteínas amiloides.

Sumario de la invención

40 La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula I.

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

45 La presente invención también se refiere al uso de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I para la elaboración de una composición farmacéutica para inhibir agregación de placas amiloides en mamíferos o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

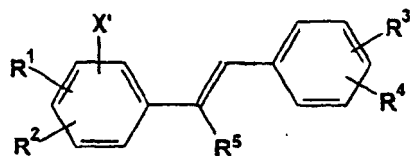
Breve descripción de la figura

La FIG. 4 representa los datos de unión para un compuesto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:

50



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 5 R¹, R² y R³, en cada caso, están seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, carboxialquilo (C₁₋₅), trifluorometilo, nitro, metilamino, dimetilamino, haloalquilo (C₁₋₄) y formilo;

R⁴ se selecciona del grupo constituido por:

- a. alquiltio C₁₋₄,
- b. haloalcoxi (C₁₋₄),
- 10 c. carboxialquilo (C₁₋₅),
- d. hidroxilo,
- e. alcoxi C₁₋₄,
- f. NR⁶R⁷, en el que
R⁶ y R⁷ son hidrógeno, haloalquilo (C₁₋₄) o alquilo C₁₋₄,
- 15 g. fenilalquilo (C₁₋₄),
- h. arilo C₆₋₁₀,
- i. heteroarilo,
- j. heterociclo,
- k. heterocicloalquilo (C₁₋₄) y
- 20 l. cicloalquilo C₃₋₆,

en los que dicho fenilalquilo (C₁₋₄), arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo (C₁₋₄) o cicloalquilo C₃₋₆ está sustituido con uno de los siguientes: alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, metoxi, hidroxilo, dimetilamino o metilamino;

y

X' es ¹²⁵I, ¹²³I, ¹³¹I, ¹⁸F, ¹⁸Fluoroalquilo (C₁₋₄), [¹⁸Fluoroalquil (C₁₋₄)]alquilamino, [¹⁸Fluoroalquil (C₁₋₄)]amino, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br.

- 25 Los compuestos útiles que caen dentro del alcance de fórmula I incluyen compuestos en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. Valores especialmente útiles de R⁵ son hidrógeno y metilo. El valor más útil de R⁵ es hidrógeno.

- 30 Compuestos útiles son aquellos de fórmula I en los que R¹, R² y R³, en cada caso, están independientemente seleccionados del grupo descrito anteriormente. Preferentemente, R³ es hidrógeno. En esta realización preferida, se prefiere especialmente que R¹ y R² estén independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄. Más preferentemente, al menos uno de R¹ y R² es hidrógeno. Lo más preferentemente, R¹ y R² son hidrógeno.

- 35 Los compuestos útiles de fórmula I incluyen también aquellos compuestos en los que R⁴ es como se ha descrito anteriormente. Los valores preferidos de R⁴ dentro del alcance de arilo C₆₋₁₀ incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo. Los valores preferibles de R⁴ dentro del alcance de heteroarilo incluyen tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, piridinilo, indolilo e imidazolilo. Los valores preferibles de R⁴ dentro del alcance de heterociclo incluyen piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo. En compuestos en los que R⁴ es una realización preferida de un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo (C₁₋₄) o cicloalquilo C₃₋₆, es más preferible que el anillo esté sustituido con uno de los siguientes: alquiltio C₁₋₄, carboxialquilo (C₁₋₅), hidroxilo, metoxi, dimetilamino o metilamino. En otra realización, R⁴ está seleccionado más preferentemente del grupo constituido por alquiltio C₁₋₄, haloalcoxi (C₁₋₄), carboxialquilo (C₁₋₅), hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y

NR⁶R⁷, en los que R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, haloalquilo (C₁₋₄) o alquilo C₁₋₄. Más preferentemente, R⁴ está seleccionado del grupo constituido por metiltio, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, hidroxilo, metoxilo, o NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, fluoroalquilo (C₁₋₄) o metilo.

5 Los valores útiles de X' incluyen ¹²⁵I, ¹²³I, ¹³¹I, ¹⁸F, ¹⁸Fluoroalquilo (C₁₋₄), [¹⁸Fluoroalquilo (C₁₋₄)]alquilamino, [¹⁸Fluoroalquilo (C₁₋₄)]amino, ⁷⁶Br, o ⁷⁷Br. Valores de X' especialmente útiles son ¹²³I, ¹⁸Fluorometilo, ¹⁸Fluoroetilo y ¹⁸Fluoropropilo.

Se entiende también que se considera que la presente invención incluye estereoisómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como una consecuencia de asimetría estructural en compuestos seleccionados de las presentes series.

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

15 Cuando una variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

25 El término "alcoxi" se usa en el presente documento para querer decir un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, según se ha definido anteriormente, a menos que la longitud de cadena esté limitada por ello, unido a un átomo de oxígeno, incluyendo, pero no limitado a, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo y similares. Preferentemente la cadena de alcoxi es 1 a 6 átomos de carbono de longitud, más preferentemente 1-4 carbonos de longitud.

El término "monoalquilamina" según se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo hace referencia a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo según se define anteriormente.

30 El término "dialquilamina" según se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo hace referencia a un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo según se ha definido anteriormente.

El término "halo" empleado en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

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

El término "alquiltio" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un tioéter de la estructura: R-S, en el que R es un alquilo C₁₋₄ según se ha definido anteriormente.

El término "alquisulfonilo" como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a una sulfona de la estructura: R-SO₂, en la que R es un alquilo C₁₋₄ según se ha definido anteriormente.

40 El término "arilo" según se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo hace referencia a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la parte de anillo, preferentemente 6-10 carbonos en la parte de anillo, tal como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

45 El término "heterociclo" o "anillo heterocíclico", según se usa en el presente documento salvo donde se indique, representa un sistema de anillo monoheterocíclico de 5 a 7 miembros que puede estar saturado o insaturado y constituido por átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S y de los que el heteroátomo de nitrógeno y azufre puede opcionalmente estar oxidado. Son especialmente útiles anillos que contienen un nitrógeno combinado con un oxígeno o azufre, o con dos heteroátomos de nitrógeno. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, piridazinilo, pirazolilo y pirazolidinilo, lo más preferentemente 50 tiamorfolinilo, piperazinilo y morfolinilo.

