

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 442**

51 Int. Cl.:

C07C 43/20 (2006.01)
C07C 39/38 (2006.01)
C07C 43/225 (2006.01)
C07C 233/07 (2006.01)
C07C 233/36 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)
C07C 323/25 (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01)
C07D 207/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2010 E 10764119 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2436666**

54 Título: **Procedimiento de obtención de nuevos derivados de naftaleno para el diagnóstico in vivo de la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

17.04.2009 WO PCT/CU2009/000057

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2014

73 Titular/es:

**CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA
(100.0%)
Avenida 25 No 15208 Cubanacan Playa
Ciudad de la Habana, CU**

72 Inventor/es:

**SABLÓN CARRAZANA, MARQUIZA;
RODRIGUEZ-TANTY, CHRYSLAINE;
PERERA PINTADO, ALEJANDRO;
RIVERA MARRERO, SUCHITIL;
PÉREZ PERERA, RAFAELA;
LÓPEZ BARROSO, ROSA MARÍA;
PRATS CAPOTE, ANAÍS;
VÉLEZ CASTRO, HERMÁN;
PÉREZ MARTÍNEZ, CARLOS SERAFÍN y
VALDÉS SOSA, PEDRO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 478 442 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

Procedimiento de obtención de nuevos derivados de naftaleno para el diagnóstico *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer.

5 La presente invención se relaciona con la rama de la química, en particular con la obtención de nuevos derivados de naftaleno y su marcaje con radionúclidos empleados en medicina nuclear para el diagnóstico por imágenes, que incluyen emisores de radiación gamma como: tecnecio 99 metaestable (Tc-99m), yodo 123 o 131 (I-123 o I-131) y otros, así como emisores de positrones: flúor 18 (F-18), carbono 11 (C-11), oxígeno 15 (O-15) y otros, con el objetivo de visualizar los depósitos neuropatológicos en el cerebro mediante imágenes de medicina nuclear y diagnosticar de forma precoz la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades que pudieran estar asociadas con la presencia de estos neurodepósitos (como la artritis reumatoide y otras).

10 La enfermedad de Alzheimer (EA) afecta a alrededor de un 20 a un 40% de la población de la tercera edad. Se estima que a escala mundial de 18 a 22 millones de personas sufren de EA o una demencia relacionada, cifra que alcanzará los 34 millones en el año 2020. Esta patología se caracteriza por la presencia en el cerebro de depósitos neuropatológicos (enrejados neurofibrilares y placas seniles), los cuales están involucrados en el proceso que conduce a la degeneración neuronal progresiva y a la muerte neuronal. Los enrejados neurofibrilares (EN) son agregados fibrilares de la proteína *tau* hiperfosforilada y se localizan dentro de las células neuronales. En cambio, las placas seniles se encuentran fuera de ellas y están formadas fundamentalmente por depósitos de péptidos β -amiloides (39-42 aminoácidos). Gong y otros, Proc. Nati. Acad. Sci. Estados Unidos 2003, 10 (18), 10417-22.

15 El diagnóstico clínico de la EA tiene una confiabilidad moderada y carece con frecuencia de sensibilidad y especificidad. Ball y otros, en Neurobiol. Aging. 1997, 18 (4), S1-2, plantea que su diagnóstico definitivo se realiza *post-mortem* a través de exámenes neuropatológicos con el hallazgo de placas seniles y/o enrejados neurofibrilares en secciones neocorticales del cerebro, que se visualizan a través de la tinción (colorimétrica o fluorescente) con Rojo Congo (CR), Crisamina-G o Tioflavina.

20 Como la aparición de estas estructuras histopatológicas ocurre mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad, resulta de gran valor disponer de un medio de diagnóstico precoz e *in vivo* que permita visualizar las mismas y que, además, facilite monitorear la efectividad de los tratamientos terapéuticos.

25 Con este propósito, se encuentran en estudio métodos no invasivos, que se realizan a través de pruebas genéticas, inmunoensayos y de técnicas de imagenología. En especial, estas últimas son muy favorables, tanto para el diagnóstico de la EA como de otras enfermedades neurológicas relacionadas con la presencia de ovillos neurofibrilares y placas amiloideas, como son: Parkinson, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria asociada con amiloidosis del tipo Dutch y otros tipos de enfermedades relacionadas con la amiloidosis. Entre las técnicas de neuroimagenología se encuentran: la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT) y las imágenes por resonancia magnética (MRI). Volder y otros, Developmental Science, 2002, 5 (3), 344-60.

30 Para la implementación de la técnica PET, se han empleado diversos marcadores utilizados en la detección *in vitro* de las estructuras amiloides, como son análogos de Rojo Congo, de Tioflavina y de Crisamina-G, pero con resultados poco satisfactorios. Zhen y otros, J. Med. Chem., 1999, 42, 309-24; Dezutter y otros, Eur. J. Nucl. Med., 1999, 26, 1392-99.

35 Existen otros compuestos que han sido evaluados, tales como la 1-(6[2- 18 F]fluoretil)(metil)amino]naftalen-2-il)etanona (18 F-FENE) y el 2-(1-(6-[(2- 18 F]fluoretil)(metil)amino]-2-naftil)etilen)malononitrilo (18 F-FDDNP; Barrio y otros en WO0010614, WO2005040337 y US2004072371 ; Kepe y otros en WO2006083378 y Agdeppa y otros, 2001, J Neurosci., 21, 24, 189) marcados con el isótopo flúor 18 ($t^{1/2}$ = 109.8 min), los cuales se han empleado en la detección *in vivo* de los depósitos patológicos de la EA y detectados con la técnica PET. Además, se ha descrito por Small y otros (N Engl J Med 2006, 355, 25, 2652-63) que es posible diferenciar entre pacientes con deterioro cognoscitivo de aquellos que presentan la EA.

40 También se han estudiado otros compuestos marcados con flúor 18 o con carbono 11 ($t^{1/2}$ = 20.4 min), que son derivados de benzotiazol, imidazol, estilbeno, acridina o estilbenzosaxol con resultados poco promisorios. El uso de la técnica PET de visualización está limitada por: los altos costos del equipamiento, el tipo de isótopos que se emplean son generados en un ciclotrón situado dentro del servicio de medicina nuclear o cercano a éste y el corto período de desintegración de los mismos, lo cual impone que los radiofármacos obtenidos deban ser usados de forma inmediata.

Por otra parte, la técnica imageneológica SPECT resulta más ventajosa, ya que el equipamiento es menos costoso y la generación y precios de los isótopos que se emplean son más asequibles, lo que permite que esta técnica se encuentre más difundida.

