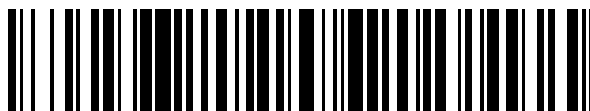


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 882**

51 Int. Cl.:

C07D 213/16 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2007** **E 11152124 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 2363392**

54 Título: **Derivados de estirilpiridina, y su uso para unir y formar imágenes de placas amiloides**

30 Prioridad:

30.03.2006 US 787156 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.08.2017

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF
PENNSYLVANIA (100.0%)
Center for Technology Transfer, 3160 Chestnut
Street, Suite 200
Philadelphia, PA 19104, US**

72 Inventor/es:

**KUNG, HANK F. y
KUNG, MEI-PING**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 628 882 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de estilipiridina, y su uso para unir y formar imágenes de placas amiloides

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de estilipiridina, a los usos de los mismos en el diagnóstico por imágenes y la inhibición de la agregación de β -amiloide, y a procedimientos para elaborar estos compuestos.

Antecedentes de la técnica

- 10 La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por el declive cognitivo, la pérdida irreversible de memoria, la desorientación y problemas del lenguaje. La autopsia de secciones cerebrales de pacientes con EA divulga abundantes placas seniles (PS) compuestas por péptidos β -amiloides ($A\beta$) y numerosos ovillos neurofibrilares (ONF) formados por filamentos de proteínas tau muy fosforiladas (para consultar publicaciones recientes y otras citas, véase Ginsberg, S. D., *et al.*, "Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders", en *Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex*, Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), pp. 603-654; Vogelsberg-Ragaglia, V., *et al.*, "Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease", *Alzheimer's Disease*, Lippincot, Williams y Wilkins, Filadelfia, PA (1999), pp. 359-372).

- 15 La amiloidosis es una afección caracterizada por la acumulación de diversas proteínas fibrilares insolubles en los tejidos de un paciente. Los depósitos amiloides se forman mediante la agregación de proteínas amiloides, seguida por una mayor combinación de los agregados y/o las proteínas amiloides. La formación y acumulación de agregados de péptidos β -amiloides ($A\beta$) en el cerebro son factores fundamentales para el desarrollo y la progresión de la EA.

- 20 Además del papel de los depósitos amiloides en la enfermedad de Alzheimer, se ha observado que la presencia de depósitos amiloides en enfermedades tales como fiebre mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatía amiloide, cardiomiopatía amiloide, amiloidosis senil sistémica, polineuropatía amiloide, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, síndrome de Down, Tembladera, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Kuru, síndrome de Gerstmann-Strausler-Scheinker, carcinoma medular del tiroides, amiloide atrial aislado, amiloide de tipo β_2 -microglobulina en pacientes sometidos a diálisis, miositis de cuerpos de inclusión, depósitos de β_2 -amiloide en la enfermedad de desgaste muscular e insulinoma por diabetes de tipo II de islotes de Langerhans.

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

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

- 35 Aunque no se conocen los mecanismos exactos de la EA por completo, todas las mutaciones patógenas de la EAF estudiadas hasta el momento aumentan la producción de la forma de 42-43 aminoácidos de longitud más amiloidogénica del péptido $A\beta$. Así pues, al menos en la EAF, parece que basta con la desregulación de la producción de $A\beta$ para inducir una cascada de eventos que conducen a la neurodegeneración. De hecho, la hipótesis de la cascada de amiloides sugiere que la formación de agregados de $A\beta$ fibrilares extracelulares en el cerebro puede ser un hecho fundamental en la patogénesis de la EA (Selkoe, D. J., "Biology of β -amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease", *Alzheimer's Disease*, Lippincot Williams y Wilkins, Filadelfia, PA (1999), pp. 293-310; Selkoe, D. J., *J. Am. Med. Assoc.* 283:1615-1617 (2000); Naslund, J., *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 283:1571-1577 (2000); Golde, T. E., *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta* 1502:172-187 (2000)).

- 40 Actualmente, se están evaluando diversos enfoques en el intento por inhibir la producción y reducir la acumulación de $A\beta$ fibrilar en el cerebro como posibles terapias contra la EA (Skovronsky, D. M. y Lee, V. M., *Trends Pharmacol. Sci.* 21:161-163 (2000); Vassar, R., *et al.*, *Science* 286:735-741 (1999); Wolfe, M. S., *et al.*, *J. Med. Chem.* 41:6-9 (1998); Moore, C. L., *et al.*, *J. Med. Chem.* 43:3434-3442 (2000); Findeis, M. A., *Biochimica et Biophysica Acta*

1502:76–84 (2000); Kuner, P., Bohrmann, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275:1673–1678 (2000)). Por lo tanto, interesa desarrollar ligandos que se unan específicamente a agregados de A β fibrilares. Debido a que las PS extracelulares son dianas accesibles, se podrían usar estos nuevos ligandos como herramientas de diagnóstico *in vivo* y como sondas para visualizar la deposición progresiva de A β en los estudios sobre la amiloidogénesis de la EA en

5

Con este fin, se han publicado varios enfoques interesantes para el desarrollo de ligandos específicos de agregados de A β fibrilares (Ashburn, T. T., *et al.*, *Chem. Biol.* 3:351–358 (1996); Han, G., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 118:4506–4507 (1996); Klunk, W. E., *et al.*, *Biol. Psychiatry* 35:627 (1994); Klunk, W. E., *et al.*, *Neurobiol. Aging* 16:541–548 (1995); Klunk, W. E., *et al.*, Sumario de la Sociedad de Neurociencia 23:1638 (1997); Mathis, C. A., *et al.*, *Proc. XIIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala*, Suecia: 94–95 (1997); Lorenzo, A. y Yankner, B. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91:12243–12247 (1994); Zhen, W., *et al.*, *J. Med. Chem.* 42:2805–2815 (1999)). El enfoque más atractivo se basa en los indicadores crisamina G (CG) y rojo Congo (CR) altamente conjugados, siendo usados para la tinción fluorescente de PS y ONF en secciones cerebrales con EA de autopsia (Ashburn, T. T., *et al.*, *Chem. Biol.* 3:351–358 (1996); Klunk, W. E., *et al.*, *J. Histochem. Cytochem.* 37:1273–1281 (1989)). Las constantes de inhibición (K_i) para inhibir los agregados de A β fibrilares de CR, CG y derivados de 3'-bromo y de 3'-yodo de CG son 2.800, 370, 300 y 250nM, respectivamente (Mathis, C. A., *et al.*, *Proc. XIIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala*, Suecia: 94–95 (1997)). Se ha observado que estos compuestos se unan selectivamente a los agregados de péptido A β (1–40) *in vitro*, así como a depósitos de A β fibrilar de secciones cerebrales con EA (Mathis, C. A., *et al.*, *Proc. XIIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala*, Suecia: 94–95 (1997)).

15

Existen varios posibles beneficios de la formación de imágenes de agregados de A β en el cerebro. La técnica de formación de imágenes mejorará el diagnóstico mediante la identificación de posibles pacientes con un exceso de placas de A β en el cerebro y que, por lo tanto, tienen tendencia a desarrollar la enfermedad de Alzheimer. También será útil controlar la progresión de la enfermedad. Cuando se cuente con tratamientos mediante fármacos contra las placas, la formación de imágenes de placas de A β del cerebro podrá proporcionar una herramienta esencial para hacer un seguimiento del tratamiento. Así pues, se ha buscado con gran interés un procedimiento no invasivo y sencillo para detectar y cuantificar los depósitos amiloides en un paciente. En la actualidad, la detección de depósitos amiloides implica el análisis histológico de materiales de biopsia o autopsia. Ambos procedimientos tienen desventajas. Por ejemplo, la autopsia sólo se puede usar para un diagnóstico de autopsia.

20

25

La formación directa de imágenes de depósitos amiloides *in vivo* es complicada, pues los depósitos tienen muchas propiedades físicas similares (p.ej., densidad y contenido de agua) a las de los tejidos normales. Los intentos por formar imágenes de depósitos amiloides usando la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) y la tomografía computerizada (CAT) han sido decepcionantes y sólo han detectado depósitos amiloides en ciertas condiciones favorables. Además, los esfuerzos por marcar depósitos amiloides con anticuerpos, proteína P amiloide del suero u otras sondas moleculares han proporcionado una cierta selectividad en la periferia de los tejidos, pero han generado pocas imágenes del interior de los mismos.

30

35

Los posibles ligandos para detectar agregados de A β en cerebro vivo deben atravesar la barrera hematoencefálica intacta. Por tanto, es posible mejorar la absorción cerebral mediante el uso de ligandos con un tamaño molecular relativamente más pequeño (en comparación con el indicador rojo Congo) y una mayor lipofilidad. Las tioflavinas (S y T) muy conjugadas se usan comúnmente como colorantes para teñir los agregados de A β de cerebro con EA (Elhaddaoui, A., *et al.*, *Biospectroscopy* 1:351–356 (1995)).

40

Ono M y co-autores divulgan agentes de formación de imágenes amiloides en relación con la enfermedad de Alzheimer usando estilpiridinas con un sustituyente ¹²⁵I en la posición 2 de piridina y derivados de estilbeno; observando las propiedades de inhibición de ciertos compuestos (Ono M, *et al.*, (2005) *Nucl Med Biol*, 32 (4): 329–335).

45

La publicación internacional No. WO 03/018070 A1 divulga compuestos de estilbeno radiomarcados como agentes de formación de imágenes amiloides y como inhibidores de la agregación amiloide para formar depósitos de amiloide.

Wenchao Q y co-autores divulgan una serie de estilpiridinas novedosas como sondas de tomografía computarizada de emisión de fotones individuales para la obtención de imágenes de placas de amiloide A β . Las muestras radioyodadas de compuestos seleccionados mostraron biodistribución *in vivo* al cerebro en un modelo de ratón, y una alta señal de unión en estudios autorradiográficos correlacionandos con la presencia de placas amiloides A β (Wenchao Q, *et al.*, (2007) *J Med Chem*, 50 (9): 2157–2165).

