

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 830**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 51/00** (2006.01)

**A61K 51/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2012 PCT/JP2012/063726**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO2012176587**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12802179 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2725027**

54 Título: **Nuevo compuesto con afinidad por amiloide**

30 Prioridad:

**24.06.2011 JP 2011140069**

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

**27.06.2017**

73 Titular/es:

**NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. (100.0%)  
3-4-10 Shinsuna Koto-ku  
Tokyo 136-0075, JP**

72 Inventor/es:

**OKUMURA, YUKI;  
MAYA, YOSHIFUMI;  
SHOYAMA, YOSHINARI y  
ONISHI, TAKAKO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 619 830 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto con afinidad por amiloide.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto para usar en el diagnóstico de enfermedades degenerativas cerebrales. Más específicamente, la invención se refiere a un compuesto útil para la detección de amiloide en sitios de lesiones, en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades con acumulación de amiloide.

Antecedentes de la técnica

10 Las enfermedades con el inicio de deposición de una proteína fibrosa llamada amiloide en diferentes órganos o tejidos en el cuerpo, en general se llaman amiloidosis. Una característica común de la amiloidosis es que la proteína fibrosa llamada amiloide que está enriquecida en la estructura de lámina  $\beta$ , se deposita en diferentes órganos sistémicamente o en sitios tópicamente de modo que se desencadenan anomalías funcionales en los órganos o tejidos.

15 La enfermedad de Alzheimer (en lo sucesivo denominada EA), que es una enfermedad de amiloidosis típica, se conoce como una enfermedad que causa demencia. Esta enfermedad es letal con deposición progresiva de amiloide en el cerebro que causa preocupación en la sociedad comparada con otras enfermedades de amiloidosis. En los últimos años, el número de pacientes con EA está aumentando rápidamente en países desarrollados con sociedades que envejecen, causando así un problema social.

20 Desde el punto de vista histopatológico, la EA se caracteriza por tres descubrimientos patológicos en el cerebro, en concreto el desarrollo de placas seniles, la formación de ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal extensa. La placa senil tiene una estructura compuesta principalmente de amiloide, y se dice que aparece en la etapa más temprana del inicio de la EA y por lo tanto se encuentra patológicamente en el cerebro 10 o más años antes de la aparición de los síntomas clínicos.

25 La EA se diagnostica llevando a cabo diferentes evaluaciones de las funciones cognitivas (por ejemplo, escala de Hasegawa, ADAS-JCog y MMSE) en combinación auxiliar con diagnóstico por imagen tal como CT y MRI. Sin embargo, el método basado en dichas evaluaciones de las funciones cognitivas tiene una sensibilidad de diagnóstico baja en la etapa temprana del inicio, y además es problemático en cuanto que los resultados del diagnóstico son susceptibles a las funciones cognitivas innatas de los individuos. Actualmente, es prácticamente imposible establecer un diagnóstico definitivo de la EA mientras un paciente con EA está todavía vivo, porque el diagnóstico definitivo requiere una biopsia de la lesión (Documento no patente 1)

30 Por otro lado, un informe dice que el amiloide que constituye las placas seniles es un agregado de proteína  $\beta$  amiloide (en lo sucesivo denominada A $\beta$ ). También numerosas descripciones dicen que el agregado de A $\beta$  forma una estructura de lámina  $\beta$  que produce toxicidad en las células nerviosas. Basándose en estos descubrimientos, se propone la llamada "Hipótesis de la cascada amiloide", que sugiere que la deposición cerebral del A $\beta$  desencadena los fenómenos corriente abajo, en concreto la formación de ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal (Documento no patente 2).

Basándose en estos hechos, recientemente se han hecho intentos para detectar la EA in vivo usando un compuesto que tiene una alta afinidad con el amiloide como un marcador.

40 Muchas de dichas sondas para diagnósticos por imagen del amiloide cerebral son compuestos de bajo peso molecular hidrófobos que tienen una alta afinidad por el amiloide y alta transferibilidad cerebral y están marcados con diferentes especies radiactivas tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{123}\text{I}$ . Por ejemplo, hay informes que describen formas marcadas con  $^{11}\text{C}$  o halógeno radiactivo de compuestos que incluyen diferentes derivados de tioflavina tales como 6-yodo-2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]benzotiazol (en lo sucesivo denominado TZDM) y 6-hidroxi-2-[4'-(N-metilamino)fenil]benzotiazol (en lo sucesivo denominado 6-OH-BTA-1) (Documento de patente 1, Documento no patente 3); compuestos de estilbeno tales como (E)-4-metilamino-4'-hidroxiestilbeno (en lo sucesivo denominado SB-13) y (E)-4-dimetilamino-4'-yodoetilbeno (en lo sucesivo denominado m-l-SB) (Documento de patente 2, Documento no patente 4, Documento no patente 5); derivados de benzoxazol tales como 6-yodo-2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]benzoxazol (en lo sucesivo denominado IBOX) y 6-[2-(fluoro)etoxi]-2-[2-(2-dimetilaminotiazol-5-il)fenil]benzoxazol (Documento no patente 6, Documento no patente 7), derivados de DDNP tales como 2-(1-{6-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-2-naftil}etiliden)malononitrilo (en lo sucesivo denominado FDDNP) (Documento de patente 4, Documento no patente 8); y derivados de imidazopiridina tales como 6-yodo-2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]imidazo[1,2-a]piridina (en lo sucesivo denominado IMPY) (Documento de patente 3, Documento no patente 9), y formas marcadas con halógeno radiactivo de compuestos que incluyen compuestos en los que un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno está unido a un imidazopiridina-fenilo por carbonos (Documento de patente 5 y Documento de patente 6).

55 El documento WO 2007/033080 describe derivados de 2-[2-amino-piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, sustituidos en la posición 6 con un halógeno radiactivo y que se puede usar para la imagenología de placas o depósitos de

amiloide.

Además, algunas de estas sondas para el diagnóstico por imágenes se han estudiado en la imagenología humana y se ha descrito que tienen una acumulación significativa de radiactividad en el cerebro del paciente de EA comparado con personas normales (Documento no patente 10, Documento no patente 11, Documento no patente 12, Documento no patente 13).

Documentos técnicos convencionales

Documentos de patentes

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

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

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

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

[Documento de patente 5] Publicación internacional nº WO2007/063946 informe

[Documento de patente 6] Publicación internacional nº WO2010/128595 informe

Documentos no patentes

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

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

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

[Documento no patente 4] Masahiro Ono et al., "<sup>11</sup>C-labeled stilbene derivatives as A $\beta$ -aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease.", *Nuclear Medicine and Biology*, 2003, 30, p.565-571

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

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

[Documento no patente 7] Furumoto Y et al., "[<sup>11</sup>C]BF-227: A New <sup>11</sup>C-Labeled 2-Ethenylbenzoxazole Derivative for Amyloid- $\beta$  Plaques Imaging.", *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2005, 32, Sup.1, P759

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

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

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

[Documento no patente 11] Nicolaas P. L. G. Verhoeff et al., "In-Vivo Imaging of Alzheimer Disease  $\beta$ -Amyloid With [<sup>11</sup>C] SB-13 PET.", *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004, 12, p.584-595

40 [Documento no patente 12] Hiroyuki Arai et al., "[<sup>11</sup>C]-BF-227 AND PET to Visualize amyloid in Alzheimer's Disease Patients", *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2006, 2, Sup. 1, S312

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

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

45 Como se ha descrito antes, se describen diferentes compuestos como sondas para el diagnóstico por imagen para

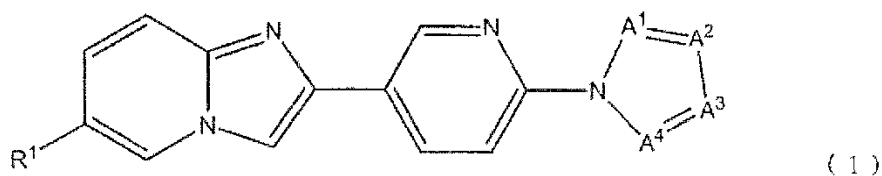
el amiloide, y se buscan para la aplicación clínica. Sin embargo, no hay ningún compuesto que se haya confirmado que tiene una propiedad clínicamente tolerable. Además, considerando un amplio espectro de aplicación clínica, se desea un compuesto que tenga una propiedad de diagnóstico suficiente en el caso de ser marcado no solo por isótopo para PET, sino también por isótopo para SPECT.

- 5 La presente invención se ha hecho en las circunstancias anteriores, y se dirige a proporcionar un compuesto que es eficaz como una sonda que se dirige al amiloide para el diagnóstico por imagen y un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer que comprende el compuesto.

Medios para resolver los problemas

- 10 Como resultado de repetidos estudios, los autores de la invención han encontrado que un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer con una propiedad de diagnóstico suficiente, se puede obtener usando un compuesto en el que un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros está unido a un carbono en la posición 2' del grupo piridinilo de una cadena principal de imidazopiridina-piridinilo por un átomo de nitrógeno del heterociclo que contiene nitrógeno, y así completa la presente invención.