5 En particular, el tecnecio ($t_{1/2} = 6.02$ h., $E_{\gamma} = 140$ keV) se usa en más del 80% de los diagnósticos de rutina en medicina nuclear debido a que se puede emplear en baja dosis y por tanto, el paciente recibe una radiación menor. Además, se obtiene a partir de un generador de Mo-99 / Tc-99m, que se encuentra disponible en el mercado a precios relativamente baratos. Este radioisótopo tiene como característica especial que es capaz de formar complejos estables con compuestos orgánicos afines a las estructuras biológicas, que presenten átomos dadores. 10 Todas estas ventajas apuntan hacia la necesidad de incorporar un diagnóstico, que pueda ser empleado en la técnica SPECT, que sea confiable para la cuantificación y visualización de los depósitos amiloideos en el cerebro.

Existen numerosas patentes relacionadas con el uso del Tc 99m como marcador para diagnosticar distintas patologías cerebrales.

15 Entre ellas se destaca la invención de Li-Han y otros (TW438596) que describe la obtención del radiofármaco del Tropano TRODAT-Tc-99m, como marcador selectivo del transportador de la dopamina, para la detección de la degeneración presináptica neuronal en la enfermedad de Parkinson, sin descartar otras enfermedades como la EA. Asimismo, Zhu y otros en CN1072020 describen un complejo de Tc-99m con el dietiléster de etilencisteinato (ECD), que atraviesa la barrera hematoencefálica y se emplea para realizar estudios de perfusión cerebral. Con este objetivo, se han estudiado otros complejos neutrales y lipofílicos de Tc-99m que contienen grupos funcionales del tipo amida, amina, tioéter, tiol y oximas en especial del tipo propilenaminoxima (EP0194843, GB8426845D0, 20 EP0123504, EP0229718 y US5690904). En general, en estas patentes se describen procedimientos para obtener ligandos adecuados para el Tc-99m, con el propósito de mejorar la retención de los complejos en el cerebro, así como sus estabildades *in vivo* y garantizar en resumen, una buena calidad de la imagen SPECT. Sin embargo, los resultados del uso de estos complejos de Tc-99m para el diagnóstico de la EA han sido poco satisfactorios.

25 En específico, para el diagnóstico precoz de la EA, los pigmentos, anteriormente mencionados se marcaron con Tc-99m, I-123 o C-11, que se emplean para la tinción *post mortem* de las estructuras amiloides, como son el Rojo Congo y sus derivados bencidinas y benzotiazoles (US5008099, US6114175, US6133259, US6417178). Estos radiofármacos han mostrado resultados favorables en estudios *in vitro*, pero han fracasado en el diagnóstico *in vivo*. Además, Klunk y otros en US6168776 plantean que muchos de estos compuestos presentan propiedades carcinogénicas.

30 Otros complejos del Rojo Congo marcados con Tc-99m se describen en US6379650 por Wesley y otros, donde obtienen ligandos neutrales y lipofílicos usando ditiolatos de diamidas. Sin embargo, estos complejos no atraviesan la barrera hematoencefálica debido a la presencia de grupos sulfónicos y los inventores reportaron que estos complejos presentan además una alta toxicidad.

35 Sharma y otros en US2006039859 describen una variante del uso del Rojo Congo, el cual se emplea para marcar péptidos. Estos nuevos derivados son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a las estructuras amiloideas. Como extensión de la patente, se reporta que la parte peptídica de estos derivados funciona como un ligando del Tc-99m. Sin embargo, los resultados descritos son poco satisfactorios que pudieran deberse al alto peso molecular de los complejos en cuestión.

40 Otros tipos de moléculas, que se unen de manera específica a los depósitos de la proteína insoluble amiloide, son los derivados de estilbencenos y de piridina (Zhuang y otros, J. Med. Chem., 2001, 44, 12,1905-14; Kung y otros, Mol. Imaging Biol., 2003; 5, 6, 418-26). En particular, los derivados de estilbenceno que muestran Kung y otros en WO03018070 y en WO2006066104 han sido efectivos como inhibidores de la agregación amiloidea. Sin embargo, de acuerdo con lo descrito por estos autores en Nucl. Med. Biol., 2005, 32, 2, 171-84, los conjugados de estos compuestos con Tc-99m no han mostrado resultados favorables para la detección *in vivo* de la EA.

45 A raíz de los estudios epidemiológicos, se conoce que el empleo de fármacos antiinflamatorios no esteroides reduce el riesgo relativo de padecer la EA, entre ellos se encuentra el naproxeno, en cuya estructura se encuentra un anillo naftalénico (Agdeppa y otros, Neurosciences 2003, 117, 723-30). Sobre esta base, los anillos naftalénicos presentes en el Rojo Congo han sido susceptibles a modificaciones químicas, con el propósito de evaluar a estos compuestos para el diagnóstico *in vivo* de la EA. Así, Steven y otros en US4933156 muestran, entre otros, los primeros derivados 50 de Rojo Congo obtenidos para este fin, marcados con isótopos radioactivos del yodo. Asimismo, Kung y otros en US2006051293 describen derivados de tioflavina que pueden tener como sustituyentes a grupos naftilo, entre otros, y que son capaces de formar complejos neutros y lipofílicos con el Tc-99m. También, Gallo y otros en WO200603 refieren el uso del ácido pamoico, sus derivados y análogos, para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la deposición de agregados amiloideos. En particular, el ácido pamoico es un derivado del ácido naftoico que 55 tiene en su estructura dos anillos de naftaleno y forma complejos con isótopos radioactivos como el Indio, Gadolinio

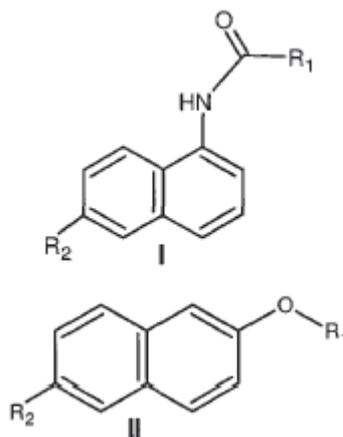
y Tecnecio. En resumen, en estas patentes los compuestos que se describen se obtienen mediante procedimientos de síntesis complejos y engorrosos, a partir de materias primas caras.

5 Minetti y otros en WO2007045593 describen otros derivados de naftilo, que también inhiben la agregación amiloidea y que, según sus inventores, sorprendentemente, atraviesan la barrera hematoencefálica. Dichos compuestos, además de presentarse en composiciones farmacéuticas para tratar esta patología, pueden utilizarse para el diagnóstico a través de diferentes técnicas de imagenología. En este caso, uno de los elementos de la estructura de los compuestos es reemplazado por un isótopo radiactivo de carbono, hidrógeno u oxígeno, o los mismos forman compuestos estables con radioisótopos de yodo, indio, gadolinio o tecnecio. En la solicitud WO02075318 de Wischik y otros se presenta un método de determinación de degeneración neurofibrilar asociada con *taupatas*, tal como se manifiesta en la EA, en la que se describen nuevos ligandos del tipo benzotiazoles sulfonados. En esta invención se reivindicarían ligandos con grupos que acomplejan al tecnecio y también una de las fórmulas propuestas tiene naftilo como grupo sustituyente, entre otros. Asimismo, Hays y otros en WO9716194 describen algunos compuestos naftilazo, que inhiben la agregación amiloide y que pueden marcarse con radioisótopos para diagnosticar. Sin embargo, no aparecen datos ni ejemplos de realización *in vivo* que sustenten esta aplicación, ni se hace referencia en las reivindicaciones a un radioisótopo en particular.

