

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 177**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**A61K 51/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2010 PCT/EP2010/065526**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2011 WO2011045415**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2010 E 10771403 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2501696**

54 Título: **Agentes de formación de imágenes y su uso para el diagnóstico in vivo de enfermedades neurodegenerativas, particularmente la enfermedad de Alzheimer y enfermedades derivadas**

30 Prioridad:

**15.10.2009 US 251916 P**

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

**27.06.2017**

73 Titular/es:

**GUERBET (100.0%)  
15 Rue des Vanesses  
93420 Villepinte, FR**

72 Inventor/es:

**CATOEN, SARAH y  
GAUTHERET, THIERRY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 620 177 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

Agentes de formación de imágenes y su uso para el diagnóstico *in vivo* de enfermedades neurodegenerativas, particularmente la enfermedad de Alzheimer y enfermedades derivadas

La presente invención se refiere a nuevos agentes de formación de imágenes y a su uso para el diagnóstico *in vivo* de enfermedades neurodegenerativas, particularmente la enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia en personas de edad avanzada. Hoy en día, varios millones de pacientes padecen AD y su número se espera que aumente exponencialmente con la prolongación del periodo de vida medio. La AD es un trastorno neurodegenerativo progresivo y lento del cerebro caracterizado por una pérdida irreversible de la memoria, un deterioro de la función cognitiva junto con síntomas conductuales, alteración del lenguaje y desorientación.

El examen post-mortem de secciones del cerebro con AD revela abundantes placas seniles extracelulares (SP) y numerosos ovillos neurofibrilares intraneuronales (NFT); ambos junto con una microglía activada y astrocitos reactivos se han aceptado comúnmente como evidencias de la AD [1, 2].

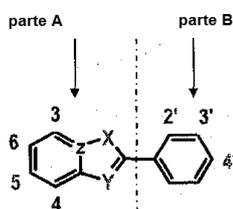
Las SP proceden de depósitos neurotóxicos insolubles de los péptidos Ab40 y Ab42 sobre las neuronas ("placa Ab" o "placa amiloide"), resultantes de la escisión de la proteína precursora amiloide (APP) mediante proteasas específicas mientras que los NFT están formados por filamentos de proteínas tau altamente fosforiladas.

El diagnóstico clínico de la AD basado en observaciones neurológicas mediante pruebas neuropsicológicas tales como el Mini Examen del Estado Mental es con frecuencia difícil, poco fiable y proporciona solamente información indirecta. Puesto que la deposición de las placas Ab es un evento temprano en el desarrollo de la AD, un biomarcador validado de la deposición de las Ab en el cerebro sería muy útil para la identificación y el seguimiento de individuos con riesgo de padecer AD y para asistir a la evaluación de nuevas terapias anti-amiloides actualmente en desarrollo. Por tanto, la detección y evaluación cuantitativa de placas Ab en el cerebro con técnicas no invasivas tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) es útil para la identificación presintomática de los pacientes y el control de la eficacia de nuevos tratamientos.

Para permitir un diagnóstico *in vivo* no invasivo de la AD, se han ensayado y comunicado derivados radiomarcados de una serie de tinciones inmunohistoquímicas (rojo Congo, crisamina G, tioflavina S o tioflavina T) [4]. Los derivados de X-34 que consisten en solo la mitad de la molécula X-34 sin grupos carboxílicos, los denominados estilbenos (SB), mostraron resultados prometedores [8]. El SB-13 marcado con carbono-11 comunicado ya se ha ensayado en sujetos con AD de leve a moderada y en controles sanos, mostrando una gran acumulación en el la corteza cerebral frontal y tempoparietal de pacientes con AD pero no en sujetos de control con correspondencia de edad [9]. Barrio y colaboradores, por otro lado, desarrollaron el [18F]FDDNP, un derivado de naftaleno que se une al amiloide en un sitio de unión diferente y también a los NFT [10]. Se ha notificado que análogos no iónicos de la tioflavina T, una tinción iónica para la formación de imágenes, atraviesan la barrera hematoencefálica (BBB) y muestran una alta afinidad por la placa Ab. Los compuestos más prometedores de todos los notificados parecen ser el 6-OH-BTA marcado con carbono-11 o el 6-hidroxi-2-(40-N-[11C]metilaminofenil)-1,3-benzotiazol, conocido también como Compuesto B de Pittsburgh (PIB). El PIB ya se ha ensayado intensivamente en diversos estudios clínicos que muestran claras diferencias entre los sujetos con AD, deterioro cognitivo leve (MCI) y control [12]. Sin embargo, este agente se marca con el carbono-11 que tiene un periodo de semidesintegración corto ( $t_{1/2} = 20,39$  min), lo que limita su disponibilidad para los centros equipados con un ciclotrón. Esta limitación se puede superar introduciendo un marcador de fluoro 18 que tiene mayor periodo de semidesintegración ( $t_{1/2} = 109,8$  min) y que permite, por tanto, proporcionar un trazador de tomografía por emisión de positrones (PET) que es útil para una aplicación clínica generalizada: la evaluación clínica temprana de derivados marcados con flúor-18 (BAY94-9172, Av-45, GE-067) también está en desarrollo [13-15].

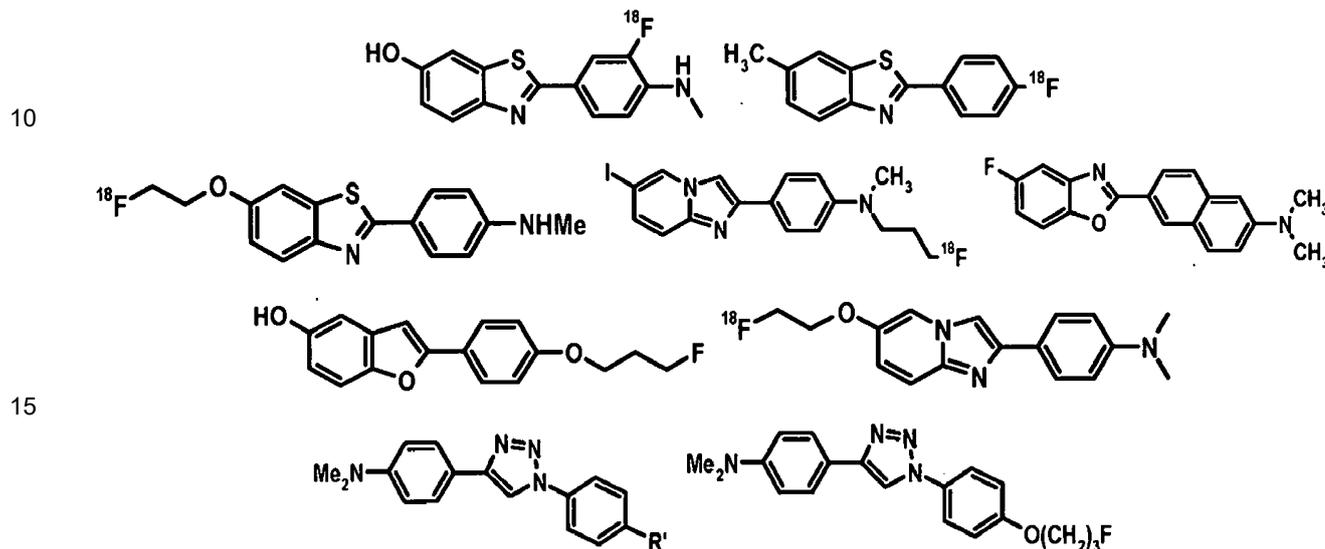
Muchos de los compuestos conocidos que tienen como diana el amiloide son compuestos policíclicos que contienen una primera parte A, que consiste en un ciclo de 5 o 6 miembros condensado o sustituido con otro ciclo de 5 o 6 miembros, unido a una segunda parte B, que normalmente es un grupo aromático mono- o policíclico, que llevan a los compuestos (I) ilustrados en la siguiente fórmula