- 15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

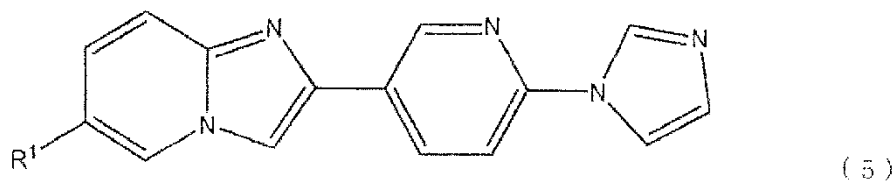
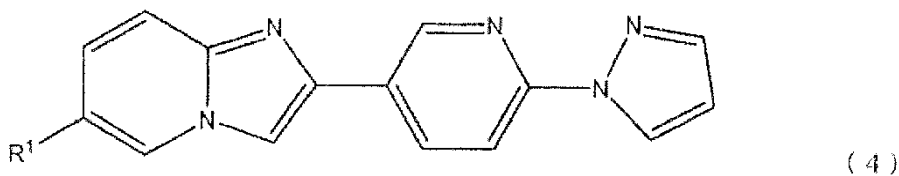
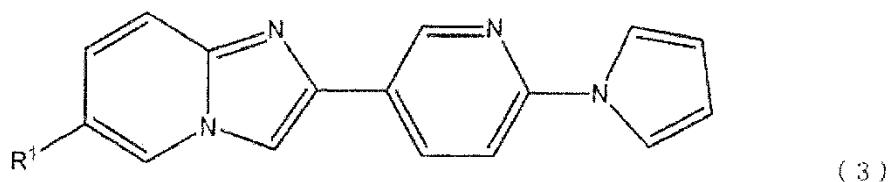


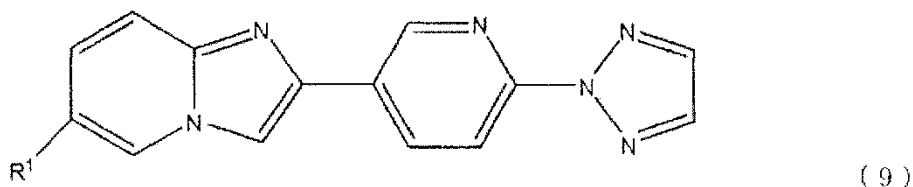
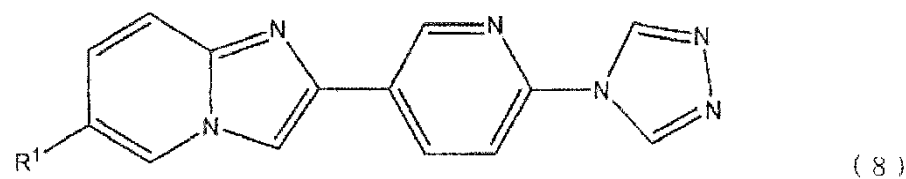
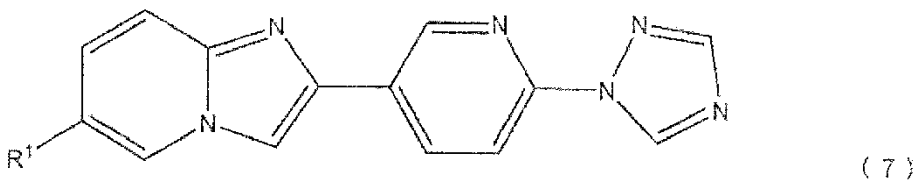
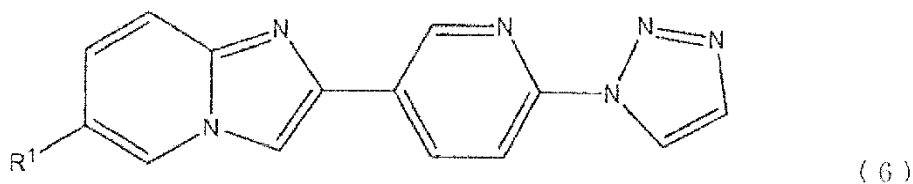
o una de sus sales, y un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales.

- 20 En la fórmula (I), R<sup>1</sup> es un sustituyente yodo radiactivo. Como R<sup>1</sup> se pueden usar distintos yodos radiactivos, preferiblemente un yodo radiactivo seleccionado del grupo que consiste en <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I, y más preferiblemente <sup>123</sup>I.

De 0 a 2 de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan N, y el resto de los mismos representan CH, y preferiblemente, 1 o 2 de los mismos representan N y el resto representan CH.

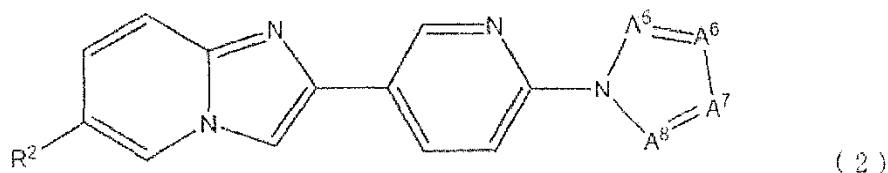
- 25 Por lo tanto, de acuerdo con la realización preferida de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por las siguientes fórmulas (3) a (9):





- 5 o una de sus sales, y un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer que comprende un compuesto representado por las fórmulas anteriores (3) a (9) o una de sus sales.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):



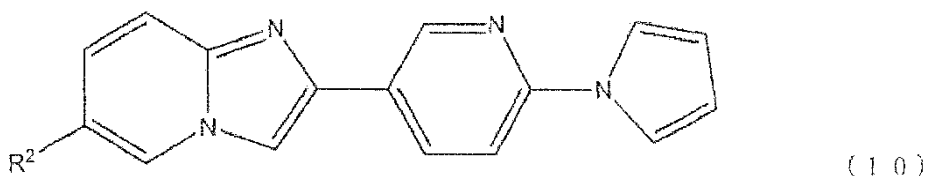
- 10 o una de sus sales.

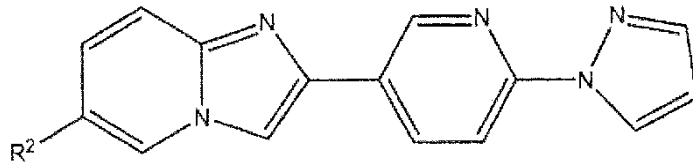
En la fórmula (2), R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un sustituyente halógeno no radiactivo, grupo nitro, grupo trialkilamonio que tiene cadenas de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, sustituyente trialkilestannilo que tiene cadenas de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y grupo trifenilestannilo. De 0 a 2 de A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> representan N y el resto de los mismos representan CH.

- 15 El compuesto representado por la fórmula (2) se puede usar adecuadamente como un precursor de marcaje para el compuesto de la fórmula (1) mencionado antes.

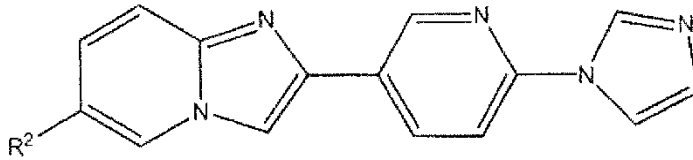
Como un sustituyente halógeno no radiactivo, se puede usar un halógeno capaz de ser objetivo de reacciones de sustitución nucleófila usando un flúor radiactivo, o un halógeno capaz de ser un objetivo de reacciones de intercambio de isótopos con un yodo radiactivo, y preferiblemente cloro, yodo o bromo. Como sustituyente trialkilestannilo, se pueden usar diferentes sustituyentes y preferiblemente se usan el sustituyente trimetilestannilo y el sustituyente tributilestannilo.

20 Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por las siguientes fórmulas (10) a (16):



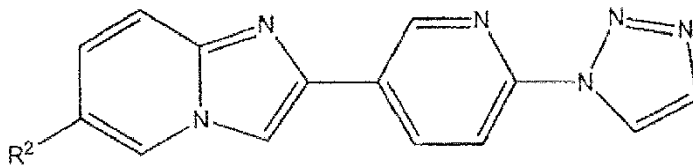


( 1 1 )

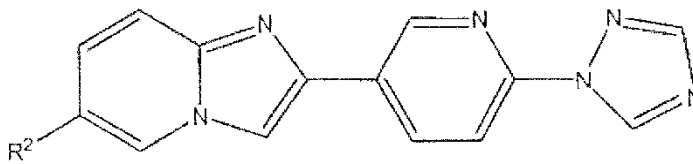


( 1 2 )

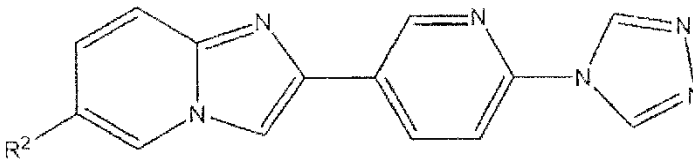
5



( 1 3 )

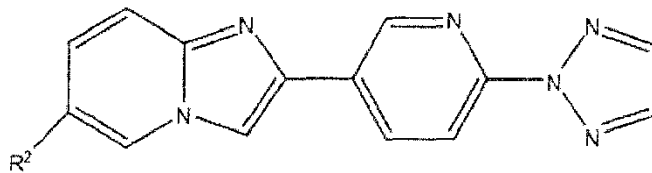


( 1 4 )



( 1 5 )

10



( 1 6 )

Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención, está disponible un nuevo compuesto que tiene afinidad por el amiloide y un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, que tiene una excelente capacidad de generación de imágenes de amiloide en cuerpos vivos.

15

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un esquema de síntesis de la 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributilestannilimidazo[1,2-a]piridina.

La figura 2 es un esquema de síntesis de la 2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]-6-tributilestannilimidazo[1,2-

20

a]piridina.

La figura 3 es un esquema de síntesis de la 2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina.

La figura 4 es un esquema de síntesis de la 2-[2-(1H-1,2,4,-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina.

5 La figura 5 es un esquema de síntesis de la 2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina.

La figura 6 es una relación (%) de la radiactividad unida a homogeneizado de materia gris cerebral de pacientes de EA o homogenizado de materia blanca cerebral de pacientes de EA.

La figura 7 es una autorradiografía de un corte cerebral de un paciente de EA usando [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

10 La figura 8 es una autorradiografía de un corte cerebral de un paciente de EA usando [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

La figura 9 es una autorradiografía de un corte cerebral de un paciente de EA usando [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

15 La figura 10 es una autorradiografía de un corte cerebral de un paciente de EA usando [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

La figura 11 es una autorradiografía de un corte cerebral de un paciente de EA usando [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

La figura 12 es una autorradiografía de un corte cerebral de un paciente de EA usando [<sup>123</sup>I]-IMPY.

La figura 13 es una inmunotinción de un corte cerebral de un paciente de EA usando anticuerpo anti-amiloide.