20 La presente invención se refiere a la obtención de derivados de naftaleno, que manifiestan propiedades hidrofóbicas por lo que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y son afines a las bioestructuras patológicas características de la EA. Además, estos compuestos tienen como función formar compuestos estables con emisores de radiación gamma como: tecnecio 99 metaestable (Tc-99m), yodo 123 ó 131 (I-123 o I-131) y otros, así como emisores de positrones: flúor 18 (F-18), carbono 11 (C-11) y oxígeno 15 (O-15) y otros. También, estos compuestos pueden portar otros grupos funcionales adecuados, como por ejemplo el átomo de flúor 19, que permita obtener imágenes de resonancia magnética nuclear. La visualización de estas bioestructuras marcadas se realiza con la instrumentación adecuada para cada caso, que permite observar y cuantificar la distribución del compuesto marcado dentro del cerebro. Como extensión del objeto de esta invención se tiene que en la misma se proporcionan los procedimientos de síntesis de una serie de compuestos hidrofóbicos marcados con emisores de radiación gamma o con F-19. Otro objeto de esta invención es que estos compuestos pueden ser usados para el diagnóstico de enfermedades caracterizadas por la aparición de tejido amiloideo. Además, pueden ser empleados como agentes terapéuticos de las enfermedades mencionadas.

30 Esta invención proporciona nuevos derivados de naftaleno y sus procedimientos de obtención a través de síntesis química. En particular, estos nuevos compuestos se caracterizan por atravesar la barrera hematoencefálica y por unirse selectivamente a las placas seniles que aparecen en la enfermedad de Alzheimer.

En la presente invención se describen derivados que se corresponden con las estructuras I y II.



En las estructuras I y II los términos designados como R son independientes entre sí.

35 Donde en I: R_1 : es seleccionado del grupo -alquilenil-C(O)NH-alquilenil- R_3 , -alquilenil-C(O)O- R_4 ; R_3 : es seleccionado del grupo -COOH, -OH, -SH, -NH₂, -alquil-NH-, -alquil-N-ditiocarbamato de sales de metales alcalino terreo; R_4 : es seleccionado del grupo succinimidilo; R_2 : es seleccionado del grupo -H, -alquilo.

En esta estructura, el término "alquilo" se caracteriza por una cadena alifática lineal o ramificada, de átomos de carbono saturados y átomos de hidrógeno, que comprenden grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o iso-

butilo. El término "alquilenilo" se refiere a un análogo divalente de un grupo alquilo lineal o ramificado, preferentemente radicales de etilenil (-CH₂CH₂) o butilenil (-CH₂CH₂CH₂CH₂).

donde en II: **R₁**: es seleccionado del grupo -alquilo y **R₂**: es seleccionado de los grupos -alquilenil-O-arilsulfonato, -alquilenil-haluro, -CH(O), -alquilenil-NH₂, -alquilenil-NH-alquilo, -alquilenil-alquil-N-ditiocarbamato de sales como cesio, potasio o sodio. El término "alquilo" se caracteriza por una cadena alifática lineal o ramificada, de átomos de carbono saturados y átomos de hidrógeno, preferentemente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o iso-butilo. El término "alquilenilo" se refiere a un análogo divalente de un grupo alquilo lineal o ramificado, preferentemente radical de propilenilo (-CH₂CH₂CH₂). El término haluro se refiere a flúor, bromo o yodo.

R₁: es seleccionado de los grupos: -alquilenil-haluro, -alquilenil-O-alquilsulfonato y **R₂**: es seleccionado de los grupos: -haluro, -alquilenil-O-arilsulfonato, -alquilenil-O-alquilsulfonato, -alquilenil-haluro, -CH(O), HC=C(CN)₂, -HC=CHNO₂, -alquilenil-NH₂, -alquilenil-NH-alquilo, -alquilenil-alquil-N-ditiocarbamato de sales como cesio, potasio o sodio. El término "alquilenilo" se refiere a un análogo divalente de un grupo alquilo lineal o ramificado, preferentemente radical de propilenilo (-CH₂CH₂CH₂). El término haluro se refiere a flúor, bromo o yodo.

La presente invención también incluye a las formas tautómeras, isómeros geométricos y ópticamente activos como enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas de los compuestos definidos por las estructuras I.

Esta invención tiene como uno de sus objetivos proporcionar los procedimientos generales de síntesis para la obtención de nuevos derivados de naftaleno con buenos rendimientos, como se ilustra en la Figuras 1, los cuales no deben interpretarse en forma alguna como limitativos de la presente invención. Los procedimientos son prácticos, económicos y pueden ser adaptados a una manufactura a mayor escala.

De forma general, la Figura 1 muestra los compuestos con estructura I que pueden ser obtenidos a partir de la materia prima naftilamina, muy accesible en el mercado. En principio, la naftilamina reacciona con anhídrido succínico, en presencia o no de una amina terciaria (cuyo pKa esté comprendido entre 4 y 8, preferentemente la N-metilmorfolina), para formar los compuestos 1-(1-naftil)-2,5-pirrolidinona (**1**, etapa a) o ácido 4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoico (**2**, etapa b), respectivamente. La obtención de estos compuestos permiten la introducción, a través de diversas reacciones, de brazos espaciadores en la posición α- (o 1-) de la molécula de naftaleno. Con el mismo objetivo, también se obtiene el derivado éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoico (**3**, etapa d). La reacción de condensación de **2** con N-hidroxisuccinimida (NHS) se produce en presencia de un agente condensante, como la dicitclohexilcarbodiimida (DCC), y preferentemente con 1,4-dioxano anhidro como disolvente. En esta síntesis se obtiene un alto rendimiento, sin necesidad de purificar el producto **3** para su posterior uso.

A continuación, el derivado naftílico **3** se emplea como agente acilante. El compuesto **3** es selectivo a grupos aminos primarios, como son las diaminas alifáticas lineales o ramificadas (etilendiamina, propilendiamina, 1-metil-1,2-etilendiamina, butilendiamina) y aminas polifuncionales como: α-aminoácidos; tioaminas, aminoalcoholes y ácidos aminocarboxílicos (ácido α-aminoisobutírico, 2-aminoetanotiol, etanolamina, β-alanina, ácido 1-aminohexanoico, entre otros). Las condiciones de reacción son suaves (temperatura, solvente, tiempo, etc.) y no se generan residuos corrosivos. Finalmente, con esta reacción se logra alargar aún más la cadena del brazo espaciador para obtener como ejemplo los nuevos compuestos: **4, 5** (etapa e), **6 y 7** (etapa c).

