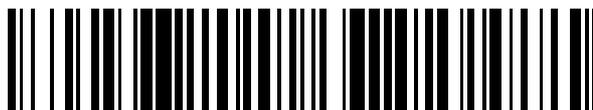


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 655**

51 Int. Cl.:

C07C 217/80 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2005 E 10161604 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2213652**

54 Título: **Derivados de estilbenu y su uso para la unión y la visualización de placas amiloides**

30 Prioridad:

17.12.2004 US 636696 P

02.06.2005 US 686395 P

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

14.01.2015

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF
PENNSYLVANIA (100.0%)
3160 Chestnut Street, Suite 200
Philadelphia Pennsylvania 19104-6283, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 655 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 estilbeno y su uso para la unión y la visualización de placas amiloides

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

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos bioactivos a procedimientos de diagnóstico por imagen mediante el uso de compuestos radiomarcados y a procedimientos de elaboración de compuestos radiomarcados

Técnica antecedente

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por un deterioro cognitivo una pérdida irreversible de la memoria desorientación y alteraciones en el lenguaje El análisis *postmortem* de secciones del cerebro con AD revela abundantes placas seniles (SPs) formadas por péptidos β amiloides ($A\beta$) y numerosos ovillos neurofibrilares (NFTs) formados por filamentos de proteínas tau muy fosforiladas (para las revisiones más recientes y citas adicionales, véase Ginsberg S. D., y col., "Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders," en *Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex*, Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), págs. 603 - 654, Vogelsberg-Ragaglia, V., y col., "Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease," *Alzheimer's Disease*, Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), págs. 359 - 372).

15 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, seguido de la combinación adicional de agregados y/o de proteínas amiloides. La formación y la acumulación de agregados de péptidos β amiloides ($A\beta$) en el cerebro son factores críticos en el desarrollo y la progresión de la AD.

20 Además del papel de los depósitos amiloides en la enfermedad de Alzheimer, se ha demostrado la presencia de depósitos amiloides en enfermedades tales como la brucelosis, el síndrome de Muckle-Wells, el mieloma idiopático, la polineuropatía amiloide, la cardiomiopatía amiloide, la amiloidosis sistémica senil, la polineuropatía amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, el síndrome de Down, la encefalopatía espongiiforme ovina, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, la Kuru, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, el carcinoma medular de la tiroides, el amiloide auricular aislado, el amiloide de microglobulina β_2 en pacientes en diálisis, la miositis por cuerpos de inclusión, los depósitos β_2 amiloides en la enfermedad de atrofia muscular y el insulinoma de islotes de Langerhans de la diabetes de tipo II.

25 Los agregados fibrilares de los péptidos amiloides, $A\beta_{1-40}$ y $A\beta_{1-42}$, son los principales péptidos metabólicos derivados de la proteína precursora amiloide que se encuentran en las placas seniles y en los depósitos amiloides cerebrovasculares de los pacientes con AD (Xia, W.; y col., *J. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 97: 9299 - 9304 (2000)). La prevención y la inversión de la formación de las placas $A\beta$ están siendo un objetivo como tratamiento para esta enfermedad (Selkoe, D., *J. JAMA* 283: 1615 - 1617 (2000); Wolfe, M. S., y col., *J. Med. Chem.* 41: 6 - 9 (1998); Skovronsky, D. M., y Lee, V. M., *Trends Pharmacol. Sci.* 21: 161 - 163 (2000)).

30 La AD familiar (FAD) está provocada por múltiples mutaciones en los genes de la proteína precursora A (APP), de la presenilina 1 (PS1) y de la presenilina 2 (PS2) S. D., y col., "Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders," en *Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex*, Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), págs. 603 - 654, Vogelsberg-Ragaglia, V., y col., "Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease," *Alzheimer's Disease*, Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), págs. 359 - 372).

35 Aunque los mecanismos precisos subyacentes en la AD no se comprenden completamente, todas las mutaciones patógenas de la FAD estudiadas hasta ahora aumentan la producción de la más amiloidogénica forma larga de 42 - 43 aminoácidos del péptido $A\beta$. Por lo tanto, al menos en la FAD, la desregulación de la producción de $A\beta$ parece ser suficiente para inducir una cascada de acontecimientos que dan lugar a la neurodegeneración. De hecho, la hipótesis de la cascada amiloide sugiere que la formación de los agregados fibrilares extracelulares de $A\beta$ en el cerebro puede ser un acontecimiento decisivo en la patogenia de la AD (Selkoe, D. J., "Biology of β -amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease," *Alzheimer's Disease*, Lippincot/Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), págs. 293 - 310, Selkoe, D. J., *J. Am. Med. Assoc.* 283: 1615 - 1617 (2000); Naslund, J., y col., *J. Am. Med. Assoc.* 283: 1571 - 1577 (2000); Golde, T. E., y col., *Biochimica et Biophysica Acta* 1502: 172 - 187 (2000)).

40 Actualmente se están evaluando diversas metodologías para intentar inhibir la producción y reducir la acumulación de $A\beta$ fibrilar en el cerebro como potenciales terapias para la AD (Skovronsky, D. M. y Lee, V. M., *Trends Pharmacol. Sci.* 21: 161 - 163 (2000); Vassar, R., y col., *Science* 286: 735 - 741 (1999); Wolfe, M. S., y col., *J. Med. Chem.* 41: 6 - 9 (1998); Moore, C. L., y col., *J. Med. Chem.* 43-3434-3442 (2000); Findeis, M. A., *Biochimica et Biophysica Acta* 1502: 76 - 84 (2000); Kuner, P., Bohrmann, y col., *J. Biol. Chem.* 275: 1673 - 1678 (2000)). Por lo tanto es de interés el desarrollo de ligandos que se unan específicamente a los agregados fibrilares de $A\beta$. Dado que las SPs son objetivos accesibles, estos nuevos ligandos podrían usarse como herramientas diagnósticas *in vivo* y como sondas para

visualizar la deposición progresiva de A β en los estudios de amiloidogénesis de la AD en pacientes vivos.

Con este fin se ha informado sobre varias metodologías interesantes para el desarrollo de ligandos específicos de los agregados fibrilares de A β (Ashburn, T. T., y col., Chem. Biol. 3: 351 - 358 (1996); Han, G., y col., J. Am. Chem. Soc. 118: 4506 - 4507 (1996); Klunk, W. E., y col., Biol. Psychiatry 35: 627 (1994); Klunk, W. E., y col., Neurobiol. Aging 16: 541 - 548 (1995); Klunk, W. E., y col., Society for Neuroscience Abstract 23:1638 (1997); Mathis, C. A., y col., Proc. XIIth Inti. 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 col., J. Med. Chem. 42: 2805 - 2815 (1999)). La metodología más atractiva se basa en crisamina-G (CG) y rojo del Congo (CR) de alta conjugación, y la última se ha usado para la tinción fluorescente de SPs y NFTs en secciones *postmortem* de cerebros con AD (T. T., y col., Chem. Biol. 3: 351 - 358 (1996); Klunk, W. E., y col., J. Histochem. Cytochem. 37: 1273 - 1281 (1989)). Las constantes de inhibición (K_i) para la unión a los agregados fibrilares de A β de la CR, del CG, y de derivados de 3'-bromo y de 3'-yodo de la CG son 2.800, 370, 300 y 250 nM, respectivamente (Mathis, C. A., y col., Proc. XIIth Inti. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Suecia: 94 - 95 (1997)). Se ha demostrado que estos compuestos se unen selectivamente a los agregados del péptido A β (1 - 40) *in vitro* así como a los depósitos fibrilares de A β en secciones de cerebros con AD (Mathis, C. A., y col., Proc. XIIth Inti. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Suecia: 94 - 95 (1997)).

Existen varios beneficios potenciales en la visualización de los agregados de A β en el cerebro. La técnica de imagen mejorará el diagnóstico mediante la identificación de pacientes potenciales con un exceso de placas de A β en el cerebro; por lo tanto, puede ser probable que desarrollen la enfermedad de Alzheimer. También será útil para controlar la progresión de la enfermedad. Cuando haya disponibles tratamientos farmacológicos anti-placas, la visualización de las placas de A β en el cerebro puede proporcionar una herramienta esencial para el control del tratamiento. Por lo tanto, se ha buscado vehementemente un procedimiento simple y no invasivo para la detección y la cuantificación de los depósitos amiloides en un paciente. Actualmente, la detección de los depósitos amiloides implica un análisis histológico de biopsias o de materiales de autopsia. Ambos procedimientos presentan inconvenientes. Por ejemplo, una autopsia sólo puede usarse para un diagnóstico *postmortem*.

La visualización directa de los depósitos amiloides *in vivo* es difícil, ya que los depósitos tienen muchas propiedades físicas iguales (por ejemplo, densidad y contenido en agua) que los tejidos normales. Los intentos de visualizar depósitos amiloides mediante el uso de imágenes por resonancia magnética (MRI) y tomografía computerizada (TAC) han sido decepcionantes y sólo han detectado los depósitos amiloides en ciertas condiciones favorables. Además, los esfuerzos para marcar los depósitos amiloides con anticuerpos, proteína sérica amiloide P u otras moléculas de sonda han proporcionado una cierta selectividad en la periferia de los tejidos, pero han proporcionado unas imágenes malas del interior de los tejidos.

Los potenciales ligandos para la detección de agregados de A β en el cerebro vivo deben atravesar la barrera hematoencefálica intacta. Por lo tanto, la captación cerebral puede mejorarse mediante el uso de ligandos con un tamaño molecular relativamente menor (en comparación con el rojo del Congo) y una lipofilia aumentada. Habitualmente se usan tioflavinas muy conjugadas (S y T) como colorantes para la tinción de los agregados de A β en el cerebro con AD (Elhaddaoui, A., y col., Biospectroscopy 1: 351 - 356 (1995)).

Se ha informado de un marcador muy lipófilo, el [^{18}F]FDDNP, para su unión tanto a los ovillos (formados principalmente por proteína tau hiperfosforilada) como a las placas (que contienen agregados de proteína A β) (Shoghi-Jadid K, y col., Am J Geriatr Psychiatry. 2002; 10: 24 - 35). Mediante el uso de tomografía de emisión de positrones (PET), se informó de que este marcador marcó específicamente depósitos de placas y ovillos en nueve pacientes con AD piense de sujetos comparativos (Nordberg A. Lancet Neurol. 2004; 3: 519 - 27). Mediante el uso de un nuevo procedimiento de análisis farmacocinético denominado tiempo de residencia relativo de la región del cerebro de interés frente al puente, se mostraron las diferencias entre los pacientes con AD y los sujetos comparativos. El tiempo de residencia relativo era significativamente mayor en los pacientes con AD. Esto está adicionalmente complicado por el intrigante hallazgo de que el FDDNP compite con algunos AINEs por la unión a las fibrillas de A β *in vitro* y a las placas de A β *ex vivo* (Agdeppa ED, y col., 2001; Agdeppa ED, y col., Neuroscience. 2003; 117: 723 - 30).

Recientemente se ha informado de la visualización de β amiloides en el cerebro de pacientes con AD mediante el uso de un derivado de benzotiazol anilina, el [^{11}C]6-OH-BTA-1 (denominado también [^{11}C]PIB) (Mathis CA, y col., Curr Pharm Des. 2004; 10: 1469 - 92; Mathis CA, y col., Arch. Neurol. 2005, 62: 196 - 200.). Contrariamente a lo observado para el [^{18}F]FDDNP, el [^{11}C]6-OH-BTA-1 se une específicamente al A β fibrilar *in vivo*. Los pacientes con un diagnóstico de AD leve mostraron una notable retención del [^{11}C]6-OH-BTA-1 en la corteza, que se sabe que contiene grandes cantidades de depósitos amiloides en la AD. En el grupo de pacientes con AD, la retención del [^{11}C]6-OH-BTA-1 aumentó especialmente en la corteza frontal. También se observaron grandes aumentos en la corteza parietal, temporal, y occipital y en el cuerpo estriado. La retención del [^{11}C]6-OH-BTA-1 era equivalente en los pacientes con AD y en los sujetos comparativos en las áreas que se sabe que están relativamente poco afectadas por la deposición amiloide (tales como la sustancia blanca subcortical, la protuberancia y el cerebelo). Recientemente se ha estudiado otra sonda de marcaje de placas de A β marcada con ^{11}C , un derivado de estilbeno- ^{11}C]SB-13. La unión *in vitro* mediante el uso de [^3H]SB-13 sugiere que el compuesto o muestra una excelente afinidad de unión, y la unión podría medirse claramente en la sustancia gris cortical, pero no en la sustancia blanca de los casos de AD. (Kung M-P, y col., Brain Res. 2004; 1025: 98 - 105. Había una unión muy poco específica en homogeneizados del tejido cortical tejido de los cerebros de control. Los valores de la K_d del [^3H] SB-13 en los homogeneizados corticales de la AD eran de 2,4 \pm

0,2 nM. Se observó una elevada capacidad de unión y unos valores comparables (14 - 45 pmol/mg de proteína) (Id.). Como se esperaba, en los pacientes con AD [¹¹C] SB-13 apareció una elevada acumulación en la corteza frontal (supuestamente un área que contiene una elevada densidad de placas de Aβ) en pacientes con una AD entre leve y moderada, pero no en los sujetos de control de una era similar. (Verhoeff NP, y col., Am J Geriatr Psychiatry. 2004; 12: 584 - 95). El documento WO 03/018070 desvela derivados de estilbeno y su uso para la unión y la visualización de placas amiloides.