20 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Un método para la síntesis de un compuesto precursor para un compuesto marcado con halógeno radiactivo

En lo sucesivo, se describe un método para la síntesis de un compuesto precursor para un compuesto marcado con halógeno radiactivo de acuerdo con una realización de la presente invención, tomando como ejemplo el caso de la 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina. El presente compuesto es un compuesto que se usa de forma adecuada como un compuesto precursor para un compuesto marcado con yodo radiactivo de acuerdo con la presente invención.

25 Por otro lado, el método sintético descrito en lo sucesivo es solo una ilustración de un método sintético preferido, de acuerdo con la presente invención.

30 La figura 1 muestra un esquema de síntesis de la 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina. Para la síntesis de la 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina, primero se deja reaccionar 1H-1,2,3-triazol con 5-acetil-2-bromopiridina para preparar la 5-acetil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (Fig. 1, etapa 1). Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con, por ejemplo, los siguientes procedimientos.

35 Primero, se disuelven 5-acetil-2-bromopiridina y 1H-1,2,3,-triazol en dimetilformamida, y se les añade carbonato potásico. Esta mezcla se agita a 100°C durante 2-6 horas, y después la disolución de reacción se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La capa de diclorometano se concentra y se purifica por cromatografía, para obtener la 5-acetil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (Fig. 1, etapa 1). La cantidad de carbonato potásico que se usa puede ser una cantidad que pueda neutralizar el ácido bromhídrico generado durante la reacción, y típicamente es una cantidad equivalente o mayor que la de 5-acetil-2-bromopiridina como materia prima. Además, la cantidad de 1H-1,2,3-triazol que se usa puede ser una cantidad en exceso respecto al sustrato, y típicamente es aproximadamente 3.0 veces mayor en relación molar que la 5-acetil-2-bromopiridina.

40 Después, la 5-acetil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina obtenida se disuelve en diclorometano y trietilamina. La disolución resultante se enfría a aproximadamente 0°C, y después se le añade bromotrimetilsilano. Esta disolución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10-24 horas. Después, la disolución de reacción se vierte en agua y se extrae con diclorometano y la capa de diclorometano se concentra. La sustancia aceitosa que resulta de la concentración se seca suficientemente y se disuelve en tetrahydrofurano. Esta mezcla se enfría a aproximadamente 0°C, se le añade N-bromosuccinimida y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 10-60 minutos. Después de completarse la reacción, el disolvente se separa por destilación y se purifica por cromatografía, para obtener la 5-(2-bromoacetil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (Fig. 1, etapa 2). La cantidad de bromotrimetilsilano puede ser una cantidad equivalente o mayor con respecto al sustrato de la reacción, y típicamente es aproximadamente 2,0 veces mayor en relación molar que la 5-acetil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina. Además, la cantidad de trietilamina puede ser una cantidad que pueda neutralizar el ácido bromhídrico generado durante la

reacción, y típicamente es una cantidad en exceso respecto al bromuro de trimetilsilano. La cantidad de N-bromosuccinimida puede ser una cantidad equivalente o mayor respecto al sustrato de reacción, y preferiblemente es aproximadamente 1,0 vez en relación molar respecto a la 5-acetil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina.

5 La 5-(2-bromoacetil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina se deja reaccionar con 2-amino-5-yodopiridina de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, el método descrito en la bibliografía, Zhi-Ping Zhuang et al., *J. Med. Chem*, 2003, 46, p.237-243), para obtener la 6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, etapa 3).

10 Después la 6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina obtenida se deja reaccionar con bis(tributylestano) (Fig. 1, etapa 4) de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, el método descrito en la bibliografía, Zhi-Ping Zhuang et al., *J. Med. Chem*, 2003, 46, p.237-243), y se purifica para obtener la 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina como el compuesto objetivo.

15 Cuando se obtiene un compuesto con un sustituyente en la posición 6 del anillo de imidazopiridina que es un sustituyente trialquilestannilo distinto del sustituyente tributylestannilo, se pueden usar diferentes bis(tributylestano) para este fin en lugar del bis(tributylestano) en la etapa 4 de la fig. 1. Por ejemplo, cuando se sintetiza un compuesto que tiene un sustituyente trimetilestannilo como un sustituyente en la posición 6, se puede llevar a cabo una reacción similar a la anterior usando bis(trimetilestano) en la etapa 4 de la fig. 1. Además, se puede obtener un compuesto con un sustituyente en la posición 6 del anillo de imidazopiridina que es un grupo nitro, llevando a cabo la reacción de acuerdo con métodos conocidos, excepto que se usa 2-amino-5-yodopiridina en la etapa 3 de la fig. 1 y se omite la etapa 4.

20 Además, se pueden sintetizar otros compuestos precursores de acuerdo con la presente invención usando materias primas generalmente disponibles y combinando reacciones conocidas para el experto en la técnica. Por ejemplo, se puede sintetizar un compuesto en el que A<sup>5</sup> es N y todos de A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> son CH en la fórmula anterior (2) de acuerdo con las etapas anteriores de la Fig. 1, excepto que se usa pirazol en lugar de 1H-1,2,3-triazol en la etapa 1 de la Fig. 1. Además, se puede sintetizar un compuesto en el que todos de A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> son CH en la fórmula anterior (2) de acuerdo con las etapas anteriores de la Fig. 1, excepto que se usa pirrol en lugar de 1H-1,2,3-triazol en la Fig. 1, etapa 1.

25 Un método para la síntesis de un compuesto marcado con halógeno radiactivo

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

30 La síntesis de los compuestos marcados con yodo radiactivo se puede llevar a cabo disolviendo, en un disolvente orgánico inerte, el compuesto precursor del marcaje preparado de la forma como se ha descrito antes, añadiéndole una disolución de [<sup>123</sup>I]-yoduro sódico o similar, obtenido por métodos conocidos, y añadiéndole un ácido y un agente de oxidación para así dejar que avance la reacción. Como disolvente orgánico inerte en el que se disuelve el compuesto precursor del marcaje, se pueden usar diferentes disolventes que no tienen reactividad con el precursor del marcaje y el [<sup>123</sup>I]-yoduro sódico o similar, y preferiblemente, se puede usar acetónitrilo.

35 Como el ácido, se pueden usar diferentes ácidos, y preferiblemente se puede usar ácido clorhídrico.

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

40 Se puede sintetizar un compuesto marcado con un halógeno radiactivo distinto del yodo, marcando un precursor de marcaje que se ajusta al propósito de la síntesis, con un halógeno radiactivo que se ajusta al propósito. Por ejemplo, con el fin de sintetizar [<sup>18</sup>F]-6-fluoro-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, se puede hacer reaccionar el precursor del marcaje 6-nitro-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina con ion [<sup>18</sup>F]-fluoruro, en presencia de un catalizador de transferencia de fase y carbonato potásico. Estos compuestos no forman parte de la presente invención.

45 Métodos para preparar y usar un agente de diagnóstico de acuerdo con la presente invención

El agente de diagnóstico de acuerdo con la presente invención se puede preparar como una disolución que comprende el presente compuesto marcado con halógeno radiactivo mezclado en agua, una solución salina fisiológica o una solución de Ringer opcionalmente ajustada a un pH adecuado, como otros agentes de diagnóstico radiactivos comúnmente conocidos. En este caso, la concentración del presente compuesto debería ajustarse a no más que la concentración a la que se asegura la estabilidad del presente compuesto. La dosificación del presente compuesto no está específicamente limitada siempre que sea suficiente para obtener una imagen de distribución de un agente administrado. Por ejemplo, cuando se usan compuestos marcados con <sup>123</sup>I, se pueden administrar por vía intravenosa o local de aproximadamente 50 a 600 MBq por cuerpo adulto de 60 kg de peso. La imagen de la distribución de los agentes administrados se puede generar por métodos conocidos. Por ejemplo, se puede generar la imagen de compuestos marcados con <sup>123</sup>I mediante un aparato de SPECT.



**Ejemplo**

En lo sucesivo, la presente invención se explica a continuación con más detalle, describiendo ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de referencia.

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

Tabla 1. Nombres de los compuestos usados para la evaluación en los ejemplos

Nombre del compuesto	Nombre común
Compuesto 1	[ <sup>123</sup> I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 2	[ <sup>123</sup> I]-6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 3	[ <sup>123</sup> I]-6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 4	[ <sup>123</sup> I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina
Compuesto 5	[ <sup>123</sup> I]-6-yodo-2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina

Ejemplo 1: Síntesis de 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina

10 Se disolvieron 207 mg (que corresponde a 3,00 mmol) de 1H-1,2,3-triazol en 5 ml de dimetilformamida. Después, se le añadieron 200 mg (que corresponde a 1,00 mmol) de 5-acetil-2-bromopiridina y 414 mg (que corresponde a 3,00 mmol) de carbonato potásico. La solución resultante se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se complementó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y agua, y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con agua y una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y después se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 4/1), para obtener 57,2 mg (que corresponde a 0,304 mmol) de 5-acetil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (Fig. 1, etapa 1).

15 Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Cho., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: cloroformo-d<sub>1</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H).

20 Se disolvieron 57,2 mg (que corresponde a 0,304 mmol) de 5-acetil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina en 2,0 ml de diclorometano y 127 µl de trietilamina, y después se añadieron gota a gota 78,9 µl (que corresponde a 0,608 mmol) de bromotrimetilsilano enfriando con hielo. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón gaseoso, y después la disolución de reacción se complementó con agua y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con agua y una disolución salina saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por destilación, el residuo resultante se disolvió en 2,0 ml de tetrahidrofurano, y se le añadieron 54,1 mg (que corresponde a 0,304 mmol) de N-bromosuccinimida enfriando con hielo. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 4/1), para obtener 66,4 mg (que corresponde a 0,249 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (Fig. 1, etapa 2).

25 Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: cloroformo-d<sub>1</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H).