(A)-(B)



5 Armazones conocidos que comprenden heteroátomos, N, O, o S en las posiciones X, Y, Z son particularmente benzotiazoles, benzofuranos, benzotiofenos, aminopiridinas, descritos también en particular en los documentos de patente WO 2007/033080, WO 2007/124345, WO 2007/047204, WO 2008/134618, WO 2008/118122 WO 2007/086800, WO 2008/0657875, WO 2007/011834, WO 2003/068269, WO 2008/124812, WO 2008/073350, WO 2007/045593, WO 2007/126733.

Compuestos conocidos de la técnica anterior son, por ejemplo, los siguientes.

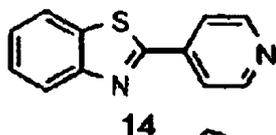


20 De acuerdo con el conocimiento del solicitante, cuando el ciclo aromático B del estado de la técnica es un ciclo de 6 miembros, el átomo del ciclo B en la posición 4' es un átomo de C que está sustituido con un grupo Y que es frecuentemente un grupo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (siendo R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en particular un átomo de H o un grupo alquilo). Los grupos Y se describen en la literatura como grupos estabilizadores y/o grupos que son útiles para la afinidad biológica dirigida. Los documentos recientes WO 2007/086800 o WO2007/126733 describen algunos heterociclos B de 6 miembros que contienen átomos de N sustituyendo algunos de los átomos de C. Sin embargo, los átomos de N se describen en las posiciones 2', 3', 5', 6', pero no en la posición 4'. Asimismo, los grupos B divulgados en la técnica anterior se seleccionan de forma consistente entre estructuras de anillo con 6 miembros.

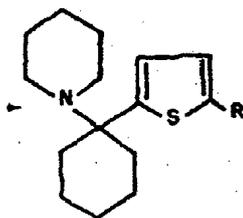
25

30 Yona et al. (*ChemMedChem* 2008, 3, 63), Orita et al. (*Nuclear Medicine and Biology*, 20(7), 1993, 865), Seggio et al. (*Synthesis*, 2009, 21, 3617) y las solicitudes WO 2009/042092, WO 2005/105798, WO 03/004023, DE 100 50 663, WO 01/00610, WO 2008/000643, DE 199 20 936, US 2010/261727 y WO 2007/033080 describen compuestos para el diagnóstico y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Yona et al. describen un compuesto que tiene la fórmula siguiente:

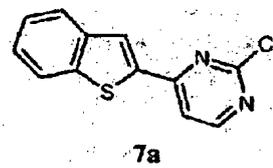
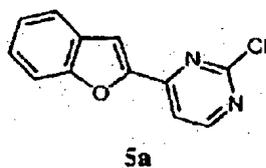


35 Orita et al. describen radioligandos para el complejo canal-receptor de NMDA que tienen un papel en la enfermedad de Alzheimer y, en particular, un compuesto que tiene la fórmula siguiente:

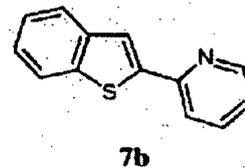
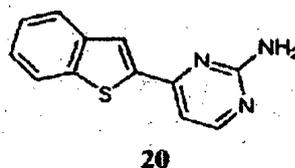
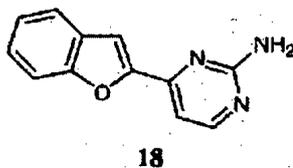
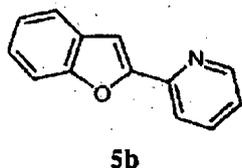


40 (10) R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>18</sup>F (<sup>18</sup>FE-TCP)

Seggio et al. describen inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3 $\beta$ ) implicados en la enfermedad de Alzheimer. Se describen los siguientes compuestos:



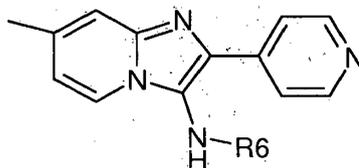
5



Algunos compuestos ilustrados en la solicitud WO 2009/042092 comprenden un ciclo indol unido a un grupo 4-piridinilo.

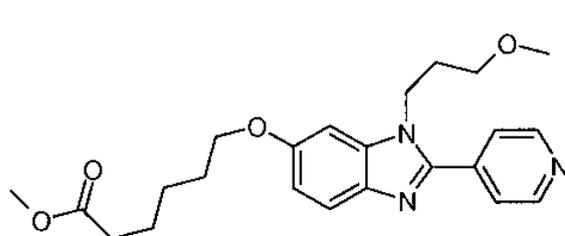
10

Se describen los siguientes compuestos en los ejemplos de la solicitud WO 2005/105798:

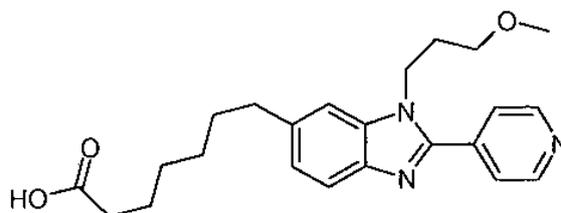


- 15 R6 = heptilo (ejemplo 24)  
 octilo (ejemplo 25)  
 1,1-dimetilhexilo (ejemplo 26)

Se describen los siguientes compuestos en los ejemplos de la solicitud WO 03/004023:



Ejemplo 42



Ejemplo 42

20

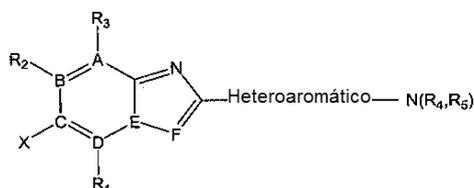
Algunos compuestos ilustrados en la solicitud DE 100 50 663 comprenden un ciclo imidazo[1,2-a]piridina unido a un grupo 4-piridinilo.