50

Honma Y y co-autores divulgan la preparación de una serie de N-tetrazolipiridincarboxamidas y la evaluación de la actividad antialérgica (Honma Y, *et al.*, (1984) *J Med Chem*, 27 (2): 125–128).

55

Jerchel & Heck han confirmado reacciones de condensación de 4-metilpiridina y de 2-metilpiridina con

benzaldehído para formar compuestos de estirilo, y divulgan un método de condensación de 3-metilpiridina con benzaldehído (Jerchel D, HE Heck, 1958), Liebigs Ann. Chem. Bd., 613 (1) : 171-177).

Park SH y T Nagamura divulgan interacciones de resonancia de carga en derivados monocromofóricos y bicromofóricos α -sustituidos-(4-nitroestiril)piridinio (Park SH, T Nagamura (2001) J. Photopolym Sci Technol, 14 (2): 227-232).

El resumen de Kupetis GK et al., divulga, *inter alia*, la síntesis de derivados de piridina cuaternaria insaturados que comprenden dos anillos de piridina cuaternizados por cuarterización de 4-estirilpiridina con bromuros de piridinio y por cuarterización de bencilpiridinas con bromuros de 4-estirilpiridinio (Kupetis GK, Et al., (1997) Chemija, 3, : 98-101 (STN Acc No. 1998:36725)).

La Patente de Estados Unidos Nº 5,506,089 divulga un método universal de preparación de polímeros fotosensibles que comprende un esqueleto de poli (alcohol vinílico) o poli (vinilpiridina) y un grupo colgante heterocíclico, sensible a la luz, en donde generalmente no se requiere purificación final.

En el documento WO 2007/002540 A2, Kung HF, uno de los presentes inventores, divulga un método de utilización de etilenglicol radiomarcado ($n = 1$) (EG) o polietilenglicol ($n =$ de 2 a 10) (PEG) como resto de grupo de marcado en compuestos que pueden ser útiles para la obtención de imágenes de tejidos. El resto EG o PEG contiene preferiblemente una radiofluorina (^{18}F), y está unido covalentemente a un ligando (L, cualquier molécula apropiada para uso subsecuente como agente de formación de imágenes). Preferiblemente, el agente de formación de imágenes es adecuado para la administración a un mamífero y la detección por formación de imágenes PET o SPECT.

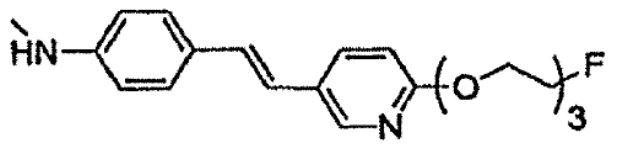
Se ha publicado acerca de un radioindicador muy lipófilo, el [^{18}F]FDDNP, para unirse tanto a ovillos (principalmente compuestos por proteína tau hiperfosforilada) como a placas (que contienen agregados de proteínas A β). (Shoghi-Jadid K, *et al.*, *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10: 24-35). Mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET), se publicó que este radioindicador marcó específicamente depósitos de placas y ovillos de nueve pacientes de EA y siete sujetos control. (Nordberg A. *Lancet Neurol*. 2004; 3:519-27). Con el uso de un nuevo procedimiento de análisis farmacocinético denominado tiempo de residencia relativo de la región cerebral de interés frente a la protuberancia anular, se demostró la existencia de diferencias entre los pacientes de EA y los sujetos control. El tiempo de residencia relativo fue significativamente mayor en los pacientes de EA. Esto se complica aún más debido al fascinante hallazgo de que la FDDNP compete con algunos AINES por la unión a fibrillas de A β *in vitro* y a placas de A β *ex vivo* (Agdeppa ED, *et al.*. 2001; Agdeppa ED, *et al.*, *Neuroscience*. 2003;117:723-30).

Recientemente, se ha publicado la formación de imágenes de amiloide β del cerebro de pacientes con EA mediante al uso de un derivado de benzotiazol-anilina, [^{11}C]6-OH-BTA-1 (también denominado [^{11}C]PIB). (Mathis C. A., *et al.*, *Curr Pharm Des*. 2004;10:1469-92; Mathis C. A., *et al.*, *Arch. Neurol*. 2005, 62:196-200). Al contrario de lo observado para [^{18}F]FDDNP, [^{11}C]6-OH-BTA-1 se une específicamente al A β fibrilar *in vivo*. Los pacientes diagnosticados de EA leve mostraron una notable retención de [^{11}C]6-OH-BTA-1 en la corteza, de la que se sabe que contiene grandes cantidades de depósitos amiloides en la EA. En el grupo de pacientes de EA, la retención de [^{11}C]6-OH-BTA-1 aumentó más destacadamente en la corteza frontal. También se observaron grandes aumentos en las cortezas parietal, temporal y occipital, y en el cuerpo estriado. La retención de [^{11}C]6-OH-BTA-1 fue equivalente en pacientes de EA y en sujetos control en zonas conocidas por no estar relativamente afectadas por la deposición amiloide (tales como la materia blanca subcortical, la protuberancia anular y el cerebelo). Recientemente, se ha estudiado otra sonda dirigida a placas de A β marcada con ^{11}C , un derivado de estilbena, [^{11}C]SB-13. La unión *in vitro* con el uso de [^3H]SB-13 sugiere que el compuesto mostró una excelente afinidad de unión y que es posible medir claramente la unión en la materia gris cortical, pero no en la materia blanca en el caso de la EA. (Kung M-P, *et al.*, *Cerebro Res*. 2004; 1025: 89-105). Se produjo una unión específica muy baja en los tejidos corticales homogenizados de los cerebros control. Los valores de Kd de [^3H]SB-13 de los tejidos corticales homogenizados con EA fueron de $2,4 \pm 0,2$ nM. Se observaron una capacidad de unión elevada y valores comparables (14-45 pmol/mg de proteína) (Id.). Como era de esperar, en los pacientes con EA, [^{11}C]SB-13 mostró una acumulación elevada en la corteza frontal (presumiblemente, en la zona que contiene una alta densidad de placas de A β) de pacientes con EA leve a moderada, pero no en los sujetos control de la misma edad. (Verhoeff NP, *et al.*, *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12: 584-95).

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

Resumen de la invención

La invención se describe en las reivindicaciones, siendo un compuesto de la siguiente fórmula:



una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula;

una composición de diagnóstico para la formación de imágenes de depósitos amiloides, que comprende un compuesto radiomarcado de la fórmula;

5 a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula;

una composición de diagnóstico para la formación de imágenes de depósitos amiloides, que comprende un compuesto radiomarcado de la fórmula, para su uso en la formación de imágenes de depósitos amiloides; y

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula para uso en la inhibición de la agregación de placa amiloide en un mamífero.

10 Descripción de las figuras

La Fig. 1 representa una película producto de la formación de imágenes de un compuesto de la presente invención.

La Fig. 2 representa una autorradiografía con película que compara la estilpiridina 2 con un análogo de estilbeno.

La Fig. 3 representa una curva de saturación de estilpiridina 2 en homogenizados cerebrales con EA.

La Fig. 4 representa varios compuestos de la presente invención y sus respectivos datos de unión.

15 La Fig. 5 representa la autorradiografía *in vitro* de secciones cerebrales macromatriciales.

La Fig. 6 representa la estabilidad *in vitro* de radioindicadores marcados con F-18 hacia fracciones microsómicas de hígado humano mezcladas. Los radioindicadores en PBS sin fracciones microsómicas sirvieron como control. Los valores (% de compuesto precursor invariable) son la media de los duplicados.

20 La Fig. 7 representa la unión específica de [¹⁸F]2 con tejidos cerebrales homogenizados con EA y control mezclados. Se diseccionaron la materia gris y la materia blanca de regiones corticales. Se detectó una unión muy específica principalmente en materia gris. Los valores representados son la media ± EEM de seis mediciones. Se observó una unión relativamente baja en los homogenizados de materia blanca. Por el contrario, los homogenizados de cerebro control, bien de materia gris o blanca, mostraron una unión específica significativamente inferior de [¹⁸F]2.

25 La Fig. 8 representa: perfil de CLAR del compuesto [¹⁸F]2 (parte superior); radioindicador UV del compuesto de referencia no radiactivo 2 (350 nm) (parte inferior). Condiciones de la CLAR: series Agilent 1100; columna de 18 C Phenomenex Gemini, 5μ 250 x 4,6 mm, tampón de CH₃CN/amonio (1mM) 8/2 v/v, 1 ml/min. TR: 6,34 min (radioactivo), 6,05 min (UV). La diferencia entre los tiempos de retención se debió a la configuración del detector.

Descripción detallada de la invención

30 Se divulgan en la presente memoria novedosos compuestos de Fórmulas I, Ia, II y III. Se reivindica en la presente memoria un novedoso compuesto que cae dentro de los parámetros del género de compuestos definidos por las Fórmulas I, Ia, II y III.

35 También se divulgan en la presente memoria composiciones de diagnóstico que comprenden un compuesto radiomarcado de Fórmulas I, Ia, II y III, y dichas composiciones de diagnóstico comprenden además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Se reivindica en la presente memoria una composición de diagnóstico que comprende un compuesto radiomarcado que cae dentro de los parámetros del género de compuestos definidos por las Fórmulas I, Ia, II y III.

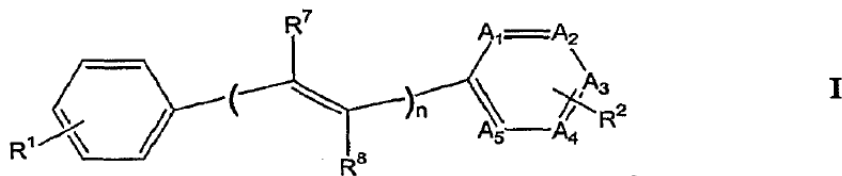
40 Se divulga en la presente memoria un método de obtención de imágenes de depósitos amiloides, comprendiendo el método introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado de Fórmulas I, Ia, II y III o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga en la presente memoria un método para inhibir la agregación de proteínas amiloides, comprendiendo el método administrar a un mamífero una cantidad inhibidora de amiloide de un compuesto de

Fórmulas I, Ia, II y III o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se divulgan en la presente memoria métodos e intermedios útiles para sintetizar los compuestos inhibidores de amiloide y de obtención de imágenes de las Fórmulas I, Ia, II y III descritas en la presente memoria.