30 Se disolvieron 66,4 mg (que corresponde a 0,249 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina y 54,8 mg (que corresponde a 0,249 mmol) de 2-amino-5-yodopiridina en 2,0 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas en un baño de aceite a 100°C. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtraron los precipitados. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mezclada de 2 ml de agua y 2 ml de metanol. Después, se le añadió aproximadamente 1 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se trató con ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina de lavado ultrasónico. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 44,0 mg (que corresponde a 0,113 mmol) de 6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, etapa 3).

35 Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): 5 9,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,91 (s ancho, 1H), 8,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,45 (s ancho, 2H).

40 Se disolvieron 20 mg (que corresponde a 0,0515 mmol) de 6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-

a]piridina en 0,8 ml de dioxano, y se le añadieron 0,2 ml de trietilamina. Después se le añadieron 51,5  $\mu$ l (que corresponde a 0,130 mmol) de bis(tributilestaño) y 6,0 mg (una cantidad catalítica) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. Después de agitar la mezcla de reacción a 100°C durante 16 horas, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1). Los cristales brutos resultantes se recrystalizaron en hexano-acetato de etilo, para obtener 8,7 mg (que corresponde a 0,016 mmol) de 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributilestannilimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 1, etapa 4).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN  $^1\text{H}$  (disolvente: cloroformo-d1; frecuencia de resonancia: 500 MHz):  $\delta$  9,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,63 (s ancho, 1H), 8,48 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 14,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,64-1,49 (m, 6H), 1,36 (tt, J = 7,3, 7,3 Hz, 6H), 1,21-1,07 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

Ejemplo 2: Síntesis de [ $^{123}\text{I}$ ]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina

(Compuesto 1)

A 90  $\mu$ l de una disolución (concentración: 1 mg/ml) en acetonitrilo de 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributilestannilimidazo[1,2-a]piridina sintetizada en el ejemplo 1, se añadieron 85  $\mu$ l de ácido clorhídrico 2 mol/l, 60  $\mu$ l de [ $^{123}\text{I}$ ]-yoduro sódico de 641 MBq y 10  $\mu$ l de peróxido de hidrógeno al 30% (p/v). Después de dejar reposar la disolución mezclada a 40°C durante 10 minutos, se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de [ $^{123}\text{I}$ ]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

Condiciones de HPLC:

Columna: YMC PackPro C8 (nombre comercial; fabricado por YMC; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% = de 80/20 a 0/100 (20 minutos)

Caudal: 1,0 ml/min.

Detector: Aparato de absorción ultravioleta-visible (Longitud de onda de detección: 260 nm) y contador de radiactividad (fabricado por raytest: tipo STEFFI)

Se añadieron 5 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se pasó por una columna C18 Sep-Pak (marca registrada) (nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) cartuchos Light C18 fabricados por Waters; cantidad empacada del agente de empacamiento: 130 mg) de modo que la columna adsorbía y recogía la [ $^{123}\text{I}$ ]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La columna se lavó con 1 ml de agua, y después se pasó a través de la misma 1 ml de éter dietílico, para eluir la [ $^{123}\text{I}$ ]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La radiactividad obtenida era 239 MBq al final de la síntesis. Además, se llevó a cabo un análisis por TLC en las siguientes condiciones, y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto era 99,1%.

Condiciones del análisis de TLC:

Placa de TLC: Gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (nombre comercial; fabricado por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: Acetato de etilo/metanol/dietilamina = 100/4/1

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

Ejemplo 3: Síntesis de 2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]-6-tributilestannilimidazo[1,2-a]piridina

Se disolvieron 207 mg (que corresponde a 3,00 mmol) de 1H-1,2,3-triazol en 5 ml de dimetilformamida. Después, se le añadieron 200 mg (que corresponde a 1,00 mmol) de 5-acetil-2-bromopiridina y 414 mg (que corresponde a 3,00 mmol) de carbonato potásico. La disolución resultante se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se complementó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y agua, y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas combinadas de diclorometano se lavaron con agua y una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y después se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 4/1), para obtener 31,9 mg (que corresponde a 0,170 mmol) de 5-acetil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (Fig. 2, etapa 1).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN  $^1\text{H}$  (disolvente: cloroformo-d1; frecuencia de resonancia: 500 MHz):  $\delta$  9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 2,69 (s, 3H).

Se disolvieron 31,9 mg (que corresponde a 0,170 mmol) de 5-acetil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina en 1,0 ml de

diclorometano y 71 µl de trietilamina, y después se añadieron gota a gota 44,1 µl (que corresponde a 0,51 mmol) de bromotrimetilsilano enfriando con hielo. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón gaseoso, y después la disolución de reacción se complementó con agua y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas combinadas de diclorometano se lavaron con agua y una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por destilación, el residuo resultante se disolvió en 1,0 ml de tetrahidrofurano, y se le añadieron 33,3 mg (que corresponde a 0,17 mmol) de N-bromosuccinimida enfriando con hielo. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 2/1), para obtener 20,2 mg (que corresponde a 0,076 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (Fig. 2, etapa 2).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: cloroformo-d<sub>1</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 4,45 (s, 2H).

Se disolvieron 20,4 mg (que corresponde a 0,0764 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina y 16,8 mg (que corresponde a 0,0764 mmol) de 2-amino-5-yodopiridina en 2,0 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas en un baño de aceite a 100°C. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mezclada de 2 ml de agua y 2 ml de metanol. Después, se le añadió aproximadamente 1 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se trató con ultrasonidos durante 10 minutos usando una máquina de lavado ultrasónico. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 10,4 mg (que corresponde a 0,027 mmol) de 6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 2, etapa 3).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 8,56 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 2H, 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (s ancho, 2H).

Se disolvieron 7 mg (que corresponde a 0,018 mmol) de 6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina en 0,5 ml de dioxano, y se le añadieron 0,1 ml de trietilamina. Después se le añadieron, 18 µl (que corresponde a 0,036 mmol) de bis(tributilestano) y 2 mg (una cantidad catalítica) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. Después de agitar la mezcla de reacción a 100°C durante 16 horas, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1). Los cristales brutos resultantes se recrystalizaron en hexano-acetato de etilo, para obtener 2,3 mg (que corresponde a 0,004 mmol) de 2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 2, etapa 4).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: cloroformo-d<sub>1</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,632 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,36 (tt, J = 7,3, 7,3 Hz, 6H), 1,20-1,06 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 9H).

Ejemplo 4: Síntesis de [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina (Compuesto 2)

A 45 µl de una disolución (concentración: 1 mg/ml) en acetonitrilo de 2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina sintetizada en el ejemplo 3, se añadieron 42,5 µl de ácido clorhídrico 2 mol/l, 30 µl de [<sup>123</sup>I]-yoduro sódico de 341 MBq y 5 µl de peróxido de hidrógeno al 30% (p/v). Después de dejar reposar la disolución mezclada a 40°C durante 10 minutos, se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

Condiciones de HPLC:

Columna: YMC PackPro C8 (nombre comercial; fabricado por YMC; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% = de 80/20 a 0/100 (20 minutos)

Caudal: 1,0 ml/min.

Detector: Aparato de absorción ultravioleta-visible (Longitud de onda de detección: 260 nm) y contador de radiactividad (fabricado por raytest: tipo STEFFI)

Se añadieron 5 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se pasó por una columna C18 Sep-Pak (marca

registrada) (nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) cartuchos Light C18 fabricados por Waters; cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 130 mg) de modo que la columna adsorbía y recogía la [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La columna se lavó con 1 ml de agua, y después se pasó a través de la misma 1 ml de éter dietílico, para eluir la [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La radiactividad obtenida era 91,8 MBq al final de la síntesis. Además, se llevó a cabo un análisis por TLC en las siguientes condiciones, y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto era 97,6%.

Condiciones del análisis de TLC:

Placa de TLC: Gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (nombre comercial; fabricado por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: Acetato de etilo/metanol/dietilamina = 100/4/1

10 Detector: Rita Star (nombre comercial; fabricado por raytest)

Ejemplo 5: Síntesis de 2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina

Se disolvieron 204 mg (que corresponde a 3,00 mmol) de imidazol en 5 ml de dimetilformamida. Después, se le añadieron 200 mg (que corresponde a 1,00 mmol) de 5-acetil-2-bromopiridina y 414 mg (que corresponde a 3,00 mmol) de carbonato potásico. La disolución resultante se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se complementó con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y agua, y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas combinadas de diclorometano se lavaron con agua y una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y después se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 4/1), para obtener 87 mg (que corresponde a 0,462 mmol) de 5-acetil-2-(1H-imidazol-1-il)piridina (Fig. 3, etapa 1).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: cloroformo-d<sub>1</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (s ancho, 1H), 8,38 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (s ancho, 1H), 2,66 (s, 3H).

Se disolvieron 87 mg (que corresponde a 0,462 mmol) de 5-acetil-2-(1H-imidazol-1-il)piridina en 3,0 ml de diclorometano y 193 µl de trietilamina, y después se añadieron gota a gota 120 µl (que corresponde a 0,924 mmol) de bromotrimetilsilano enfriando con hielo. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón gaseoso, y después la disolución de reacción se complementó con agua y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas combinadas de diclorometano se lavaron con agua y una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó por destilación, el residuo resultante se disolvió en 3,0 ml de tetrahidrofurano, y se le añadieron 82,2 mg (que corresponde a 0,462 mmol) de N-bromosuccinimida enfriando con hielo. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 2/1), para obtener 24,3 mg (que corresponde a 0,091 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(1H-imidazol-1-il)piridina (Fig. 3, etapa 2).

Se disolvieron 24,3 mg (que corresponde a 0,0876 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(1H-imidazol-1-il)piridina y 19,3 mg (que corresponde a 0,0876 mmol) de 2-amino-5-yodopiridina en 2,0 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas en un baño de aceite a 100°C. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los precipitados se filtraron. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mezclada de 2 ml de agua y 2 ml de metanol. Después, se le añadió aproximadamente 1 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se trató con ultrasonidos durante 10 minutos usando una máquina de lavado ultrasónico. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener cristales brutos de 6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. Los cristales brutos resultantes se purificaron por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/metanol = 10/1), para obtener 17,7 mg (que corresponde a 0,046 mmol) de 6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 3, etapa 3).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (s ancho, 2H), 7,14 (s, 1H).