Estos compuestos también se pueden obtener por un nuevo procedimiento, a través de una técnica *one-pot*, que constituye una innovación. Para ello se obtiene *in situ* el compuesto **3**, que posteriormente se hace reaccionar con un exceso de diamina (por ejemplo la etilendiamina y la 1,4-butilendiamina) o con un ácido aminocarboxílico (por ejemplo β-alanina y ácido 6-aminohexanoico) para obtener los derivados **4, 5, 6 y 7**, los cuales portan un grupo ácido o amino terminal. En específico, el exceso de la diamina que se emplea es para garantizar que no se formen productos colaterales como son las diaminas N, N'-disustituídas, lo que conduce a una disminución drástica del rendimiento de la síntesis. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y en presencia de un disolvente orgánico, preferentemente el 1,4-dioxano anhidro, para obtener buenos rendimientos.

De igual manera se obtienen con rendimientos similares, los derivados **6 y 7** a partir de la reacción del derivado de naftilo (**1**) con la diamina en exceso (etapa c, Figura 1), a reflujo y en presencia de un disolvente orgánico anhidro, de preferencia el 1,4-dioxano o la DMF. Hasta el momento, no tenemos conocimiento que estos compuestos se encuentren reportados en la literatura.

En esta patente también se muestra el procedimiento de obtención de los derivados **8** (etapa f, Figura 1), a partir de la reacción de N-alquilación (etapa f-a) de los derivados amino terminales anteriormente descritos (**6 y 7**); en presencia de distintos agentes alquilantes (CH₃I, C₂H₅Br, (CH₃)₂SO₄, (C₂H₅)₂SO₄), bases inorgánicas (K₂CO₃, Cs₂CO₃, CsOH) y disolventes (acetona, DMF). Estos nuevos derivados alquilados (ejemplo descrito: compuesto **8a**) reaccionan con CS₂, en presencia de CsOH, para dar lugar a compuestos del tipo ditiocarbamatos (etapa f-b). Los

mismos pueden ser empleados, al igual que sus precursores sintéticos los alquilaminoderivados, como potenciales ligandos del Tc-99m.

Los métodos de mareaje con yodo se clasifican en directos o indirectos, de acuerdo con el tipo de enlace que se establece entre el yodo y el compuesto a marcar. En los métodos directos, el yodo radiactivo se incorpora con rapidez y alta eficiencia al anillo aromático de los compuestos orgánicos. En esta invención se utiliza este procedimiento para marcar al compuesto **6** (etapa g, Figura 1), en específico mediante el método del yodógeno o cloramida (Saha en *Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Radiopharmaceutical and Methods of Radiolabeling*. Cuarta Ed. Springer-Verlag. Estados Unidos. 1998, p.: 93-97). Este procedimiento tiene una eficiencia de mareaje que oscila entre 70 y 80% y una elevada actividad específica ya que no se produce dilución isotópica ni dilución de la muestra. Este procedimiento de mareaje puede ser extensivo a otras moléculas aquí descritas y que posean otro brazo espaciador. No tenemos conocimiento de que estos compuestos marcados se encuentren reportados en la literatura.

Por otro lado, los compuestos con estructura **II** pueden ser obtenidos a partir de la materia prima asequible 2-naftol. El procedimiento general representado en la *Figura 2*, que consta de 5 etapas de reacción de síntesis, tiene como objetivo específico introducir una cadena alquílica mono-fluorada en la posición 6- del 2-metoxinaftaleno.

La primera de estas etapas de reacción es la bromación del 2-naftol (pKa 9.23) realizada a través de un procedimiento ya descrito por Koelsch en *Organic Synthesis, Coll*, 1955, 3, 132 y por Reddy y otros, en *Organic process research and development*, 1999, 3, 121-25. Así, el 2-naftol reacciona con el bromo molecular, en presencia de ácido acético glacial como disolvente y el intermediario 1,6-dibromo-2-naftol se forma y se reduce con Sn. Esta reducción es selectiva debido a la inestabilidad termodinámica del derivado dibromado lo que da lugar al 6-bromo-2-naftol (**10**).

La etapa b de la *Figura 2* es la reacción de O-alquilación de **10** para obtener el 6-bromo-2-metoxinaftaleno (**11**). Reddy y otros describieron este procedimiento en *Organic Process Research and Development*, 1999, 3, 121-25, a partir de la reacción entre **10** y el dimetilsulfato como agente alquilante, en presencia de K₂CO₃ como base y una mezcla de acetona-agua como disolvente, a 60 °C. Sin embargo, en estas condiciones el grado de conversión de la reacción es muy bajo, aún cuando se utiliza DMF o acetona como disolvente y la reacción se calienta a reflujo de 3 a 72 horas. El uso de bases de cesio (CsOH y CS₂CO₃), en comparación a sus homologas de Li⁺, Na⁺, K⁺ y Rb⁺, es actualmente reportado en las reacciones de alquilación debido al llamado "efecto cesio". (Welton en *Chem. Rev.*, 1999, 99, 2071-83; Kim y otros en *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 10278-9; Gerstenberger y otros en *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 647-67). En esta invención, se emplean con éxito la base Cs₂CO₃, en la reacción de O-alquilación de **10** con diferentes agentes alquilantes (sulfatos de alquilo, haluros de alquilo, dihaluros de alquilo). La reacción tiene lugar rápidamente con dimetilsulfato, en acetona (como disolvente) y a temperatura ambiente. El rendimiento del compuesto **11** es prácticamente cuantitativo.

En la tercera etapa de síntesis (etapa c, *Figura 2*) se hace reaccionar **11** con Mg en presencia de trazas de yodo para obtener el reactivo de Grignard (**12**), según el procedimiento general descrito por Kidwell y otros (*Organic Synthesis, Coll.*, 1973, 5, 918). Este intermediario no se aísla y posteriormente se us en la reacción de acoplamiento cruzado (etapa d). En la presente invención, esta síntesis se realiza de manera general, a partir de la reacción de un haluro de arilmagnesio con un haluro de alquilo o éster sulfonato y un complejo de cobre como catalizador. En este procedimiento, que se realiza en atmósfera inerte, el orden de adición de los reactivos y la temperatura juegan un papel fundamental. En específico, si se adiciona el reactivo de Grignard **12** a la mezcla de 1,3-dipropanodiol di-*p*-tosilato con el catalizador de cobre (Li₂CuCl₄ o Li₂CuCl₃), que se encuentra entre -70 °C y -15 °C, se obtiene el 3-(6-metoxi-2-naftil)propil-4-metilbencenosulfonato (**13**) con buenos rendimientos. Este nuevo compuesto **13** resulta un intermediario valioso en la siguiente etapa de síntesis lo que constituye una novedad de esta patente.