Sería útil disponer de una técnica no invasiva para la visualización y la cuantificación de los depósitos amiloides en un paciente. Además, sería útil disponer de compuestos que inhiban la agregación de las proteínas amiloides para formar depósitos amiloides y de un procedimiento para la determinación de la capacidad de un compuesto para inhibir la agregación de las proteínas amiloides.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula II.

La presente invención también proporciona composiciones diagnosticas que comprenden un compuesto radiomarcado de Fórmula II y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento de visualización de depósitos amiloides, procedimiento que comprende la introducción en un paciente de una cantidad detectable de un compuesto marcado de Fórmula II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de Fórmula II o una composición que lo contiene para su uso en un procedimiento para inhibir la agregación de las proteínas amiloides, procedimiento que comprende la administración a un mamífero de una cantidad inhibidora de amiloide de un compuesto de Fórmula II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

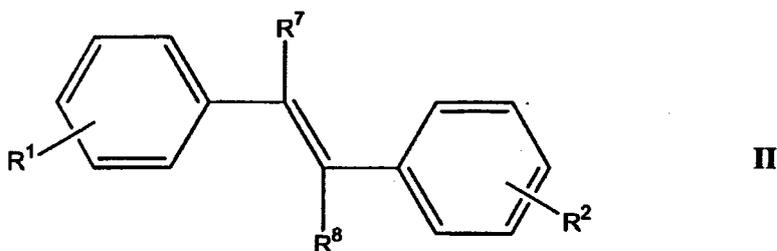
Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a procedimientos e intermedios útiles para la síntesis de los compuestos de visualización de inhibición de amiloides de Fórmula II descritos en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 representa los datos de unión de la Ki de varios compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

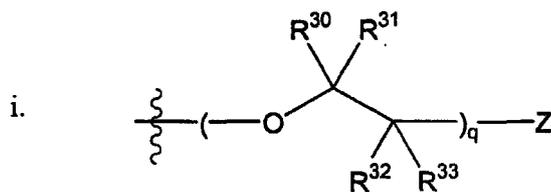
En un primer aspecto la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula II:



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

- 30 R¹ se elige de entre el grupo que consiste en hidrógeno,
 - a. NR^aR^b, en la que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, (CH₂)₁¹⁸F, y d es un número entero entre 1 y 4, o R^a y R^b son ambos oxígeno para formar un nitro,
 - b. hidroxi,
 - c. alcoxi C₁₋₄, y
 - 35 d. hidroxialquilo (C₁₋₄);

R² se elige de entre el grupo que consiste en



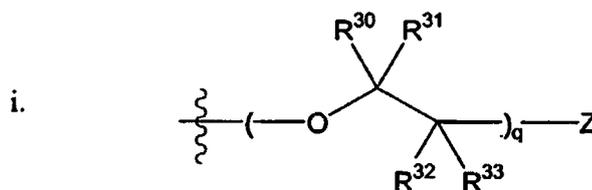
en la que q es un número entero entre 2 y 10 Z se elige de entre el grupo que consiste en ^{18}F , y ^{18}F alcoxi (C₁₋₄) sustituido; y R³⁰, R³¹, R³² y R³³ se eligen en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo (C₁₋₄); y

- 5 R⁷ y R⁸ se eligen en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo (C₁₋₄).

Más preferiblemente, el valor de cada uno de R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ se elige en cada caso independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino dimetilamino y metoxi.

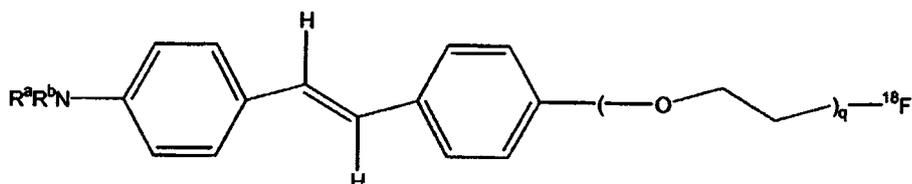
Preferiblemente, R² está en la posición meta o para con respecto al puente de etileno.

- 10 Cuando R² es



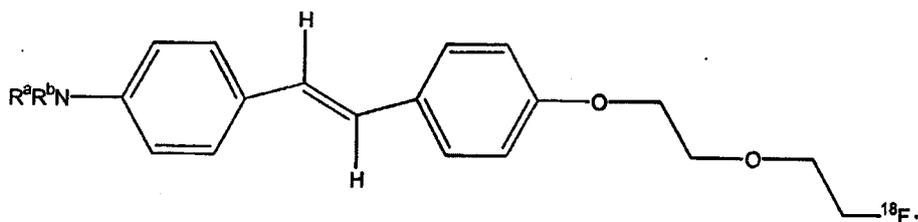
el valor preferido para R³⁰, R³¹, R³² y R³³ en cada caso es hidrógeno, y Z es ^{18}F . Algunos valores útiles de q incluyen números enteros entre dos y diez. Preferiblemente, q es un número entero entre 2 y 5. Más preferiblemente, el valor de q es 3 o 4.

- 15 Una serie de compuestos preferidos de Fórmula II incluye los derivados de polietilenglicol (PEG) marcado con ^{18}F -estilbeno que tiene la siguiente estructura:

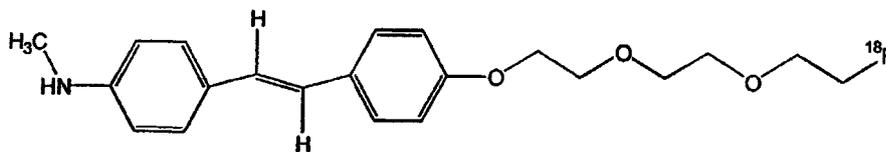


en la que q es un número entero entre dos y diez. Los compuestos más preferidos incluyen aquellos en los que q es igual a:

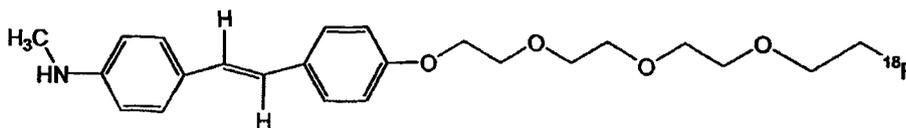
- 20 dos,



tres,



o cuatro,



- 5 En esta serie de compuestos, ^{18}F está unido al estilbeno a través de una cadena de PEG con un número variable de grupos etoxi. Todos los estilbenos fluorados mostraron unas elevadas afinidades en un ensayo que usa homogeneizados *postmortem* de cerebro con AD ($K_i = 2,9 - 6,7 \text{ nM}$). Según se muestra los Esquemas 1 - 3 del presente documento, se realizó con éxito el radiomarcaje mediante una sustitución del grupo mesilato de **10a-d** por $[^{18}\text{F}]$ flúor, proporcionando los compuestos objetivo $[^{18}\text{F}]$ **12a-d** (EOS, actividad específica, 900 - 1.500 Ci/mmol; pureza radioquímica > 99 %). La biodistribución *in vivo* de estos ligandos de ^{18}F en ratones normales mostró una excelente penetración cerebral y una rápida eliminación después de una inyección iv (6,6 - 8,1 y 1,2 - 2,6 % de la dosis / g a los 2 min y a los 60 min, respectivamente). La autorradiografía de *postmortem* de secciones de cerebro con AD $[^{18}\text{F}]$ **12a-d** confirmó la unión específica relacionada con la presencia de placas de A β . Además, el marcaje *in vivo* de las placas puede demostrarse claramente con estos agentes marcados con ^{18}F en ratones transgénicos (Tg2576), un modelo animal útil para la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de Fórmula II también pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede producirse durante la elaboración de los compuestos o de las composiciones que comprenden los compuestos, o la hidratación puede producirse con el tiempo debido a la naturaleza higroscópica de compuestos. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptable tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas son consideradas equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

También debe entenderse que la presente invención se considera que incluye los estereoisómeros, tales como ambos isómeros *cis* y *trans* de los compuestos de tipo estilbeno. Adicionalmente se incluyen: los isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, así como los enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural de los compuestos de Fórmula II elegidos.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula II, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las demás apariciones. También, las combinaciones de sustituyentes y/o de variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

El término "alcoxi" se usa en el presente documento para significar un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, como se ha definido anteriormente, salvo que la longitud de la cadena esté limitada al mismo, unido a un átomo de oxígeno, incluyendo, pero sin limitación, (metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, y similares. Preferiblemente la cadena alcoxi cadena tiene entre 1 y 6 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente entre 1 y 4 átomos de carbono de longitud.

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

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

El término "halo" o "halógeno" empleado en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo, salvo que se defina de otro modo en los cursos específicos del texto y/o de las reivindicaciones.

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

El término "arilo" según se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen entre 6 y 12 carbonos en la porción del anillo, preferiblemente entre 6 y 10 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

5 El término "heterociclo" o "anillo heterocíclico", según se usa en el presente documento excepto cuando se indique, representa un sistema anular monoheterocíclico estable de entre 5 y 7 miembros que puede estar saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y entre uno y tres heteroátomos elegidos de entre el grupo que consiste en N, O, y S, y en el que el heteroátomo de nitrógeno y de azufre puede estar opcionalmente oxidado. Algunos anillos especialmente útiles contienen un nitrógeno combinado con un oxígeno o azufre, o dos heteroátomos de nitrógeno. Algunos ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidacínilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, homopiperidinilo, homopiperacínilo, piridazinilo, pirazolilo, y pirazolidinilo, lo más preferiblemente tiamorfolinilo, piperacínilo, y morfolinilo.

15 El término "heteroátomo" se usa en el presente documento para significar 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 una fracción NR^aR^b , en la que R^a y R^b son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , halobencilo, o R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros que tiene opcionalmente O, S o NR^c en dicho anillo, en el que R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

20 El término "heteroarilo" según se emplea en el presente documento se refiere a grupos con entre 5 y 14 átomos en el anillo; 6, 10 o 14 electrones compartidos en una matriz cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de oxígeno, de nitrógeno o de azufre (en los que algunos 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, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolicínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazínilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenacínilo, isotiazolilo, fenotiaccínilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxacínilo).

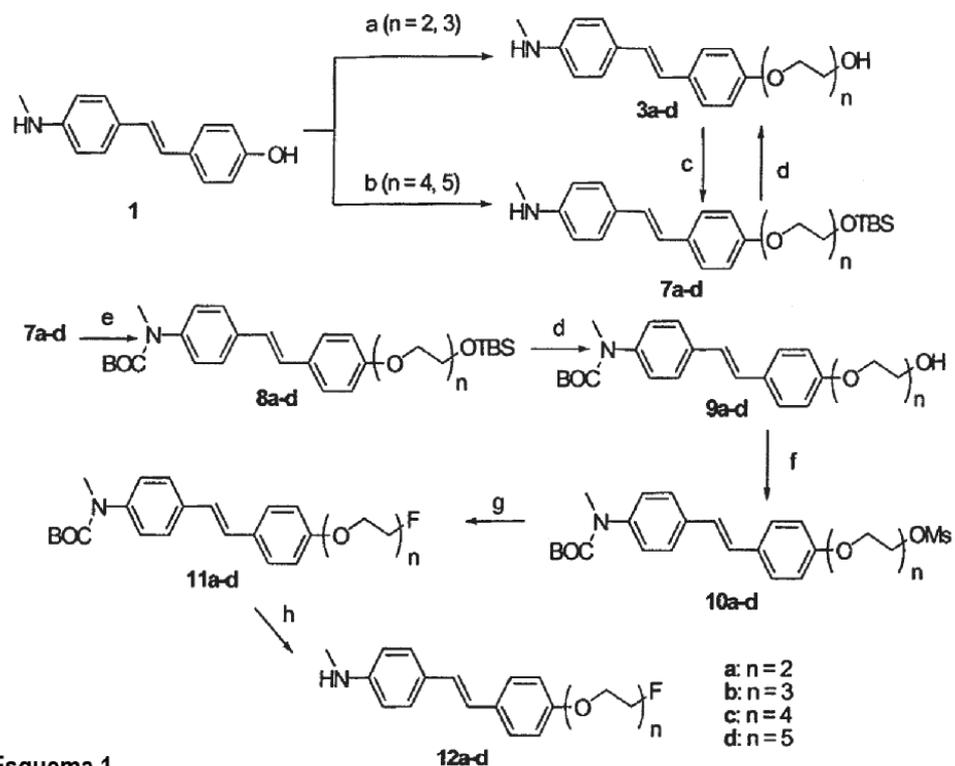
25 El término "aralquilo" o "arilalquilo" según se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo C_{1-6} según se ha analizado anteriormente con un sustituyente arilo, tales como bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

30 La presente invención está dirigida adicionalmente a procedimientos de preparación de los compuestos de la anterior Fórmula II. Los compuestos de la presente invención, así como los compuestos relacionados que no son parte de la invención, pueden ser preparados mediante las reacciones descritas en los esquemas 1 - 8.