El término "heteroátomo" se usa en el presente documento para querer decir un átomo de oxígeno ("O"), un átomo de azufre ("S") o un átomo de nitrógeno ("N"). Se reconocerá que cuando el heteroátomo es nitrógeno, puede formar parte de un resto NR^aR^b, en el que R^a y R^b son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₂₋₄,

haloalquilo C₁₋₄, halobencilo, o R¹ y R² se toman conjuntamente para formar anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente O, S o NR^c en dicho anillo, donde R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

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

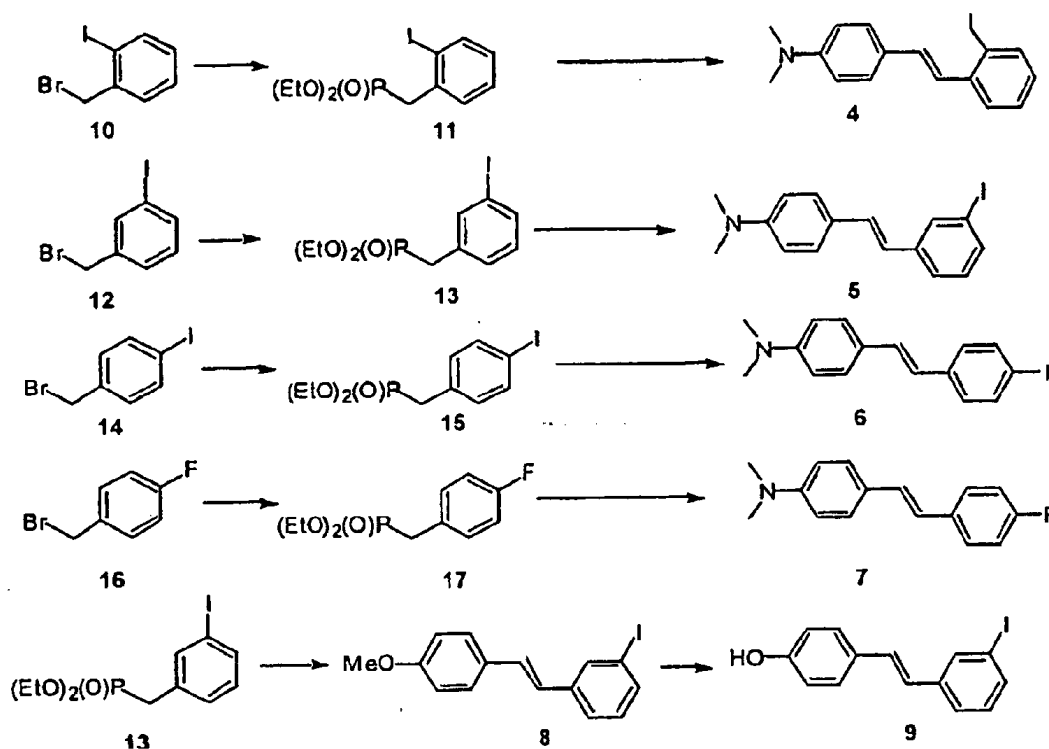
El término "aralquilo" o "arilalquilo" según se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos alquilo C₁₋₆ como se analizaron anteriormente que tienen un sustituyente arilo, tal como bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar por reacciones descritas en los Esquemas 15.

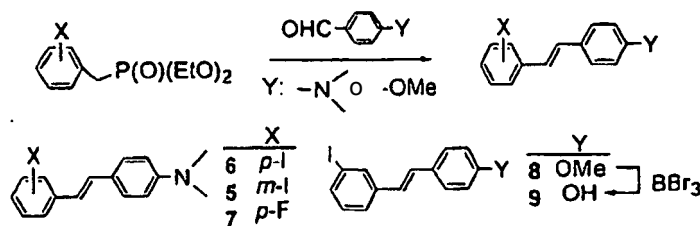
Los esquemas 1-5 representan una ruta sintética para formar derivados de estilbeno de fórmula I usando un reactivo de Wittig.