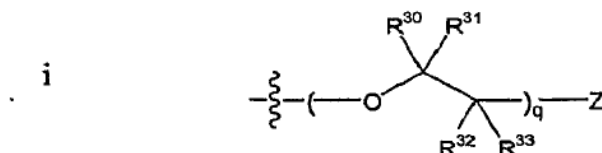
Se divulga en la presente memoria el compuesto de Fórmula I:



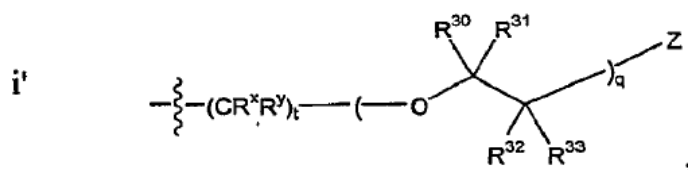
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que, n es un entero de uno a seis, al menos uno, no más de tres, de A₁, A₂, A₃, A₄ y A₅ es N, los otros son -CH o -CR² según lo permitido; R¹ se selecciona del grupo que consiste de:

- a. $-(CH_2)_pNR^aR^b$, e el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxi(C₁₋₄)alquilo o halo(C₁₋₄)alquilo, y p es un entero de 0 a 5;
- b. hidroxi,
- c. alcoxi C₁₋₄,
- d. hidroxi(C₁₋₄)alquilo,
- e. halógeno,
- f. ciano,
- g. hidrógeno,
- h. nitro,
- i. alquilo (C₁₋₄),
- j. haloalquilo (C₁₋₄),
- k. formilo,
- l. -NHCO(C₁₋₄ alquilo), y
- m. -OCO(C₁₋₄ alquilo);

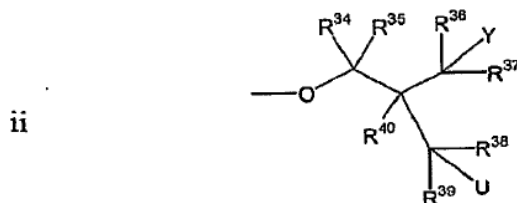
R² se selecciona del grupo que consiste de:



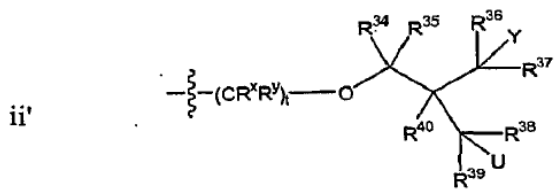
en la que q es un número entero de 1 a 10; Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, benzoiloxi sustituido con halógeno, benciloxi sustituido con halógeno, fenilalquilo(C₁₋₄) sustituido con halógeno, ariloxi sustituido con halógeno y un arilo C₆₋₁₀ sustituido con halógeno, o Z también puede ser hidroxi; y R³⁰, R³¹, R³² y R³³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄; o Z es hidroxi;



en la que q es un número entero de 1 a 10, R^x y R^y son hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-4} t es 0, 1, 2 o 3; y Z, R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son como se describió más arriba;



- 5 en la que Y se selecciona del grupo que consiste en halógeno, benciloxi sustituido con halógeno, fenilalquilo(C_{1-4}) sustituido con halógeno, ariloxi sustituido con halógeno, y arilo C_{6-10} sustituido con halógeno; U se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, benciloxi sustituido con halógeno, fenilalquilo(C_{1-4}) sustituido con halógeno, ariloxi sustituido con halógeno, y arilo C_{6-10} sustituido con halógeno; y R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4});
- 10



en la que R^x y R^y son hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-4} t es 0, 1, 2 o 3; y Y, U, R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} son como se describió más arriba;

- 15 iii. NR^1R^2 , en la que al menos uno de R^1 y R^2 es $(CH_2)_dX$, en la que X es halógeno, preferiblemente F o ^{18}F , y d es un número entero de 1 a 4; el otro de R^1 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo(C_{1-4}), e hidroxialquilo(C_{1-4});

iv. $NR^1R^2-(C_{1-4})$ alquilo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es $(CH_2)_dX$, en la que X es halógeno, preferiblemente F o ^{18}F , y d es un número entero de 1 a 4; el otro de R^1 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo(C_{1-4}), e hidroxialquilo(C_{1-4});

- 20 v. haloalquilo(C_{1-4}); y

vi. un éter (R-O-R) que tiene la siguiente estructura: [halo(C_{1-4})alquil-O-(C_{1-4})alquil]-; y

R^7 y R^8 en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4}).

- 25 Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que el halógeno, en una o más ocurrencias en la estructura, es un halógeno radiomarcado. También se prefieren los compuestos en los que el halógeno se selecciona del grupo que consiste en I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br , ^{77}Br , F o ^{18}F .

Especialmente, los compuestos preferidos son aquéllos que contienen ^{18}F . También se prefieren especialmente los compuestos que contienen ^{123}I .

- 30 Los valores útiles de R^1 se listan más arriba. Los valores preferidos son hidroxilo o $NR^aR^b(CH_2)_p$, en la que p es un número entero de 0 a 5, y R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $(CH_2)_dX$, en la que X es halógeno, y d es un número entero de 1 a 4. Valores útiles de p incluyen números enteros de 0 a 5. Preferiblemente, p es 0, 1 o 2. Lo más preferible, p es 0 de tal manera que R^1 representa NR^aR^b . En realizaciones

preferidas divulgadas y/o reivindicadas en la presente memoria, R^1 está bien en la posición *meta* o en la posición *para* con respecto al respectivo puente. Un valor preferido de R^1 es NR^aR^b , en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo(C_1-C_4). En la presente realización, es preferible que el alquilo(C_1-C_4) sea metilo. Preferiblemente, uno entre R^a y R^b es hidrógeno, el otro es alquilo(C_1-C_4), tal como metilo. Lo más preferible es que tanto R^a como R^b sean metilo. Otro valor preferido de R^1 es hidroxilo. También se prefiere cualquier grupo de profármacos que, tras su administración, produzca un valor preferido de R^1 . Tales grupos de profármacos son ampliamente conocidos en la técnica.

Valores útiles de n incluyen números enteros de 1 a 6. Preferiblemente, el valor de n es de 1 a 4. Lo más preferiblemente, el valor de n es de 1 a 3. Se prefiere especialmente que n sea uno.

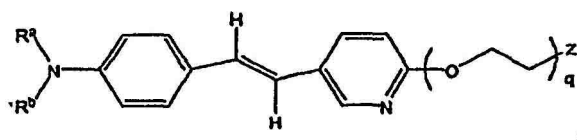
Valores útiles de R^7 y R^8 en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4}). El valor de n determina el número de los grupos R^7 y R^8 presentes en el compuesto. Si está presente más de una vez en un compuesto particular, en cada caso de R^7 y R^8 el valor puede ser diferente de cualquier otro valor de R^7 y R^8 . En realizaciones preferidas, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno en todos los casos.

Valores útiles de R^2 incluyen subestructuras i, i', ii, ii', iii, iv, v, y vi, como se representa arriba. En realizaciones preferidas de la Fórmula I, R^2 está bien en la posición *meta* o *para* con respecto al respectivo puente. Preferiblemente, R^2 es la subestructura i o ii. También se prefieren las subestructuras i' y ii'. En estas subestructuras, valores útiles de q incluyen números enteros de uno a diez. Preferiblemente, en un compuesto donde R^2 es i o i', q es un número entero de 1 a 5. Lo más preferiblemente, q es 1 a 4, especialmente 3 o 4. En la subestructura i o i', valores útiles de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} incluyen independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4}). Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que uno o más de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son hidrógeno. Los compuestos más preferidos incluyen aquellos en los que cada uno de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} es hidrógeno.

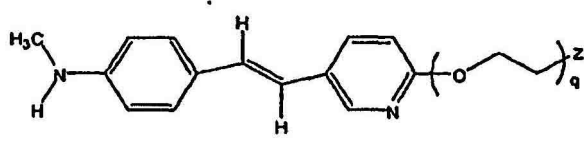
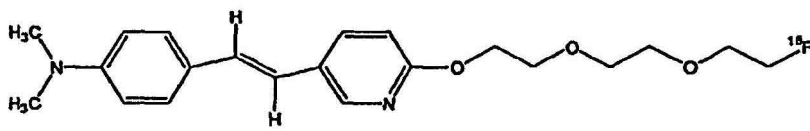
En la subestructura ii o ii', valores útiles de Y, U y R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} se describen más arriba. Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que U es hidroxilo.

Los compuestos útiles incluyen aquellos compuestos en los que al menos uno, no más de tres, de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 es N, y el resto son $-CH$ o $-CR^2$ según lo permitido. Es más preferible que N esté en la posición A_4 .