25 Algunos compuestos ilustrados en las solicitudes WO 01/00610, WO 2008/000643 y DE 199 20 936 comprenden un ciclo bencimidazol unido a un grupo 4-piridinilo.

Algunos compuestos ilustrados en la solicitud US 2010/261727 comprenden un ciclo benzotiofeno unido a un grupo 4-piridinilo.

30

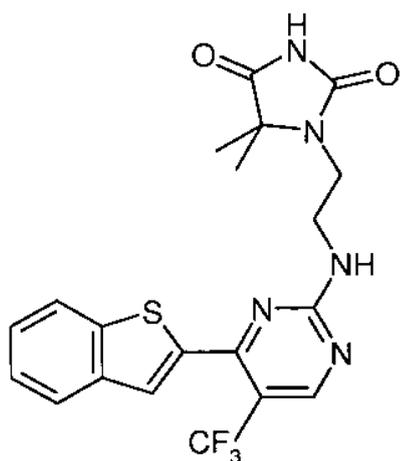
La solicitud WO 2007/033080 describe compuestos para la formación de imágenes de depósitos amiloides que tienen la fórmula siguiente:



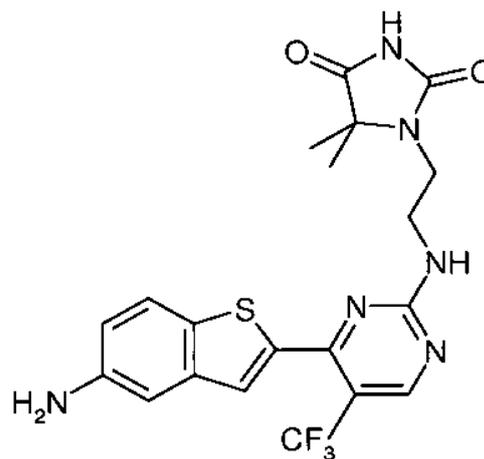
La solicitud GB 2322010 describe el compuesto 4-(5-trifluorometilbenzotiazol-2-il)piridina útil como precursor en la síntesis de compuestos para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

5 La solicitud WO 2009/061856 describe inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) para el tratamiento de una infección por VIH. Algunos compuestos ilustrados comprenden un ciclo imidazopiridina unido a un grupo 4-piridinilo.

10 La solicitud WO 2006/066172 describe compuestos para el tratamiento del cáncer. Se describen los siguientes compuestos en los ejemplos:

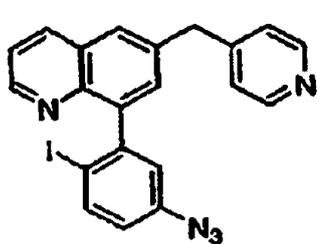


Ejemplo 424

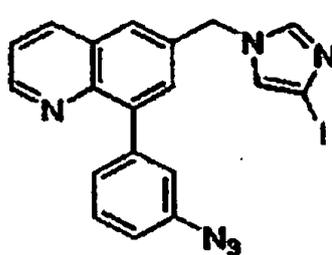


Ejemplo 424

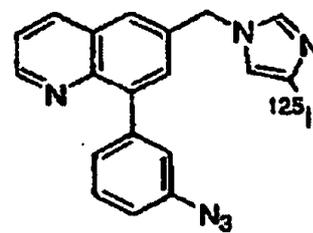
Macdonald et al. (*J. Med. Chem.* 2000, 43, 3820) describen inhibidores de la fosfodiesterasa específica del AMPc (PDE4) para el tratamiento del asma que tienen las fórmulas siguientes:



**10**



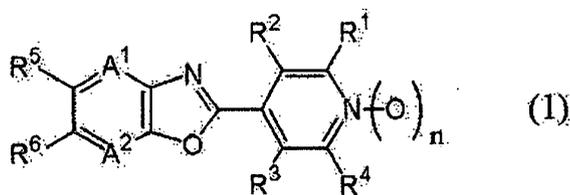
**23**



**<sup>125</sup>I-23**

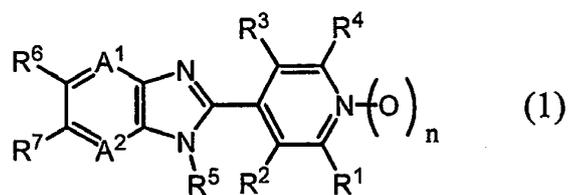
15

Las solicitudes EP 2 274 983 y WO 2010/125985 describen compuestos útiles para controlar artrópodos dañinos que tienen las fórmulas siguientes:

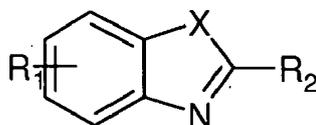


20

o

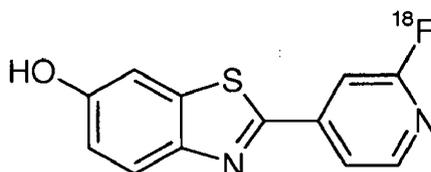


Hisano et al. (*Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Pharmaceutical Society of Japan*, 30, 1982, 2996) describen compuestos que presentan actividades antifúngicas, insecticidas y herbicidas y de fórmula:



en la que X representa S, R<sub>2</sub> representa 4-piridilo y R<sub>1</sub> representa 5-CF<sub>3</sub> (ejemplo 12) o 7-CF<sub>3</sub> (ejemplo 16). A pesar del elevado número de compuestos investigados en la técnica anterior, estando unos pocos de los cuales en fase clínica en humanos, existe todavía la necesidad de compuestos innovadores y eficaces, en particular para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. Entre el gran número de posibilidades de compuestos que se derivan de los conocidos en la técnica, el solicitante ha trabajado ahora en nuevos compuestos específicos seleccionados útiles para la formación de imágenes en la enfermedad de Alzheimer, que tienen un nuevo ciclo B, y que llevan a una eficacia biológica prometedora.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