ESQUEMA 1

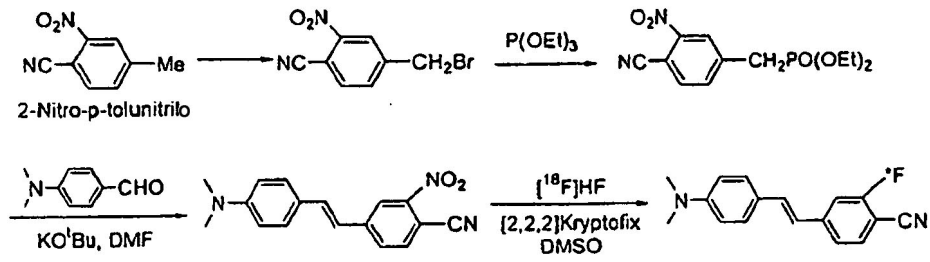


20

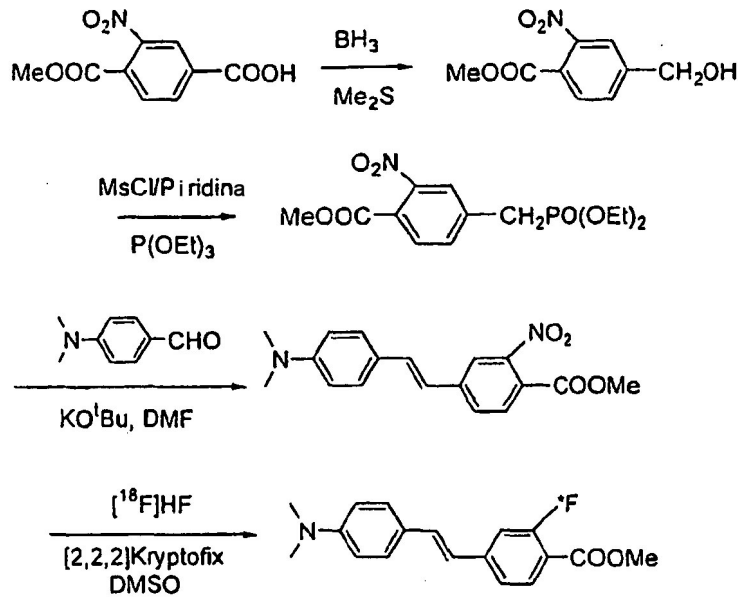
ESQUEMA 2



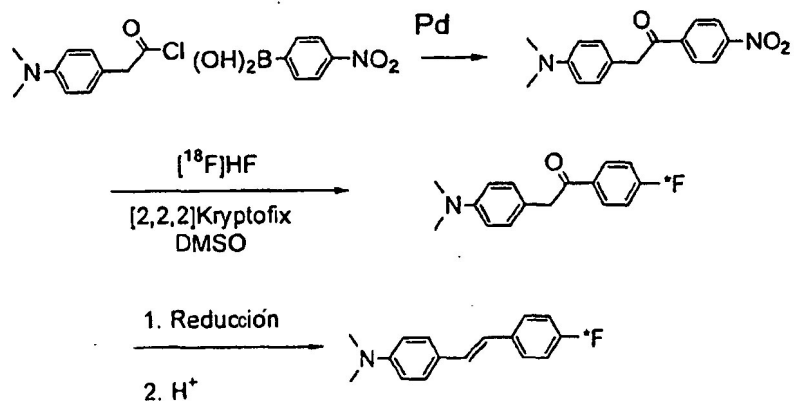
ESQUEMA 3



ESQUEMA 4



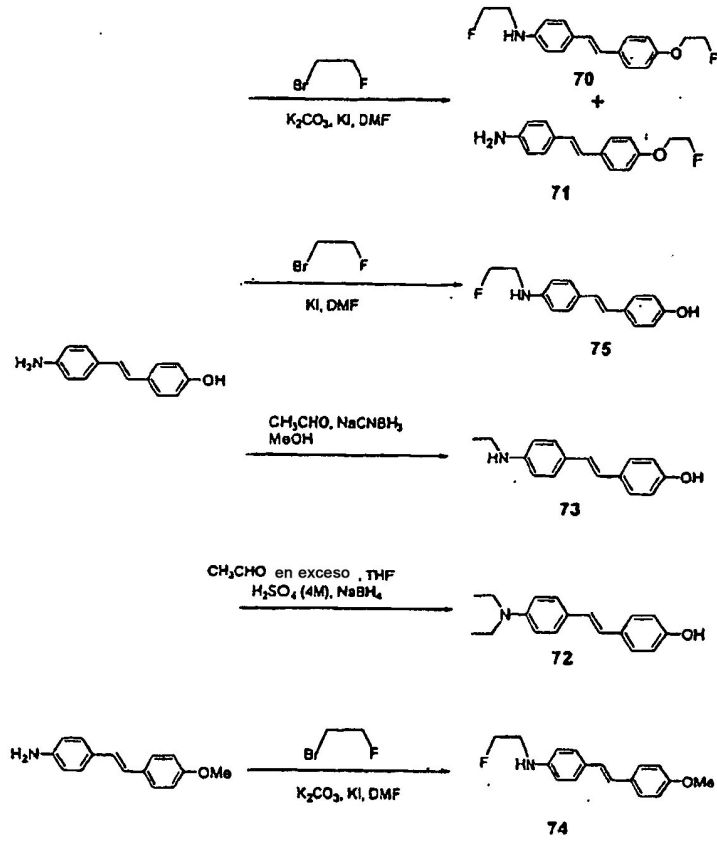
ESQUEMA 5



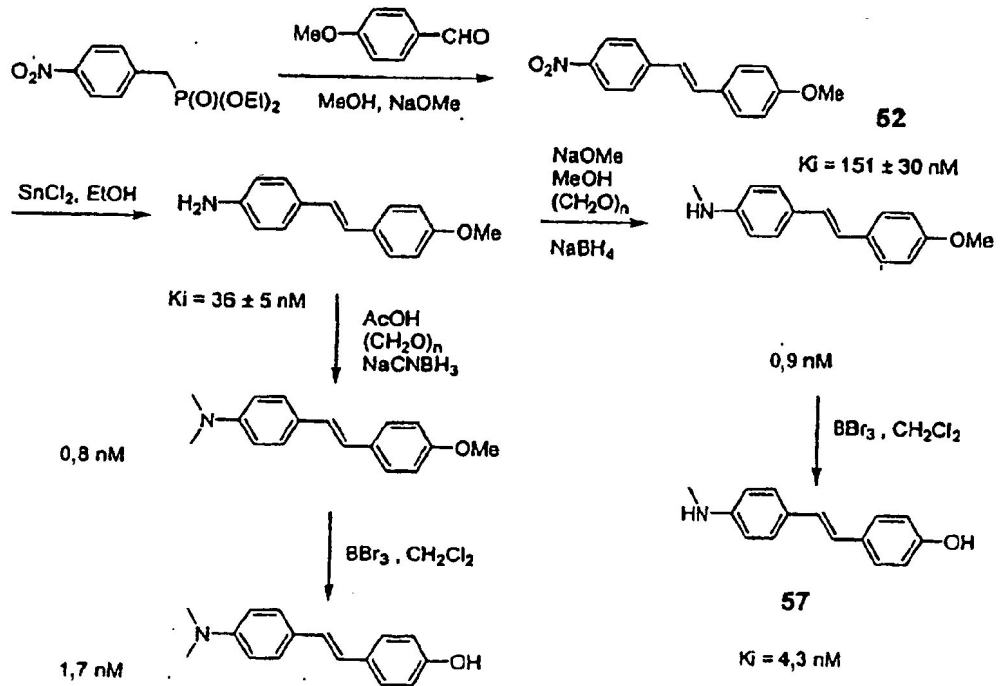
5

Los Esquemas 6 y 7 representan rutas sintéticas para formar derivados de fórmula I.

ESQUEMA 6



ESQUEMA 7



Cuando los compuestos de esta invención son para usarse como agentes de formación de imágenes, deben marcarse

con isótopos de halógenos radiactivos adecuados. Aunque los isótopos de ^{125}I son útiles para la realización de pruebas en laboratorio, generalmente no serán útiles para los propósitos diagnósticos reales debido a la semivida relativamente larga (60 días) y a la emisión gamma baja (30-65 Kev) del ^{125}I . El isótopo ^{123}I tiene una semivida de trece horas y energía gamma de 159 KeV y se espera por lo tanto que el marcado de ligandos que vayan a usarse para propósitos diagnósticos debería ser con este isótopo. Otros isótopos que se pueden usar incluyen ^{131}I (semivida de 2 horas). Los isótopos de bromo adecuados incluyen ^{77}Br y ^{76}Br .