35 Los estilbenos de PEG fluorados **12a-d** se prepararon mediante las reacciones mostradas en el esquema 1. Para preparar los compuestos con 2 o 3 grupos etoxi como el enlace de PEG, se acoplaron los cloruros disponibles comercialmente **2a,b** con el grupo OH de 4-metilamino-4'-hidroxi estilbeno, **1** (Ono M, y col., Nucl Med Biol. 2003; 30: 565 - 71). Wilson A, y col., J Labelled Cpd Radiopharm. 2003; 46: S61) para obtener **3a,b** respectivamente. Los grupos OH libres de **3a,b** fueron protegidos posteriormente con TBDMSCl para dar los compuestos **7a,b**. Para preparar los compuestos con 4 o 5 grupos etoxi como el enlace de PEG, se prepararon por separado los bromuros **6c,d** según se muestra en el esquema 2, y después se acoplaron con el estilbeno **1** para dar los compuestos de TBS protegidos **7c,d**. Los grupos protectores de O-TBS de los compuestos **7c,d** se eliminaron mediante un tratamiento de TBAF (1 M) en THF para dar **3c,d**. Los compuestos **8a-d** se obtuvieron protegiendo los grupos metilamino de **7a-d** con BOC. Después de eliminar los grupos protectores de TBS de **8a-d** con TBAF (1 M) / THF, se convirtieron los grupos OH libre en mesilatos mediante una reacción con MsCl en presencia de trietilamina para dar **10a-d**. Los estilbenos de PEG fluorados "fríos", **12a-d**, se obtuvieron con éxito poniendo a reflujo **10a-d** en TBAF / THF anhidro (Cox DP, y col., J. Org Chem. 1984; 49: 3216 - 19) seguido de una agitación con TFA para eliminar el grupo protector de BOC.

45 Para elaborar los deseados estilbenos de PEG marcados con ^{18}F , [^{18}F] **12a-d**, se emplearon los mesilatos protegidos con N-BOC **10a-d** como precursores (Esquema 3). Cada uno de los mesilatos, **10a-d**, se mezcló con [^{18}F] fluoruro / carbonato de potasio y Kryptofix 222 en DMSO y se calentó a 120 °C durante 4 min. La mezcla se trató entonces con HCl acuoso para eliminar el grupo protector de N-BOC. El producto en bruto se purificó mediante HPLC (pureza radioquímica > 99 %, rendimiento radioquímico del 10 - 30 %, corregida la descomposición). La preparación de cada uno de los compuestos marcados con ^{18}F , [^{18}F] **12a-d**, tardó aproximadamente 90 min, y se estimó que la actividad específica era de 900 - 1.500 Ci/mmol al final de la síntesis.

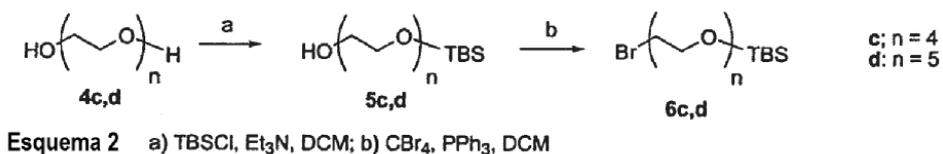
ESQUEMA 1



Esquema 1

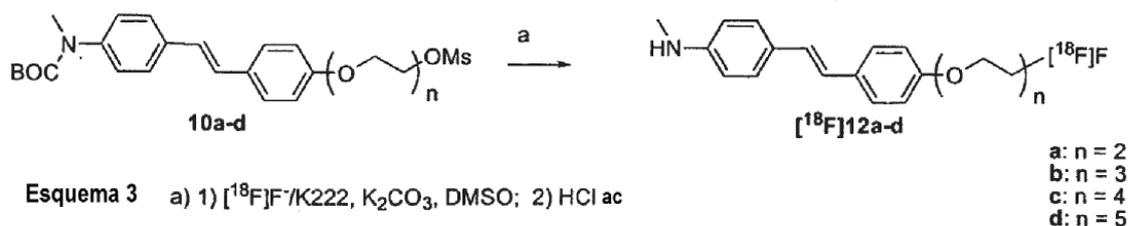
- a) $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_n\text{O}-\text{H}$ **2a, b** K_2CO_3 , DMF; b) $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n\text{O}-\text{TBS}$ **6c, d** K_2CO_3 , DMF; c) TBSCl, imidazol;
 d) TBAF (1 M), THF; e) $(\text{BOC})_2\text{O}$, THF; f) MsCl , Et_3N , DCM; g) TBAF (anhidro), THF; h) TFA, DCM

ESQUEMA 2



Esquema 2 a) TBSCl, Et_3N , DCM; b) CBr_4 , PPh_3 , DCM

ESQUEMA 3



Esquema 3 a) 1) $^{18}\text{F}]/\text{K}222$, K_2CO_3 , DMSO; 2) HCl ac

La síntesis de los compuestos **15e**, **16e** y la síntesis de los precursores radiomarcados **15d**, **17d** para la preparación de ^{18}F **15e** y de ^{18}F **6e** se muestra en el Esquema 9. Para preparar el compuesto **15a**, se redujo el grupo nitro de 4-nitro-4'-hidroxi estilbena, **13a**, con SnCl_2 en etanol para dar la correspondiente amina **14a**. Entonces se trató el grupo

amino con $(\text{CHO})_n$ y NaBH_3CN para dar el compuesto dimetilamino **15a**. El compuesto **15b** se obtuvo mediante la reacción del hidroxil estilbena, **15a**, con bromuro **20m** (que fue obtenido por separado según se muestra en el Esquema 10) y carbonato de potasio en DMF anhidra. El compuesto **15c** se obtuvo mediante el tratamiento de **15b** con HCl 1 N en acetona. El monotosilato **15d** pudo ser aislado a partir de una mezcla del producto de reacción diol **15c** con 1,5 equivalentes de cloruro de tosilo en piridina. El tosilo **15d** se convirtió en el fluoruro **15e** mediante un reflujo con TBAF anhidro en THF. El TBAF debe ser secado a 58 °C a alto vacío (< 0,5 mm de Hg) durante 24 h antes de su uso. Se usó el compuesto de tosilo **15d** como el material de partida para la obtención del compuesto radiomarcado [^{18}F]**15e**. El nitrocompuesto **13e** se sintetizó de una forma similar mediante una reacción de acoplamiento de **13a** con **20m** seguido de tosilación y fluoración. La síntesis del compuesto **16e** se llevó a cabo mediante la reducción del grupo nitro de **13e** con $\text{SnCl}_2 / \text{EtOH}$ seguido de la monometilación del grupo amino con $(\text{CHO})_n$, NaOCH_3 y NaBH_4 . Se redujo un intermedio, **13b**, a la amina, **14c**, y después se monometiló para dar el compuesto **16c**. Para obtener [^{18}F]**16e**, se diseñó el tosilo protegido en el N **17d** como el precursor para el radiomarcaje. El **14a** preparado previamente se monometiló en primer lugar a **16a**. El compuesto **17f** se preparó entonces mediante el acoplamiento de **16a** con **20n** (Esquema 10) y la introducción de BOC en la 2ª amina. El grupo di-terc-butil sililo de **17f** se eliminó con TBAF 1 N en THF a la temperatura ambiente para dar el diol **5c**, que se monotosiló para producir el compuesto **17d**.

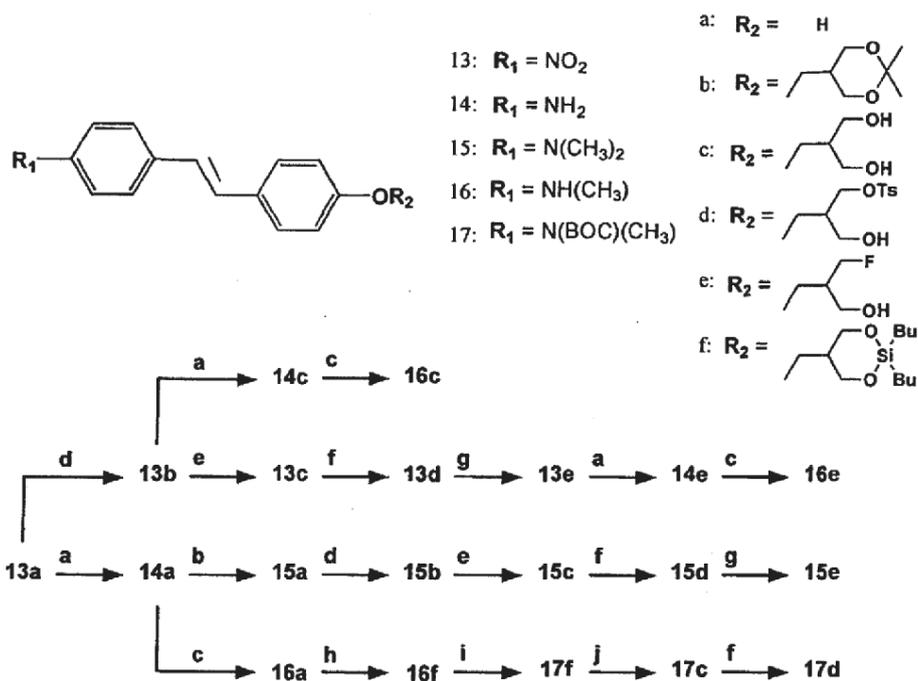
También se sintetizó un compuesto relacionado **15h** según se muestra en el Esquema 4. El malonato sustituido **21** se redujo al diol **22** con DIBALH y después se hizo reaccionar con un equivalente de TBSCl para dar **23**. El desprotegido OH se convirtió entonces en el bromuro **24** con $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$. El compuesto **24** se hizo reaccionar con **15a** para dar **15g** que se trató con TBAF para eliminar el grupo TBS para producir **15h**.

También se sintetizaron dos derivados de bencilo de *N,N*-dimetil estilbena, **14** y **15** (Esquema 4). El compuesto **14** se obtuvo mediante la reducción del correspondiente etil éster **13³** con LiAlH_4 . Entonces el alcohol bencilico se convirtió en el altamente reactivo intermedio de bromuro de bencilo intermedio con HBr / HOAc, que inmediatamente se convirtió, sin purificación, en el metil éter **15** mediante la adición de metanol y carbonato de potasio.

Los derivados de estilbena con un átomo de flúor unido directamente al doble enlace se sintetizaron mediante procedimientos bien conocidos (por ejemplo, Tetrahedron Lett. 43, (2002), 2877 - 2879).

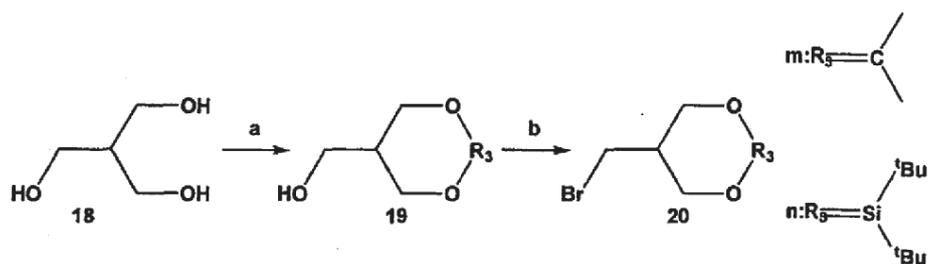
Para obtener [^{18}F]**15e**, se mezcló el precursor **15d** con [^{18}F] fluoruro / carbonato de potasio y Kryptofix® 222 en DMSO y se calentó a 120 °C durante 4 min. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para alcanzar > 99 % de la pureza radioquímica con un rendimiento radioquímico del 10 % (corregida la descomposición). El procedimiento tardó 90 min y se estimó que la actividad específica era de 70 Ci/mmol al final de la síntesis. Se realizó un procedimiento similar para la obtención de [^{18}F]**16e** a partir del precursor **17d**. Después de la reacción inicial en DMSO, la mezcla se trató con HCl acuoso para eliminar el grupo BOC. La pureza radioquímica era > 99 % después de una purificación mediante HPLC y el rendimiento radioquímico era del 15 %. La síntesis total tardó 110 min y se estimó que la actividad específica era de 90 Ci/mmol al final de la síntesis.

ESQUEMA 4



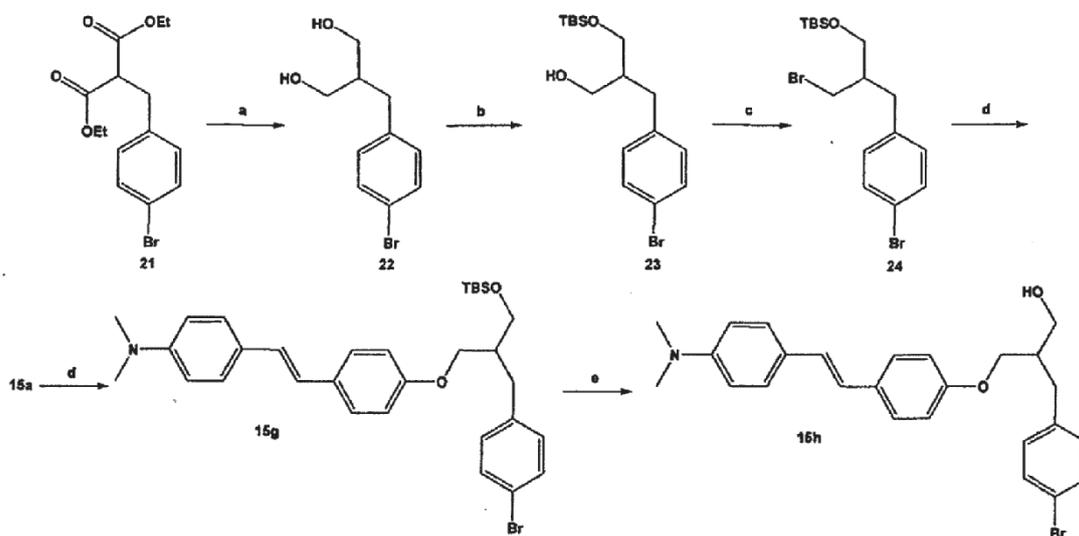
a) SnCl_2 , $\text{HCl}(\text{c})$, EtOH ; b) $(\text{CHO})_n$, NaBH_3CN , AcOH , ta ; c) (1) NaOMe , MeOH , $(\text{CHO})_n$; (2) NaBH_4 ; d) 8m K_2CO_3 , DMF , 100°C ; e) HCl , CH_2COCH_3 , ta ; f) TsCl , Py , 0°C ; g) TBAF , THF , reflujo ; h) 8n , K_2CO_3 , DMF , 100°C ; i) $(\text{BOC})_2\text{O}$, THF , reflujo ; j) TBAR (1M), THF , ta .