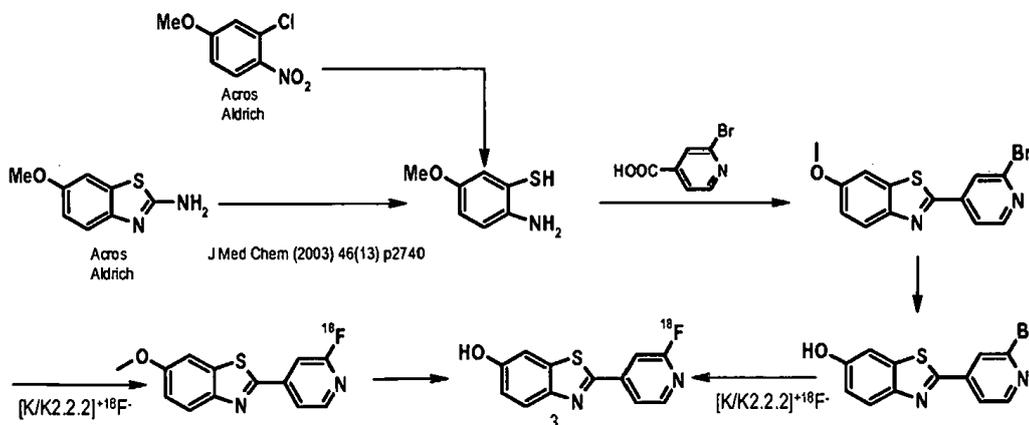
(I);  
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

De acuerdo con otro objeto, la presente invención se refiere también al proceso de preparación del compuesto de la invención.

El compuesto y el proceso de la presente invención se pueden preparar en una serie de formas bien conocidas por los expertos en la materia. El compuesto se puede sintetizar, por ejemplo, mediante aplicación o adaptación de los métodos descritos a continuación, o variaciones de los mismos tal como apreciará el experto en la materia. Las modificaciones y sustituciones adecuadas serán fácilmente evidentes y bien conocidas o fácilmente obtenibles a partir de la literatura científica por los expertos en la materia.

En particular, tales métodos se pueden encontrar en D.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH Publishers, 1999.

El compuesto (I) de la invención se puede preparar mediante aplicación o adaptación de las vías siguientes, las cuales se dan con fines puramente ilustrativos.



Adicionalmente, los procesos de la invención pueden llevar a diversos regioisómeros, los cuales están todos englobados en el alcance de la presente invención. Los regioisómeros se aíslan generalmente mediante cromatografía.

El compuesto de la presente invención se puede preparar mediante una variedad de vías sintéticas. Los reactivos y materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden ser sintetizados fácilmente mediante técnicas bien

conocidas por un experto habitual en la materia. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son tal como se han definido previamente.

En las reacciones descritas a continuación en el presente documento, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en las que estos se desean en el producto final, a fin de evitar la participación indeseada de los mismos en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, véanse T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª ed., John Wiley and Sons, 1999; J. F. W. McOmie en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973.

Algunas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base. No hay una restricción particular de la naturaleza de la base que se va a usar en esta reacción, y se puede usar en el presente documento igualmente cualquier base convencional usada en reacciones de este tipo, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido sódico, carbonato potásico, trietilamina, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico e hidruro potásico; compuestos de alqui-litio, tales como metil-litio y butil-litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Normalmente, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Se puede usar una variedad de disolventes, con tal de que no tengan efectos adversos sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tal como dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol, y éteres, tales como dietil éter y tetrahidrofurano.

Las reacciones pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas. En general, se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre 0 °C y 150 °C (más preferentemente entre temperatura ambiente y 100 °C). El tiempo requerido para la reacción puede variar también ampliamente, dependiendo de muchos factores, particularmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferentes destacadas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de 3 horas a 20 horas.

El compuesto así preparado se puede recuperar de la mezcla de reacción mediante medios convencionales. Por ejemplo, el compuesto se puede recuperar separando el disolvente de la mezcla de reacción mediante destilación o, si es necesario, después de la separación del disolvente de la mezcla de reacción mediante destilación, vertiendo el residuo en agua, seguido de una extracción con un disolvente orgánico inmiscible con agua y separando el disolvente del extracto mediante destilación. Adicionalmente, el producto se puede purificar posteriormente, si se desea, mediante diversas técnicas bien conocidas tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas cromatográficas, en particular la cromatografía en columna o la cromatografía de capa fina preparativa.

El reactivo radionúclido se puede seleccionar entre cualquier reactivo usado generalmente para este fin y es conocido por el experto en la materia, en particular K18F/K222, Rb18F, Cs18F, R4N+18F; más en particular, el reactivo 18F es el denominado K18F/K222, disponible en el mercado por Merck (Kriptofix®).

La reacción es normalmente una sustitución nucleófila.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en disolventes apropiados tales como acetonitrilo, DMSO, DMF, sulfolano, dimetilacetamida. Las condiciones son ventajosamente: calentamiento a 80-180 °C durante menos de 30 min, o activación con microondas (100 W, 1-2 min).

Esta reacción se efectúa por lo general rápidamente, ya que el periodo de semidesintegración del 18F es de 119,8 minutos.

El radiofarmacéutico acopla *in situ* estos compuestos con el radionúclido producido normalmente por un ciclotrón (por ejemplo <sup>18</sup>F radiactivo), para marcar el compuesto final con el radionúclido y dejarlo listo para su administración al paciente.

### Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, Hal o halo, respectivamente fluoro, yodo, bromo, cloro, representan halógeno, respectivamente, F, I, Br, Cl, incluyendo todos los isótopos de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para usar en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, que corresponde a una relación razonable de beneficio/riesgo.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original es modificado para preparar sales de ácido o de base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, si bien no se limitan a las mismas, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, fosfórico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido láctico, maleico, cítrico, benzoico, metanosulfónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Tal como se usa en el presente documento "compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto como para soportar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de la mezcla de reacción, y el posterior almacenamiento prolongado al frío o a temperatura ambiente y, opcionalmente, para ser formulado en un agente terapéutico o de diagnóstico eficaz.

Ejemplos de una "cantidad eficaz" incluyen cantidades que permiten la formación de imágenes de un depósito o depósitos amiloides *in vivo*, que dan unos niveles de toxicidad y biodisponibilidad aceptables para uso farmacéutico, y/o que previenen la degeneración celular y la toxicidad asociadas a la formación de fibrillas.

Detalles adicionales del método de uso del compuesto del solicitante (dosis, protocolos de administración...) son también conocidos por el experto en la materia, recordados particularmente en el documento WO 2008/108729.