Los compuestos radiohalogenados de esta invención se prestan fácilmente a formación a partir de materiales que podrían proporcionarse a usuarios en kits. Los kits para formar los agentes de formación de imágenes pueden contener, por ejemplo, un vial que contenga una solución fisiológicamente adecuada de un intermedio de fórmula I en una concentración y a un pH adecuado para condiciones de formación de complejos óptimas. El usuario debería añadir al vial una cantidad apropiada del radioisótopo, por ejemplo, $\text{Na } ^{123}\text{I}$ y un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno. El ligando marcado resultante puede después administrarse intravenosamente a un paciente y se forman imágenes de receptores en el cerebro por medio de la medición de las emisiones de rayos gamma o las fotoemisiones de los mismos.

Dado que la composición radiofarmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse fácilmente y simplemente, la preparación se puede llevar a cabo fácilmente por el usuario. Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un kit, que comprende:

(1) Un compuesto no radiomarcado de la invención, estando opcionalmente el compuesto en un estado seco; y también opcionalmente que tiene un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable y/o sustancias auxiliares añadidas al mismo; y

(2) un agente reductor y opcionalmente un quelante;

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

adicionalmente en el que pueden estar incluidas opcionalmente instrucciones para usar con una prescripción para llevar a cabo el procedimiento anteriormente descrito haciendo reaccionar los ingredientes (1) y (2) con tecnecio-99m en forma de una solución de pertecnetato. Ejemplos de agentes reductores y quelantes adecuados para el kit anterior se han enumerado anteriormente. La solución de pertecnetato se puede obtener por el usuario a partir de un generador de molibdeno-tecnecio. Tales generadores están disponibles en determinadas instituciones que llevan a cabo procedimientos radiodiagnósticos. Como se destaca anteriormente los ingredientes (1) y (2) se pueden combinar, siempre y cuando sean compatibles. Un kit de monocomponente tal en el que los ingredientes combinados estén preferentemente liofilizados es adecuado de forma excelente para hacerlo reaccionar por el usuario con la solución de pertecnetato de una manera simple.

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

El término "sal farmacéuticamente aceptable" según se usa en el presente documento se refiere a aquellas sales carboxilato o sales de adición de ácidos de los compuestos de la presente invención que son, en el ámbito del buen criterio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, acordes con una proporción beneficio/riesgo razonable y para el uso deseado, así como las formas híbridas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. También están incluidas aquellas sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, por ejemplo ácido acético, ácidos alcanóicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxialcanóicos o alcanodioicos, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Sales representativas adicionales incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, propionato, pivalato, ciclamato, isetionato y similares. Estas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina que incluyen, pero no se limitan a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge S. M. y cols., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977)).

En la primera etapa del presente procedimiento de formación de imágenes, se introduce un compuesto de fórmula I dentro de un tejido o paciente en una cantidad detectable. El compuesto es típicamente parte de una composición farmacéutica y se administra al tejido o al paciente por procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Por ejemplo, el compuesto puede administrarse bien oralmente, rectalmente, parenteralmente (intravenoso,

intramuscularmente o subcutáneamente), intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, intravesicalmente, localmente (povos, pomadas o gotas), o bien como una pulverización bucal o nasal.

5 En una realización preferida de la invención, el compuesto marcado se introduce dentro de un paciente en una cantidad detectable y después de que ha pasado un tiempo suficiente para que el compuesto llegue a estar asociado con depósitos amiloides, el compuesto marcado se detecta de manera no invasiva dentro del paciente. En otra
10 realización de la invención, se introduce dentro de un paciente un compuesto marcado de fórmula I, se concede tiempo suficiente para que el compuesto llegue a estar asociado con depósitos amiloides y después se retira una muestra de tejido del paciente y el compuesto marcado en el tejido se detecta aparte del paciente. En una tercera realización de la invención, se retira una muestra de tejido de un paciente y se introduce dentro de la muestra de tejido un compuesto
15 marcado de fórmula I. Después de una cantidad de tiempo suficiente para que el compuesto llegue a unirse a los depósitos amiloides, el compuesto se detecta.

La administración del compuesto marcado a un paciente puede ser por una vía de administración general o local. Por ejemplo, el compuesto marcado puede administrarse al paciente de tal forma que se administra por todo el cuerpo. Alternativamente, el compuesto marcado puede administrarse a un órgano o tejido específico de interés. Por ejemplo,
20 es deseable localizar y cuantificar depósitos amiloides en el cerebro con el fin de diagnosticar o seguir el progreso de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

El término "tejido" quiere decir una parte del cuerpo de un paciente. Ejemplos de tejidos incluyen el cerebro, el corazón, el hígado, los vasos sanguíneos y las arterias. Una cantidad detectable es una cantidad de compuesto marcado necesario para detectarse por el procedimiento de detección elegido. La cantidad de un compuesto marcado a
25 introducirse dentro de un paciente con el fin de proporcionar detección puede determinarse fácilmente por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden dar cantidades crecientes del compuesto marcado a un paciente hasta que el compuesto se detecte por el procedimiento de detección de elección. Se introduce una marca dentro de los compuestos para proporcionar detección de los compuestos.

El término "paciente" quiere decir seres humanos y otros animales. Aquellos expertos en la técnica están también familiarizados con determinar la cantidad de tiempo suficiente para que un compuesto llegue a estar asociado con depósitos amiloides. La cantidad de tiempo necesaria puede determinarse fácilmente introduciendo una cantidad deseable de un compuesto marcado de fórmula I dentro de un paciente y después detectando el compuesto marcado en diversos momentos después de la administración.

El término "asociado" quiere decir una interacción química entre el compuesto marcado y el depósito amiloide. Ejemplos de asociaciones incluyen enlaces covalentes, enlaces iónicos, interacciones hidrófilas-hidrófobas, interacciones hidrófobas-hidrófobas y complejos.