ESQUEMA 5

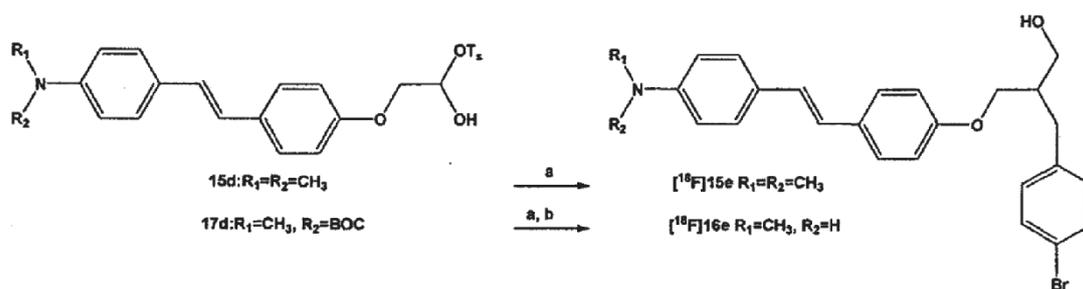


a) $7\text{m}(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, T_3OH ; $7\text{n}:\text{HOBT}$, $\text{Si}(\text{t-BU})_2\text{Cl}_2$, Et_3N , DCM ; b) CBr_4 , PPh_3 , Py , DCM

ESQUEMA 6

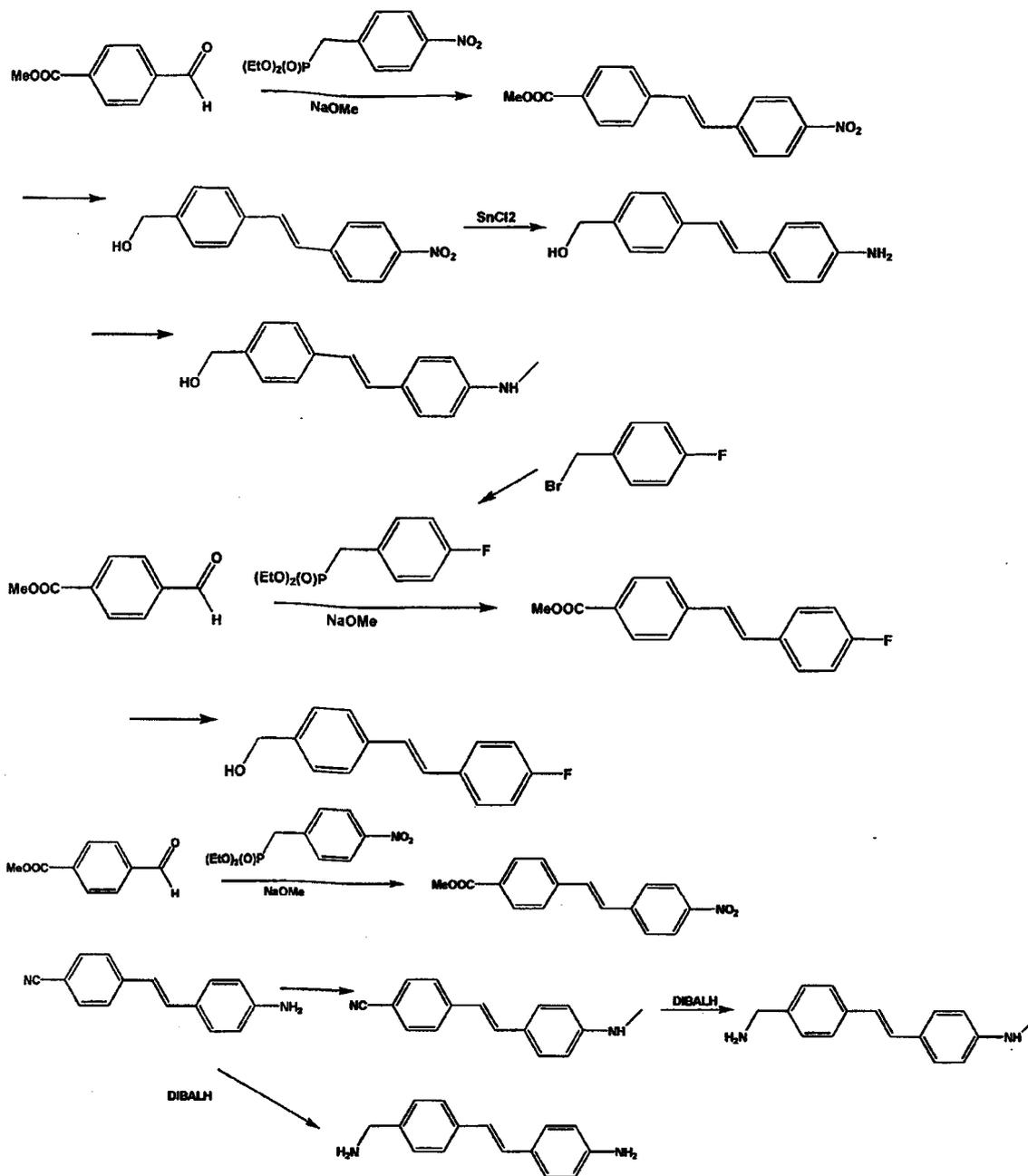


ESQUEMA 7



(a) [¹⁸F]HF/K₂CO₃/K222 DMSO, (b) HCl ac

ESQUEMA 8



Algunos de los compuestos también son susceptibles de una síntesis con microondas como se describe a continuación en los Ejemplos 50 - 52.

- 5 Los compuestos radiohalogenados de la presente invención se prestan fácilmente a su formación a partir de materiales que podrían ser proporcionados a los usuarios en forma de kits. Los kits para la formación de los agentes de visualización pueden contener, por ejemplo, un vial que contiene una solución fisiológicamente adecuada de un intermedio de Fórmula II, en una concentración y a un pH adecuado para unas condiciones de complejación óptimas. El usuario añadiría al vial una cantidad apropiada del radioisótopo, y un antioxidante, tal como peróxido de hidrógeno.
- 10 El ligando marcado resultante puede ser administrado después por vía intravenosa a un paciente, y visualizarse los receptores del cerebro mediante la medición de los rayos gamma o de las fotoemisiones procedentes del mismo.

Cuando se desee, el agente diagnóstico radiactivo puede contener cualquier aditivo tal como un agente controlador del pH (por ejemplo, ácidos, bases, tampones, estabilizantes (por ejemplo, ácido ascórbico) o agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro sódico).

El término "sal farmacéuticamente aceptable", según se usa en el presente documento, se refiere a aquellas sales de carboxilato o sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención que son, en el ámbito de un juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso previsto, así como las formas bipolares, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. También están incluidas aquellas sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, por ejemplo, ácido acético, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos alcanodioicos e hidroxialcanóicos, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Estas sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o mediante una reacción por separado del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y el aislamiento de la sal así formada. Algunas sales representativas adicionales incluyen sales del bromhidrato, del clorhidrato, del sulfato, del bisulfato, del nitrato, del acetato, del oxalato, del valerato, del oleato, del palmitato, del estearato, del laurato, del borato, del benzoato, del lactato, del fosfato, del tosilato, del citrato, del maleato, del fumarato, del succinato, del tartrato, del naftilato mesilato, del glucoheptonato, del lactobionato y laurilsulfonato, del propionato, del pivalato, del ciclamato, del isetonato, y similares. Estas pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y 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 col., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 66: 1 - 19 (1977) que se incorpora al presente documento como referencia.

La presente invención también está dirigida a un procedimiento de visualización de depósitos amiloides. Uno de los prerrequisitos clave para un agente de visualización *in vivo* del cerebro es su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica intacta después de una inyección iv en bolo.

En la primera etapa del presente procedimiento de visualización se introduce un compuesto marcado de Fórmula II en un tejido o en un paciente en una cantidad detectable. El compuesto es normalmente parte de una composición farmacéutica y es administrado al tejido o al paciente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, el compuesto puede ser administrado por vía oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (en polvos, ungüentos o gotas), o en forma de un aerosol bucal o nasal.

En una forma de realización preferida de la invención, el compuesto marcado es introducido en un paciente en una cantidad detectable y después de que haya pasado un tiempo suficiente para que el compuesto se asocie con los depósitos amiloides, el compuesto marcado es detectado no invasivamente dentro del paciente. En otra forma de realización de la invención, se introduce un compuesto marcado con ^{18}F de Fórmula II en un paciente, se deja pasar un tiempo suficiente para que el compuesto se asocie con los depósitos amiloides, y después se toma una muestra de tejido del paciente y se detecta el compuesto marcado en el tejido fuera del paciente. En una tercera forma de realización de la invención, se toma una muestra de tejido de un paciente y se introduce un compuesto marcado de Fórmula II en la muestra de tejido. Después de una cantidad de tiempo suficiente para que el compuesto se una a los depósitos amiloides, se detecta el compuesto.

La administración del compuesto marcado o a un paciente puede ser mediante una vía de administración general o local. Por ejemplo, el compuesto marcado puede ser administrado al paciente de forma que sea suministrado en todo el cuerpo. Como alternativa, el compuesto marcado puede ser administrado a un órgano o tejido específico de interés. Por ejemplo, es deseable localizar y cuantificar los depósitos amiloides en el cerebro con objeto de diagnosticar o realizar un seguimiento del progreso de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

El término "tejido" significa una parte del cuerpo de un paciente. Algunos ejemplos de tejidos incluyen el cerebro, el corazón, el hígado, los vasos sanguíneos y las arterias. Una cantidad detectable es una cantidad del compuesto marcado necesaria para ser detectada mediante procedimiento de detección elegido. La cantidad de un compuesto marcado que se va a introducir en un paciente con objeto de permitir su detección puede ser determinada fácilmente por el experto en la técnica. Por ejemplo, pueden administrarse cantidades crecientes del compuesto marcado a un paciente hasta que el compuesto se ha detectado mediante el procedimiento de detección de elección. Se introduce un marcaje en los compuestos para permitir la detección de los compuestos.

El término "paciente" significa seres humanos y otros animales. Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de la cantidad de tiempo suficiente para que un compuesto se asocie con los depósitos amiloides. La cantidad de tiempo necesaria puede ser determinada fácilmente mediante la introducción de una cantidad detectable de un compuesto marcado de Fórmula II en un paciente y detectando después el compuesto marcado en diversos momentos después de la administración.

El término "asociado" significa una interacción química entre el compuesto marcado y el depósito amiloide. Algunos ejemplos de asociaciones incluyen enlaces covalentes, enlaces iónicos, interacciones hidrófilas, interacciones hidrófobas y complejos.

Los expertos en la técnica están familiarizados con la detección mediante una tomografía de emisión de positrones (PET) de un átomo emisor de positrones, tal como ^{18}F . La presente invención también se refiere a compuestos específicos en los que el átomo de ^{18}F está sustituido por un átomo de flúor o no radiomarcado.

5 El agente de diagnóstico o radiactivo debería tener una radiactividad suficiente y una concentración de radiactividad que pueda asegurar un diagnóstico fiable. El nivel de radioactividad deseado puede ser alcanzado mediante los procedimientos proporcionados en el presente documento para la preparación de los compuestos de Fórmula II.

La visualización de los depósitos amiloides también puede llevarse a cabo cuantitativamente, de forma que pueda determinarse la cantidad de los depósitos amiloides.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula II o una composición que no contiene, para su uso en un procedimiento de inhibición de la agregación de las placas amiloides. La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula II o una composición que lo contiene para su uso en un procedimiento de inhibición de la agregación de las proteínas amiloides en la formación de los depósitos amiloides, mediante la administración a un paciente de una cantidad inhibidora de amiloide de un compuesto de la anterior Fórmula II.

15 Los expertos en la técnica son fácilmente capaces de determinar una cantidad inhibidora de amiloide simplemente mediante la administración de un compuesto de Fórmula II a un paciente en unas cantidades crecientes hasta que se disminuya o detenga el crecimiento de los depósitos amiloides. El índice de crecimiento puede ser evaluado mediante el uso de una visualización como se ha descrito anteriormente o tomando una muestra de tejido de un paciente y observando los depósitos amiloides en la misma. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a un paciente y a unos niveles de dosificación en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1.000 mg por día. Para un ser humano adulto normal con un peso corporal de aproximadamente 70 kg, es suficiente una dosis en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. Sin embargo, la dosis específica usada puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de diversos factores que incluyen los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se va a tratar y la actividad farmacológica del compuesto que se está usando. La determinación de las dosis óptimas para un paciente en particular es bien conocida por los expertos en la técnica.

El agente de diagnóstico radiactivo debe tener una radioactividad suficiente y una concentración de radioactividad que puede asegurar un diagnóstico fiable. El nivel de radioactividad deseado puede ser alcanzado mediante los procedimientos proporcionados en el presente documento para la preparación de los compuestos de Fórmula II.