El compuesto de la presente invención se puede usar para determinar la presencia, situación y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en un órgano o área corporal, incluyendo el cerebro, de un animal o un humano. El depósito o depósitos amiloides incluyen, sin limitación, un depósito o depósitos de A $\beta$ . Al permitir el seguimiento de la secuencia temporal de la deposición amiloide, el compuesto de la invención se puede usar también para correlacionar la deposición amiloide con el inicio de síntomas clínicos asociados a una enfermedad, trastorno o afección. El compuesto de la invención se puede usar para prevenir, tratar y/o diagnosticar una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por una deposición amiloide, tal como la AD. Los compuestos de fórmula (I) tienen diversas dianas potenciales que incluyen los NFT y las SP, relacionadas con las placas Ab y/o los agregados tau, en particular útiles para el diagnóstico temprano de la AD.

El compuesto para su uso en la invención determina la presencia y situación de depósitos amiloides en un órgano o área corporal, preferentemente el cerebro, de un paciente. El presente compuesto para su uso comprende la administración a un paciente de una cantidad detectable de una composición farmacéutica que contiene un compuesto que se une a amiloide de la presente invención denominado "un compuesto detectable", o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo soluble en agua. Una "cantidad detectable" significa que la cantidad del compuesto detectable que se administra es suficiente para permitir la detección de la unión del compuesto al amiloide. Una "cantidad eficaz para la formación de imágenes" significa que la cantidad del compuesto detectable que se administra es suficiente para permitir la formación de imágenes de la unión del compuesto al amiloide.

La invención emplea sondas amiloides las cuales, junto con técnicas de formación de neuroimágenes no invasivas, tales como la formación de imágenes gamma como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT), y finalmente MRI, se usan para cuantificar la deposición amiloide *in vivo*.

Además de una alta afinidad por las placas b-amiloides, los agentes trazadores preferentes de la invención pueden exhibir las siguientes características:

- preferentemente son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BBB). Esto requiere ventajosamente una molécula neutra con un peso molecular que no sea superior a 600;
- el coeficiente de reparto octanol-tampón, que es una medida de la lipofilia del compuesto, debe estar preferentemente entre 1 y 3.

El compuesto radiomarcado de la invención se puede detectar usando formación de imágenes gamma, en la que se detecta la radiación gamma emitida con una longitud de onda apropiada. Métodos de formación de imágenes gamma incluyen si bien no se limitan a los mismos, SPECT y PET.

El compuesto de la presente invención se puede administrar mediante cualquier método conocido por un experto habitual en la materia. Por ejemplo, la administración al sujeto puede ser local o sistémica y se puede efectuar por

vía oral o parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, e intraósea, y técnicas de infusión. El protocolo de administración exacto variará dependiendo de

5 diversos factores que incluyen la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; la determinación de procedimientos de administración específica es sistemático para cualquier experto habitual en la materia.

De acuerdo con otro objeto adicional, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica, en particular para la formación de imágenes *in vivo* de depósitos amiloides, que comprende un compuesto marcado (I) (en una cantidad eficaz) junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

La composición puede comprender uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin limitación, uno o más agentes humectantes, agentes tamponantes, agentes de suspensión, agentes lubricantes, emulsionantes, disgregantes, absorbentes, conservantes, tensioactivos, colorantes, aromatizantes, edulcorantes y agentes terapéuticos. En una realización, la composición se formula para administración intravenosa y el excipiente incluye un fluido y/o un suministrador de nutrientes.

15

En otra realización, la composición es capaz de unirse específicamente al amiloide *in vivo*, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, no es tóxico a niveles de dosificación apropiados y/o tiene una duración del efecto satisfactoria.

20

En otra realización adicional, la composición comprende aproximadamente 10 mg de seroalbúmina humana y aproximadamente de 0,0005 a 500 mg de un compuesto (I) de la presente invención por ml de tampón fosfato que contiene NaCl.

25

Niveles de dosificación del orden de 0,001 µg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día de un compuesto de la invención son útiles para los métodos de la invención. En una realización, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,001 µg/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día. En otra realización, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,01 µg/kg/día a aproximadamente 1,0 g/kg/día. En otra realización adicional, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día.

30

Se puede usar cualquier pauta de administración conocida para regular el momento y la secuencia de liberación del fármaco y se puede repetir cuando sea necesario para efectuar el tratamiento en los métodos de la invención. La pauta puede incluir el pretratamiento y/o la coadministración con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

35

En una realización, el compuesto (I) se administra a un sujeto del que se sospecha que tiene riesgo o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección caracterizado por una deposición amiloide. Normalmente, el sujeto es una persona de edad avanzada.

40

La presente invención proporciona además compuestos para su uso en el diagnóstico, tratamiento o prevención de una patología relacionada con A $\beta$  en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto marcado de fórmula (I).

45

La presente invención proporciona además un compuesto marcado de fórmula (I) descrito en el presente documento para el diagnóstico, tratamiento o prevención de una patología relacionada con A $\beta$ . La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento, en particular un agente de contraste diagnóstico.

50

La presente invención proporciona adicionalmente:

- un compuesto para su uso en el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A[ $\beta$ ] en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto marcado de fórmula (I);
  - el uso de una composición farmacéutica de la invención para la formación de imágenes *in vivo* llevada a cabo mediante el grupo de técnicas seleccionadas entre formación de imágenes gamma, formación de imágenes por resonancia magnética y espectroscopía de resonancia magnética, preferentemente formación de imágenes por PET;
  - el uso de un compuesto marcado (I) en la fabricación de un medicamento para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer;
  - un compuesto marcado (I) para su uso en la determinación de la eficacia de la terapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer;
  - un compuesto marcado (I) descrito en el presente documento para su uso como medicamento.
- 55
- 60

En la presente solicitud, las expresiones "patología relacionada con A[ $\beta$ ]" o "enfermedad de Alzheimer" o "amiloidosis" se refieren en particular a la enfermedad de Alzheimer y enfermedades conocidas relacionadas que

65

comprenden del síndrome de Down, una angiopatía [β]-amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado al deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados a la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En otra realización adicional, se proporciona un compuesto para su uso en la identificación de un paciente como prodrómico a una enfermedad asociada a la deposición amiloide que comprende:

(A) administración a un paciente, que presenta signos de demencia clínica o signos clínicos de deterioro cognitivo leve, de un compuesto marcado que se une a amiloide de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y después

(B) formación de imágenes de dicho paciente para obtener datos; y

(C) análisis de dichos datos para determinar los niveles de amiloide en dicho paciente con referencia a un nivel normativo, identificando de este modo dicho paciente como prodrómico a una enfermedad asociada a la deposición amiloide.