Aquellos expertos en la técnica están familiarizados con las diversas rutas para detectar compuestos marcados. Por ejemplo, se pueden usar para detectar compuestos radiomarcados formación de imágenes de resonancia magnética (MRI), tomografía de emisión de positrones (PET), o tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT). La marca que se ha introducido dentro del compuesto dependerá del procedimiento de detección deseado. Por ejemplo, si la PET se selecciona como un procedimiento de detección, el compuesto debe poseer un átomo de emisión de positrones, tal como ^{11}C o ^{18}F .

El agente de diagnóstico radiactivo debe tener suficiente radiactividad y concentración de radiactividad para poder asegurar un diagnóstico fiable. Por ejemplo, en caso de que el metal radiactivo sea tecnecio-99m, puede incluirse usualmente en una cantidad de 0,1 a 50 mCi en aproximadamente 0,5 a 5,0 ml en el momento de la administración. La cantidad de un compuesto de fórmula I puede ser de esta manera suficiente para formar un compuesto quelato estable con el metal radiactivo.

El compuesto quelato así formado como un agente diagnóstico radiactivo es suficientemente estable y por lo tanto puede administrarse de inmediato como tal o almacenarse hasta su uso. Cuando se desea, el agente diagnóstico radioactivo puede contener cualquier aditivo tal como agentes controladores del pH (por ejemplo, ácidos, bases, tampones), estabilizadores (por ejemplo, ácido ascórbico) o agentes isotonzadores (por ejemplo, cloruro de sodio).

La formación de imágenes de depósitos amiloides se puede llevar a cabo también cuantitativamente de tal forma que la cantidad de depósitos amiloides se puede determinar.

Compuestos preferidos para formación de imágenes incluyen un radioisótopo tal como ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F , ^{76}Br o ^{77}Br .

50 La presente invención se refiere también a un procedimiento de formación de imágenes de depósitos amiloides. Uno de los prerrequisitos clave para un agente de formación de imágenes *in vivo* del cerebro es la capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica intacta después de una inyección intravenosa en embolada.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento de inhibición de agregación de placas amiloides. La presente invención también proporciona un procedimiento de inhibición de la agregación de proteínas amiloides para formar depósitos amiloides, administrando a un paciente una cantidad que inhibe amiloide de un compuesto de la fórmula I anterior.

Aquellos expertos en la técnica son capaces de determinar una cantidad que inhibe amiloide simplemente administrando un compuesto de fórmula I a un paciente en cantidades crecientes hasta que el crecimiento de los depósitos amiloides disminuye o se detiene. La velocidad de crecimiento puede valorarse usando formación de imágenes según se ha descrito anteriormente o tomando una muestra de tejido de un paciente y observando los depósitos amiloides en ella. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por día. Para un adulto humano normal que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kg, es suficiente una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosificación específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de un número de factores incluyendo los requerimientos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se está usando. La determinación de dosificaciones óptimas para un paciente particular se conoce bien por aquellos expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, del procedimientos y composiciones de la presente invención.

15 Ejemplo 1

(E)-2'-yodo-*N,N*-dimetil-4-estilbenamina (4)

A una mezcla de NaH (2 mmol, suspensión al 80 % en aceite) y 3-yodobencilfosfonato 2 (500 mg, 1,42 mmol) en 6 ml de THF a 80 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota 4-(dimetilamina)benzaldehído (210 mg, 1,41 mmol). Después de toda una noche a temperatura ambiente, se añadió una solución de NH₄Cl (saturado, 5 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó dando (E)-2'-yodo-*N,N*-dimetil-4-estilbenamina 11, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc: Hex, 1:9) dando 3 (330 mg, 67 %). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,06 (s, 6H), 6,82 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 15,98 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 15,99 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 7,88 Hz, *J* = 1,54 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,92 Hz, *J* = 1,20 Hz, 1H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 40,26, 100,20, 112,22, 125,12, 125,61, 127,83, 127,87, 127,97, 128,2, 131,66, 139,42, 140,84, 150,23; EMAREMAR: m/z calculado para C₁₆H₁₆N: 349,0328; hallado: 349,0342.

Ejemplo 2

(E)-3'-yodo-*N,N*-dimetil-4-estilbenamina (5)

A una mezcla de NaH (2 mmol, suspensión al 80 % en aceite) y 3-yodobencilfosfonato 13 (370 mg, 1,05 mmol) en 5 ml de THF a 80 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota 4-(dimetilamina)benzaldehído (155 mg, 1,05 mmol). Después de toda una noche a temperatura ambiente, se añadió una solución de NH₄Cl (saturado, 5 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó dando (E)-3'-yodo-*N,N*-dimetil-4-estilbenamina 5, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc: Hex, 1:9) dando 3 (209 mg, 57%). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,99 (s, 6H), 6,71 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 16,41 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 16,22 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,52 (m, 4H), 7,82 (s, 1H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 40,37, 94,78, 112,38, 112,53, 122,21, 127,76, 128,56, 130,19, 134,76, 135,34, 140,56, 150,36; EMAR: m/z calculado para C₁₆H₁₆N: 349,0328; hallado: 349,0302.

Ejemplo 3

(E)-4'-yodo-*N,N*-dimetil-4-estilbenamina (6)

A una mezcla de NaH (2 mmol, suspensión al 80 % en aceite) y 4-yodobencilfosfonato 15 (420 mg, 1,19 mmol) en 5 ml de THF a 80 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota 4-(dimetilamina)benzaldehído (180 mg, 1,20 mmol). Después de toda una noche a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml). El sólido formado se filtró y se lavó con éter dando 6 en bruto que se purificó por recristalización con CH₂Cl₂/hexano proporcionando 6 pura (156 mg, 38 %). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,99 (s, 6H), 6,71 (d, *J* = 8,60 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 16,65 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 16,12 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,15 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 40,39, 91,32, 112,38, 123,04, 127,69, 127,73, 128,23, 129,65, 137,55, 137,77, 150,29; EMAR: m/z calculado para C₁₆H₁₆N: 349,0328; hallado: 349,0288.