30 La visualización de los depósitos amiloides también puede llevarse a cabo cuantitativamente, de forma que pueda determinarse la cantidad de depósitos amiloides.

Los siguientes ejemplos 1 - 24, 33 - 36, y 53 - 58 son ilustrativos, pero no limitantes, del procedimiento y las composiciones de la presente invención.

35 Todos los reactivos usados en la síntesis eran productos comerciales y se usaron sin purificación adicional salvo que se indique de otro modo. Los espectros de RMN- ^1H se obtuvieron con un espectrómetro Bruker DPX (200 MHz) en CDCl_3 . Los desplazamientos químicos se indican como los valores de δ (en partes por millón) relativos al patrón interno de TMS. Las constantes de acoplamiento se indican en hercios. La multiplicidad está definida por s (singlete), d (doblete), t (triplete), br (ancho), m (multiplete). Los análisis elementales fueron realizados por Atlantic Microlab INC. Para cada procedimiento, el "análisis estándar" se refiere a las siguientes etapas: adición del disolvente orgánico indicado, lavado de la capa orgánica con agua y después con salmuera, separación de la capa orgánica de la capa acuosa, secado de las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio anhidro, separación por filtración del sulfato de sodio y eliminación del disolvente orgánico a presión reducida.

Ejemplo 1

2-(2-{4-[2-(4-Metilamino-fenil)-vinil]-fenoxi}-etoxi)-etanol (**3a**).

45 Bajo la atmósfera de nitrógeno se disolvieron 4-metilamino-4'-hidroxi estilbena, 1 (Ono M, y col., Nucl Med Biol. 2003; Wilson A, y col., J Labelled Cpd Radiopharm. 2003) (63 mg, 0,28 mmol) y 2a (42 mg, 0,34 mmol) en DMF anhidra (5,0 ml) seguido de una edición de carbonato de potasio (125 mg, 0,91 mmol). La suspensión se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se aplicó el análisis estándar con diclorometano y el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (4 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto **3a** (67 mg, 76 %): RMN- ^1H δ 7,37 (m, 4H), 6,89 (m, 4H), 6,63 (d, 2H, J = 8,48 Hz), 4,16 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,20 (a, 1H), 1,55 (a, 1H).

Ejemplo 2

2-[-2-(2-{4-[2-(4-Metilamino-fenil)-vinil]-fenoxi}-etoxi)-etoxi]-etanol (**3b**).

El compuesto **3b** se preparó a partir de 1 (150 mg, 0,67 mmol), 2b (136 mg, 0,81 mmol), y carbonato de potasio (277 mg, 2,01 mmol) en DMF (10 ml) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3a**. **3b** (180 mg, 76 %):

RMN-¹H δ 7,37 (m, 4H), 6,89 (m, 4H), 6,65 (d, 2H, J = 8,50 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,72 (t, 6H), 3,62 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,20 (a, 1H), 1,60 (b, 1H).

Ejemplo 3

2-{2-[2-(2-{4-[2-(4-Metilamino-fenil)-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etanol (**3c**).

- 5 Se añadió TBAF (1 M en THF, 0,06 ml) mediante una jeringa a una solución del compuesto **7c** (12 mg, 0,23 mmol) en THF (1 ml). La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (4,5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar **3c** (8,7 mg, 94 %): RMN-¹H δ 7,36 (m, 4H), 6,88 (m, 4H), 6,58 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,70 (m, 12H), 2,86 (s, 3H).

10 Ejemplo 4

2-(2-{2-[2-(2-{4-[2-(4-Metilamino-fenil)-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etanol (**3d**).

El compuesto **3d** se preparó a partir de **7d** (15 mg, 0,027 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,06 ml) en THF (1 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3c**. **3d** (7,8 mg, 65 %): RMN-¹H δ 7,36 (m, 4H), 6,87 (m, 4H), 6,60 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,14 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,66 (m, 16H), 2,86 (s, 3H).

15 Ejemplo 5

2-(2-{2-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etanol (**5c**).

- 20 Se disolvieron tetraetilenglicol, **4c** (1,12 g, 5,77 mmol) y TBDMSCI (0,87 g, 5,77 mmol) en diclorometano (25 ml) seguido de trietil amina (1,46 g, 14,4 mmol). La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar **5c** (744 mg, 42 %): RMN-¹H δ 3,66 (m, 16H), 2,51 (t, 1H, J = 5,86 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Ejemplo 6

2-[2-(2-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etanol (**5d**).

- 25 El compuesto **5d** se preparó a partir de pentaetilenglicol, **4d** (1,13 g, 4,72 mmol), TBDMSCI (0,78 g, 5,19 mmol), y trietilamina (1,2 g, 11,8 mmol) en diclorometano (25 ml) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **5c**. **5d** (668 mg, 40 %): RMN-¹H δ 3,67 (m, 20 H), 2,64 (t, 1H, J = 5,63 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Ejemplo 7

(2-[2-[2-(2-Bromo-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi)-terc-butil-dimetilsilano (**6c**).

- 30 El compuesto **5c** (680 mg, y tetrabromuro de carbono (947 mg, 2,86 mg) se disolvieron en diclorometano (20 ml). La solución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se añadió piridina (2,0 ml) seguido de trifenilfosfina (749 mg, 0,286 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante media hora, y a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (20 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto **6c** (680 mg, 79,6 %): RMN-¹H δ 3,79 (m, 4H), 3,66 (m, 8H), 3,56 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

35 Ejemplo 8

[2-(2-[2-(2-Bromoetoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-terc-butil-dimetilsilano (**6d**).

- 40 El compuesto **6d** se preparó a partir de **5d** (624 mg, 1,77 mmol), tetrabromuro de carbono (761 mg, 2,30 mmol), trifenilfosfina (602 mg, 2,30 mmol), piridina (2,0 ml) en diclorometano (20 ml) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **6c**. **6d** (400 mg, 52,3 %): RMN-¹H δ 3,79 (m, 4H), 3,66 (m, 12H), 3,55 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Ejemplo 9

{4-[2-(4-[2-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi]-fenil)-vinil]-fenil}-metil-amina (**7a**).

- 45 El compuesto **3a** (45 mg, 0,14 mmol) y TBDMSCI (33 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml) seguido de imidazol (20 mg, 0,29 mmol). La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (1,5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar **7a** (56 mg, 91 %): RMN-¹H δ 7,40 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 6,75 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Ejemplo 10

(4-[2-[4-(2-[2-(2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-fenil]-vinil]-fenil)-metil-amina (**7b**).

El compuesto **7b** se preparó a partir de **3b** (136 mg, 0,38 mmol), TBDMSCl (86 mg, 0,57 mmol), imidazol (52 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (10 ml) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **7a**. **7b** (170 mg, 95 %): RMN-¹H δ 7,37 (m, 4H), 6,88 (m, 4H), 6,66 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,14 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,75 (m, 6H), 3,57 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Ejemplo 11

[4-(2-[4-[2-(2-[2-(2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil)-fenil]-metil-amina (**7c**).

El compuesto **7c** se preparó a partir de **1** (98 mg, 0,44 mmol), **6c** (210 mg, 0,57 mmol), K₂CO₃ (300 mg, 2,18 mmol) en DMF (10 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3a**. **7c** (213 mg, 95 %): RMN-¹H δ 7,36 (m, 4H), 6,87 (m, 4H), 6,59 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,14 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,75 (m, 10H), 3,55 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Ejemplo 12

{4-[2-(4-[2-(2-[2-(2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-etoxi]-fenil)-vinil]-fenil]-metil-amina (**7d**).

El compuesto **7d** se preparó a partir de **1** (97 mg, 0,43 mmol), **6d** (197 mg, 0,47 mmol), K₂CO₃ (297 mg, 2,15 mmol) en DMF (10 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3a**. **7d** (220 mg, 91 %): RMN-¹H δ 7,36 (m, 4H), 6,87 (m, 4H), 6,59 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,14 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,75 (m, 14H), 3,55 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Ejemplo 13

20 Terc-butil éster del ácido {4-[2-(4-[2-(2-[2-(2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-etoxi]-fenil)-vinil]-fenil]-metil-carbámico (**8a**).

Bajo la atmósfera de nitrógeno se disolvió **7a** (54 mg, 0,13 mmol) en THF anhidro (5,0 ml) seguido de Boc-anhídrido (84 mg, 0,25 mmol). La solución se puso a reflujo durante una noche. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (2 % de metanol en diclorometano) para proporcionar **8a** (60 mg, 90 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,14 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Ejemplo 14

Terc-butil éster del ácido (4-[2-[4-(2-[2-(2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-fenil]-vinil]-fenil)-metil-carbámico (**8b**).

El compuesto **8b** se preparó a partir de **7b** (124 mg, 0,26 mmol) y Boc-anhídrido (218 mg, 0,66 mmol) en THF (10 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **8a**. **8b** (130 mg, 86 %): RMN-¹H δ 7,42 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,75 (t, 6H), 3,57 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Ejemplo 15

35 Terc-butil éster del ácido [4-(2-[4-[2-(2-[2-(2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil)-fenil]-metil-carbámico (**8c**).

El compuesto **8c** se preparó a partir de **7c** (84 mg, 0,16 mmol) y Boc-anhídrido (163 mg, 0,49 mmol) en THF (5 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **8a**. **8c** (86 mg, 86 %): RMN-¹H δ 7,42 (d, 4H, J = 7,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,73 (t, 10H), 3,57 (t, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Ejemplo 16

Terc-butil éster del ácido {4-[2-(4-[2-(2-[2-(2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-etoxi]-fenil)-vinil]-fenil]-metil-carbámico (**8d**).

El compuesto **8d** se preparó a partir de **7d** (210 mg, 0,51 mmol) y Boc-anhídrido (840 mg, 2,54 mmol) en THF (10 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **8a**. **8d** (174 mg, 66,7 %): RMN-¹H δ 7,42 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,72 (t, 14H), 3,55 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Ejemplo 17

Terc-butil éster del ácido [4-(2-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico (**9a**).

El compuesto **9a** se preparó a partir de **8a** (56 mg, 0,11 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,21 ml) en THF (5 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3c**. **9a** (36 mg, 82 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,18 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 18

Terc-butil éster del ácido {4-[2-(4-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-vinil]-fenil]-metil-carbámico (**9b**).

El compuesto **9b** se preparó a partir de **8b** (118 mg, 0,21 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,42 ml) en THF (10 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3c**. **9b** (94 mg, 99,7 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,17 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,74 (t, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 19

Terc-butil éster del ácido (4-{2-[4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-fenil]-vinil]-fenil)-metil-carbámico (**9c**).

El compuesto **9c** se preparó a partir de **8b** (66 mg, 0,11 mmol), TBAF (1 M en THF, 0,22 ml) y THF (5 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3c**. **9c** (50 mg, 93,0 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,16 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,78 (t, 10H), 3,61 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 20

Terc-butil éster del ácido [4-(2-{4-[2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico (**9d**).

El compuesto **9d** se preparó a partir de **8d** (76 mg, 0,12 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,24 ml) en THF (5 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3c**. **9d** (52 mg, 82,7 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,16 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,75 (t, 14H), 3,60 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 21

2-[2-(4-{2-[4-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etil éster del ácido metanosulfónico (**10a**).

El compuesto **9a** (36 mg, 0,087 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) seguido de trietilamina (44 mg, 0,44 mmol). Después se añadió cloruro de metanosulfonilo (30 mg, 0,26 mmol) mediante una jeringa. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (2,0 % de metanol en diclorometano) para proporcionar **10a** (39 mg, 91 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,98 (c, 2H), 6,89 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,41 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Análisis (C₂₅H₃₃NO₇S) C. H. N.

Ejemplo 22

2-{2-[2-(4-{2-[4-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etoxi}-etil éster del ácido metanosulfónico (**10b**).

El compuesto **10b** se preparó a partir de **9b** (81 mg, 0,18 mmol), cloruro de metanosulfonilo (62 mg, 0,54 mmol) y trietilamina (88 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (8 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **10a**. **10b** (82 mg, 86,5 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,38 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,76 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Análisis (C₂₇H₃₇NO₈S) C. H. N.

Ejemplo 23

2-(2-{2-[2-(4-{2-[4-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etil éster del ácido metanosulfónico (**10c**).

El compuesto **10c** se preparó a partir de **9c** (50 mg, 0,10 mmol), cloruro de metanosulfonilo (46 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (5 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **10a**. **10c** (56 mg, 96,9 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,37 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,76 (m, 10H), 3,27 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Análisis (C₂₉H₄₁NO₉S) C. H. N.

Ejemplo 24

2-[2-(2-[2-[2-(4-{2-[4-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi)-etoxi)-etil éster del ácido metanosulfónico (**10d**).

- 5 El compuesto **10d** se preparó a partir de **9d** (58 mg, 0,11 mmol), cloruro de metanosulfonilo (49 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (54 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (5 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **10a**. **10d** (63 mg, 95 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,37 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,75 (m, 14H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). Análisis (C₃₁H₄₅NO₁₀S) C. H. N.

Ejemplo 25

- 10 Terc-butil éster del ácido [4-(2-{4-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil]-fenil]-metil-carbámico (**11a**).