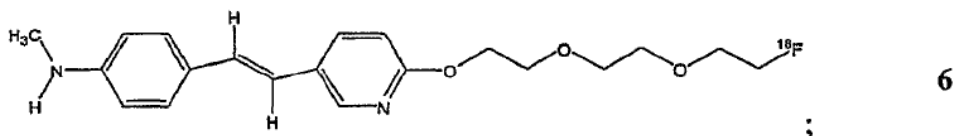
Los compuestos de Fórmula I preferidos incluyen aquellos compuestos en los que A_4 es N que tienen la siguiente fórmula:



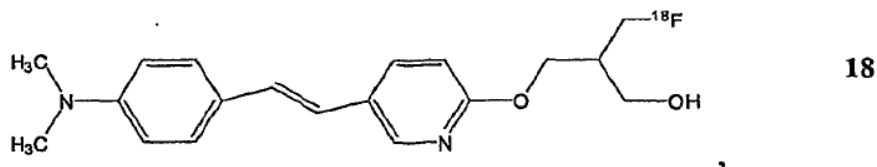
en la que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo(C_1-C_4), Z es como se describió anteriormente y q es un número entero de 1 a 5. Los ejemplos de compuestos preferidos incluyen:



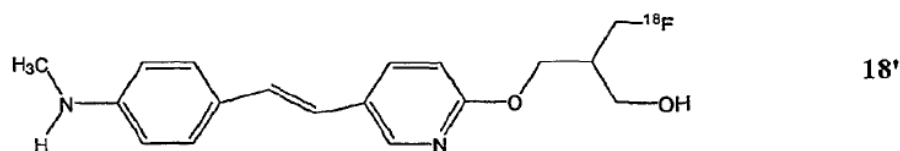
en la que q es un número entero de 1 a 4; tal como,



Otros compuestos preferidos de Fórmula I, cuando R² es ii, incluyen:

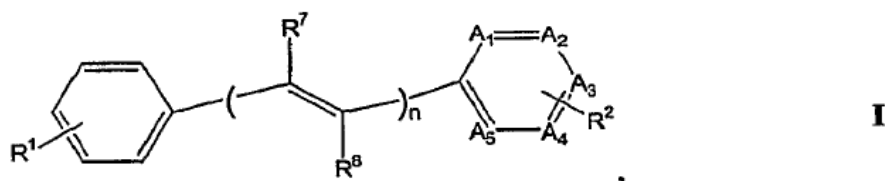


y



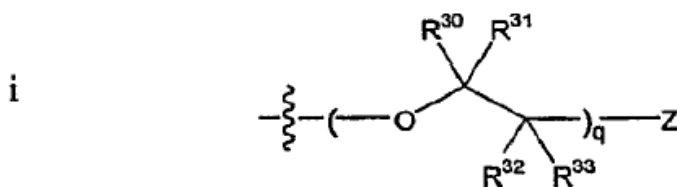
5

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula I, que tienen la siguiente estructura:

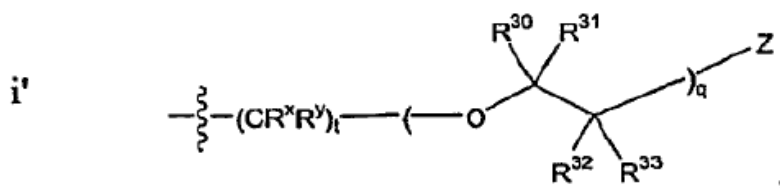


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde al menos uno, no más de tres, de A₁, A₂, A₃, A₄ y A₅ es N, los otros son -CH, o -CR² como se permita; n es un número entero de 1 a 6; R¹ incluye todos los valores útiles descritos anteriormente, preferiblemente hidroxilo o NR^aR^b(CH₂)_p, en la que p es un número entero de 0 a 5, y R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o (CH₂)_dX, en la que X es halógeno, y d es un número entero de 1 a 6; R² se selecciona del grupo que consiste en:



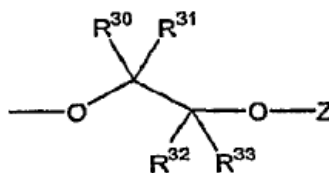
en el que q es un número entero de 2 a 10; Z es -CH;



15

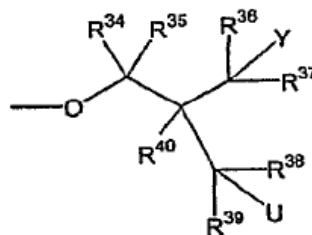
en la que q es un número entero de 1 a 10, R^x y R^y son hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄ t es 0, 1, 2 o 3; y Z, R³⁰, R³¹, R³² y R³³ son como se describió; y Z es -CH;

ii



en la que Z es -Ch, R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son como se describió más arriba, y

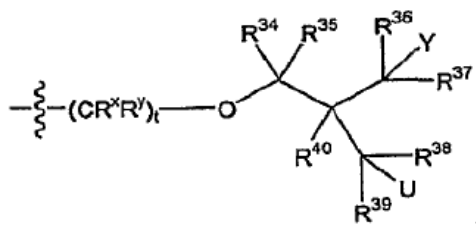
iii



5

en la que Y es -Ch; U se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, benciloxi sustituido con halógeno, fenilalquilo (C_{1-4}) sustituido con halógeno, ariloxi sustituido con halógeno, y arilo C_{6-10} sustituido con halógeno; y R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo (C_{1-4});

iii'



10

en la que, R^x y R^y son hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-4} t es 0, 1, 2 o 3; y Y, U, R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} son como se describió más arriba;

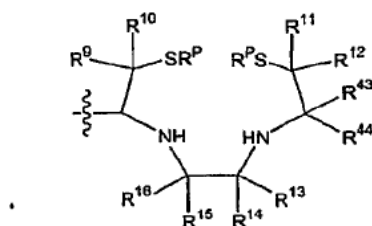
iv. $-(CH_2)_w-O-CH$, en la que w es un número entero de 1 a 10;

v. -Ch; y

vi. $-(CH_2)_w-CH$, en la que w es un número entero de 1 a 10;

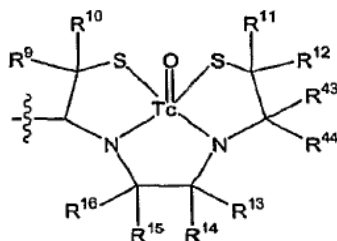
15

en la que, el resto "-Ch" es un ligando quelante capaz de formar complejos con un metal para formar un quelato metálico. Muchos ligandos son conocidos en la técnica y son adecuados para su uso como resto de marcaje para los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán que tales ligandos proporcionan una forma de marcar compuestos y la invención no está limitada a ligandos particulares, muchos de los cuales son intercambiables. Preferiblemente, este ligando es un ligando tri- o tetradentado, tal como N_3 , N_2S , NS_2 , N_4 y aquellos del tipo N_2S_2 , representados por, pero sin limitarse a, la siguiente estructura:



20

en la que RP. es hidrógeno o un grupo protector sulfhidrido, y R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{43} y R^{44} en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo (C_{1-4}). Cuando se compleja con un metal tal como ^{99m}Tc , -Ch tiene la siguiente estructura:



Además, un radioisótopo de renio puede estar complejado con el ligando tetradentado, en lugar de tecnecio. Cuando la fracción quelante no está complejada con un metal, R^P son ambos hidrógeno, o puede ser cualquiera de la variedad de grupos protectores disponibles para azufre, incluyendo metoximetilo, metoxietoximetilo, p-metoxibencilo o bencilo. Los grupos protectores de azufre se describen en detalle en Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley and Sons, Inc., New York (1991). El grupo protector R^P puede eliminarse por métodos apropiados bien conocidos en la técnica de síntesis orgánica, tales como ácido trifluoroacético, cloruro mercúrico o sodio en amoníaco líquido. En el caso de grupos lábil de ácido de Lewis, incluyendo acetamidometilo y benzamidometilo, R^P puede dejarse intacto. El marcado del ligando con tecnecio, en este caso, separará el grupo protector, haciendo que el diaminoditiol protegido sea equivalente a la forma no protegida. Además, se conocen varios ligandos del tipo N_2S_2 general, y se pueden usar de manera intercambiable; y R^7 y R^8 en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4}).

Los valores preferidos de R^1 son hidroxilo o $NR^aR^b(CH_2)_p$, en la que p es un número entero de 0 a 5, y R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $(CH_2)_dX$, en la que X es halógeno, y d es un número entero de 1 a 4. Valores útiles de p incluyen números enteros de 0 a 5. Preferiblemente, p es 0, 1 o 2. Lo más preferible, p es 0 de tal manera que R^1 representa NR^aR^b . En realizaciones preferidas, R^1 está bien sea en la posición meta o para en relación con el puente respectivo. Un valor preferido de R^1 es NR^aR^b , en la que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo. En esta realización, es preferible que el C_{1-4} alquilo sea metilo. Preferiblemente uno de R^a y R^b es hidrógeno, el otro es C_{1-4} alquilo, tal como metilo o ambos R^a y R^b son metilo. Otro valor preferido de R^1 es hidroxilo. También se prefieren R^1 para cualquier grupo que después de la administración en el cuerpo metaboliza o degrada los valores preferidos de R^1 listados anteriormente. Tales grupos son conocidos en la técnica para constituir un profármaco y los grupos capaces de formar profármacos son bien conocidos por un experto en la técnica.

Valores útiles de n incluyen números enteros de 1 a 6. Preferiblemente, el valor de n es de 1 a 4. Lo más preferiblemente, el valor de n es de 1 a 3. Se prefiere especialmente que n sea uno.

Valores útiles de R^7 y R^8 en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4}). El valor de n determina el número de los grupos R^7 y R^8 presentes en el compuesto. Si está presente más de una vez en un compuesto particular, en cada caso de R^7 y R^8 el valor puede ser diferente de cualquier otro valor de R^7 y R^8 . En realizaciones preferidas, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno en todos los casos.

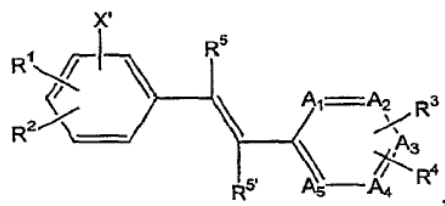
Valores útiles de R^2 incluyen subestructuras i, i', ii, iii y iii' como se representa arriba. En realizaciones preferidas of Fórmula I, R^2 está bien sea en la posición meta o para en relación con el puente respectivo. Preferiblemente, en un compuesto donde R^2 es i o i', q es un número entero de 2 a 5. Lo más preferiblemente, q es 3 o 4. En la subestructura i o i', valores útiles de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} incluyen independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4}). Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que uno o más de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son hidrógeno. Los compuestos más preferidos incluyen aquellos en los que cada uno de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} es hidrógeno.

En la subestructura iii o iii', valores útiles de U y R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} se describen más arriba. Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que U es hidroxilo.

Los compuestos útiles incluyen aquellos compuestos en los que uno, no más de tres, de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 es N, y los otros son $-CH$ o $-CR^2$ como se permita. se prefiere que si solamente uno de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 es N, que sea A_4 .