Ejemplo 4

(E)-4'-yodo-4-O-metoxiestilbenol (8)

A una mezcla de NaH (2 mmol, suspensión al 80 % en aceite) y 3-yodobencilfosfonato 13 (450 mg, 1,27 mmol) en 7 ml de THF a 80 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota *p*-anisaldehído (172 mg, 1,27 mmol). Después de 3 días a temperatura ambiente, se añadió solución de NH₄Cl (saturada, 5 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc: Hex, 1:9) dando (E)-1-yodo-3-[2-(4-metoxifenil)etenil]benceno 8 (400 mg, 90 %). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H), 6,84 (d, *J* = 16,29 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 16,30 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),

7,42-7,56 (m, 4H), 7,85 (s, 1H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 55,32, 94,76, 114,20, 124,85, 125,48, 127,88, 129,58, 129,62, 130,25, 135,00, 135,91, 139,97, 159,62; EMAR: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IO}$: 336,0011; hallado: 336,0006.

Ejemplo 5

(E)-3'-yodo-4-estilbenol (9)

- 5 A una solución de 8 (350 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió BBr_3 (10 ml, 1 M en hexano) gota a gota a -78°C en un baño de hielo seco-acetona. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua mientras que la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc: Hex, 1:9) dando 9 (296 mg, 92%).
- 10 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,81 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 16,17$ Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 16,32$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36-7,57 (m, 4H), 7,84 (s, 1H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 94,75, 115,67, 124,96, 125,49, 128,09, 129,48, 129,87, 130,25, 135,01, 135,96, 139,90, 155,53; EMAR: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IO}$: 321,9855; hallado: 321,9840.

Ejemplo 6

(E)-4-fluoro-4'-dimetilamino-estilbeno (7):

- 15 A una mezcla de fosfato 17 (246 mg, 1 mmol) y 4-dimetilaminobenzaldehído (149 mg, 1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió KO^tBu (224 mg, 2 mmol) en partes en forma sólida a TA. Se agitó la mezcla resultante a ta durante toda una noche. Se añadió agua (10 ml). El sólido se recogió por succión y se lavó con agua, se secó dando 190 mg de producto (80 %).
- 20 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,99 (s, 6H), 6,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,43 (m, 2H); RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3): δ 41,00, 113,01, 115,78, 116,21, 123,76, 126,18, 127,83, 127,99, 128,05, 129,19, 134,91, 150,72, 164,81.

Ejemplo 7

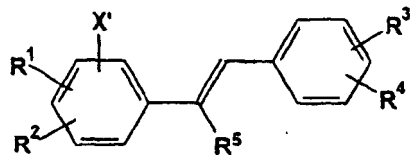
Preparación de ligando radioyodado

- 25 El compuesto marcado con ^{125}I deseado se preparó usando reacciones de yododesestabilización con precursor tributilestaño de 5. Se añadió peróxido de hidrógeno (50 ml, al 3 % p/v) a una mezcla de 50 ml del precursor tributilestaño, 18, (1 mg/ml de EtOH), 50 ml de HCl 1 N y $^{125}\text{I}^-$ NaI (1-5 mCi) en un vial cerrado. La reacción se dejó avanzar durante 10 minutos a temperatura ambiente y se terminó por adición de 100 ml de NaHSO_3 saturado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml) después de neutralización con solución de bicarbonato de sodio saturada. Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en 100 ml de EtOH y
- 30 se purificó por HPLC usando una columna de fase inversa (Waters C-18 ubondpad, 3,9 x 300 mm) con un disolvente isocrático de 80 % de acetonitrilo-20 % de tampón, ácido 3,3-dimetilglutárico (5 mM, pH 7,0) a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Las fracciones deseadas que contienen el producto se recogieron, se condensaron y se re-extrajeron con acetato de etilo. El producto sin ningún vehículo añadido se evaporó a sequedad y se re-disolvió en EtOH al 100 %
- 35 (1 mCi/ml). La sonda final ^{125}I , con una actividad específica de 2.200 Ci/mmol y una pureza radioquímica mayor del 95 %, se almacenó a -20°C hasta 6 semanas para estudios de unión *in vitro*.

Habiendo descrito completamente ahora esta invención, se entenderá por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica que la misma se puede llevar a cabo dentro de un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹, R² y R³, en cada caso, están seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, carboxialquilo (C₁₋₅), trifluorometilo, nitro, metilamino, dimetilamino, haloalquilo (C₁₋₄) y formilo;

R⁴ está seleccionado del grupo constituido por:

- a. alquiltio C₁₋₄,
- 10 b. haloalcoxi (C₁₋₄),
- c. carboxialquilo (C₁₋₅),
- d. hidroxilo,
- e. alcoxi C₁₋₄,
- f. NR⁶R⁷, en el que
- 15 R⁶ es hidrógeno, fluoroalquilo (C₁₋₄) o alquilo C₁₋₄; y
R⁷ es hidrógeno, fluoroalquilo (C₁₋₄) o alquilo C₁₋₄;
- g. fenilalquilo (C₁₋₄),
- h. arilo C₆₋₁₀,
- i. heteroarilo,
- 20 j. heterociclo,
- k. heterocicloalquilo (C₁₋₄) y
- l. cicloalquilo C₃₋₆,

en los que dicho fenilalquilo (C₁₋₄), arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo (C₁₋₄) o cicloalquilo C₃₋₆ está sustituido con uno de los siguientes: alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, metoxi, hidroxilo, dimetilamino o metilamino;

25 y

X' es ¹²⁵I, ¹²³I, ¹³¹I, ¹⁸F, ¹⁸Fluoroalquilo (C₁₋₄), [¹⁸Fluoroalquil (C₁₋₄)]amino, [¹⁸Fluoroalquil (C₁₋₄)]alquilamino, ⁷⁶Br, o ⁷⁷Br.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R⁵ es hidrógeno o metilo; y

R³ es hidrógeno.

30 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R₁ y R₂ son hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que

R⁵ es hidrógeno.