Se añadió TBAF anhidro (Cox DP, y col., J Org Chem. 1984; 49: 3216 - 19) (38,5 mg 0,15 mmol) a una solución del compuesto **10a** (14,5 mg, 0,03 mmol) en THF anhidro (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se aplicó el análisis estándar con diclorometano y el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (2 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto **11a** (7 mg, 57 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,60 (d, t, 2H, J₁ = 47 Hz, J₂ = 4,0 Hz), 4,17 (t, 2H), 3,90 (t, 3H), 3,75 (t, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 26

Terc-butil éster del ácido {4-[2-(4-{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi]-fenil]-vinil]-fenil]-metil-carbámico (**11b**).

- 20 El compuesto **11b** se preparó a partir de **10b** (21 mg, 0,04 mmol) y TBAF (52 mg, 0,2 mmol) en THF (10 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **11a**. **11b** (17 mg, 94 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,58 (d, t, 2H, J₁ = 48 Hz, J₂ = 4,0 Hz), 4,16 (t, 2H), 3,85 (t, 3H), 3,74 (t, 5H), 3,26 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 27

Terc-butil éster del ácido (4-{2-[4-(2-{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil]-fenil]-metil-carbámico (**11c**).

- 25 El compuesto **11c** se preparó a partir de **10c** (18 mg, 0,03 mmol) y TBAF (42 mg, 0,16 mmol) en THF (5 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **11a**. **11c** (12 mg, 77 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,6 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,67 (t, 1H), 4,55 (d, t, 2H, J₁ = 48 Hz, J₂ = 4,0 Hz), 3,85 (t, 3H), 3,74 (t, 9H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 28

- 30 Terc-butil éster del ácido [4-(2-{4-[2-(2-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-fenil]-vinil]-fenil]-metil-carbámico (**11 d**).

35 El compuesto **11 d** se preparó a partir de **10d** (15 mg, 0,024 mmol) y TBAF (32 mg, 0,12 mmol) en THF (5,0 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **11a**. **11 d** (11 mg, 84 %): RMN-¹H δ 7,43 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (c, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,55 (d, t, 2H, J₁ = 48 Hz, J₂ = 4,0 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,86 (t, 3H), 3,72 (t, 13H), 3,26 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 29

[4-(2-{4-[2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil]-fenil]-metil-amina (**12a**).

- 40 Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución del compuesto **11a** (7,0 mg, 0,017 mmol) en diclorometano (1 ml). Después, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (1,0 % de metanol en diclorometano) para proporcionar **12a** (3 mg, 56 %): RMN-¹H δ 7,37 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 6,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,60 (d, t, 2H, J₁ = 46 Hz, J₂ = 4,0 Hz), 4,17 (t, 2H), 3,90 (t, 3H), 3,76 (t, 1H), 2,88 (s, 3H). Análisis (C₁₉H₂₂FNO₂) C. H. N.

Ejemplo 30

{4-[2-(4-{2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi]-fenil]-vinil]-fenil]-metil-amina (**12b**).

- 45 El compuesto **12b** se preparó a partir de **11b** (17 mg, 0,037 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (2 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **12a**. **12b** (9 mg, 68 %): RMN-¹H δ 7,37 (m, 4H), 6,88 (m, 4H), 6,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,56 (d, t, 2H, J₁ = 46 Hz, J₂ = 4,0 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,70 (m, 5H), 2,87 (s, 3H). Análisis (C₂₁H₂₆FNO₃) C. H. N.

Ejemplo 31

(4-{2-[4-(2-{2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil}-fenil)-metil-amina (12c).

El compuesto **12c** se preparó a partir de **11c** (12 mg, 0,024 mmol) en ácido trifluoroacético (0,5 ml) y diclorometano (1 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **12a**. **12c** (7 mg, 73 %): RMN-¹H δ 7,37 (m, 4H), 6,89 (m, 4H), 6,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,55 (d, t, 2H, J1 = 46 Hz, J2 = 4,0 Hz), 4,15 (t, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,71 (m, 9H), 2,87 (s, 3H). Análisis (C₂₃H₃₀FNO₄) C. H. N.

Ejemplo 32

[4-(2-[4-[2-(2-{2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-fenil]-vinil)-fenil]-metil-amina (**12d**).

El compuesto **12d** se preparó a partir de **11d** (10 mg, 0,018 mmol) en ácido trifluoroacético (0,3 ml) y diclorometano (1 ml), con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **12a**. **12d** (6 mg, 73 %): RMN-¹H δ 7,37 (m, 4H), 6,88 (m, 4H), 6,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,55 (d, t, 2H, J1 = 46 Hz, J2 = 4,0 Hz), 4,14 (t, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,70 (m, 13H), 2,87 (s, 3H). Análisis (C₂₅H₃₄FNO₅) C. H. N.

Ejemplo 33

[¹⁸F] [4-(2-[4-[2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil)-fenil]-metil-amina (**[¹⁸F] 12a**).

El [¹⁸F] fluoruro, producido en un ciclotrón mediante el uso de una reacción con ¹⁸O(_{pn})¹⁸F, se pasó a través de un cartucho Sep-Pak Light QMA en forma de una solución acuosa en agua enriquecida en [¹⁸O]. El cartucho se secó con un flujo de aire, y la actividad de ¹⁸F se eluyó con 2 ml de una solución de Kryptofix 222 (K222) / K₂CO₃ (22 mg de K222 y 4,6 mg de K₂CO₃ en CH₃CN / H₂O 1,77 / 0,23). El disolvente se eliminó a 120 °C bajo una corriente de argón. El residuo se secó azeotrópicamente con 1 ml de CH₃CN anhidro dos veces a 120 °C bajo una corriente de argón. Se añadió una solución del precursor de mesilato **10a** (4 mg) en DMSO (0,2 ml) (0,2 ml) al recipiente de reacción que contenía las actividades secas de ¹⁸F. La solución se calentó a 120 °C durante 4 min. Se añadió agua (2 ml) y la solución se enfrió durante 1 min. Entonces se añadió HCl (solución acuosa al 10 %, 0,5 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C del nuevo durante 5 min. Se añadió una solución acuosa de NaOH para ajustar el pH a básico (pH 8 - 9). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 ml x 2) y la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó bajo una corriente de argón con un calentamiento suave (55 - 60 °C). El residuo se disolvió en CH₃CN y se inyectó en una HPLC para su purificación. [Columna semipreparativa Hamilton PRP-1 (de 7,0 x 305 mm, 10 μm), tampón de CH₃CN / glutarato de dimetilo (5 mM, pH 7) 9/1; Caudal de 2 ml/min El tiempo de retención de **12a** fue de 8,9 min en este sistema de HPLC y estaba bien separado del precursor **10a** (tr = 12 min) así como del subproducto de la hidrólisis (tr = 6,2 min). La preparación tardó 90 min y el rendimiento radioquímico fue del 20 % (corregida la descomposición). Para determinar la pureza radioquímica y la actividad específica (Spec. Act.), se usó una HPLC analítica [columna analítica Hamilton PRP-1 (de 4,1 x 250 mm, 10 μm), tampón de CH₃CN / glutarato de dimetilo (5 mM, pH 7) 9/1; Caudal de 0,5 ml/min. El tiempo de retención de **12a** en este sistema fue de 10,8 min y la pureza radioquímica fue superior al 99 %. La actividad específica se estimó mediante la comparación de la intensidad del pico de UV de [¹⁸F]10 purificado con el compuesto no radiactivo de referencia de concentración conocida. La actividad específica (Spec. Act.) Fue de 1.000 - 1.500 Ci/mmol después de la preparación.

Ejemplo 34

[¹⁸F][4-(2-[4-[2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi]-fenil]-vinil)-fenil]-metil-amina (**[¹⁸F] 12b**).

Mediante el uso de una reacción similar se obtuvo **[¹⁸F] 12b** a partir de **10b**. El rendimiento radioquímico fue del 30 % (corregida la descomposición) y la pureza radioquímica fue del > 99 %. El tiempo de retención de la HPLC de **12b** fue de 11,7 min para el sistema analítico descrito anteriormente (Spec. Act. = 1.300 - 1.500 Ci/mmol).

Ejemplo 35

[¹⁸F] [(4-{2-[4-(2-{2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil}-fenil)-metil-amina (**[¹⁸F] 12c**).

Mediante el uso de una reacción similar se obtuvo **[¹⁸F] 12c** a partir de **10c**. El rendimiento radioquímico fue del 10 % (corregida la descomposición) y la pureza radioquímica fue del > 99 %. El tiempo de retención de la HPLC de **12c** fue de 11,7 min para el sistema analítico descrito anteriormente (Spec. Act. = 900 Ci/mmol).

Ejemplo 36

[¹⁸F] [(4-(2-[4-[2-(2-{2-[2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-fenil]-vinil)-fenil]-metil-amina [¹⁸F] **12d**).

Mediante el uso de una reacción similar se obtuvo **[¹⁸F] 12d** a partir de **10b**. El rendimiento radioquímico fue del 20 % (corregida la descomposición) y la pureza radioquímica fue del > 99 %. El tiempo de retención de la HPLC de **12d** fue de 10,7 min para el sistema analítico descrito anteriormente (Spec. Act. = 1.000 - 1.500 Ci/mmol).

Ejemplo 37**4-N,N'-Dimetilamino-4'-hidroxil estilbeno (14a)**

Se añadió cloruro estanoso (11,8 g, 0,062 mol) a una solución del compuesto **13a** (Frinton Lab) (3,0 g, 0,012 mol) en etanol (100 ml) seguido de la adición de ácido clorhídrico concentrado (5,0 ml). La solución se llevó a reflujo durante 3 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente agitando durante una noche. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 N) para ajustar el pH a 8,5 - 9. Después del análisis estándar con diclorometano, se obtuvo el producto **14a** en bruto (2,6 g, □ 100 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,80 (m, 2H), 6,72 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,53 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,19 (s, 2H).

Ejemplo 38**4-N,N'-Dimetilamino-4'-hidroxil estilbeno (15a)**

A una mezcla de **14a** (211 mg, 1,0 mmol), paraformaldehído (300 mg, 10 mmol) y cianoborohidruro de sodio (189 mg, 3,0 mmol), se añadió acético ácido (10 ml). La totalidad de la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en 100 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio se añadió para ajustar el pH a 8 - 9. Después del análisis estándar con un 5 % de metanol en diclorometano, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (2,5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar **15a** en forma de un sólido de color blanco (214 mg, 89,5 %): RMN-¹H δ 7,37 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 6,75 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 2,98 (s, 6H).

Ejemplo 39**4-N,N'-Dimetilamino-4'-(2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-ilmetoxi) estilbeno (15b)**

Bajo la atmósfera de nitrógeno se disolvió **15a** (100 mg, 0,38 mmol) en DMF anhidra (6 ml). A esta solución se añadió carbonato de potasio (140 mg, 1,0 mmol) seguido de 5-bromometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano **20m¹** (105 mg, 0,5 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se aplicó el análisis estándar con diclorometano y el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (1 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto **15b** (100 mg, 72 %): RMN-¹H δ 7,38 (m, 4H), 6,88 (m, 4H), 6,70 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,08 (m, 4H), 3,87 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,13 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). Análisis (C₂₃H₂₉NO₃) C, H, N.

Ejemplo 40**4-N,N'-Dimetilamino-4'-(1,3-dihidroxiopropan-2-ilmetoxi) estilbeno (15c)**

El compuesto **15b** (180 mg, 0,49 mmol) se suspendió en acetona (5,0 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió lentamente HCl 1 N (5,0 ml, 5,0 mmol) durante 20 min. La suspensión se volvió una solución clara durante la adición. La solución se agitó a 0 °C durante media hora adicional y después se calentó hasta la temperatura ambiente en media hora. Se añadió bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH a 8,5 - 9. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto **15c** en forma de un sólido de color blanco (140 mg, 87 %): RMN-¹H δ 7,40 (m, 4H), 6,88 (m, 4H), 6,74 (m, 2H), 4,10 (d, 2H, J = 5,47 Hz), 3,89 (d, 4H, J = 5,28 Hz), 2,98 (s, 6H), 2,22 (m, 1H). Análisis (C₂₀H₂₅NO₃) C.H.N.

Ejemplo 41**4-N,N'-Dimetilamino-4'-(1-tosil-3-hidroxiopropan-2-ilmetoxi) estilbeno (15d)**

El compuesto **15c** (158 mg, 0,49 mmol) se disolvió en piridina anhidra (15 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió cloruro de tosilo (137 mg, 0,72 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 2 h. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se purificó mediante una TLC en gel de sílice preparativa (5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto monotosilato, **15d**, en forma de un sólido de color blanco (95 mg, 41 %): RMN-¹H δ 7,75 (d, 2H, J = 8,26 Hz), 7,37 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,72 (m, 4H), 4,26 (d, 2H, J = 5,66 Hz), 3,97 (d, 2H, J = 5,96 Hz), 3,79 (d, 2H, J = 5,24 Hz), 2,95 (s, 6H), 2,38 (m, 4H). Análisis (C₂₇H₃₁NO₅S) C, H, N.

Ejemplo 42**4-N,N'-Dimetilamino-4'-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-ilmetoxi) estilbeno (15e)**

El compuesto **15d** (40 mg, 0,083 mmol) se disolvió en THF anhidro (5,0 ml). Bajo la atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente TBAF anhidro (150 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (1,0 ml). La solución se calentó después a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se aplicó el análisis estándar con diclorometano y el residuo se aplicó en una TLC en gel de sílice preparativa (5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto **15e** (17 mg, 62 %): RMN-¹H δ 7,40 (m, 4H), 6,89 (m, 4H), 6,70 (d, 2H, J = 8,82 Hz), 4,67 (d, 2H, J₁ = 47,1 Hz J₂ = 5,46 Hz), 4,10 (d, 2H, J = 5,86 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 5,24 Hz), 2,97 (s, 6H), 2,40 (m, 1H), 1,76 (s, 1H). Análisis

(C₂₀H₂₄FNO₂) C, H, N.