En otra realización adicional, por separado o en combinación con cualquier otra realización descrita en el presente documento, la invención proporciona el uso de un compuesto marcado de acuerdo con la fórmula (I), tal como se ha definido en el presente documento, para determinar la eficacia de la terapia en el tratamiento de la amiloidosis. Otra realización es el uso de un compuesto marcado de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para determinar la eficacia de la terapia en el tratamiento de la amiloidosis. El método comprende normalmente:

(A) la administración a un paciente que lo requiera de una cantidad eficaz de un compuesto marcado que se une a amiloide de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(B) la formación de imágenes de dicho paciente; después

(C) la administración posterior a dicho paciente que lo requiera de al menos un agente anti-amiloide;

(D) la administración posterior a dicho paciente que lo requiera de una cantidad eficaz de un compuesto marcado de fórmula (I);

(E) la formación de imágenes de dicho paciente; y

(F) la comparación de los niveles de la deposición amiloide en dicho paciente antes del tratamiento con dicho al menos agente anti-amiloide con los niveles de la deposición amiloide en dicho paciente después del tratamiento con dicho al menos agente anti-amiloide.

La presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, así como a sales del mismo. Las sales para su uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, aunque otras sales también pueden ser útiles en la producción del compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de la invención se pueden usar como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como medicamentos.

Asimismo, el compuesto marcado (I) se puede administrar en combinación, al mismo tiempo o en un tiempo diferente, con otros agentes terapéuticos o de formación de imágenes que se dirigen a la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, se pueden usar antes o después de un agente de contraste de MRI, particularmente una nanopartícula tal como una nanopartícula de óxido de hierro (recubierta finalmente con biovectores tales como péptidos y/o con grupos PEG o grupos aminoalcohol) que son capaces de dirigirse a las placas amiloides o a las zonas de inflamación asociadas a las placas amiloides. Por ejemplo, el agente de MRI se administra en primer lugar y el agente de formación de imágenes de PET (I) se inyecta después, o al contrario. El compuesto y finalmente otros agentes de diagnóstico se pueden administrar en diferentes áreas del cerebro que se presume están relacionadas con el mismo o diferente estadio de la enfermedad. Se puede construir ventajosamente cualquier cartografía adecuada de la enfermedad. Se pueden usar también diferentes modalidades de formación de imágenes conocidas para la enfermedad de Alzheimer tal como las metodologías del volumen de sangre cerebral.

Se ha de recordar que para el radiomarcado, el experto en la materia es también consciente de las técnicas descritas particularmente en los siguientes documentos y referencias citados en la presente solicitud:

- Klunk, W.E. y Mathis, C.A.Jr (2007) "Preparation of isotopically labelled benzothiazole compounds as imaging agents for amyloidogenic proteins".
- Mason, N.S., et al. (2007) "Synthesis and evaluation of [18F]-PIB analogs as A beta plaque PET imaging agents". *J Label Compd Radiopharm.* 50 (Supl1), S87.
- Stephenson, K.A. et al. (2007) "Fluoro-pegylated (FPEG) imaging agents targeting Abeta aggregates". *Bioconjug Chem.* 18(1), 238-46.

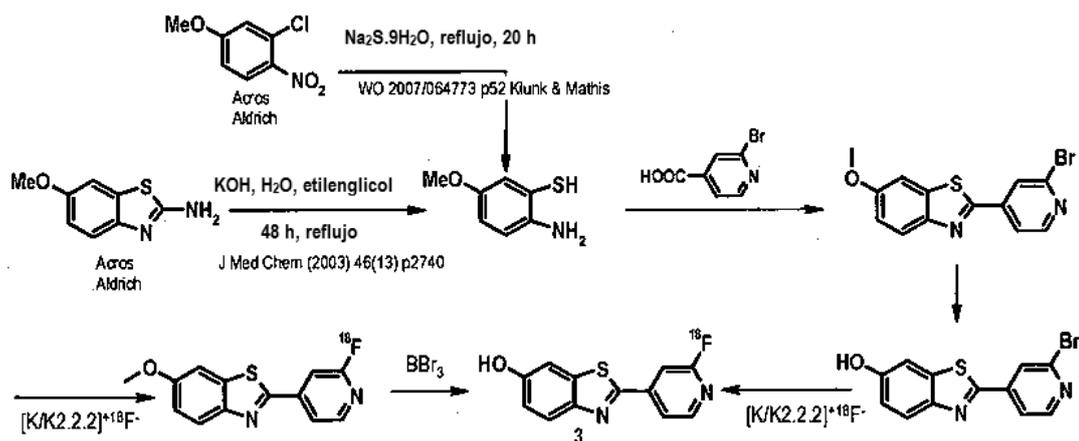
- Cai, L. et al. (2004) "Synthesis and evaluation of two  $^{18}\text{F}$ -labelled 6-iodo-2-(4'-N,N-dimethylamino)phenylimidazo[1,2-a]pyridine derivatives as prospective radioligands for beta-amyloid in Alzheimer's disease". *J Med Chem.* 47(9), 2208-18.

5 El siguiente ejemplo de síntesis del compuesto se da con fines ilustrativos no limitantes.

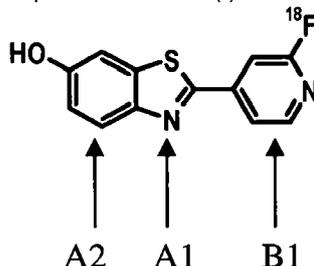
### 1) Síntesis química

El compuesto (I) de la invención se puede preparar mediante las siguientes vías:

10



Con referencia a la descripción general el compuesto marcado (I) de fórmula 3 obtenido es:



15

Se puede obtener de acuerdo con el siguiente protocolo:

2-Amino-5-metoxitiofenol. Se suspendió 2-amino-6-metoxi-benzotiazol (10 g, 57 mmol) en KOH al 50 % (60 g de KOH disueltos en 60 ml de agua) y etilenglicol (15 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 48 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió tolueno (100 ml) y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético (60 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas de tolueno se combinaron y se lavaron con agua, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente dio 5 g de 2-amino-5-metoxitiofenol en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,72 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,37 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H); MS (ES) *m/z* (M+H) 156,4

25

2-(2-Bromopiridin-4-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol. Se mezclaron ácido 2-bromo-4-piridinicarboxílico (1,9 g, 12,7 mmol) y 2-amino-5-metoxitiofenol (2 g, 13,3 mmol) junto con PPA (5 g) y se calentó hasta 170 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 %. El precipitado se filtró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (del 0 al 2 % de metanol en DCM) para dar el 2-(2-bromopiridin-4-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (1,1 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,92 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H); MS (ES) *m/z* (M+H) 322.