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que

R¹ es hidrógeno y

R⁴ es alquiltio C₁₋₄, haloalcoxi (C₁₋₄), hidroxil, alcoxi C₁₋₄ o NR⁶R⁷, en el que

R⁶ y R⁷ son hidrógeno, fluoroalquilo (C₁₋₄) o alquilo C₁₋₄.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que

5 R² es hidrógeno.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R⁴ es metiltio, hidroxil, metoxil o NR⁶R⁷,

en el que R⁶ y R⁷ son hidrógeno, fluoroalquilo (C₁₋₄) o metilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

10 X' es ¹²³I.

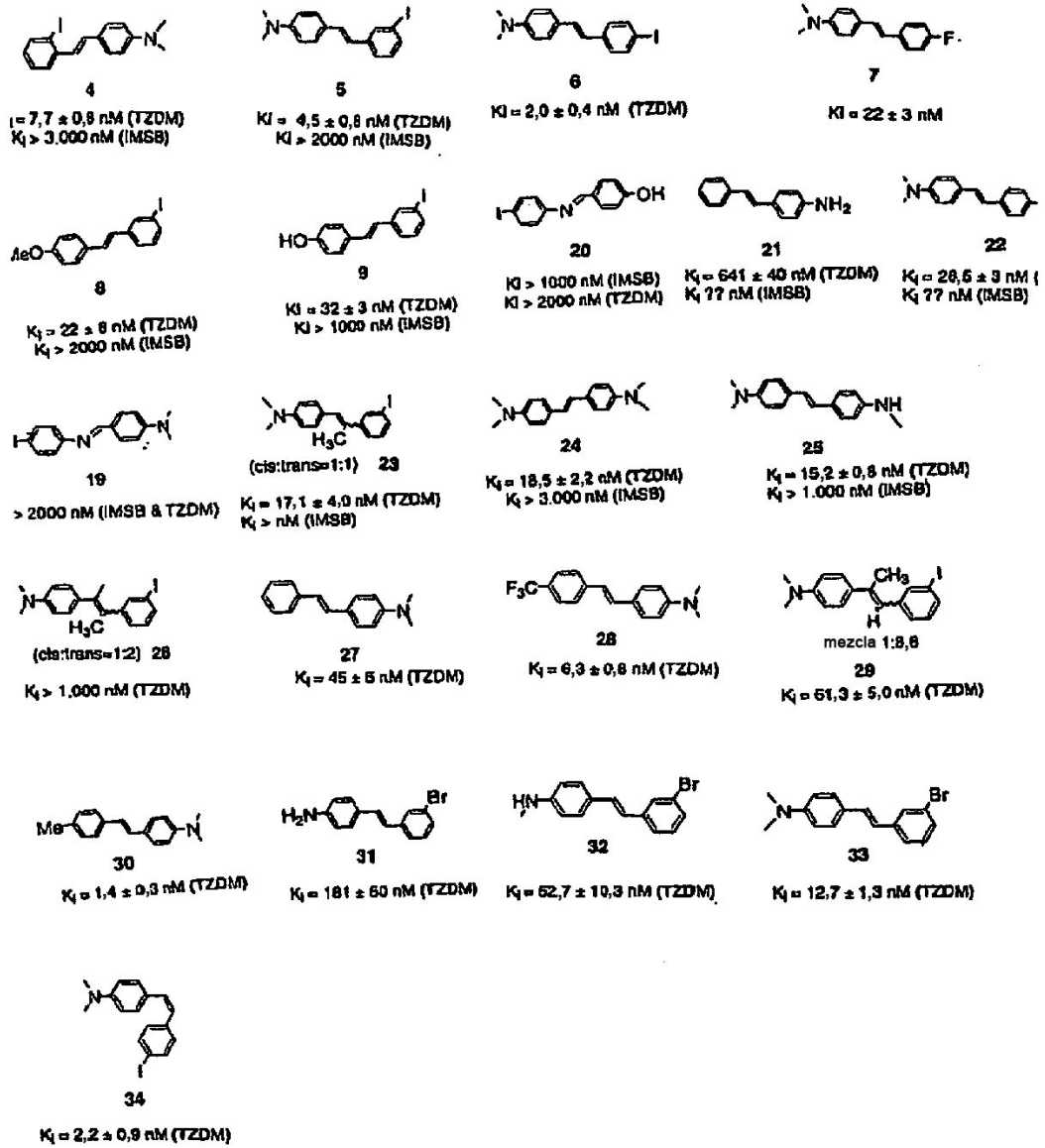
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X' es ¹⁸F fluorometilo, ¹⁸F fluoroetilo o ¹⁸F fluoropropilo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

15 **11.** Una composición diagnóstica para formar imágenes de depósitos amiloides, que comprende un compuesto radiomarcado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9; y un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la elaboración de una composición farmacéutica para inhibir agregación de placa amiloide en un mamífero.

FIGURA 1



N.^{os} 20, 21, 22, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 34 no de acuerdo con la invención.