La cuarta etapa de síntesis (etapa e, *Figura 2*) se refiere a la obtención de un derivado fluorado, sobre la base de los estudios realizados por Kim y otros en *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 4281-5. Esta reacción de sustitución nucleofílica tiene lugar con el uso de un fluoruro de metal alcalino (KF, CsF y RbF), en presencia de un líquido iónico, tal como el 1-*n*-butil-3-metilimidazolio (bmim) (BF₄⁻, PF₆⁻, SbF₆⁻, triflato [OTf⁻], di(trifluorometanosulfonil)imida [NTf₂⁻], OAc⁻) y acetonitrilo como disolvente. En esta invención, la reacción tiene lugar con **13** en presencia, preferentemente, de CsF y (bmim) (BF₄⁻) para obtener el nuevo derivado 2-(3-fluorpropil)-6-metoxinaftaleno (**14**).

Los compuestos químicos que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) deben ser neutros y lipofílicos y además tener un bajo peso molecular. El coeficiente de partición (P) brinda una medida de la lipofiliidad de los compuestos y está íntimamente relacionado con la distribución del fármaco en el organismo, su absorción en tejidos y su vía de eliminación (Meade y otros en *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2003, 13, 5, 597-602). Un método usado para determinar este parámetro es el de los radiotrazadores donde se relaciona la actividad, o número de conteos, del radiotrazador en la fase orgánica octanol con la de la fase acuosa. En esta invención el mareaje de los compuestos se realiza mediante el método del yodógeno (I-131).

De acuerdo a los estudios de Dischino y otros (The Journal of Nuclear Medicine, 1983, 24, 11, 1030-38), los valores óptimos de coeficiente de partición, que aseguran que el compuesto atraviesa la BHE, se encuentran en un intervalo de 0.9 a 2.5. Por otro lado, se ha establecido por J. Levin en Med. Chem., 1980, 23, 682-84, que para atravesar la BHE a través de la difusión pasiva, los valores de los pesos moleculares deben estar entre 400 y 657 Da. En esta invención, los compuestos sintetizados tienen valores de pesos moleculares entre 200 y 450 Da, y sus coeficientes de partición, expresados como $\log P$ medidos en octanol/agua, oscilan entre z y 2.5.

La presente invención muestra que los compuestos sintetizados tienen valores de pesos moleculares y coeficientes de partición que se corresponden con los valores establecidos para otros compuestos que atraviesan la BHE. En resumen, los compuestos aquí descritos, al cumplir con estos parámetros, tienen como ventaja que se pueden usar como agentes marcadores de las placas amiloideas presentes en la EA

En esta invención las composiciones, inyectadas en ratas, de los derivados de naftaleno marcados con I-131 atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica y poseen un tiempo de retención adecuado. Como ejemplo no limitativo, la Figura 3 muestra la distribución en ratas del compuesto 6 marcado con I-131, (9), luego de la inyección intravenosa del mismo. Así, se indica con una flecha la detección del compuesto en la región de interés (máximo de captación a aproximadamente 3 min.) y después se inicia la excreción lenta del compuesto radioyodado.

Descripción del contenido de las figuras

La Figura 1 muestra el procedimiento general de síntesis de los derivados con la estructura **I**, que incluye las condiciones de reacción más significativas (a: anhídrido succínico, NMM; b: anhídrido succínico; c, c*: etilendiamina o 1,4-butilendiamina; d: NHS, DCC; e: ácido aminocaproico o β -alanina; f. a) CH_3I , base, b) CS_2 , CsOH ; g: en CHCl_3 (I-131).

La Figura 2 muestra el procedimiento general de síntesis de los derivados de 2,6-naftilo, con la estructura **II**, que incluye las condiciones de reacción más significativas (a: Br_2 , Sn, ácido acético glacial; b: dimetilsulfato, base, acetona; c: Mg, THF, Ar; d: 1,3-dipropanodiol di-*p*-tosilato (PrDiTs), Li_2CuCl_4 , THF, Ar; e: tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolio, CsF , CH_3CN).

La Figura 3 muestra la distribución en ratas del compuesto *N*1-(2-aminoetil)-*N*4-(1-naftil)succinimida (6) marcado con yodo 131, luego de la inyección intravenosa del mismo. La flecha indica la detección del compuesto en la región de interés (máximo de captación a aproximadamente 3 min.).

Los procedimientos de obtención de los derivados de naftaleno mostrados en la presente invención se ilustran más detalladamente mediante los ejemplos siguientes, los cuales no deben interpretarse en forma alguna como limitativos de la presente invención. Los ejemplos 11-13 no se realizaron de acuerdo a la invención. Los compuestos obtenidos fueron, además, debidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas tales como: IR, RMN-1 H, RMN-13C y Masas.

Ejemplo 1: 1-(1-naftil)-2,5-pirrolidinadiona (1).

1-naftilamina (5 g, 34.96 mmol) se disuelven en 50 ml de 1,4-dioxano anhidro. A continuación, se adicionan anhídrido succínico (6.99 g, 69.92 mmol) y *N*-metilmorfolina (NMM, 7.6 ml, $d = 0.92 \text{ g/ml}$, 69.92 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. Una vez concluida la reacción (CCD), se elimina el disolvente mediante rotoevaporación. El residuo sólido se redisuelve en γ y se recristaliza de etanol para obtener 5.2 g del compuesto 1 (Rendimiento: 66%). T.f.: 153.5-154.5 °C (rep.: 153 °C). ESI-MS (m/z) = 226 ($M + 1$)⁺.

Ejemplo 2: ácido 4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoico (2).

1-naftilamina (10 g, 69.84 mmol) y anhídrido succínico (13.96 g, 140 mmol) se disuelven en 100 ml de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 horas y a continuación se enfría para precipitar un sólido violeta el cual se filtra y se lava con 1,4-dioxano. La recristalización del etanol dio 15.82 g de sólido blanco. Rendimiento: 93%. T.f.: 167-169 °C. ESI-MS (m/z) = 244 ($M + 1$)⁺.

Ejemplo 3: éster de *N*-hidroxisuccinimida del ácido 4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoico (3).

El compuesto 2 (2 g, 8.23 mmol), *N*-hidroxisuccinimida (NHS) (1.42 g, 12.34 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (2.54 g, 12.33 mmol) se disuelven en 32 ml de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 h. y luego se enfría a temperatura ambiente para eliminar la dicitclohexilurea (DCU) que se forma. El filtrado se rotoevapora y se enfría, y el sólido blanco obtenido se separa por filtración y se lava con abundante agua y éter de dietilo, y se seca al aire para obtener 2.29 g del producto. Rendimiento: 87%, T.f.: 168-171 °C. ESI-MS (m/z) = 341 ($M + 1$)⁺.