30

2-(2-Bromopiridin-4-il)-6-hidroxi-1,3-benzotiazol A una solución de 2-(2-bromopiridin-4-il)-6-metoxi-1,3-benzotiazol (500 mg) en DCM (anhidro, 10 ml) se añadió BBr<sub>3</sub> (20 ml, solución 1,0 M en DCM) inyectado a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h más. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron al vacío, y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para dar el 2-(2-bromopiridin-4-il)-6-hidroxi-1,3-benzotiazol (250 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ: 9,65 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H); MS (ES) *m/z* (M+H) 308,2.

40

2-(2-[<sup>18</sup>F]Fluoropiridin-4-il)-6-hidroxi-1,3-benzotiazol. Se hizo pasar [<sup>18</sup>F]Flúor, producido mediante un ciclotrón usando la reacción  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ , a través de un cartucho Sep-Pak Light QMA en forma de solución acuosa en agua [<sup>18</sup>O] enriquecida. El cartucho se secó mediante flujo de aire y la actividad <sup>18</sup>F se eluyó con 2 ml de solución Kryptofix 222 (K222)/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 mg de K222 y 2,5 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 0,75 ml de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 5:95 v/v). El disolvente se eliminó a 120 °C durante 7 min en una corriente de argón. El residuo se sometió a un secado azeotrópico con 1 ml de CH<sub>3</sub>CN anhidro dos veces a 120 °C en una corriente de argón.

Se añadió una solución del precursor de bromo (4 mg) en DMF (0,5 ml) al vaso de reacción que contenía las actividades <sup>18</sup>F secas. La solución se calentó a 100 °C durante 15 min en un vial cerrado para proporcionar el compuesto radiomarcado bruto.

La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después de la dilución con un volumen igual de acetato de amonio 0,05 M se purificó mediante RP-HPLC usando una columna XTerra Prep RP18 de 10 mm x 250 mm (Waters) eluida isocráticamente con una mezcla de 50 % de NH<sub>4</sub>OAc 0,05 M y 50 % de etanol/tetrahidrofurano (75:25 v/v) a una velocidad de flujo de 3 ml/min. La fracción que contenía el compuesto radiactivo aislado se diluyó con un volumen igual de agua y después se aplicó a un cartucho Sep-Pak Plus C18 activado (Waters) que se aclaró con 10 ml de agua y después se eluyó con 1 ml de etanol. La pureza de los trazadores marcados se analizó usando una columna XTerra RP18 5 µm, de 4,6 mm x 250 mm (Waters) eluida con una mezcla isocrática de 50 % de NH<sub>4</sub>OAc 0,05 M y 50 % de etanol/tetrahidrofurano (75:25 v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/min (Rt [<sup>18</sup>F]Comp = 28,5 min).

La preparación duró 90 min y el rendimiento radioquímico fue del 20 % (desintegración corregida). Se encontró que la actividad específica promedio era de 105 GBq/µmol al final de la síntesis.

## 2) Actividad biológica

Se usó el siguiente protocolo para ensayar *in vitro* la unión del compuesto usando péptidos Aβ (1-42) agregados en solución.

### 2.1. Preparación de péptidos Aβ (1-42)

Se disuelve con cuidado la forma sólida del péptido Aβ (1-42) a 50 µM en una solución tampón estéril (pH 7,4) que contiene fosfato sódico 10 mM y EDTA 1 mM. Se congelan alícuotas pequeñas (200 µl) y se almacenan a -20 °C hasta su uso. Se descongela una alícuota de péptido y se incuba durante 36-42 h a 37 °C con agitación suave y constante. Esta incubación lleva a la agregación de los péptidos. Al final del tiempo de incubación, los péptidos agregados se diluyen en la solución tampón a fin de obtener las concentraciones de 20 µM. La adición de alícuotas de 50 µl de esta solución (volumen final de 1 ml) permite obtener las concentraciones de ensayo de 1 µM.

### 2.2 Preparación de los ligandos no radiactivos

Se prepara una solución de los compuestos de ensayo a 3 mM en DMSO. Estas soluciones se diluyen en etanol al 10% para obtener las concentraciones de ensayo de 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 y 1000 nM.

### 2.3 Preparación del ligando radiactivo (IMPY)

La solución del ligando radiomarcado con <sup>125</sup>I se diluye en etanol al 10 % a fin de obtener la concentración final de 0,05 nM en IMPY.

Al inicio del experimento, se añadirá 1 µl de solución de IMPY radiomarcado con <sup>125</sup>I a 199 µl de etanol al 10 % y se cuenta en un contador gamma. Se añaden cincuenta microlitros de la solución de trabajo de IMPY radiomarcado con <sup>125</sup>I a 150 µl de etanol al 10 % y se cuenta (fondo). Los resultados obtenidos se comparan con los valores teóricos y la solución de trabajo se ajusta añadiendo IMPY radiomarcado o etanol al 10 %, si es necesario. Se aceptará una variación del 10 % entre los valores teóricos y los experimentales.

### 2.4 Incubación de los péptidos agregados con los compuestos de ensayo y el IMPY radiomarcado con <sup>125</sup>I

Se incuban cincuenta microlitros de péptidos agregados (20 µM) durante 3 h con agitación suave a temperatura ambiente con 40 µl de cada dilución de compuesto de ensayo no radiomarcado y con 50 µl de ligando radiomarcado a 1 nM en 860 µl de etanol al 10 % (cuadruplicado por condición). Para la unión total, se incuban 50 µl de péptidos agregados (20 µM) durante 3 h con agitación suave a temperatura ambiente con 40 µl de etanol al 10 % y con 50 µl de solución de ligando radiomarcado a 1 nM en 860 µl de etanol al 10 % (cuadruplicado por condición). Se añaden tubos (por cuadruplicado) sin péptidos agregados como control de radiactividad retenida en el filtro. Se mezclan cincuenta microlitros de solución tampón de péptidos con 40 µl de etanol al 10 % y con 50 µl de solución de ligando radiomarcado en 860 µl de etanol al 10 % (cuadruplicado por condición).

Al final del tiempo de incubación, la mezcla se filtra después a través de filtros GF/B usando un dispositivo Brandel M24 Harvester. A continuación los filtros se lavan dos veces con 3 ml de etanol al 10 %. Los filtros se recogen y se cuenta la radiactividad con un contador gamma Cobra II.