Se disolvieron 10 mg (que corresponde a 0,029 mmol) de 6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina en 0,5 ml de dioxano, y se le añadieron 0,1 ml de trietilamina. Después se le añadieron 26 µl (que corresponde a 0,052 mmol) de bis(tributylestaño) y 3 mg (una cantidad catalítica) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Después de agitar la mezcla de reacción a 100°C durante 16 horas, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1). Los cristales brutos resultantes se recristalizaron en hexano-acetato de etilo, para obtener 3,1 mg (que corresponde a 0,006 mmol) de 2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-

a]piridina (Fig. 3, etapa 4).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: cloroformo-d<sub>1</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 8,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,62-1,50 (m, 6H), 1,36 (tt, J = 7,3, 7,3 Hz, 6H), 1,20-1,08 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

Ejemplo 6: Síntesis de [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)]piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina (Compuesto 3)

A 45 µl de una disolución (concentración: 1 mg/ml) en acetonitrilo de 2-[2-(1H-imidazol-1-il)]piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina sintetizada en el ejemplo 5, se añadieron 42,5 µl de ácido clorhídrico 2 mol/l, 30 µl de [<sup>123</sup>I]-yoduro sódico de 485 MBq y 5 µl de peróxido de hidrógeno al 30% (p/v). Después de dejar reposar la disolución mezclada a 40°C durante 10 minutos, se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)]piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

Condiciones de HPLC:

Columna: YMC PackPro C8 (nombre comercial; fabricado por YMC; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% = de 90/10 a 0/100 (25 minutos)

Caudal: 1,0 ml/min.

Detector: Aparato de absorción ultravioleta-visible (Longitud de onda de detección: 260 nm) y contador de radiactividad (fabricado por raytest: tipo STEFFI)

Se añadieron 5 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se pasó por una columna C18 Sep-Pak (marca registrada) (nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) cartuchos Light C18 fabricados por Waters; cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 130 mg) de modo que la columna adsorbía y recogía la [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)]piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La columna se lavó con 1 ml de agua, y después se pasó a través de esta 1 ml de éter dietílico, para eluir la [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)]piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La radiactividad obtenida era 40,1 MBq al final de la síntesis. Además, se llevó a cabo un análisis por TLC en las siguientes condiciones, y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto era 91,3%.

Condiciones del análisis de TLC:

Placa de TLC: Gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (nombre comercial; fabricado por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: Acetato de etilo/metanol/dietilamina = 100/4/1

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

Ejemplo 7: Síntesis de 2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)]piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina

Se disolvieron 622 mg (que corresponde a 9,00 mmol) de 1H-1,2,4-triazol en 10 ml de dimetilformamida. Después, se le añadieron 600 mg (que corresponde a 3,00 mmol) de 5-acetil-2-bromopiridina y 1,24 g (que corresponde a 9,00 mmol) de carbonato potásico. La disolución resultante se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se complementó con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y agua, y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas combinadas de diclorometano se lavaron con agua y una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y después se concentraron a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 4/1), para obtener 480 mg (que corresponde a 2,55 mmol) de 5-acetil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)]piridina (Fig. 4, etapa 1).

Se disolvieron 480 mg (que corresponde a 2,55 mmol) de 5-acetil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)]piridina en 10 ml de diclorometano y 1,07 ml de trietilamina, y después se añadieron gota a gota 662 µl (que corresponde a 5,10 mmol) de bromotrimetilsilano enfriando con hielo. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón gaseoso, y después se complementó con agua y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas combinadas de diclorometano se lavaron con agua y una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó por destilación, el residuo resultante se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano, y se le añadieron 454 mg (que corresponde a 2,55 mmol) de N-bromosuccinimida enfriando con hielo. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 2/1), para obtener 657 mg (que corresponde a 2,46 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)]piridina (Fig. 4, etapa 2).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)) RMN <sup>1</sup>H

(disolvente: cloroformo-d<sub>1</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,27 (s ancho, 1H), 9,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H).

5 Se disolvieron 657 mg (que corresponde a 2,46 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina y 541 mg (que corresponde a 2,46 mmol) de 2-amino-5-yodopiridina en 5,0 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas en un baño de aceite a 100°C. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los precipitados se filtraron. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mezclada de 2 ml de agua y 2 ml de metanol. Después, se le añadió aproximadamente 1 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se trató con ultrasonidos durante 10 minutos usando una máquina de lavado ultrasónico. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 675 mg (que corresponde a 1,74 mmol) de 6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina (Fig. 4, etapa 3).

15 Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,38 (s ancho, 1H), 9,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 8,57 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (s ancho, 2H).

20 Se disolvieron 100 mg (que corresponde a 0,258 mmol) de 6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina en 5,0 ml de dioxano, y se le añadieron 0,5 ml de trietilamina. Después se le añadieron 258 µl (que corresponde a 0,516 mmol) de bis(tributylestano) y 29,8 mg (una cantidad catalítica) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. Después de agitar la mezcla de reacción a 100°C durante 16 horas, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1). Los cristales brutos resultantes se recristalizaron en hexano-acetato de etilo, para obtener 47 mg (que corresponde a 0,085 mmol) de 2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 4, etapa 4).

25 Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN <sup>1</sup>H (disolvente: cloroformo-d<sub>1</sub>; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 9,21 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 14,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,65-1,49 (m, 6H), 1,36 (tt, J = 7,3, 7,3 Hz, 6H), 1,21-1,07 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

Ejemplo 8: Síntesis de [123I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina

30 (Compuesto 4)

A 90 µl de una disolución (concentración: 1 mg/ml) en acetonitrilo de 2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina sintetizada en el ejemplo 7, se añadieron 85 µl de ácido clorhídrico 2 mol/l, 60 µl de [<sup>123</sup>I]-yoduro sódico de 1127 MBq y 10 µl de peróxido de hidrógeno al 30% (p/v). Después de dejar reposar la disolución mezclada a 40°C durante 10 minutos, se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

Condiciones de HPLC:

Columna: YMC PackPro C8 (nombre comercial; fabricado por YMC; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% = de 90/10 a 0/100 (20 minutos)

40 Caudal: 1,0 ml/min.

Detector: Aparato de absorción ultravioleta-visible (Longitud de onda de detección: 260 nm) y contador de radiactividad (fabricado por raytest: tipo STEFFI)

45 Se añadieron 5 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se pasó por una columna C18 Sep-Pak (marca registrada) (nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) cartuchos Light C18 fabricados por Waters; cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 130 mg) de modo que la columna adsorbía y recogía la [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La columna se lavó con 1 ml de agua, y después se pasó a través de la misma 1 ml de éter dietílico, para eluir la [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La radiactividad obtenida era 536 MBq al final de la síntesis. Además, se llevó a cabo un análisis por TLC en las siguientes condiciones, y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto era 95,5%.

50 Condiciones del análisis de TLC:

Placa de TLC: Gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (nombre comercial; fabricado por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: Acetato de etilo/metanol/dietilamina = 100/4/1

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

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de [<sup>123</sup>I]-IMPY

La [<sup>123</sup>I]-IMPY se sintetizó de acuerdo con las siguientes etapas para usar en los ejemplos comparativos para evaluar la medición de la propiedad de unión a amiloide y la acumulación en el cerebro.

5 De acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Zhi-Ping Zhuang et al., *J. Med. Chem.*, 2003, 46, p. 237-243), se sintetizó 2-[4'-(N,N-dimetilamino)fenil]-6-tributilestannilimidazo[1,2-a]piridina y se disolvió en acetonitrilo (concentración: 1 mg/ml). A 50 µl de la disolución resultante, se añadieron 50 µl de ácido clorhídrico 2 mol/l, 80 µl de [<sup>123</sup>I]-yoduro sódico de 1075 MBq, 23 µl de una disolución de yoduro sódico 1 mmol/l y 15 µl de peróxido de hidrógeno al 30% (p/v). Después de dejar reposar la disolución mezclada a 40°C durante 10 minutos, la disolución se sometió a HPLC en las mismas condiciones que en el ejemplo 2, para obtener una fracción de [<sup>123</sup>I]-IMPY.

10 Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se pasó por una columna C18 Sep-Pak (marca registrada) (nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) cartuchos Light C18 fabricados por Waters; cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 130 mg) de modo que la columna adsorbía y recogía la [<sup>123</sup>I]-IMPY. La columna se lavó con 1 ml de agua, y después se pasó a través de la misma 1 ml de éter dietílico, para eluir la [<sup>123</sup>I]-IMPY. La radiactividad obtenida era 170 MBq al final de la síntesis. Además, se llevó a cabo un análisis por TLC en las mismas condiciones descritas en el ejemplo 2, y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto era 98,5%.

Ejemplo 9: Medición del coeficiente de reparto basado en el método de extracción en octanol

20 Se midieron los coeficientes de reparto basándose en el método de extracción en octanol (en lo sucesivo denominado logP<sub>octanol</sub>), que en general se conocen como un indicador de la permeabilidad de los compuestos a través de la barrera hematoencefálica (en lo sucesivo denominada BHE).