Ejemplo 4: N-[4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoil]-β-alanina (4).

5 A una disolución de **2** (500 mg, 2.06 mmol) en 13 ml de 1,4-dioxano anhidro, se adicionan NHS (283 mg, 2.46 mmol) y DCC (507 mg, 2.46 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 h. y luego se enfría a temperatura ambiente para eliminar la dicitclohexilurea (DCU) que se forma. A continuación, se adiciona β-alanina (248 mg, 2.78 mmol) y la mezcla se calienta durante 20 h. a 60 °C. La solución se rotoevapora hasta la sequedad y el producto crudo se purifica por cromatografía de columna con cloroformo como fase móvil. Se obtienen 230 mg de un sólido blanco. Rendimiento.: 40%. T.f.: 180.5-181.8 °C. ESI-MS (m/z) = 316 (M + 1)⁺.

Ejemplo 5: ácido 6-([4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoil]amino)hexanoico (5).

10 El compuesto **2** (1 g, 4.4 mmol), DCC (0.9 g, 4.4 mmol), ácido aminocaproico (0.6 g, 7.6 mmol) y trietilamina (0.6 ml, 4.3 mmol) se adicionan a 40 ml de DMF y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se rotoevapora hasta la sequedad y el producto crudo se recristaliza de etanol. Se seca el sólido obtenido sobre P₂O₅ para producir 0.28 g de **5**. Rendimiento: 18%. T.f.: 229-231 °C. ESI-MS (m/z) = 344 (M + 1)⁺.

Ejemplo 6: N1-(2-aminoetil)-N4-(1-naftil)succinimida (6).

15 **Método A (one pot):** El compuesto **2** (500 mg, 2.06 mmol) y NHS (283 mg, 2.46 mmol) se disuelven en 5 ml de 1,4-dioxano anhidro, bajo atmósfera seca de N₂. A continuación se gotea, mediante un embudo igualador de presión, una solución de DCC (507 mg, 2.46 mmol) en 8 ml de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 h. y luego se enfría a temperatura ambiente para eliminar la DCU que se forma. Se adiciona una solución de etilendiamina (0.18 ml, 2.7 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. y luego se enfría para precipitar un sólido blanco que se filtra y se lava con 1,4-dioxano y acetona, y se seca al aire para producir 584 mg del producto. Rendimiento: 98%. La recristalización de éter produjo 85% de **6** puro. T.f.: 128.9-130.5 °C.

25 **Método B:** El compuesto **1** (2.58 g, 11.47 mmol) y etilendiamina (7.66 ml, 11.4 mmol) se disuelven en 30 ml de 1,4-dioxano y se somete a reflujo durante 2 h. y luego se enfría a temperatura ambiente. Se adicionan 15 ml éter de dietilo para precipitar un sólido blanco que se filtra y se lava con éter de dietilo para obtener 3.27 g del producto. La recristalización de acetona produjo 63% de **6** puro. T.f.: 128.9-130.5 °C. ESI-MS (m/z) = 287 (M + 1)⁺.

Ejemplo 7: N1-(4-aminobutil)-N4-(1-naftil)succinamida (7).

30 **Método A:** El compuesto **2** (2.12 g, 8.72 mmol), NHS (1.42 g, 12.34 mmol) y DCC (2.54 g, 12.33 mmol) se disuelven en 30 ml de 1,4-dioxano anhidro y se somete a reflujo durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente para eliminar la DCU que se forma. Se le gotea lentamente butilendiamina (2.6 ml, 26.14 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 30 min. a temperatura ambiente. La mezcla se rotoevapora hasta la sequedad y el producto crudo se redisuelve en 10 ml de CHCl₃, y se lava con agua (3 x 5 ml). Posteriormente, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se rotoevapora hasta la sequedad. Se adiciona éter de dietilo (10 ml) para precipitar en frío un sólido blanco. Rendimiento: 72%. T.f.: 142.2-150.8 °C.

35 **Método B:** El compuesto **1** (1.832 g, 8.1 mmol), trietilamina (1.94 ml, 14 mmol) y 1,4-butilendiamina (1.66 ml, 16.6 mmol) se disuelven en 30 ml de DMF y la mezcla se somete a reflujo durante 1 h. Después de eliminar el disolvente, el producto se purifica por cromatografía de columna con acetato de etilo y acetato de etilo: metanol (10:2) como fases móviles. Rendimiento: 11%. T.f.: 142.2-150.8 °C. ESI-MS (m/z) = 315 (M + 1)⁺.

Ejemplo 8: N1-[2-(metilamino) etil]-N4-(1-naftil)succinimida (8a).

40 A una lechada que contiene de tamices moleculares 4 Å activados (500 mg) en 8 ml de DMF anhidra, se adiciona CsOH·H₂O (280 mg, 1.7 mmol), y la mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación, el compuesto **6** (485 mg, 1.7 mmol) en 1 ml de DMF anhidra se adiciona y la mezcla se agita durante 30 min. a temperatura ambiente. Después a esta mezcla de reacción se adiciona CH₃I (124 µl, 2 mmol) en 0.5 ml de DMF anhidra y se agita durante 24 h. a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se filtra y se rotoevapora hasta la sequedad. El producto crudo se lava con NaOH (1 N) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se purifica por cromatografía de columna con acetato de etilo como fase móvil. Rendimiento: 70%. T.f.: 120 °C (descompone). ESI-MS (m/z) = 300 (M + 1)⁺.

Ejemplo 9: Sal de sodio del ácido metil(2-((4-(1-naftilamina)-4-oxobutanoil)amino) etil) carbamoditiónico (**8b**).

El compuesto **8a** (299 mg, 1 mmol) se adiciona a una suspensión de NaOH (80 mg, 2 mmol) en 3 ml de éter de dietilo seco. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se agita vigorosamente durante 30 min., para gotear lentamente CS₂ (121 µl, 2 mmol) en 0.5 ml de éter. A continuación, la mezcla se agita durante 30 min. en frío y luego, a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se filtran y se lavan con éter de dietilo seco. Rendimiento: 75%. T.f.: (descompone). ESI-MS (m/z) = 398 (M + 1)⁺.

Ejemplo 10: N1-(2-aminoetil)-N4-(1-naftil)succinimida-I-31 (**9**).

Marcaje con I-131. A un tubo con las paredes cubiertas de yodógeno (250 a 500 µl de una solución de yodógeno (0.2 mg/ml en CHCl₃) se impregna en los tubos bajo atmósfera de nitrógeno seco) se adicionan 503.2 MBq (13.6 mCi) de I-131 y se agita durante 10 min. a temperatura ambiente. Luego, se añaden 100 µL de una solución de **6** (7.7 10⁻³ mol/l) en PBS (pH 8.5) y la mezcla de reacción se agita así durante otros 15 minutos. La mezcla se decanta para eliminar el I-131 libre mediante filtración a través de filtros de papel Whatman 3 MM impregnados con nitrato de plata.