También se describe en la presente memoria un compuesto de

Fórmula II, que tiene la siguiente estructura:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde al menos uno, no más de tres, de A₁, A₂, A₃, A₄ y A₅ es N, los otros son -CH-, -CR³ o -CR⁴ como se permita; R⁵ y R^{5'} son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ R¹ y R², en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, carboxi(C₁₋₅)alquilo, trifluorometilo, nitro, haloalquilo(C₁₋₄), formilo y NR⁶R⁷(CH₂)_p-, en la que p es un número entero de 0 a 5, y R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o (CH₂)_dX, en la que X es halógeno, y d es un número entero de 1 a 4; además de los valores indicados anteriormente para R¹ y R², R¹ y/o R² independientemente también pueden ser hidroxilo; R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, carboxi(C₁₋₅)alquilo, trifluorometilo, nitro, haloalquilo(C₁₋₄), formilo, NR⁶R⁷(CH₂)_p-, en la que p es un número entero de 0 a 5, y R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o (CH₂)_dX, en la que X es halógeno, y d es un número entero de 1 a 4, ¹⁸Fluorometilo, ¹⁸Fluoroetilo, ¹⁸Fluoropropilo y Sn(alquil)₃; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

a. C₁₋₄ alquiltio,

b. C₁₋₄ alquilsulfonilo,

c. hidroxilo,

d. C₁₋₄ alcoxi,

e. NR⁶R⁷(CH₂)_p-, en la que p es un número entero de 0 a 5, y R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o (CH₂)_dX, en la que X es halógeno, y d es un número entero de 1 a 4,

f. fenil(C₁₋₄)alquilo,

g. C₆₋₁₀ arilo,

h. heteroarilo,

i. heterociclo,

j. heterociclo(C₁₋₄)alquilo, y

k. C₃₋₆ cicloalquilo,

en la que said fenil(C₁₋₄)alquilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo, heterociclo, heterociclo(C₁₋₄)alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo está sustituido con uno de los siguientes: C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquil sulfonilo, metoxi, hidroxilo, dimetilamino o metilamino; y, X' es hidrógeno, ¹⁸Fluorometilo, ¹⁸Fluoroetilo, ¹⁸Fluoropropilo, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹³¹I, ¹⁸F, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br o Sn(alquil)₃; con la condición de que uno de R¹, R², R³ o R⁴ sea NR⁶R⁷(CH₂)_p-. En otra realización, está también previsto que uno de R¹, R² o R⁴ es hidroxilo.

Valores útiles de R⁵ y R^{5'} incluyen todos los valores listados más arriba. Preferiblemente, R⁵ y R^{5'} son independientemente hidrógeno o a C₁₋₄ alquilo tal como metilo. También se prefieren, R¹ y R² son independientemente hidroxilo, monometilamina o dimetilamina.

Valores útiles de R³ incluyen todos aquellos valores listados anteriormente. Más preferiblemente, R³ es hidrógeno, ¹⁸Fluorometilo, ¹⁸Fluoroetilo, ¹⁸Fluoropropilo, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹³¹I o ¹⁸F.

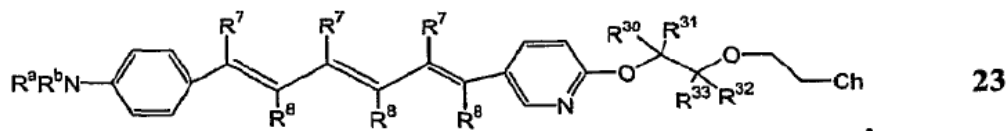
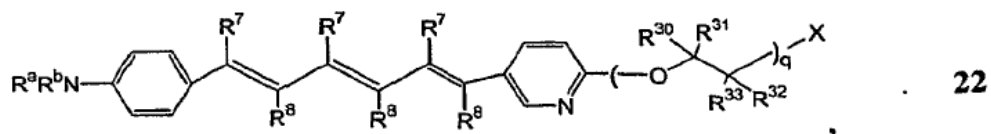
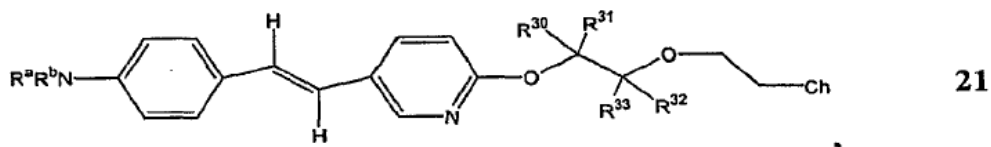
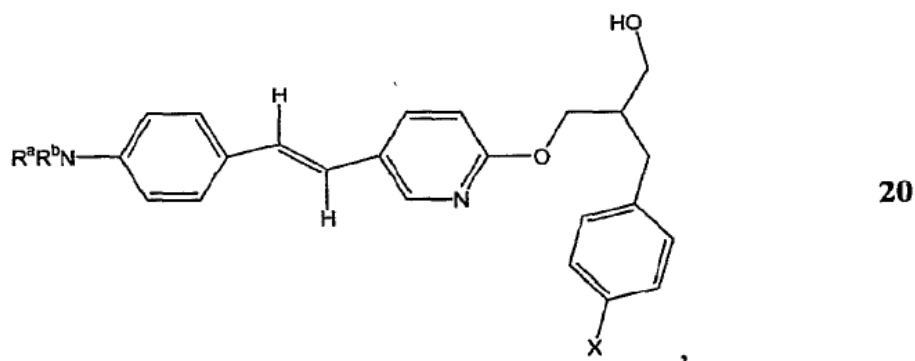
Valores útiles de R¹ y R² incluyen todos los valores listados más arriba. Preferiblemente, R¹ y R² son independientemente hidrógeno o a C₁₋₄ alquilo tal como metilo.

Valores útiles de R⁴ incluyen todos aquellos valores listados anteriormente. Preferiblemente, R⁴ es metiltio, metilsulfonilo, hidroxilo, metoxi o NR⁶R⁷(CH₂)_p-.

Valores útiles de X' incluyen todos aquellos listados anteriormente. Los valores preferidos incluyen hidrógeno, ¹⁸Fluorometilo, ¹⁸Fluoroetilo o ¹⁸Fluoropropilo, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹³¹I y ¹⁸F.

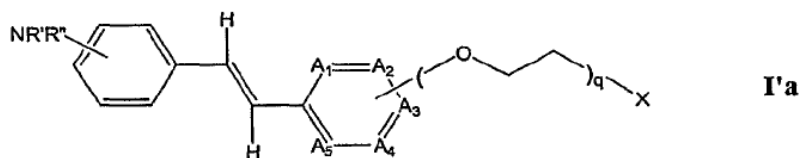
En todos los compuestos divulgados y/o reivindicados en la presente memoria en la que solamente uno de A₁, A₂, A₃, A₄ y A₅ es N, es más preferido que A₄ sea N.

Compuestos representativos de la presente invención incluyen:

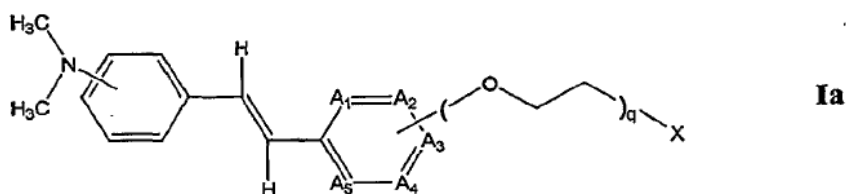


- 5 en la que -Ch es un resto quelante del tipo N₂S₂, X, q, R^a, R^b, R⁷, R⁸, R³⁰, R³¹, R³² y R³³ son como se describió más arriba. Lo más preferiblemente, R^a y R^b son ambos metilo.

En otra realización descrita y/o reivindicada en la presente memoria, los compuestos de Fórmula I'a que tienen la siguiente estructura general:



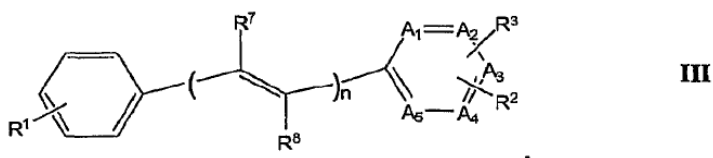
- 10 en la que al menos uno, no más de tres, de A₁, A₂, A₃, A₄ y A₅ es N, los otros son -CH; q es un número entero de 1 a 10; R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo y X es un halógeno radiomarcado o resto -Ch. Un ejemplo de estos compuestos divulgados en la presente memoria incluye compuestos de Fórmula I'a que tienen la siguiente estructura:



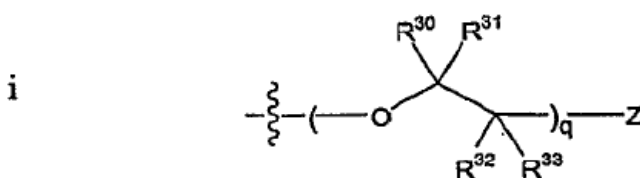
en la que al menos uno, no más de tres, de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 es N, los otros son -CH; q es un número entero de 1 a 10; y X es un halógeno radiomarcado o resto -Ch. Preferiblemente, un mono o di C_{1-4} alquilamino, más preferiblemente monometilamino o dimetilamino y los sustituyentes de PEG están en la posición para con respecto al puente de etileno. También, se prefiere que A_4 sea N, y A_1 , A_2 , A_3 y A_5 sean cada uno -CH. Los valores preferidos de q son números enteros de 2 a 5; y valores especialmente preferidos son 3 y 4. Los valores preferidos de X incluyen ^{123}I y ^{18}F . El valor más preferido de X es ^{18}F .