FIGURA 2

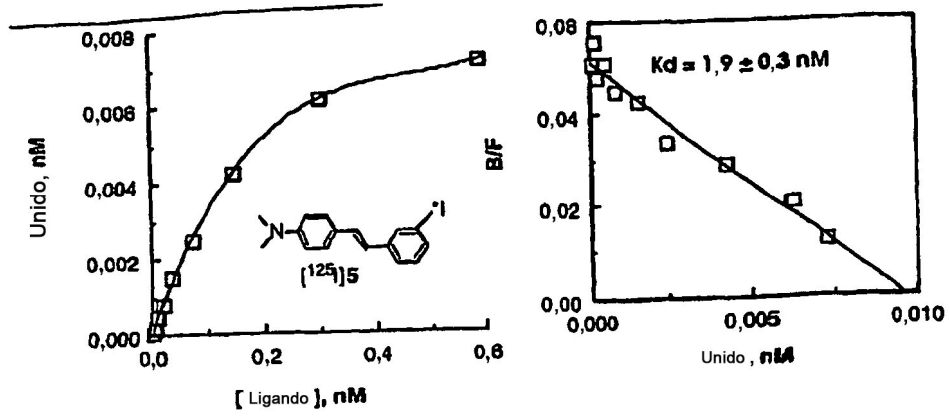
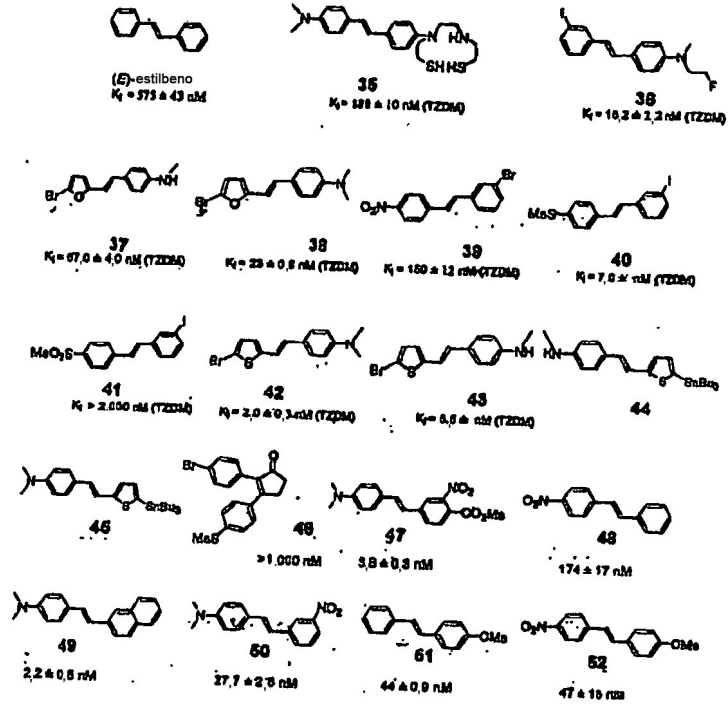
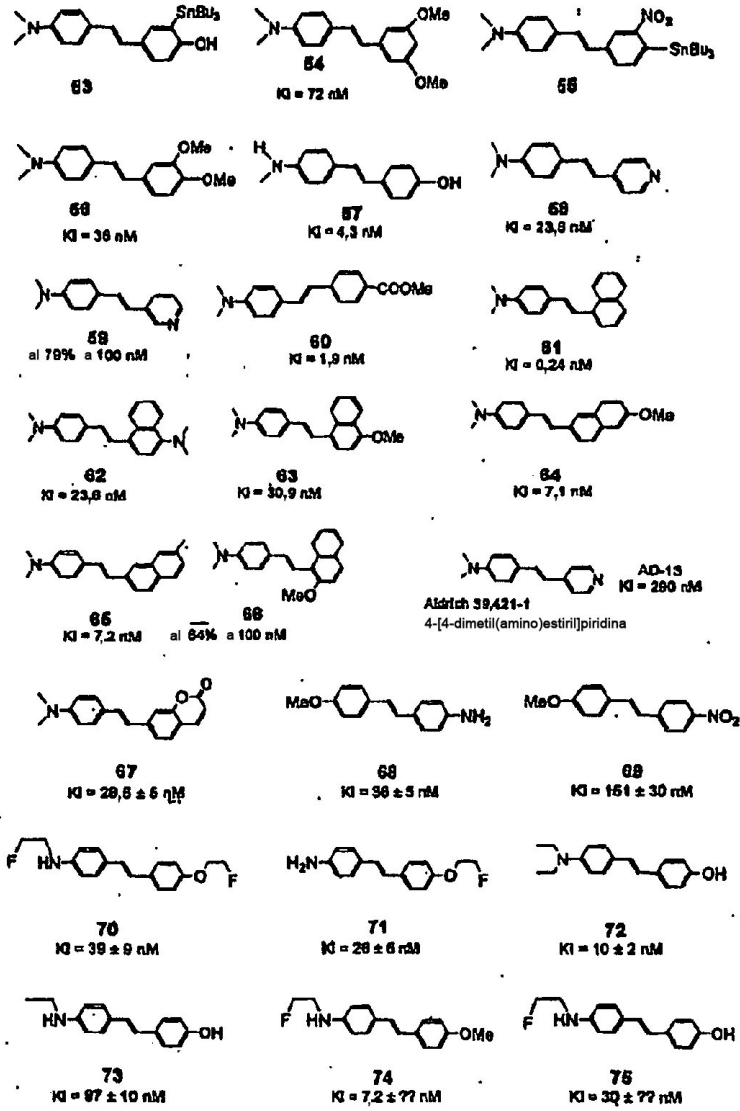


FIGURA 3



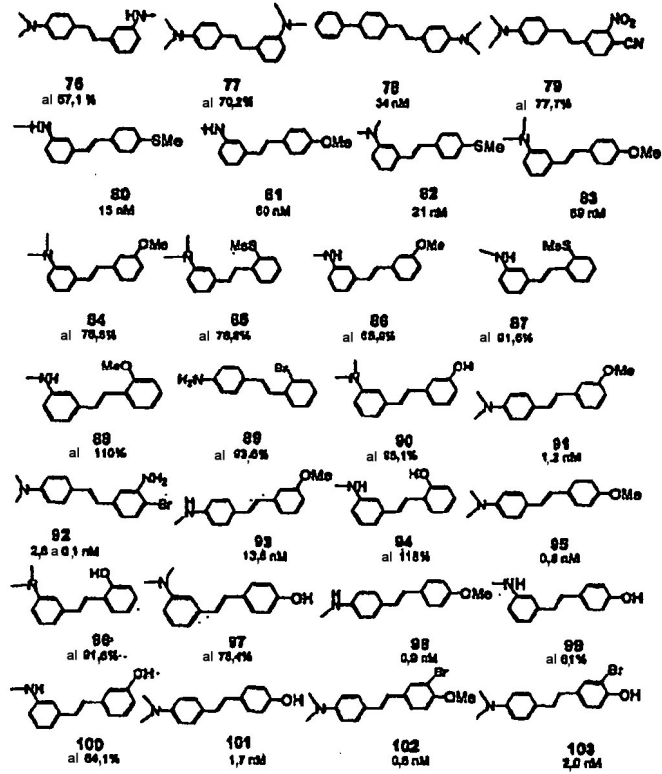
(E)-estilbeno y N.^{os} 35, 37, 38 y 41-52 no de acuerdo con la invención.

FIGURA 4



N.^{os} 53-66, Aldrich 39, 421-1, N.^{os} 67-69 y N.^{os} 71-73 no de acuerdo con la invención.

FIGURA 5



N.^{os} 76-88, N.^{os} 90 y 91, N.^{os} 93-101 no de acuerdo con la invención.