Método

25 El compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3 y compuesto 4 se ajustaron a aproximadamente 1 MBq/ml respectivamente, usando una disolución de 1-octanol saturada con agua para obtener disoluciones de muestra. Se añadió una cantidad de 30 µl de cada disolución de muestra a tres microtubos. Los tres microtubos a los que se añadió cada disolución de muestra, se complementaron tanto con 1-octanol saturado con agua como con agua saturada con 1-octanol para hacer que el volumen fuera 200 µl, 400 µl u 800 µl, respectivamente (denominadas muestra de 200 µl, muestra de 400 µl y muestra de 800 µl, respectivamente). Cada microtubo se sometió a agitación, y después se agitó durante 5 minutos (de 20 a 25±2°C, 20 rpm/min). Después, se centrifugó la mezcla en cada microtubo (23°C, 3000 g x 20 min) con una centrifuga (tipo: T2-MC, fabricado por BECKMAN), y entonces se obtuvieron 50 µl de cada una de la capa de octanol y la capa de agua, y se sometieron a medición de radiactividad con un sistema Autowell Gamma (tipo: ARC-7001, fabricado por Aloka). Usando los recuentos obtenidos, se calculó logP<sub>octanol</sub> de acuerdo con la siguiente ecuación (1). Por otra parte, el valor de logP<sub>octanol</sub> era un valor promedio de los valores que se calcularon respectivamente para la muestra de 200 µl, la muestra de 400 µl y la muestra de 800 µl.

$$35 \log P_{\text{octanol}} = \log_{10} \left( \frac{\text{Recuento de radiactividad de la capa de octanol}}{\text{Recuento de radiactividad de la capa de agua}} \right) \dots (1)$$

40 Los resultados se muestran en la tabla 2. Los valores de logP<sub>octanol</sub> del compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3 y compuesto 4 eran 2,10, 2,05, 1,91 y 2,23, respectivamente. Se sabe que un valor de logP<sub>octanol</sub> óptimo de los compuestos en relación con la permeabilidad en la BHE es entre 1 y 3 (Douglas D. Dischino et al., *J. Nucl. Med.*, (1983), 24, p. 1030-1038). A partir de los resultados anteriores, se entiende que el compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3 y compuesto 4 tienen permeabilidad en la BHE.

Tabla 2: Valor de logP<sub>octanol</sub> del presente compuesto

Compuesto	Valor de logP <sub>octanol</sub>
Compuesto 1	2,10
Compuesto 2	2,05
Compuesto 3	1,91
Compuesto 4	2,23

Ejemplo 10: Síntesis de 2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributilestannilimidazo[1,2-a]piridina.

45 Se disolvieron 407,9 mg (que corresponde a 5,99 mmol) de pirazol en 10 ml de dimetilformamida. Después, se le añadieron 400,0 mg (que corresponde a 1,99 mmol) de 5-acetil-2-bromopiridina y 827,9 mg (que corresponde a 5,99 mmol) de carbonato potásico. La disolución resultante se calentó a 100°C durante 5 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se complementó con agua, y se extrajo 2

veces con diclorometano. Las capas combinadas de diclorometano se lavaron con agua y una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y después se concentraron a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 50/1), para obtener 304,0 mg (que corresponde a 1,62 mmol) de 5-acetil-2-(pirazol-1-il)piridina (Fig. 5, etapa 1).

Se disolvieron 100,0 mg (que corresponde a 0,53 mmol) de 5-acetil-2-(pirazol-1-il)piridina en 4 ml de diclorometano y 230  $\mu$ l de trietilamina, y después se añadieron gota a gota 140  $\mu$ l (que corresponde a 1,07 mmol) de bromotrimetilsilano enfriando con hielo. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón gaseoso. Después la disolución de reacción se lavó con agua y una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó por destilación, y el residuo resultante se disolvió en 4 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 94,3 mg (que corresponde a 0,53 mmol) de N-bromosuccinimida. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de completarse la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 50/1), para obtener 100,0 mg (que corresponde a 0,38 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(pirazol-1-il)piridina (Fig. 5, etapa 2).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN  $^1\text{H}$  (disolvente: cloroformo- $d_1$ ; frecuencia de resonancia: 500 MHz):  $\delta$  9,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,52 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H).

Se disolvieron 100,0 mg (que corresponde a 0,38 mmol) de 5-(2-bromoacetil)-2-(pirazol-1-il)piridina y 83,6 mg (que corresponde a 0,38 mmol) de 2-amino-5-yodopiridina en 3,8 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas en un baño de aceite a 100°C. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los precipitados se filtraron. Los precipitados se lavaron con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en una disolución mezclada de 50 ml de agua y 50 ml de metanol. Después, se le añadió aproximadamente 50 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se trató con ultrasonidos durante una hora usando una máquina de lavado ultrasónico. Los precipitados se filtraron y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron suficientemente con agua, y se secaron a presión reducida, para obtener 80,2 mg (que corresponde a 0,21 mmol) de 2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 5, etapa 3).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN  $^1\text{H}$  (disolvente: dimetilformamida- $d_6$ ; frecuencia de resonancia: 500 MHz):  $\delta$  9,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,61-6,60 (m, 1H).

Se disolvieron 50,0 mg (que corresponde a 0,129 mmol) de 2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina en 2,0 ml de dioxano, y se le añadieron 0,5 ml de trietilamina. Después, se le añadieron 129  $\mu$ l (que corresponde a 0,258 mmol) de bis(tributylestaño) y 15,0 mg (una cantidad catalítica) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. Después de agitar la mezcla de reacción a 100°C durante 26 horas, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1). Los cristales brutos resultantes se recrystalizaron en hexano-acetato de etilo, para obtener 25,1 mg (que corresponde a 0,046 mmol) de 2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina (Fig. 5, etapa 4).

Aparato de RMN usado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)), RMN  $^1\text{H}$  (disolvente: cloroformo- $d_1$ ; frecuencia de resonancia: 500 MHz):  $\delta$  8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 1,59-1,53 (m, 6H), 1,39-1,32 (m, 6H), 1,14-1,09 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 9H).

Ejemplo 11: Síntesis de [ $^{123}\text{I}$ ]-6-yodo-2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina (Compuesto 5)

A 90  $\mu$ l de una disolución (concentración: 1 mg/ml) en acetonitrilo de 2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]-6-tributylestannilimidazo[1,2-a]piridina sintetizada en el ejemplo 10, se añadieron 170  $\mu$ l de ácido clorhídrico 1 mol/l, 60  $\mu$ l de [ $^{123}\text{I}$ ]-yoduro sódico de 426 MBq y 10  $\mu$ l de peróxido de hidrógeno al 30 % (p/v). Después de dejar reposar la disolución mezclada a 40°C durante 10 minutos, se sometió a HPLC en las siguientes condiciones, para obtener una fracción de [ $^{123}\text{I}$ ]-6-yodo-2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

Condiciones de HPLC:

Columna: YMC PackPro C8 (nombre comercial; fabricado por YMC; tamaño: 4,6 x 150 mm)

Fase móvil: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% = de 80/20 a 10/90 (20 minutos)

Caudal: 1,0 ml/min.



Detector: Aparato de absorción ultravioleta-visible (Longitud de onda de detección: 260 nm) y contador de radiactividad (fabricado por raytest: type STEFFI)

5 Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. La disolución resultante se pasó por una columna C18 Sep-Pak (marca registrada) (nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) cartuchos Light C18 fabricados por Waters; cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 130 mg) de modo que la columna adsorbía y recogía la [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La columna se lavó con 1 ml de agua, y después se pasó a través de la misma 1 ml de éter dietílico, para eluir la [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina. La radiactividad obtenida era 49 MBq al final de la síntesis. Además, se llevó a cabo un análisis por TLC en las siguientes condiciones, y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto era 97,8%.

10 Condiciones del análisis de TLC:

Placa de TLC: Gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (nombre comercial; fabricado por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: Acetato de etilo/metanol/dietilamina = 100/4/1

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

Ejemplo 12: Medición de la propiedad de unión al amiloide

15 Las propiedades de unión a agregados de amiloide del compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3, compuesto 4 y [<sup>123</sup>I]-IMPY se evaluaron mediante el siguiente ensayo de unión in vitro.

El ensayo se llevó a cabo usando un homogeneizado de materia gris de cerebro de pacientes de EA y un homogeneizado de materia blanca de cerebro de pacientes de EA, que se prepararon a partir de un tejido cerebral (lóbulo frontal) de pacientes de ED disponible en el comercio en Analytical Biological Services Inc. (Estados Unidos).

20 Por otro lado, se confirmó que el tejido cerebral usado en el presente experimento mostraba deposición de amiloide en la materia gris, pero no mostraba que hubiera presente amiloide en la materia blanca por inmunotinción con un anticuerpo anti-amiloide {MoAb IgG de ratón Anti-Amiloideβ humano(N) (82E1) (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.)} usando cortes finos obtenidos de un donante común.

Método

25 Una solución del compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3, compuesto 4, compuesto 5 o [<sup>123</sup>I]-IMPY se ajustaron a una concentración de radiactividad de 50 MBq/ml usando una solución salina fisiológica que contenía hidrocloreto de L-cisteína 50 mmol/l. La disolución preparada se diluyó con una solución salina tamponada con fosfato 5 mmol/l que contenía albúmina de suero bovino al 0,1% (en lo sucesivo denominada BSA), de modo que las respectivas sustancias de ensayo tenían una concentración de 0,05 a 5,5 pmol/l en la disolución de reacción, para obtener una solución de muestra. A cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos, se añadieron 150 µl de una solución salina tamponada con fosfato 5 mmol/l que contenía BSA al 0,1% y 50 µl de una disolución de muestra preparada antes. Se dieron dos pocillos a cada disolución de muestra. De los dos pocillos en los que se había añadido disolución de muestra, uno recibió 50 µl de homogeneizado de materia gris cerebral de pacientes de EA y el otro recibió 50 µl de homogeneizado de materia blanca cerebral de pacientes de EA (concentración final: 100 µg de proteína/ml), de modo que se inició la reacción. Después de agitar la disolución de reacción durante 3 horas (22°C, 400 rpm), se usó un filtro de fibra de vidrio (Multiscreen HTS FB, fabricado por Millipore) para filtrar la disolución de reacción. El filtro del filtrado se lavó con una disolución salina tamponada con fosfato 5 mmol/l que contenía BSA al 0,1% (200 µl, 3 veces), y después se midió la radiactividad que quedaba en el filtró con un sistema Autowell Gamma (tipo: ARC-7001, fabricado por Aloka). La relación (%) de la radiactividad unida al homogeneizado de materia gris cerebral de pacientes de EA o al homogeneizado de materia blanca cerebral de pacientes de EA respecto a la radiactividad añadida se calculó a partir del recuento resultante. Además, lo anterior se repitió tres veces.