Ejemplo 11: 6-bromo-2-metoxinaftaleno (**11**).

Se obtiene el 6-bromo-2-naftol (**10**) a partir de la reacción del 2-naftol y bromo molecular en ácido acético glacial, según el procedimiento descrito por Reddy y otros en Organic process research and development, 1999, 3, 121-25. A una solución de Cs₂CO₃ (7.55 g, 23.3 mmol) y 6-bromo-2-naftol (4.6 g, 17.9 mmol) en 45 ml de acetona, se le gotea (CH₃)₂SO₄ (2.2 ml, 23.3 mmol) y se agita durante 30 min. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se rotoevapora y el producto crudo se lava con agua y se extrae con CHCl₃. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se enfría para precipitar 4.45 g de un sólido blanco. Rendimiento: 91%. T.f.: 101.4-103.7 °C (rep.: 103 - 105 °C).

Ejemplo 12: 3-(6-metoxi-2-naftil)propil-4-metilbencenosulfonato (**13**).

Preparación del Reactivo de Grignard: según el procedimiento general descrito por Kidwell y otros en Organic Synthesis, Coll., 1973, 5, 918. En particular, en esta invención, el proceso de obtención del reactivo se llevó a cabo en un matraz con Mg (0.363 g, 14.95 mmol) y un cristal pequeño de I₂, previamente flameado y secado y la atmósfera reemplazada con Ar seco. A continuación, se gotea en el matraz 1 ml (0.709 g, 2.99 mmol) de una solución de **11** en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta reflujo hasta que la ebullición se vuelve espontánea y se forma una pasta blanca. Después de esto, se gotea el resto de la solución y se somete a reflujo durante 4 horas hasta la formación de **12**.

Preparación del catalizador Li₂CuCl₄: según el procedimiento general descrito por Burns y otros, en J. Chem. Soc. 1997, 119, 2125-2133.

A un matraz, previamente seco y evacuado con Ar, se adiciona una solución de 1,3-propanodiol di-p-tosilato (PrDiTs) (1.26 g, 3.289 mmol) en 1 ml de THF. A continuación, se añaden 1.79 ml del catalizador Li₂CuCl₄. La mezcla de reacción se enfría a -30 °C y se gotea el reactivo de Grignard. Una vez concluido el proceso de adición, la mezcla se mantiene a 8 °C durante 24 h. y luego a temperatura ambiente por 48 horas. El producto se purifica así por cromatografía de columna con una mezcla de n-hexano:diclorometano (100:0 a 80:20) como fase móvil. Rendimiento: 15%. T.f.: descompone. ESI-MS (m/z) = 371 (M + 1)⁺.

Ejemplo 13: 2-(3-fluoropropil)-6-metoxinaftaleno (**14**).

A 3 ml de una solución de H₂O (90 µl, 5 mmol) en CH₃CN con **13** (370 mg, 1 mmol) se adicionan 3 ml de (bmim)(BF₄). A continuación se adiciona CsF anhidro (760 mg, 5 mmol). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 2 horas. Una vez concluida la reacción, el producto de interés se extrae con éter de dietilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra hasta sequedad para purificar por cromatografía de columna (acetato de etilo:hexano como fase móvil). Rendimiento: 40%. T.f.: descompone. ESI-MS (m/z) = 219 (M + 1)⁺.

Ejemplo 14: Estudios de mareaje v distribución en ratas. Compuesto: N1-(2-aminoetil)-N4-(1-naftil) succinimida-I-131 (**9**)

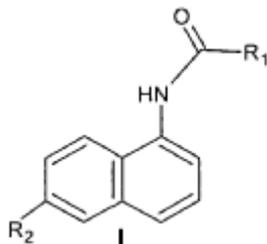
Determinación de los coeficientes de partición: Una solución de **9** (20 µl), preparada como se describió en el Ejemplo 10, se adiciona a una mezcla de 3 ml de n-octanol y 3 ml de agua destilada. Luego de agitar y dejar reposar la mezcla, se toman alícuotas de 20 µl de cada fase para determinar la relación de distribución radiométrica con un activímetro (CRC 35R, Capintec Inc.) Se repite este procedimiento para el radiofármaco de referencia Tc-99m-ECD,

el cual se usa en los estudios de perfusión cerebral. Coeficiente de partición de **9**: 0.54 (logP = -0.27) y de Tc-99m-ECD: 40.6 (logP = 1.6).

5 **Estudio en animales:** Una solución de **9** 15 MBq (407 Ci), preparada como se describió anteriormente, se administra a ratas Wistar macho (160 g, n= 3) a través de la vena lateral de la cola. A continuación, se toman imágenes cada 15 segundos, durante 30 min. (120 imágenes) con una cámara gamma (Medis Nucline TH22, Hungría), con un pico centrado en 360 keV y una ventana de $\pm 25\%$. El procesamiento de las imágenes se realizó en una estación de procesamiento SEGAMI (EEUU).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos derivados de naftaleno **caracterizados por** la estructura I,



En la estructura I, los términos designados como R son:

- 5 **R₁**: -alquilenil-C(O)NH-alquilenil-R₃, -alquilenil-C(O)O-R₄;
R₃: -COOH, -OH, -SH, -NH₂, -alquil-NH, -alquil-N-ditiocarbamato de sales de metales alcalino terreo;
R₄: grupo succinimidilo;
R₂: -H, -alquilo, en donde el término "alquilo" se **caracteriza por** una cadena alifática lineal o ramificada, de átomos de carbono saturados y átomos de hidrógeno, que comprenden grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo o *iso*-butilo; el término "alquilenilo" se refiere a un análogo divalente de un grupo alquilo lineal o ramificado, preferentemente radicales de etilenilo, CH₂CH₂, o butilenilo, CH₂CH₂CH₂CH₂.
- 10
2. Derivados de naftaleno de acuerdo a la reivindicación 1, **caracterizado por**: **R₁** es -(CH₂)_nCONH(CH₂)_m-R₃ (n= 2, 3 ó 4 y m= 2, 3, 4, 5 ó 6), **R₃** es -COO, OH, -SH, -NH₂, -NHCH₃ o -NHC₂H₅ y **R₂** es -H, -alquilo; y las combinaciones que se derivan de ellos.
- 15 3. Derivados de naftaleno de acuerdo a la reivindicación 1, **caracterizado por**: **R₁** es -(CH₂)_nCONH(CH₂)_m-R₃ (n= 2, 3 ó 4 y m= 2, 3, 4, 5 ó 6), **R₃** es OH, SH, o -NR₄R₅, **R₄** es -H, -CH₃ o -C₂H₅, **R₅** es C(S)SW, **W** es Na⁺, K⁺ o Cs⁺ y **R₂** es -H, -alquilo; y las combinaciones que se derivan de ellos.
4. Derivados de naftaleno de acuerdo a la reivindicación 1, **caracterizado por**: **R₁** es -(CH₂)_nC(O)O-R₄ (n= 2, 3 ó 4), **R₄** es el radical succinimido y **R₂** es -H, -alquilo; y las combinaciones que se derivan de ellos.
- 20 5. Procedimiento para la preparación de derivados de naftaleno de estructura I según las reivindicaciones 1 y 2, que portan en **R₁** un grupo ácido o amino terminal **caracterizado por** la reacción del agente acilante, éster de *N*-hidroxisuccinimida del ácido 4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoico de la reivindicación 4, con compuestos que posean grupos aminos primarios, tales como diaminas alifáticas, lineales o ramificadas, y aminas polifuncionales tales como α-aminoácidos, tioaminas, aminoalcoholes y ácidos aminocarboxílicos, en presencia o no de una base orgánica, en DMF o 1,4-dioxano como disolvente.
- 25
6. El procedimiento de la reivindicación 5 donde se obtiene los derivados de naftaleno a través de una técnica *one-pot*, **caracterizada por** la reacción del ácido 4-(1-naftilamino)-4-oxobutanoico con NHS en presencia de DCC, para obtener *in situ* al intermediario éster de *N*-hidroxisuccinimida del ácido de la reivindicación 4, y su reacción inmediata con un exceso de diamina o con un ácido aminocarboxílico, a temperatura ambiente y en presencia de DMF o 1,4-dioxano como disolvente.
- 30
7. El procedimiento de la reivindicación 5, **caracterizado porque** los derivados de naftaleno se obtienen a partir de la reacción de la 1-(1-naftil)-2,5-pirrolidinadiona con un exceso de diamina, a temperatura ambiente y 1,4-dioxano como disolvente, o con un exceso de diamina, en presencia de una amina terciaria, preferentemente la trietilamina, a temperatura de reflujo y DMF como disolvente.
- 35 8. El procedimiento de la reivindicación 7, **caracterizado por** el uso de una diamina, en presencia de una amina terciaria, preferentemente la trietilamina, a temperatura ambiente y DMF como disolvente.
9. Compuestos de la reivindicación 1 **caracterizados por** estar enlazados con un radioisótopo de yodo emisor de radiación gamma usado en medicina nuclear (I-123 o I-131).
10. Compuestos de la reivindicación 1 **caracterizados por** formar complejos estables con el Tc-99m.

- 5
11. Compuestos de la reivindicación **1** **caracterizados por** poseer en su estructura un isótopo emisor de positrones tal como C-11, O-15 o F-18.
 12. Un compuesto como el definido en las reivindicaciones **9, 10 y 11** para su uso en un método de diagnóstico para visualizar la densidad de las placas amiloideas en los cerebros de mamíferos mediante la técnica de tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) o imágenes de resonancia magnética nuclear (RMI).

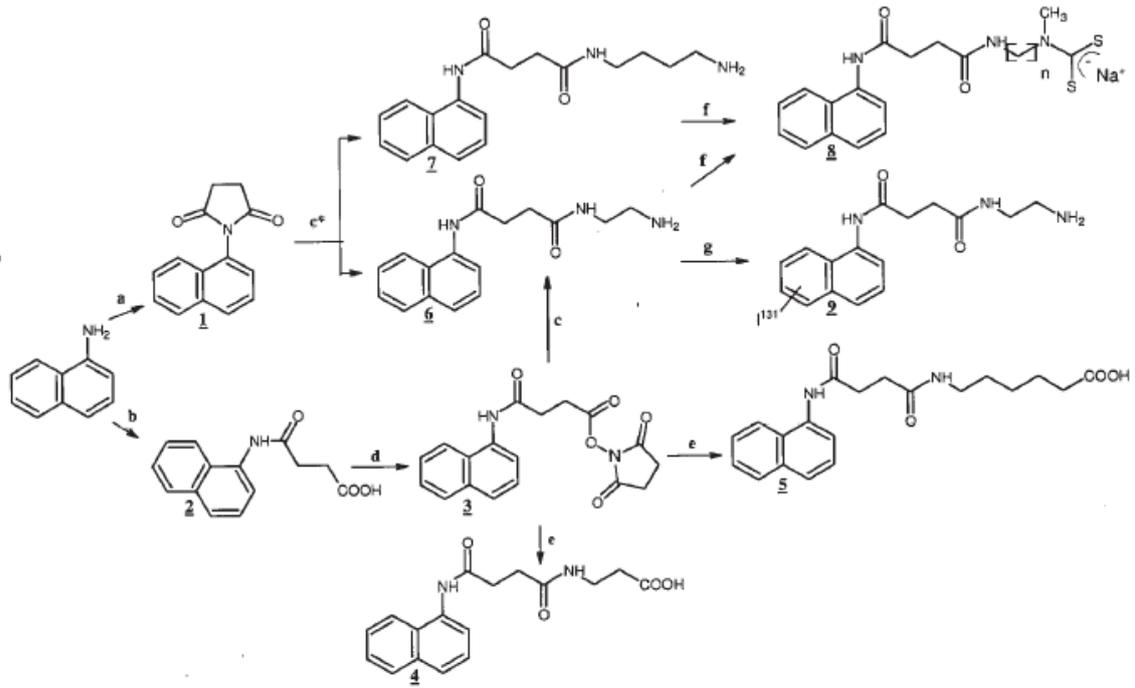


Figura 1

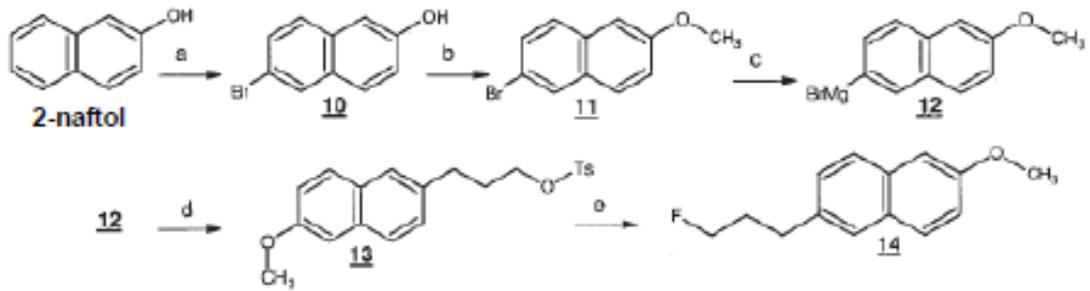


Figura 2



Figura 3