También se divulgan en la presente memoria compuestos de

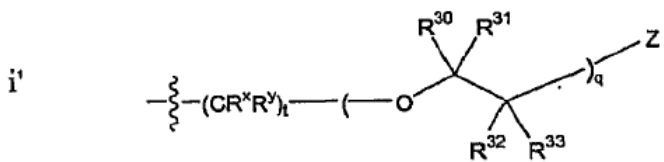
Fórmula III que tienen la siguiente estructura:



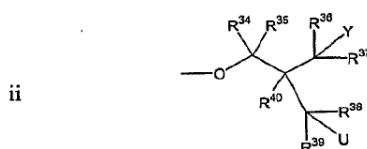
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que, n es un número entero de uno a seis; al menos uno, no más de tres, de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 es N, los otros son -CH, $-\text{CR}^2$ o $-\text{CR}^3$ como se permita; R^1 incluye todos los valores útiles listados anteriormente bjo la Fórmula I, preferiblemente hidroxilo o $\text{NR}^a\text{R}^b(\text{CH}_2)_p$, en la que p es un número entero de 0 a 5, y R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $(\text{CH}_2)_d\text{X}$, en la que X es halógeno, y d es un número entero de 1 a 4, R^3 se selecciona del grupo de ^{125}I , ^{123}I , ^{131}I , ^{18}F , $^{18}\text{F}(\text{C}_{1-4})$ alquilo, ^{76}Br , ^{77}Br o $\text{Sn}(\text{alquil})_3$; R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



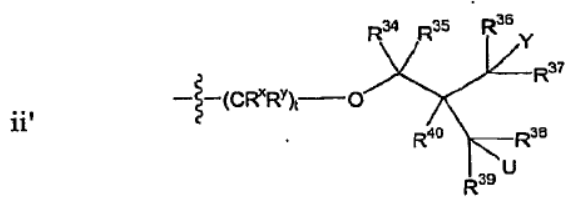
en la que q es un número entero de 1 a 10; Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4}); y R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , e hidroxialquilo(C_{1-4});



en la que q es un número entero de 1 a 10, R^x y R^y son hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-4} t es 0, 1, 2 o 3; y Z, R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son como se describió;



en la que Y y U son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo(C₁₋₄); U se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, benciloxi sustituido con halógeno, fenilalquilo(C₁₋₄) sustituido con halógeno, ariloxi sustituido con halógeno, y arilo C₆₋₁₀ sustituido con halógeno; y R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo(C₁₋₄);



en la que R^x y R^y son hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄ t es 0, 1, 2 o 3; y Y, U, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ son como se describió más arriba;

iii. NR'R", en la que al menos uno de R' y R" es (CH₂)_dX, en la que X es halógeno, preferiblemente F o ¹⁸F, y d es un número entero de 1 a 4; el otro de R' y R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo(C₁₋₄), e hidroxialquilo(C₁₋₄);

iv. NR'R"-(C₁₋₄)alquilo, en la que al menos uno de R' y R" es (CH₂)_dX, en la que X es halógeno, preferiblemente F o ¹⁸F, y d es un número entero de 1 a 4; el otro de R' y R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo(C₁₋₄), e hidroxialquilo(C₁₋₄);

v. haloalquilo(C₁₋₄); y

vi. un éter (R-O-R) que tiene la siguiente estructura: [halo(C₁₋₄)alquil-O-(C₁₋₄)alquil]-; y

R⁷ y R⁸ en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo(C₁₋₄).

Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que el halógeno, en una o más ocurrencias en la estructura, es un halógeno radiomarcado. También se prefieren los compuestos en los que el halógeno se selecciona del grupo que consiste en I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, F o ¹⁸F. Los compuestos especialmente preferidos son aquellos que contienen ¹⁸F. Los compuestos que contienen ¹²³I también son especialmente preferidos

Los valores útiles de R¹ se listan más arriba. Los valores preferidos son hidroxilo o NR^aR^b(CH₂)_p-, en la que p es un número entero de 0 a 5, y R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o (CH₂)_dX, en la que X es halógeno, y d es un número entero de 1 a 4. Valores útiles de p incluyen números enteros de 0 a 5. Preferiblemente, p es 0, 1 o 2. Lo más preferible, p es 0 de tal manera que R¹ representa NR^aR^b. En realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria, R¹ está bien sea en la posición meta o para en relación con el puente respectivo. Un valor preferido de R¹ es NR^aR^b, en la que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo. En esta realización, es preferible que el C₁₋₄ alquilo sea metilo. Preferiblemente uno de R^a y R^b es hidrógeno, el otro es C₁₋₄ alquilo, tal como metilo. Lo más preferiblemente, ambos R^a y R^b son metilo. Otro valor preferido de R¹ es hidroxilo. También se prefieren R¹ para cualquier grupo que después de la administración en el cuerpo metaboliza o degrada los valores preferidos de R¹ listados anteriormente. Tales grupos son conocidos en la técnica para constituir un profármaco y los grupos capaces de formar profármacos son bien conocidos por un experto en la técnica.

Valores útiles de n incluyen números enteros de 1 a 6. Preferiblemente, el valor de n es de 1 a 4. Lo más preferiblemente, el valor de n es de 1 a 3. Se prefiere especialmente que n sea uno.

Valores útiles de R⁷ y R⁸ en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo(C₁₋₄). El valor de n determina el número de los grupos R⁷ y R⁸ presentes en el compuesto. Si está presente más de una vez en un compuesto particular, en cada caso de R⁷ y R⁸ el valor puede ser diferente de cualquier otro valor de R⁷ y R⁸. En realizaciones preferidas, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno en todos los casos.

Valores útiles de R² incluyen subestructuras i, i', ii, ii', iii, iv, v, y vi, como se representa arriba. En realizaciones preferidas of Fórmula I, R² está bien sea en la posición meta o para en relación con el puente respectivo. Preferiblemente, R² es la subestructura i o ii. También se prefieren las subestructuras i' y ii'. En estas subestructuras, valores útiles de q incluyen números enteros de uno a diez. Preferiblemente, en un compuesto

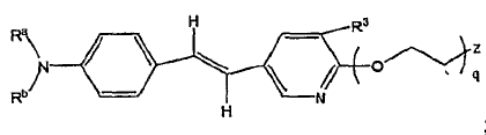
donde R^2 es i o i', q es un número entero de 1 a 5. Lo más preferiblemente, q es 1 a 4, especialmente 3 o 4. En la subestructura i o i', valores útiles de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} incluyen independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo(C₁₋₄). Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que uno o más de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son hidrógeno. Los compuestos más preferidos incluyen aquellos en los que cada uno de R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} es hidrógeno.

En la subestructura ii o ii', valores útiles de Y, U y R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} se describen más arriba. Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que U es hidroxi.

Los compuestos útiles incluyen aquellos compuestos donde al menos uno, no más de tres, de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 es N, y los otros son -CH o -CR² como se permita. Es más preferido que N esté en posición A_4 .

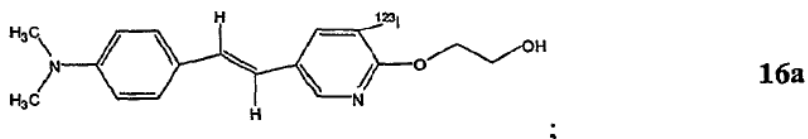
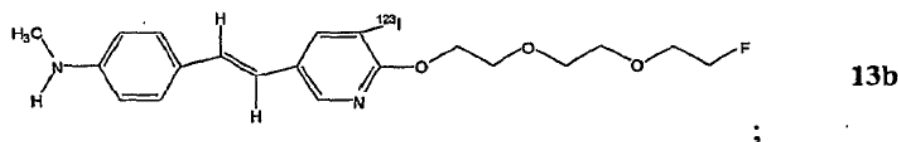
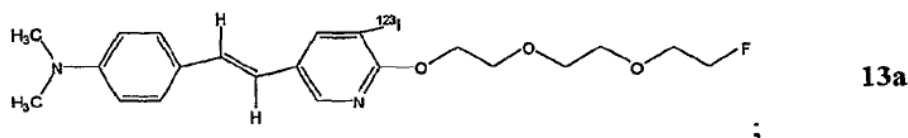
Los compuestos particularmente útiles de Fórmula III incluyen aquellos compuestos en los que A_4 es N, y los otros son -CH, -CR² o -CR³ como se permita.

Compuestos especialmente preferidos de Fórmula III en la que A_4 es N, Incluyen lo siguiente:

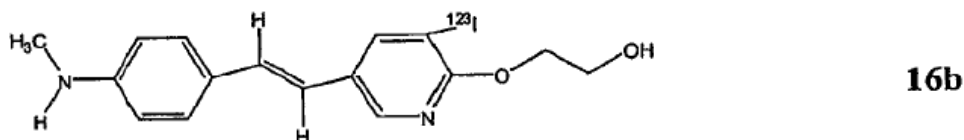


en la que R^a y R^b son independientemente seleccionados de hidrógeno o C₁-C₄ alquilo y q es un número entero de 1 a 4 y R^3 es preferiblemente ^{123}I o ^{18}F ;

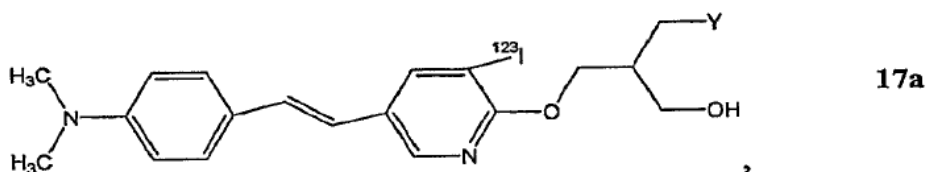
Ejemplos de compuestos más preferidos de Fórmula III Incluyen lo siguiente:



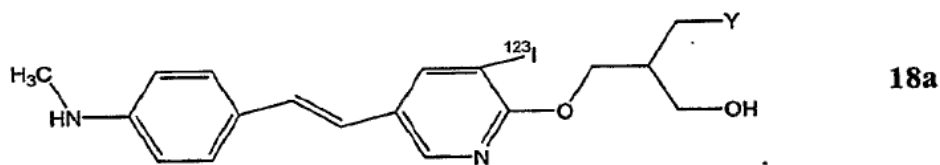
Y



Otros compuestos preferidos de Fórmula III, cuando R^2 es ii, incluyen:

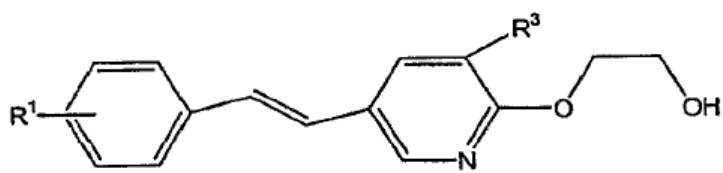


y



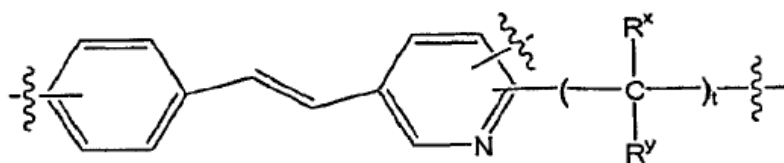
en la que Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y F.