Resultados

45 Los resultados se muestran en la figura 6 y tabla 3. El grupo al que se añadió el homogeneizado de materia gris cerebral de pacientes de EA mostraba mayoritariamente valores altos de la relación de unión (%) comparado con el grupo al que se había añadido homogeneizado de materia blanca cerebral de pacientes de EA. Por lo tanto, se sugirió que el compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3, compuesto 4 y compuesto 5 tienen una propiedad de unión al amiloide depositado en el cerebro como la <sup>123</sup>I-IMPY.

Tabla 3: Relación de cantidad de radiactividad unida a la materia gris o materia blanca de cerebro de pacientes de EA (%).

Compuesto	Cantidad de radiactividad unida al tejido cerebral de pacientes de EA (%)	
	Materia gris	Materia blanca
Compuesto 1	2,59	0,48
Compuesto 3	2,00	0,83
Compuesto 4	1,13	0,17
Compuesto 5	2,41	0,77
[ <sup>123</sup> I]-IMPY	1,97	0,77

## Ejemplo 13: Medición de la transferibilidad en el cerebro y depuración

- 5 Usando el compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3, compuesto 4 y compuesto 5, se midió la acumulación de radiactividad en el cerebro de ratas macho Wistar (8 semanas de edad).

## Método

- 10 Se preparó una disolución en que se disolvieron el compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3, compuesto 4 y compuesto 5 respectivamente en una disolución salina fisiológica que contenía 50 mol/l de hidrocloreuro de L-cisteína, para obtener una disolución de muestra (concentración de radiactividad: todas 37 MBq/ml). Se preparó una disolución en la que el compuesto 3 se disolvió en una disolución salina fisiológica que contenía etanol al 10% e hidrocloreuro de L-cisteína 50 mol/l, para obtener una disolución de muestra (concentración de radiactividad: 37 MBq/ml). La disolución de muestra se inyectó, sin estar bajo anestesia, en la vena de la cola de ratas macho Wistar (8 semanas de edad) (dosis; 0,2 ml, radiactividad administrada: equivalente a 7,4 MBq). Las ratas se sacrificaron por decapitación, sin estar bajo anestesia, para recoger muestras de sangre y cerebro 2 y 60 minutos después de la inyección. Los cerebros se sometieron a medición de la masa de cerebro y después se sometieron a medición de radiactividad (en lo sucesivo denominado A en este ejemplo) con un analizador de un solo canal (tipo de detector: SP-20 fabricado por OHYO KOKEN KOGYO Co., Ltd.). Además, se midió el nivel de radiactividad del resto del cuerpo entero incluyendo la sangre, de la misma forma que antes (en lo sucesivo denominado B en este ejemplo).
- 15 Usando estos resultados de mediciones, se calculó la cantidad de acumulación radiactiva por unidad de peso del cerebro (%ID/g) en los tiempos de medición respectivos después de disección, de acuerdo con la siguiente fórmula (2).

- 25 Por separado, se preparó una disolución en la que se había disuelto [<sup>123</sup>I]-IMPY en una disolución salina fisiológica que contenía 50 mol/l de hidrocloreuro de L-cisteína (concentración de radiactividad: 37 MBq/ml). Se llevó a cabo el mismo procedimiento que antes para calcular la cantidad de acumulación de radiactividad por unidad de peso del cerebro (%ID/g) en los tiempos de medición respectivos después de disección.

Por otro lado, en este ejemplo se usaron tres animales para el experimento en los respectivos tiempos de medición.

$$\%ID/g = \frac{A}{B \times \text{peso de cerebro}} \times 100 \dots (2)$$

## Resultados

- 30 Los resultados se muestran en la tabla 4. Como se muestra en la tabla 4, los compuestos 1, 2, 3, 4 y 5 mostraron una acumulación de radiactividad significativa como [<sup>123</sup>I]-IMPY en el tiempo de medición de 2 minutos después de inyección, y después mostraron una tendencia a la depuración rápida en 60 minutos. Estos resultados sugieren que los compuestos 1, 2, 3, 4 y 5 tienen una excelente transferibilidad al cerebro y una rápida depuración del cerebro como [<sup>123</sup>I]-IMPY.

- 35 Tabla 4: Acumulación de radiactividad en el cerebro del presente compuesto después de inyección intravenosa (ratas)

Compuesto	Acumulación de radiactividad por unidad de peso (%ID/g)	
	Después de 2 min.	Después de 60 min.
Compuesto 1	1,226	0,028
Compuesto 2	1,160	0,027
Compuesto 3	1,186	0,246
Compuesto 4	1,287	0,056
Compuesto 5	1,500	0,079
[ <sup>123</sup> I]-IMPY	1,644	0,085

Ejemplo 14: Confirmación de la avidéz del compuesto por el corte cerebral de pacientes de EA por autorradiografía

El siguiente experimento se llevó a cabo con el fin de examinar si el compuesto de la presente invención puede generar imagen de amiloide en el cerebro de pacientes de EA

#### Método

5 (1) Se preparó un corte cerebral de 5  $\mu\text{m}$  de espesor de pacientes de EA a partir de un tejido cerebral de pacientes de EA disponible en Analytical Biological Services Inc. (Estados Unidos).

10 (2) El corte de cerebro preparado para cada sustancia de ensayo se sumergió en PBS 3 veces en total: 15 minutos, 5 minutos y 5 minutos en este orden. Después, se sumergió en PBS que contenía BSA al 1% durante 30 minutos para realizar la hidrofiliación. Como sustancia de ensayo, se preparó y se usó PBS que contenía BSA al 1% que contenía cada uno del compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3, compuesto 4, compuesto 5 y [ $^{123}\text{I}$ ]-IMPY (concentración de radiactividad: 10 kBq/ml). El corte cerebral hidrofiliado anterior se sumergió a temperatura ambiente en cada una de las disoluciones de sustancia de ensayo. Después se sumergió en un PBS que contenía BSA al 1% durante 5 minutos, después en un PBA durante 5 minutos y además en un PBS durante 5 minutos para lavar los cortes cerebrales. El corte cerebral lavado se secó suficientemente, y después se expuso a una placa de generación de imagen durante 16 horas, y después se llevó a cabo el análisis de imagen de la autorradiografía usando un analizador Bio-imaging Analyzer (tipo: BAS-2500; fabricado por FUJIFILM Corporation) (Fig. 7, Fig. 8, Fig. 15 9, Fig. 10, Fig. 11, Fig. 12).

20 (3) Por separado, se llevó a cabo la inmunotinción en un sitio de deposición de amiloide con un anticuerpo anti-amiloide, usando cortes adyacentes que se sometieron a hidrofiliación de acuerdo con los mismos procedimientos anteriores. Se usó MoAb IgG de ratón anti-amiloide $\beta$  humano (N) (82E1) (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.) como el anticuerpo anti-amiloide, y se usó Fab' de IgG de cabra anti-IgG de ratón (H+L)-HRP (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.) como un anticuerpo secundario. El sitio de deposición de amiloide se detectó aplicando el kit de sustrato DAB+ (tetrahidrocloreuro de 3,3'-diaminobencidina) (Dako) a la HRP unida al anticuerpo secundario (Fig. 13).

#### Resultados

25 Las Fig. 7, Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11 y Fig. 12 respectivamente, muestran autorradiografías de los cortes sumergidos en las disoluciones que contenían el compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3, compuesto 4, compuesto 5 y [ $^{123}\text{I}$ ]-IMPY, respectivamente. La deposición de amiloide se confirmó por inmunotinción en un sitio de materia gris del corte de cerebro congelado de pacientes de EA usado en este experimento (Fig. 13), y la unión de los compuestos en el sitio de deposición de amiloide confirmado por inmunotinción también se confirmó en las respectivas autorradiografías. Estos resultados sugieren que el compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3, 30 compuesto 4 y compuesto 5 de acuerdo con la presente invención pueden generar imágenes del sitio de deposición de amiloide en el cerebro como la [ $^{123}\text{I}$ ]-IMPY.

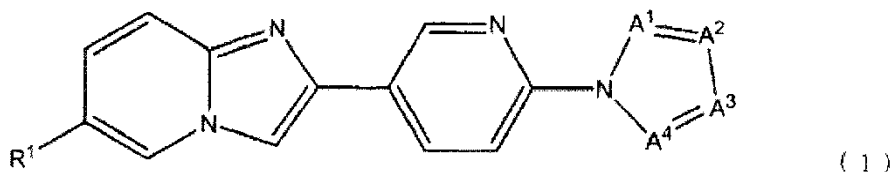
#### Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el campo de los agentes de diagnóstico.

35

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1), o una de sus sales:

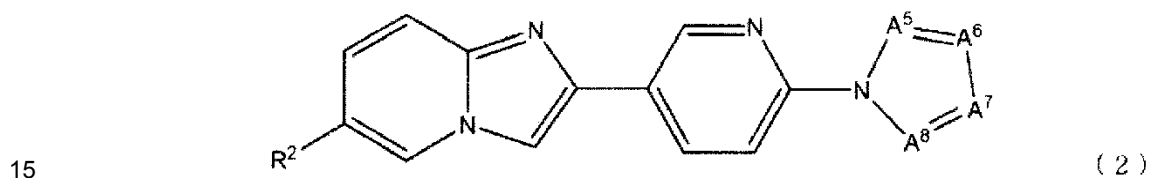


5 en donde R<sup>1</sup> es un sustituyente de yodo radiactivo, de 0 a 2 de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan N, y el resto de los mismos representan CH.

2.- Un compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I.