Ejemplo 43

4-Nitro-4'-(2,2-dimetil-[1,3] dioxano-5-ilmetoxi) estilbena (**13b**)

- 5 El compuesto **13b** se preparó a partir de **13a** (241 mg, 1,0 mmol) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **15b**. **13b** (260 mg, 70 %): RMN-¹H δ 8,19 (d, 2H, J = 8,80 Hz), 7,49 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,80 Hz), 4,12 (m, 4H), 3,89 (d, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). Análisis Calculado (C₂₁H₂₃NO₅) C, H, N.

Ejemplo 44

4-Nitro-4'-(1,3-dihidroxiopropan-2-ilmetoxi) estilbena (**13c**)

- 10 El compuesto **13c** se preparó a partir de **13b** (260 mg, 0,7 mmol) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **15c**. **13c** (190 mg, 82 %): RMN-¹H (CD₃OD) δ 8,19 (d, 2H, J = 8,80 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,80 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,70 Hz), 7,24 (c, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 8,70 Hz), 4,09 (d, 2H, J = 5,78 Hz), 3,74 (d, 4H, J = 5,94 Hz), 2,14 (m, 1H). Análisis (C₁₈H₁₉NO₅) C, H, N.

Ejemplo 45

4-Nitro-4'-(1-tosil-3-hidroxiopropan-2-ilmetoxi) estilbena (**13d**)

- 15 El compuesto **13d** se preparó a partir de **13c** (80 mg, 0,24 mmol) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **15d**. **13d** (66 mg, 56 %): RMN-¹H δ 8,18 (d, 2H, J = 8,82 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,32 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,82 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,73 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,18 Hz), 7,09 (c, 2H), 6,81 (d, 2H, J = 8,73 Hz), 4,27 (d, 2H, J = 5,70 Hz), 4,01 (m, 2H), 3,80 (d, 2H, J = 5,61 Hz), 2,40 (m, 4H), 2,02 (s, 1H). Análisis (C₂₅H₂₅NO₇S) C, H, N.

Ejemplo 46

- 20 4-Nitro-4'-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-ilmetoxi) estilbena (**13e**).

El compuesto **13e** se preparó a partir de **13d** (33 mg, 0,069 mmol) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **15e**. **13e** (20 mg, 88 %): RMN-¹H δ 8,19 (d, 2H, J = 8,83 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,84 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,74 Hz), 7,10 (c, 2H), 6,94 (d, 2H, J = 8,68 Hz), 4,69 (d, 2H, J₁ = 47,1 Hz J₂ = 5,36 Hz 4,15 (d, 2H, J = 5,89 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 5,43 Hz), 2,43 (m, 1H), 1,74 (s, 1H). Análisis (C₁₈H₁₈FNO₄) C, H, N.

- 25 **Ejemplo 47**

4-Amino-4'-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-ilmetoxi) estilbena (**14e**).

- 30 El compuesto **14e** se preparó a partir de **13e** (37 mg, 0,11 mmol) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **14a**. **14e** (24 mg, 71 %): RMN-¹H δ 7,35 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 6,66 (d, 2H, J = 8,54 Hz), 4,69 (d, 2H, J₁ = 47,1 Hz J₂ = 5,46 Hz 4,12 (d, 2H, J = 5,84 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 5,56 Hz), 3,70 (s, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,71 (s, 1H). Análisis (C₁₈H₂₀FNO₂) C, H, N.

Ejemplo 48

4-N-Metil-amino-4'-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-ilmetoxi) estilbena (**16e**)

- 35 Bajo la atmósfera de nitrógeno se añadió metóxido de sodio (22 mg, 0,4 mmol) a una suspensión de compuesto **14e** (24 mg, 0,08 mmol) en metanol (6 ml) seguido de paraformaldehído (12 mg, 0,4 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (15 mg, 0,4 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se llevó de nuevo a reflujo durante 1 h y se vertió en hielo picado. Después del análisis estándar con diclorometano, el residuo se aplicó en una TLC en gel de sílice preparativa (4,5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto **16e** (23 mg, 92 %): RMN-¹H δ 7,37 (m, 4H), 6,87 (m, 4H), 6,59 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 4,69 (d, d, 2H, J₁ = 47,1 Hz J₂ = 5,44 Hz 4,12 (d, 2H, J = 5,86 Hz), 4,00 (s, 1H), 3,89. d, 2H, J = 5,52 Hz), 2,86 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,75 (s, 1H). Análisis (C₁₉H₂₂FNO₂) C, H, N.

Ejemplo 49

4-N-Metil-amino-4'-hidroxi estilbena (**16a**)

- 45 El compuesto **16a** se preparó a partir de **14a** (105 mg, 0,5 mmol) con el mismo procedimiento descrito para el compuesto **16e**. **16a** (100 mg, 89 %): RMN-¹H δ 7,34 (m, 4H), 6,86 (s, 2H), 6,79 (d, 2H, J = 8,58 Hz), 6,60 (d, 2H, J = 8,58 Hz), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 50

Procedimiento general en microondas para la preparación de **12** (n = 6, 8) estilbena

Síntesis de microondas: la mezcla de **16a**, el agente de alquilación (1 eq), K₂CO₃ (3 eq.) en DMF (1 ml / 0,05 mmol SB-13) se puso en un tubo cerrado herméticamente y se calentó en el horno de microondas en las siguientes condiciones: 180 °C, 10 min, elevado nivel de absorción. Después se eliminó el disolvente y la PTLC [CH₂Cl₂-MeOH (97:3) como agente de desarrollo] dio el producto deseado (Rendimiento: 42 - 60 % dependiendo del agente de alquilación usado).

Ejemplo 51

(4-(2-(4-(2-(2-(2-(2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenil)-vinil)-fenil)-metil-amina (**12**, n = 6):

Rendimiento = 60 %. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,2 - 7,5 (4H, m), 6,8 - 1,83 (4H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,55 (2H, d, t, J₁ = 46 Hz J₂ = 4,0 Hz 4,14 (2H, t, 3,8 - 3,9 (3H, m), 3,6 - 3,8 (17H, m), 2,86 (3H, s). HRMS (EI) m/z calculado para [C₂₇H₃₈FNO₆]⁺ 491,2683, encontrado 491,2667.

Ejemplo 52

(4-(2-(4-(2-(2-(2-(2-(2-Fluoro-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenil)-vinil)-fenil)-metil-amina (**12**, n = 8):

Rendimiento: 42 %. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,3 - 7,5 (4H, m), 6,8 - 1,83 (4H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,55 (2H, d, t, J₁ = 46 Hz J₂ = 4,0 Hz 4,14 (2H, t, 3,8 - 3,9 (3H, m), 3,5 - 3,8 (25H, m), 2,89 (3H, s). HRMS (EI) m/z calculado para [C₃₁H₄₆FNO₈]⁺ 579,3207, encontrado 579,3192.

Ejemplo 53

Preparación de homogeneizados de tejido cerebral

Se obtuvieron tejidos cerebrales *postmortem* en la autopsia de pacientes con AD, y el diagnóstico neuropatológico se confirmó mediante los criterios actuales (NIA-Reagan Institute Consensus Group, 1997). Después se prepararon los homogeneizados a partir de las sustancias grises extraídas de los pacientes con AD en solución salina tampón agua con fosfato (PBS, pH 7,4) a una concentración de aproximadamente 100 mg de tejido húmedo / ml (homogeneizados de vidrio motorizado fijado en 6 durante 30 s). Los homogeneizados se alicuotaron en porciones de 1 ml y se almacenaron a -70 °C durante 6 - 12 meses sin pérdida de la señal de unión.

Ejemplo 54

Estudios de unión

Como se ha informado previamente, el [¹²⁵I] IMPY, con una actividad específica de 2.200 Ci/mmol y más de un 95 % de pureza radioquímica, se preparó mediante el uso de la reacción estándar de destanilación con yodo y se purificó mediante una minicolumna C-4 simplificada (Kung M-P, y col., Euro J Nucl Med Mol Imag. 2004; 31: 1136 - 45). Los ensayos de unión se realizaron en tubos de vidrio de borosilicato de 12 x 75 mm. La mezcla de reacción contenía 50 µl de homogeneizados cerebrales (20 - 50 µg), 50 µl de [¹²⁵I] IMPY (0,04 - 0,06 nM diluido en PBS) y 50 µl de inhibidores (10-5-10-10 M diluidos sucesivamente en PBS que contenía un 0,1 % de albúmina sérica bovina, BSA) en un volumen final de 1 ml. Se definió la unión no específica en presencia de IMPY (600 nM) en los mismos tubos de ensayo. La mezcla se incubó a 37 °C durante 2 h y la radioactividad unida y libre se separaron mediante filtración a vacío a través de filtros de Whatman GF/B mediante el uso de un cosechador celular Brandel M-24R seguido de lavados de 2 x 3 ml con PBS a la temperatura ambiente. Los filtros que contenían el ligando de ¹²⁵I unido fueron ensayados para comprobar el contenido en radioactividad con un contador gamma (Packard 5000) con una eficacia de recuento del 70 %. En las condiciones del ensayo, la fracción unida específicamente era menor del 15 % de la radioactividad total. Los resultados de los experimentos de inhibición fueron sometidos a un análisis de regresión no lineal mediante el uso de EBDA, mediante lo cual se calcularon los valores de las K_i. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

	K _i ± ETM (nM)		K _i ± ETM (nM)X = OH		K _i ± ETM (nM)X = F
IMPY	1,4 ± 0,4;	3a , n = 2	5,2 ± 0,4	12a , n = 2	2,9 ± 0,2
SB-13	1,2 ± 0,7 *	3b , n = 3	2,8 ± 0,2	12b , n = 3	6,7 ± 0,3
PIB	2,8 ± 0,5 *	3c , n = 4	4,6 ± 0,2	12c , n = 4	4,4. ± 0,8
FMAPO	5,0 ± 1,2 *	3d , n = 5	5,2 ± 0,2	12d , n = 5	6,0 ± 0,8

Cada valor se obtuvo a partir de tres mediciones independientes realizadas por duplicado.

5 Los estilbenos de PEG fluorados (**12a-d**) mostraron unas excelentes afinidades de unión ($K_i = 2,9 - 6,7$ nM); mientras que los correspondientes análogos sustituidos con hidroxilo (**3a-d**) también mostraron unas afinidades de unión muy altas ($K_i = 2,8 - 5,2$ nM) (Tabla 1). La lipofilia de esta serie de agentes marcados, [^{18}F]**12a-d**, estaba en el intervalo apropiado (el valor de logP era de 2,52, 2,41, 2,05 y 2,28 para n = 2 - 5, respectivamente). El grupo de PEG escapa de modular el tamaño molecular y la distancia entre el átomo de flúor y la estructura del núcleo de estilbeno sin afectar a la afinidad de unión específica a las placas de A β .

Ejemplo 55

Autorradiografía en película

10 Se obtuvieron secciones cerebrales de sujetos con AD mediante la congelación del cerebro en hielo seco pulverizado y cortado en secciones de 20 micrómetros de espesor. Las secciones se incubaron con marcadores de [^{18}F] (200.000 - 250.000 cpm / 200 μl) durante 1 h a la temperatura ambiente. Después las secciones se sumergieron en Li_2CO_3 saturado en EtOH al 40 % (dos lavados de dos minutos) y se lavaron con EtOH al 40 % (un lavado de dos minutos) seguido de un aclaramiento con agua durante 30 s. Después de secar, las secciones marcadas con ^{18}F fueron expuestas a una película de MR Kodak durante una noche.

15 **Ejemplo 56**

Marcaje de placas *in vivo* con [^{18}F]**12b** y [^{18}F]**12d**

20 La evaluación *in vivo* se realizó mediante el uso de en ratones transgénicos dobles APP/PS1 o transgénicos simples APP2576 que fueron amablemente proporcionados por AstraZeneca. Después de anestésarlos con un 1 % de isoflurano, se les inyectaron 250 - 300 μCi de [^{18}F]**12b** o de [^{18}F]**12d** en 200 μl de una solución de BSA al 0,1 % a través de la vena de la cola. Los animales se dejaron en recuperación durante 60 min y después fueron sacrificados mediante decapitación. Los cerebros fueron extraídos inmediatamente y congelados en hielo seco pulverizado. Se cortaron secciones de 20 micrómetros y se expusieron a una película de MR Kodak durante una noche. Así se obtuvieron autorradiogramas en película *ex vivo*.

Ejemplo 57

25 Distribución en los órganos de ratones normales

30 Mientras estaban bajo anestesia con isoflurano se les inyectaron directamente en la vena de la cola 0,15 ml de una solución de albúmina sérica bovina 0,1 % que contenía los marcadores de [^{18}F] (5 - 10 μCi) de los ratones ICR (de 22 - 25 g, machos). Los ratones (n = 3 para cada punto temporal) fueron sacrificados mediante dislocación cervical a los 120 min después de la inyección. Los órganos de interés se extrajeron y se pesaron, y se ensayó la radioactividad para comprobar el contenido en radioactividad con un contador gamma automático. Se calculó el porcentaje de dosis por órgano mediante una comparación de los recuentos del tejido con alícuotas adecuadamente diluidas del material inyectado. Se calcularon las actividades totales en sangre bajo la asunción de que eran un 7 % del peso corporal total. Se calculó el % de la dosis / g de las muestras mediante la comparación de los recuentos de la muestra con el recuento de la dosis inicial diluida.