- 5 Compuestos de Fórmula III cuando R^2 es i, o i' cuando t es 0, incluyen éteres hidroxi tales como:



en la que R^1 y R^3 son como se describió más arriba bajo la Fórmula III.

En la presente memoria se divulgan compuestos de Fórmulas I y III que contienen $-(CR^xR^y)_t$ donde t es distinto de cero, los compuestos tienen la siguiente estructura general en la que hay al menos un enlace carbono-carbono entre un sustituyente y el anillo que contiene nitrógeno:



Los compuestos divulgados y/o reivindicados en la presente memoria también pueden contener un isótopo radiactivo de carbono como radiomarcador. Esto se refiere a un compuesto que comprende uno o más átomos de carbono radiactivos, preferiblemente, ^{11}C , con una actividad específica por encima de la del nivel de fondo para ese átomo. A este respecto, es ampliamente conocido que hay elementos naturales presentes en forma de isótopos variables, algunos de los cuales son isótopos radiactivos. La radiactividad de los elementos naturales es el resultado de la distribución natural o la abundancia de estos isótopos, y es lo que comúnmente se denomina nivel de fondo. Los compuestos marcados con carbono de la presente invención tienen una actividad específica que es superior a la abundancia natural y que, por tanto, es superior al nivel de fondo. La composición reivindicada en la presente memoria que comprende uno o varios compuestos marcados con carbono de la presente invención tendrá una cantidad del compuesto que permitirá usar la composición como radioindicador, para formar imágenes, para radioterapia y similares.

En ciertas realizaciones de los compuestos divulgados y/o reivindicados en la presente memoria, hay un halógeno, preferiblemente, ^{18}F , o un agente quelante ligado a la estructura de estililpiridina a través de una cadena de PEG, que tiene un número variable de grupos etosilo. La estililpiridina fluorada, **2**, mostró una alta afinidad de unión ($K_i = 2,5 \pm 0,4\text{nM}$). El análogo de dimetilamino mostró la mayor afinidad. Esto es contrario a los análogos de estilbeno, que tienden a poseer una mayor afinidad cuando son sustituidos con monometilamino. Como se muestra en los esquemas 1–3 de la presente memoria, el radiomarcaje se realizó correctamente, dando los compuestos diana. La síntesis del compuesto **2** del Esquema 5 se produjo en un tiempo de preparación de aproximadamente 60 min; rendimiento radioquímico del ~35% (descomposición corregida); pureza radioquímica de >98%; y actividad

específica de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.500 Ci/mmol. La biodistribución *in vivo* de una estirilpiridina pegilada con ^{18}F en ratones normales presentó excelentes penetraciones en cerebro y lavados rápidos tras una inyección i.v. La autorradiografía de secciones cerebrales con EA de autopsia de 2 confirmó la unión específica con respecto a la presencia de placas de A β .

5 Los valores preferibles en cuanto a arilo(C₆–C₁₀) incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo. Los valores preferibles para heteroarilo incluyen tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, piridinilo, indolilo e imidazolilo. Los valores preferibles para heterociclo incluyen piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo. Una realización preferida de un arilo(C₆–C₁₀), heteroarilo, heterociclo, heterociclo–alquilo(C₁–C₄) o cicloalquilo(C₃–C₆) contiene un anillo sustituido con uno de los siguientes: alquiltio(C₁–C₄), alquil(C₁–C₄)sulfonilo, metosilo, hidroxilo, dimetilamino o metilamino.

10 Los compuestos de Fórmulas I, Ia, II, y III divulgados y reivindicados en la presente memoria también pueden estar solvatados, especialmente, hidratados. La hidratación se puede producir durante la fabricación de los compuestos o de las composiciones que comprenden los compuestos, o a lo largo del tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. Además, los compuestos pueden existir en forma no solvatada, así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a efectos de la presente invención y de la divulgación.

15 Cuando alguna variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, Ia, II o III su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones producen compuestos estables.

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

25 El término "alcoxilo" se usa en la presente memoria para referirse a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, según lo definido anteriormente, a no ser que la longitud de la cadena se limite al mismo, unido a un átomo de oxígeno, que incluye, pero no se limita a, metosilo, etosilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo y similares. Preferiblemente, la cadena de alcoxilo es de una longitud de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente, de una longitud de 1–4 átomos de carbono.

El término "monoalquilamina", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo según lo definido anteriormente.

30 El término "dialquilamina", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo según lo definido anteriormente.

El término "halo" o "halógeno", empleado en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo, y a sus isótopos. El término "radiohalógeno" se refiere específicamente a isótopos de halógeno radiactivos.

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

El término "alquiltio", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un tioéter de estructura: R–S, en la que R es un alquilo(C₁–C₄) según lo definido anteriormente.

40 El término "alquilsulfonilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a una sulfona de estructura: R–SO₂, en la que R es un alquilo(C₁–C₄) según lo definido anteriormente.

El término "arilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la parte del anillo, preferiblemente, 6–10 carbonos en la parte del anillo, tales como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

45 El término "heterociclo" o la expresión "anillo heterocíclico", como se usa en la presente memoria excepto que se indique lo contrario, representa un sistema de anillos mono–heterocíclicos de 5 a 7 miembros que puede estar saturado o insaturado, y que está constituido por átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que está constituido por N, O y S, y en el que el heteroátomo de nitrógeno y azufre puede estar opcionalmente oxidado. Son especialmente útiles los anillos que contienen un nitrógeno combinado con un oxígeno o un azufre, o dos heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, piridazinilo, pirazolilo y pirazolidinilo, siendo los más preferibles tiamorfolinilo, piperazinilo y morfolinilo.

50

El término “heteroátomo” se usa en la presente memoria para referirse a un átomo de oxígeno (“O”), un átomo de azufre (“S”) o un átomo de nitrógeno (“N”). Se apreciará que cuando el heteroátomo sea nitrógeno, puede formar un resto NRR, en el que los grupos R pueden ser independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo(C₁–C₄), aminoalquilo(C₂–C₄), haloalquilo(C₁–C₄), halobencilo, o R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente O, S o NR^c en dicho anillo, en el que R^c es hidrógeno o alquilo(C₁–C₄).

El término “heteroarilo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos por anillo; 6, 10 ó 14 electrones de H compartidos en una matriz cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (siendo los ejemplos de grupos heteroarilo: grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4*H*-quinalizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4*aH*-carbazolilo, carbazolilo, α, β o γ-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo).

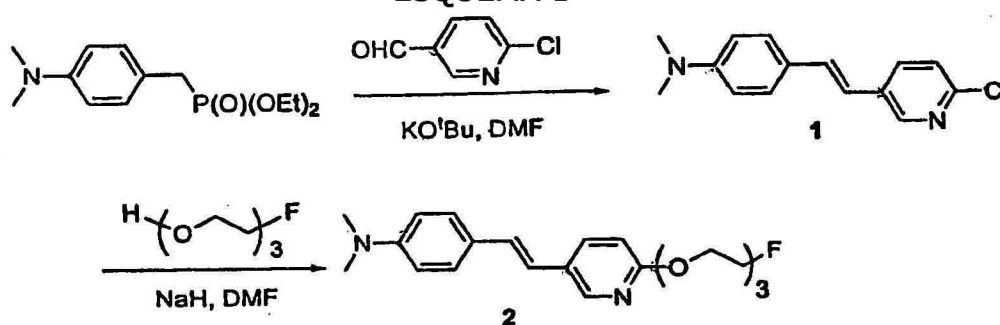
El término “aralquilo” o “arilalquilo”, como se emplea en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo(C₁–C₆) según lo revelado anteriormente que tienen un sustituyente arilo, tal como bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

También se divulgan en la presente memoria procedimientos para preparar los compuestos de Fórmulas I, Ia, II y III.

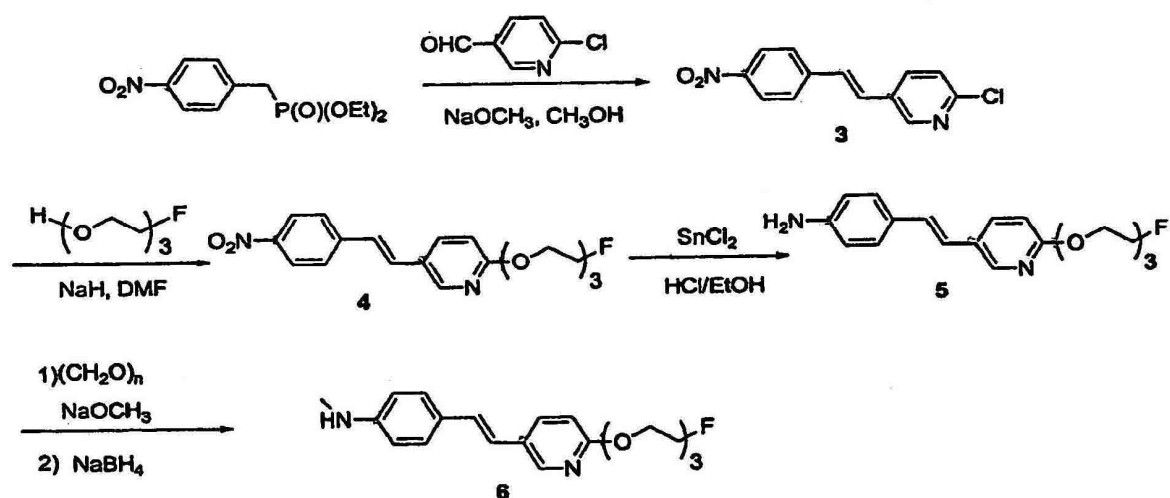
La síntesis del derivado de estilírpídina dimetilamino-sustituido **1** y su compuesto fluoropegilado **2** se muestra en el Esquema 1. El Compuesto **1** se obtuvo mediante una reacción de Wittig entre 4-(dimetilamino)bencilfosfonato de dietilo y 6-cloronicotinaldehído en presencia de *tert*-butóxido de potasio en DMF (rendimiento del 62%). Una alquilación directa del compuesto **1** con 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol² usando hidruro de sodio en THF produjo el compuesto fluoropegilado **2** (rendimiento del 33%), que se puede usar como patrón frío para el radiomarcaje. La preparación de derivado monometilamino-sustituido **6** se realizó mediante una ruta que se muestra en el Esquema 2. Una reacción de Wittig entre 4-nitrobencilfosfonato y 6-cloronicotinaldehído en presencia de metóxido de sodio en metanol en condiciones de reflujo produjo el compuesto **3** en un alto rendimiento (88%). El Compuesto **3** se puede filtrar fácilmente tras la reacción y usarlo directamente para la siguiente etapa; no es necesario realizar una mayor purificación. La alquilación de **3** con 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol usando hidruro de sodio en THF produjo el Compuesto **4** (rendimiento del 30%). El grupo nitro del Compuesto **4** se redujo usando cloruro de estaño en etanol para obtener el Compuesto **5** (rendimiento del 58%). La monometilación de **5** se realizó usando paraformaldehído, metóxido de sodio y borohidruro de sodio para obtener el Compuesto **6** en un rendimiento relativamente alto (73%).