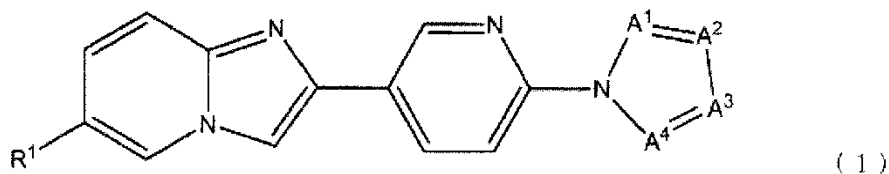
10 3.- Un compuesto o una de sus sales según la reivindicación 2, que se selecciona del grupo que consiste en [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-pirrol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,3,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina y [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina.

4.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula (2), o una de sus sales:



15 en donde R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un sustituyente halógeno no radiactivo, grupo nitro, grupo trialquilamonio que tiene cadenas de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, sustituyente trialquilestannilo que tiene cadenas de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y grupo trifenilestannilo, de 0 a 2 de A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> representan N, y el resto de los mismos representa CH.

20 5.- Un agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula (1), o una de sus sales:



en donde R<sup>1</sup> es un sustituyente de yodo radiactivo, de 0 a 2 de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan N, y el resto de los mismos representan CH.

25 6.- El agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer según la reivindicación 5, en donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I.

30 7.- El agente de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer según la reivindicación 6, que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-pirrol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(pirazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,3,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina and [<sup>123</sup>I]-6-yodo-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-5-il]imidazo[1,2-a]piridina, o sus sales.

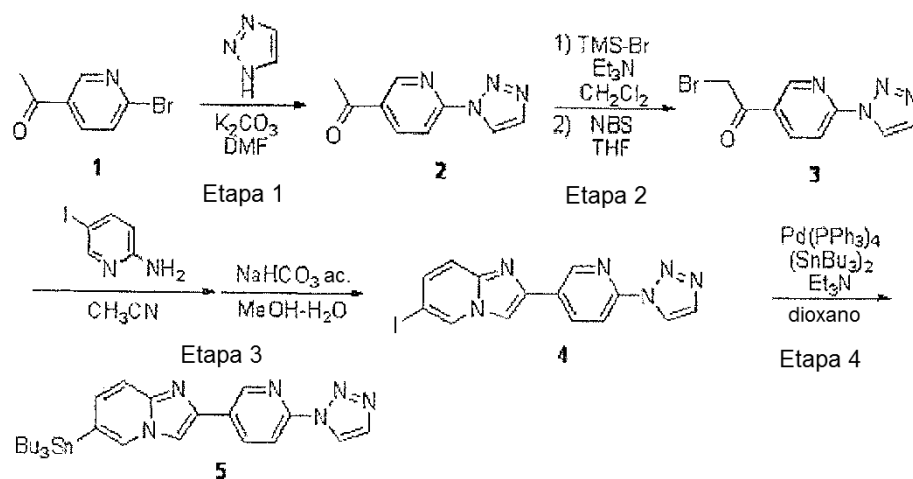


Fig. 1

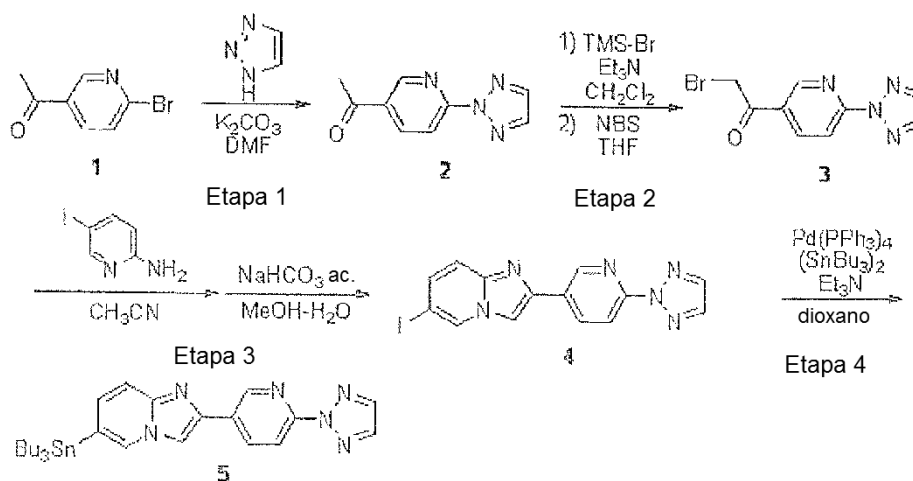


Fig. 2

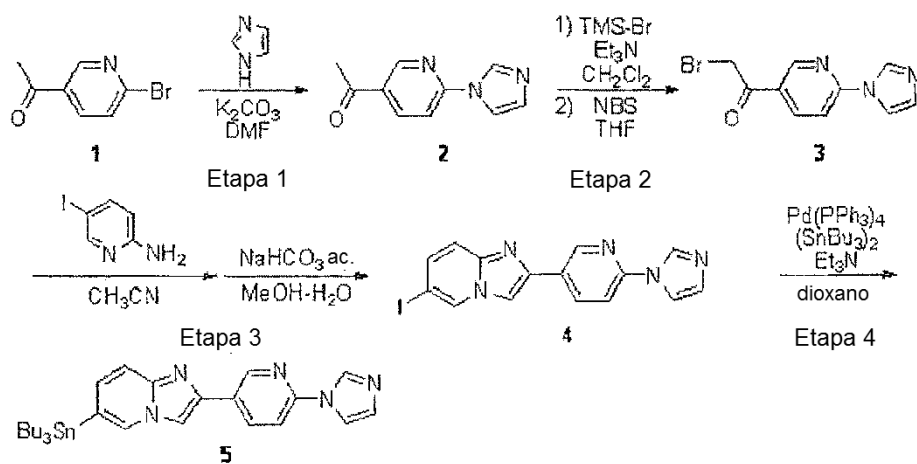


Fig. 3

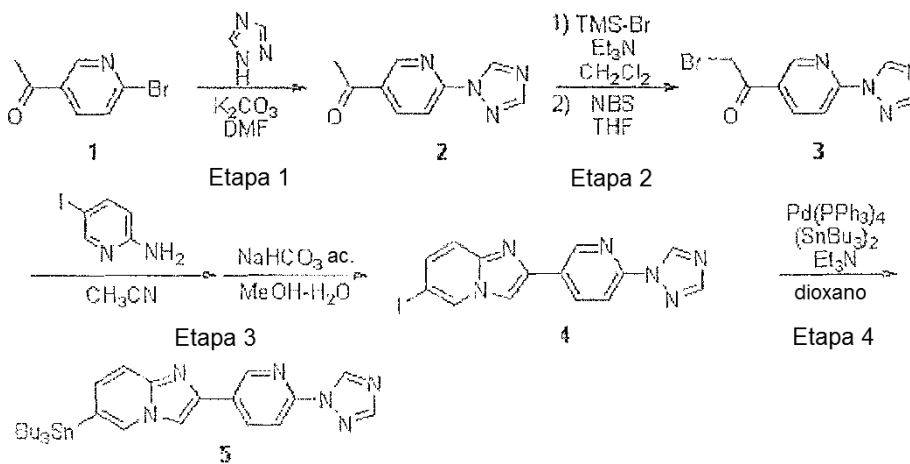


Fig. 4

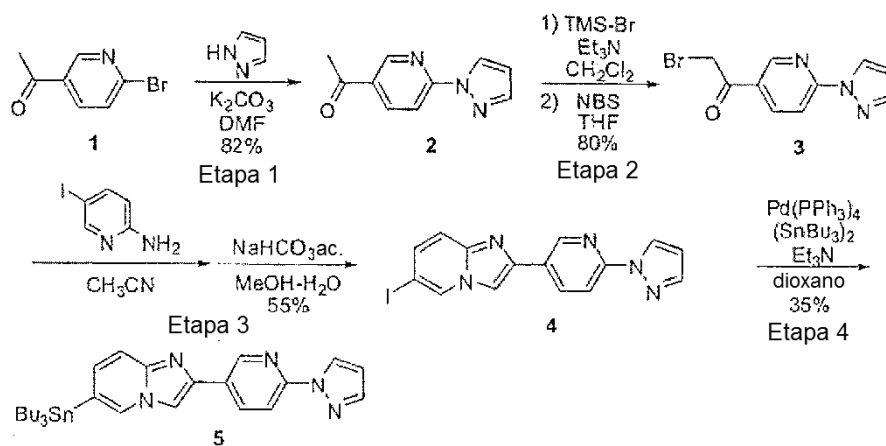


Fig. 5

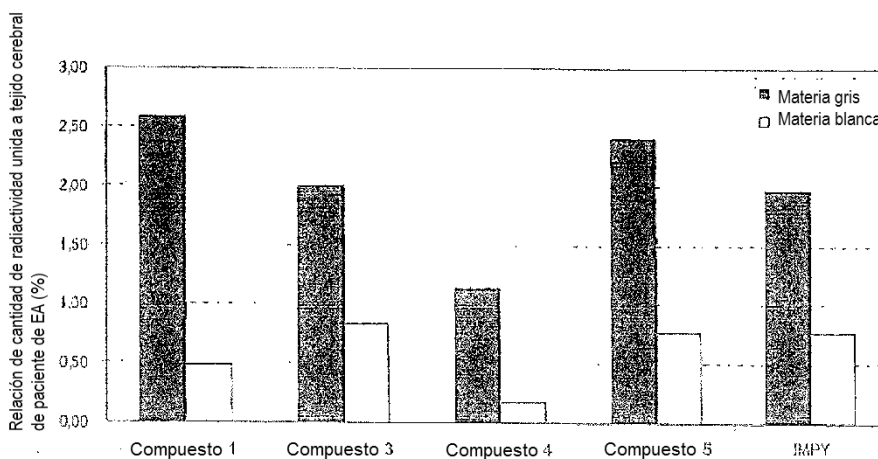


Fig. 6



Fig. 7



Fig. 8



Fig. 9



Fig. 10



Fig. 11



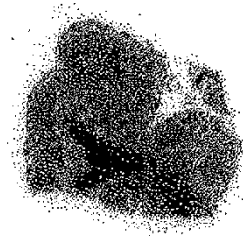


Fig. 12



Fig. 13