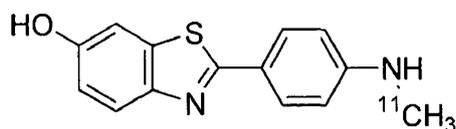
- 5 Se traza una curva con el software GraphPad Prism 4.02 a fin de representar la unión específica total del radioligando (cpm) como una función de la concentración logarítmica del compuesto sin marcar. Esta curva permite determinar la  $CI_{50}$  de cada compuesto. La  $CI_{50}$  es la concentración del compuesto de ensayo sin marcar que bloquea el 50 % de la unión específica. La  $K_i$  del IMPY (competición homóloga) se calcula a partir de la  $CI_{50}$  usando la siguiente ecuación:  $K_i = K_D = CI_{50} - L$ . La  $K_i$  de cada compuesto se calcula a partir de la  $CI_{50}$  usando la siguiente ecuación:  $K_i = CI_{50} / [1 + [\text{radioligando}] / K_D]$ .

### 2.5 Ensayo de los compuestos

- 15 Los resultados y valores de unión positivos (intervalo de 1 a 5 en una escala de [0-5]) indican una afinidad prometedora hacia los marcadores amiloides (u otros marcadores asociados a la AD tales como los agregados tau), con valores de  $CI_{50}$  en el intervalo objetivo de 1 a 300 nM, en particular de 5 a 100 nM. Se pueden obtener valores de log P de aproximadamente 2 a 4.

### 2.6 Comparación del compuesto de fórmula (I) y el compuesto PIB

- 20 El compuesto más examinado, PIB, que tiene la fórmula:



- 25 se ha ensayado clínicamente y, por tanto, ha demostrado ser un biomarcador potencial para la visualización de placas  $A\beta$  en cerebros con AD mediante PET. Sin embargo, la primera generación de radioligandos para PET, incluyendo el  $[^{11}C]PIB$ , no son ideales para la cuantificación debido a una baja relación señal/ruido, una alta unión no específica o una cinética desfavorable. La unión no específica de ligandos PET y  $A\beta$  se debe minimizar también a fin de aumentar la sensibilidad para permitir para niveles incluso menores de placas  $A\beta$  que se van a detectar y para controlar, por tanto, terapias reductoras de  $\beta$ -amiloide con mayor sensibilidad.

- 35 Por tanto, existe la necesidad crítica de ajustar la especificidad de unión, la cinética de la captación y el periodo de reposo farmacológico de derivados de radioligandos de  $A\beta$ . Resultados previos relativos a la captación y a la eliminación del cerebro apuntan a la alta lipofilia como una de las razones para un periodo de reposo farmacológico lento y una alta unión no específica, dos propiedades cruciales para conseguir una relación señal/ruido adecuada.

- 40 Los presentes inventores sustituyeron el grupo fenilo original en los derivados fenilo con un grupo piridilo menos lipófilo (compuestos de fórmula (I)) a fin de reducir la unión no específica y aumentar la velocidad del periodo de reposo farmacológico de una unión no específica *in vivo*.

- 45 Es bien conocido que los sustituyentes aceptores de electrones, tales como un grupo nitro o carbonilo, presentes en la posición orto o para de un anillo de nitrofenilo, activan el grupo nitro y facilitan el intercambio del grupo nitro con un átomo de flúor-18: el radiomarcado de un derivado de 4-nitrofenilo (ciclo B) sería posible a través de una sustitución nucleófila aromática directa con flúor-18 ya que la parte A del ciclo condensado actúa como grupo aceptor de electrones. No obstante, en algunos casos, el radiomarcado falla debido a que en las condiciones de marcado alcalinas se induce una carga parcial negativa en la posición 6 (casos de sustituyentes amino o hidroxilo). Como resultado, la parte A del ciclo condensado ya no actúa como sustituyente aceptor de electrones: la introducción de grupos protectores Boc o MOM en la posición 6 permitiría el radiomarcado si bien implica una etapa adicional de escisión después del radiomarcado.

- 55 Para superar este problema, la sustitución nucleófila heteroaromática en la posición orto (3') con un  $[^{18}F]$  fluoruro no excipiente añadido, parece ser el método más eficaz. Al igual que para las radiofluoraciones nucleófilas alifáticas, solo se requiere un buen grupo saliente (un halógeno, o mejor un grupo nitro o un grupo trimetilamonio). No es necesario un sustituyente aceptor de electrones fuerte adicional para la activación del anillo aromático tal como en las radiofluoraciones nucleófilas homoaromáticas, excepto si se considera la meta-fluoración. El compuesto de fórmula de fórmula (I), por tanto, se puede sintetizar fácilmente.

- 60 Por último, la introducción del nitrógeno en la posición 4' del ciclo (B) permite mantener la capacidad para formar enlaces hidrógeno con  $A\beta$  como con el grupo amino clásico 4'-mono- o di-metilamino: Por lo general es preferente que las moléculas tengan un donador de enlaces hidrógeno en el lado izquierdo y en el lado derecho a fin de unirse específicamente a las placas amiloides en el tejido cerebral con AD.

Adicionalmente, la presencia del 4'-nitrógeno en lugar del grupo mono- o dimetilamino en el PIB bloquea una posición metabólica potencial en la que la conversión a metabolitos desmetilados capaces de atravesar la barrera hematoencefálica podría complicar la cuantificación de imágenes cerebrales mediante PET.

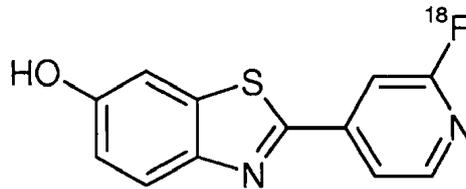
5

Listado de referencias principales

1. Hardy, J. A.; Higgins, G. A. *Science* 1992, 256, 184.
2. Selkoe, D. J. *Physiol. Rev.* 2001, 81, 741.
- 10 4. Mathis, C. A.; Wang, Y.; Klunk, W. E. *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10, 1469.
8. Ono, M.; Wilson, A.; & al *Nucl. Med. Biol.* 2003, 30, 565.
9. Verhoeff, N.; Wilson, A.; & al *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 2004, 12, 584.
10. Agdeppa, E.; Kepe, V.; & al *J. Neurosci.* 2001, 21, 1.
12. Klunk, W. E.; Engler, H.; & al *Ann. Neurol.* 2004, 55, 306.
- 15 13. Rowe, C.; Ackerman, U.; & al *Lancet Neurol.* 2008, 7, 129.
14. Zhang, W.; Kung, M.P. *Nucl. Med. Biol.* 2007, 34, 89.
15. Mathis, C.; Lopresti, B.; & al *J. Nucl. Med.* 2007, 48, 56P.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



5

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

3. Una composición farmacéutica para la formación de imágenes *in vivo* de depósitos amiloides, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la formación de imágenes *in vivo* mediante una técnica seleccionada entre formación de imágenes gamma, formación de imágenes por resonancia magnética y espectroscopía de resonancia magnética, preferentemente formación de imágenes por PET.

20

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la determinación de la eficacia de la terapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.