35 Tabla 2. Biodistribución en ratones ICR después de una inyección iv de [^{18}F]**12a-d** en BSA al 0,1 % (% de la dosis / g, promedio de 3 ratones \pm DT)

2A; 12b				
Órgano	2 min	30 min	1 h	2 h
Sangre	3,14 \pm 0,69	2,80 \pm 0,44	2,51 \pm 0,57	2,03 \pm 0,25
Corazón	6,25 \pm 1,79	2,18 \pm 0,32	2,13 \pm 0,50	1,53 \pm 0,08
Músculo	1,06 \pm 0,39	1,78 \pm 0,34	1,45 \pm 0,26	0,90 \pm 0,06
Pulmón	6,87 \pm 1,36	3,20 \pm 0,54	3,04 \pm 0,96	2,42 \pm 0,36
Riñón	10,95 \pm 2,63	6,31 \pm 0,58	5,68 \pm 1,24	2,05 \pm 1,58
Bazo	4,57 \pm 1,07	1,81 \pm 0,24	1,48 \pm 0,91	1,54 \pm 0,17
Hígado	21,5 \pm 4,44	13,0 \pm 0,72	13,2 \pm 2,53	7,20 \pm 0,59
Piel	1,18 \pm 0,23	2,36 \pm 0,29	2,07 \pm 0,40	1,23 \pm 0,16
Cerebro	7,77 \pm 1,70	1,59 \pm 0,22	1,61 \pm 0,39	1,39 \pm 0,08
Hueso	1,43 \pm 0,09	1,22 \pm 0,17	1,77 \pm 0,64	2,74 \pm 0,08

(continuación)

Órgano	2 min	30 min	1 h	2 h
2B: 12a, 12 c, 12d				
12a	2 min	30 min	1 h	2 h
Sangre	2,64 ± 0,55	2,42 ± 0,27	2,04 ± 0,16	2,77 ± 0,63
Cerebro	8,14 ± 2,03	3,00 ± 0,16	2,60 ± 0,22	2,14 ± 0,06
Hueso	1,89 ± 0,25	1,40 ± 0,11	1,71 ± 0,23	2,88 ± 0,07
12c	2 min	30 min	1 h	2 h
Sangre	3,22 ± 0,20	1,88 ± 0,08	1,81 ± 0,48	1,60 ± 0,12
Cerebro	6,59 ± 0,19	1,27 ± 0,03	1,20 ± 0,10	1,21 ± 0,06
Hueso	2,31 ± 0,12	1,00 ± 0,02	0,98 ± 0,27	1,50 ± 0,05
12d	2 min	30 min	1 h	2 h
Sangre	4,99 ± 0,38	4,66 ± 0,06	2,89 ± 0,11	2,59 ± 0,18
Cerebro	7,30 ± 1,05	2,43 ± 0,03	1,77 ± 0,11	1,62 ± 0,03
Hueso	2,24 ± 0,21	2,29 ± 0,21	1,66 ± 0,01	2,35 ± 0,27

5 Los compuestos radiactivos, incluyendo el [¹⁸F]12a-d, atravesaron la barrera hematoencefálica intacta mostrando una excelente captación en el cerebro de los ratones normales (6,6 - 8,1 % (% de la dosis / g de cerebro) a los 2 min después de la inyección iv (Tablas 2A & B). Dado que se usaron los ratones normales para los experimentos de biodistribución, no se espera la presencia de placas de Aβ en el cerebro de estos ratones jóvenes; por lo tanto, los agentes marcados [¹⁸F]12a-d, fueron eliminados rápidamente del cerebro (1,2 - 2,6 % v) a los 60 min después de la inyección iv. La elevada captación inicial y la rápida eliminación en los cerebros de los ratones normales (sin placas de Aβ en el cerebro) son unas propiedades muy deseables para los agentes de visualización dirigidos a las placas de Aβ.

10 Los valores recogidos en la Tabla 2 son comparables a los notificados para [¹¹C] PIB y para [¹¹C] SB-13 (Mathis CA, y col., Curr Pharm Des. 2004; 10: 1469 - 92; Ono M, y col., Nucl Med Biol. 2003; Mathis CA, y col., J Med Chem. 2003).

15 En la Tabla 2A se muestra una biodistribución detallada de [¹⁸F] 12b. Parece que a los 2 min después de la inyección al compuesto fue captado por el hígado, el riñón, los pulmones y el músculo, reflejando un patrón de perfusión sanguínea general. La captación ósea a los 120 min era elevada (2,74 % de la dosis / g) lo que sugiere que puede haber una desfluoración *in vivo*. Sin embargo, los flúor libres no son captados por el tejido cerebral; por lo tanto, la captación ósea era relativamente baja. Los otros derivados de estilbena PEG, 12a,c,d, mostraron unos patrones de biodistribución similares (Tabla 2B).

Ejemplo 58

Coeficiente de reparto

20 Los coeficientes de reparto se midieron mezclando el marcador [¹⁸F] con 3 g de cada uno de 1-octanol y tampón (fosfato 0,1 M, pH 7,4) en un tubo de ensayo. El tubo de ensayo se agitó vorticialmente durante 3 min a la temperatura ambiente, seguido de una centrifugación durante 5 min. Las dos muestras pesadas (de 0,5 g cada una) procedentes de las capas de 1-octanol y de tampón se contaron en un contador de pocillos. El coeficiente de reparto se determina calculando la proporción de cpm/g del 1-octanol con la del tampón. Las muestras de la capa de 1-octanol se repartieron de nuevo hasta que se obtuvieron unas particiones coherentes de los valores de los coeficientes

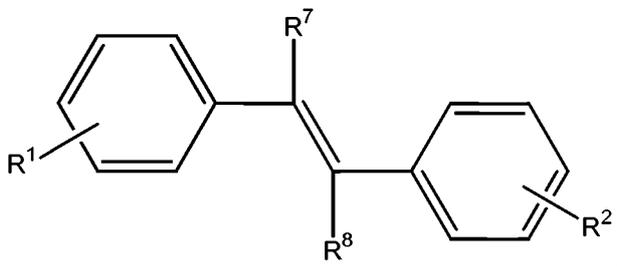
25 (habitualmente la 3ª o la 4ª partición). La medición se realizó por triplicado y se repitió tres veces.

Los expertos en la materia comprenderán que puede realizarse lo mismo en un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones, y otros parámetros, sin afectar al alcance de la invención o a cualquier forma de realización de la misma, según se define en las reivindicaciones adjuntas.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II,

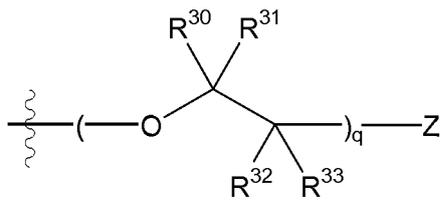


II

en la que,

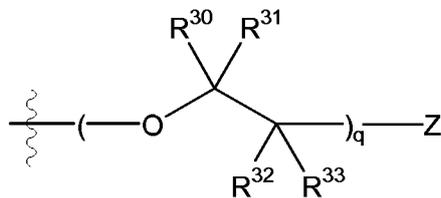
- 5 R^1 se elige de entre el grupo que consiste en hidrógeno,
- a. NR^aR^b , en la que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_dX$, en la que X es ^{18}F , y d es un número entero entre 1 y 4, o R^a y R^b son ambos oxígeno para formar un nitro;
 - b. hidroxilo,
 - c. alcoxi C_{1-4} , y
 - 10 d. hidroxialquilo (C_{1-4});

R^2 es



- 15 en la que q es un número entero entre 2 y 10; Z se elige de entre el grupo que consiste en ^{18}F , y ^{18}F sustituido con alcoxi (C_{1-4}); y R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se eligen en cada caso independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo (C_{1-4}); y R^7 y R^8 se eligen en cada caso independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} e hidroxialquilo (C_{1-4}).

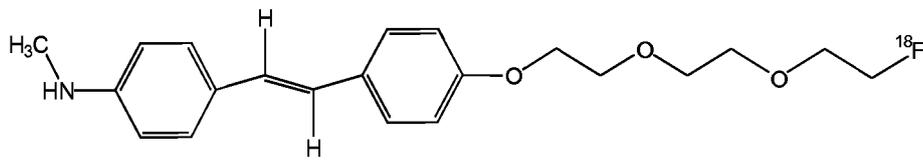
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^2 es



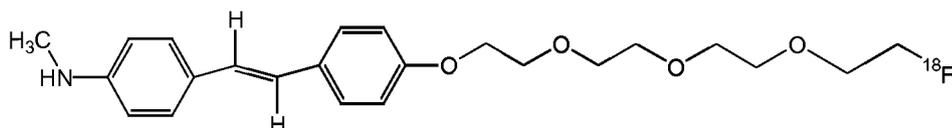
en la que Z, R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son como se han descrito anteriormente.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que q es un número entero entre 2 y 5.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno; y en el que opcionalmente R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son, en cada caso, hidrógeno.
- 25

6. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la siguiente fórmula:

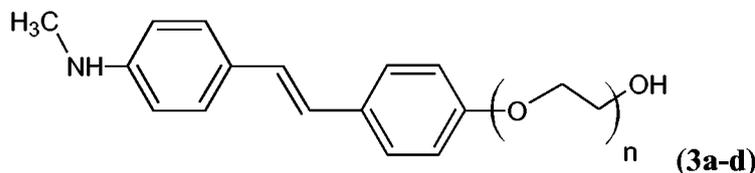


o



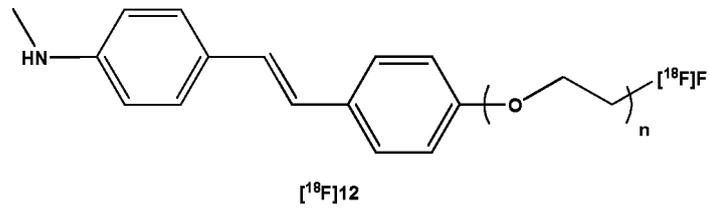
- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1.
8. Una composición diagnóstica para la visualización de depósitos amiloides, que comprende un compuesto radiomarcado de la reivindicación 1.
9. Un procedimiento de visualización de depósitos amiloides, que comprende:
- 10 a. introducir en un mamífero una cantidad detectable de una composición diagnóstica de la reivindicación 8;
 b. dejar pasar un tiempo suficiente para que el compuesto marcado se asocie con los depósitos amiloides; y
 c. detectar el compuesto marcado asociado con uno o más depósitos amiloides.
10. La composición de la reivindicación 7 o el compuesto radiomarcado de la reivindicación 1 para su uso para la inhibición de la agregación de placas amiloides en un mamífero.
11. Un compuesto elegido de entre el grupo que consiste en:
- 15 2-[2-(4-{2-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etil éster del ácido metanosulfónico (**10a**);
 2-[2-[2-(4-{2-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etoxi]-etil éster del ácido metanosulfónico (**10b**);
 2-(2-{2-[2-(4-{2-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etil éster del ácido metanosulfónico (**10c**);
 20 2-[2-(2-{2-[2-(4-{2-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-vinil]-fenoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etil éster del ácido metanosulfónico (**10d**);
 terc-butil éster del ácido [4-((2-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-fenil)-vinil]-fenil)-metil-carbámico (**9a**);
 terc-butil éster del ácido {4-[2-(4-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-fenil]-vinil]-fenil)-metil-carbámico (**9b**);
 (terc-butil éster del ácido (4-{2-[4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-fenil]-vinil]-fenil)-metil-carbámico (**9c**); y
 25 terc-butil éster del ácido [4-((2-[4-[2-(2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-fenil)-vinil)-fenil]-metil-carbámico (**9d**).

12. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

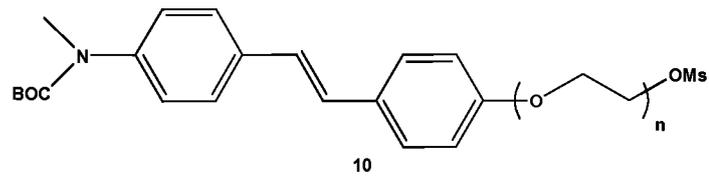


30 en la que n es un número entero entre 2 y 5.

13. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula [18F]12:

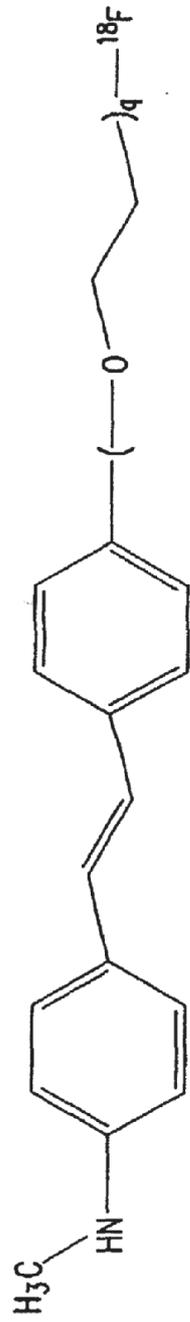


en la que n = 2, 3, 4 o 5, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 10:



5

con [18F] F / Kryptofix 222 ("K222") y K₂CO₃ en DMSO y tratar la mezcla resultante con HCl acuoso.



q	K _i (nM)
2	2,9±0,2
3	6,7± 0,03
4	4,4±0,8
5	6,8±0,8
6	7,5±1,5
7	8,7
8	9,0

FIG.1