Para elaborar el derivado de estilírpídina dimetilamino-sustituido marcado con F-18 [¹⁸F]**2**, se usó el tosilato **10** (Esquema 3) como precursor. La preparación de **10** se inició con una alquilación con microondas de **3** con trietilenglicol en DMF para obtener el Compuesto **7** (rendimiento del 77%). Entonces se redujo el grupo nitro de **7** en una amina usando cloruro de estaño, dando el Compuesto **8** (rendimiento del 76%), tras lo que se realizó una dimetilación usando paraformaldehído, cianoborohidruro de sodio en ácido acético hasta obtener el Compuesto **9** en un alto rendimiento (95%). Primero se intentó la mesilación de **9**, sin embargo, el mesilato de **9** fue muy inestable y se descompuso durante la preparación. La tosilación de **9** se realizó satisfactoriamente usando cloruro de tosilo en piridina para dar el tosilato **10** deseado (rendimiento del 41%) como precursor para fabricar [¹⁸F]**2** radiomarcado.

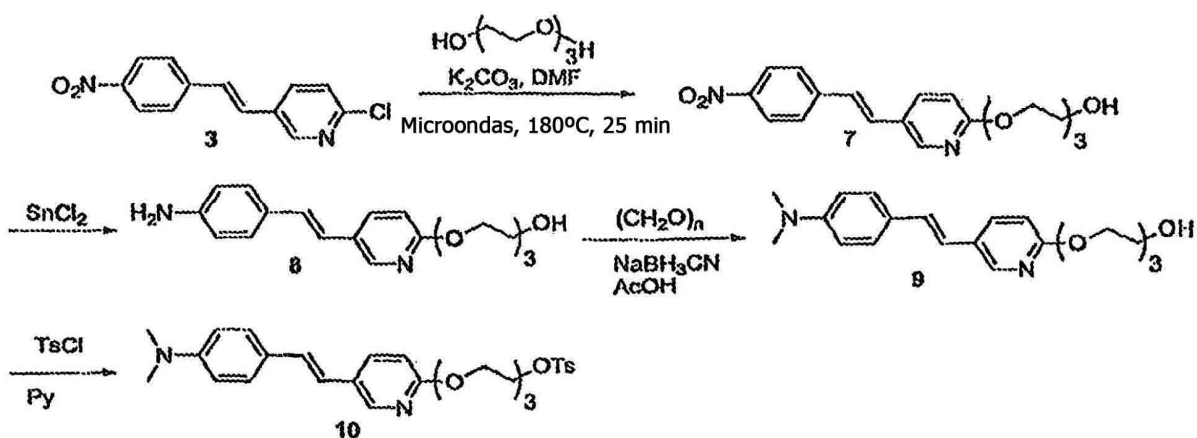
ESQUEMA 1



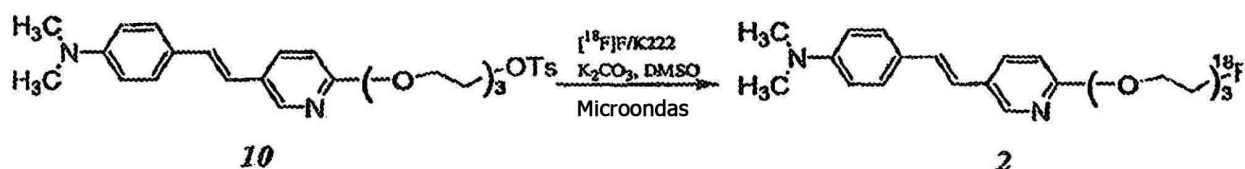
ESQUEMA 2



ESQUEMA 3

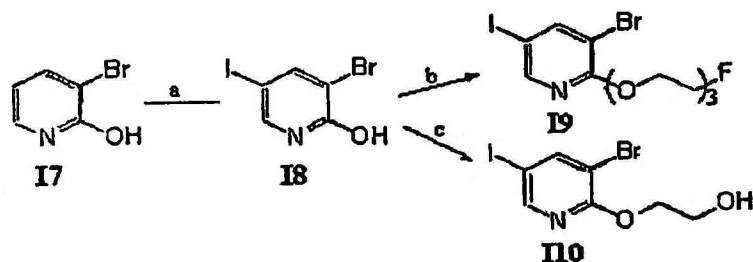


ESQUEMA 4



Los Esquemas 5–7 representan una ruta sintética para los compuestos de Fórmula III. El Esquema 5 representa una síntesis de varios compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la invención. El Esquema 6 y 7 representan la síntesis de compuestos radiomarcados y no radiomarcados de la invención. En los Compuestos 17–110, la letra “I” del nombre del compuesto significa “intermedio”.

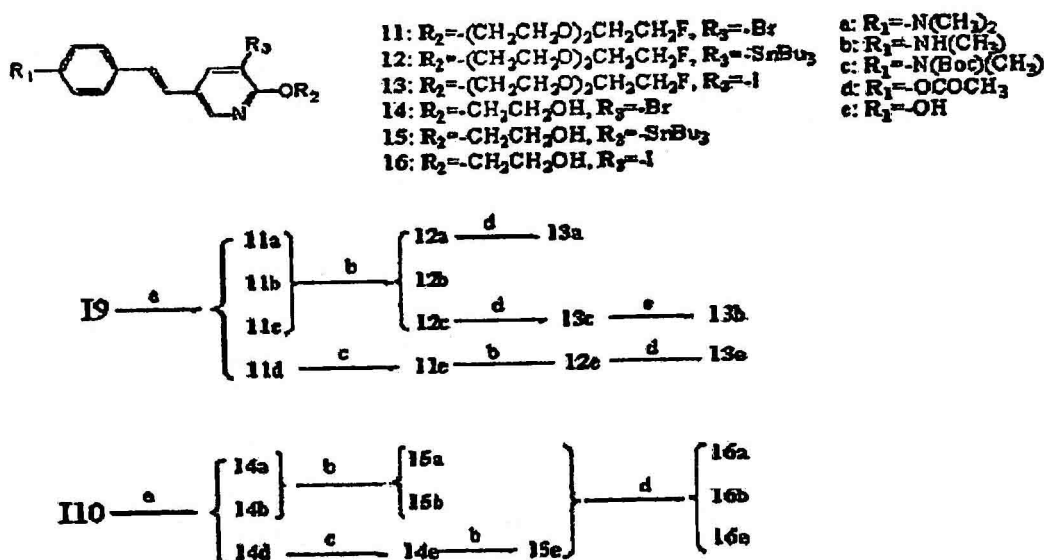
ESQUEMA 5



Reactivos y condiciones (a) NIS, CH₃CN, reflujo, 1 h; (b) F(CH₂CH₂O)₃H, Ph₃P, DIAD; THF, -5 °C a T.A., 2 h; (c) (1) HOCH₂CH₂OTBDMS, Ph₃P, DIAD, THF, -5 °C a T.A., 2 h; (2) HCl al 1% en EtOH al 95%, T.A., 1 h.

5

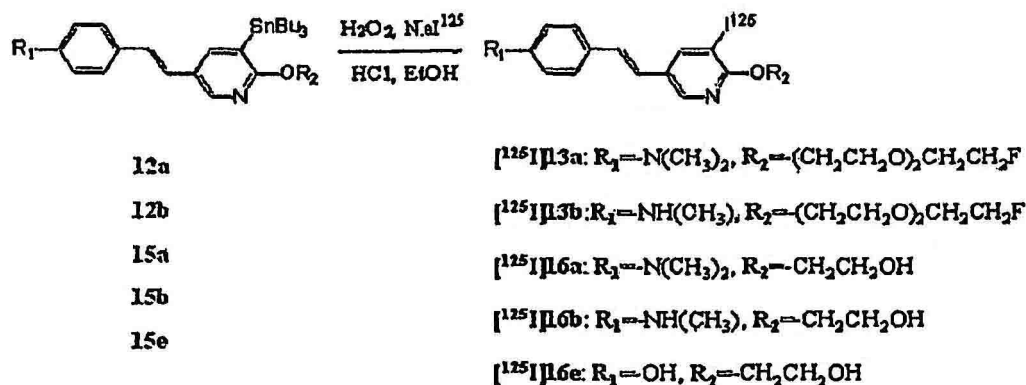
ESQUEMA 6



Reactivos y condiciones: (a) estirenos 4-sustituídos, K₂CO₃, BuNBr, Pd(OAc)₂, DMF, 55–65 °C; (b) (Bu₃Sn)₂ Pd(PPh₃)₄, tolueno, 110 °C; (c) K₂CO₃ EtOH/THF, T.A., 2 h; (d) I₂, THF, 0 °C a T.A.; (e) TMSOTf, 2,6-lutidina; DCM; -38 °C a T.A..

10

ESQUEMA 7



Los complejos de Tc-99m se pueden preparar de la siguiente manera. Se disuelve una pequeña cantidad de compuesto no radiomarcado (1–2 mg) en 100 µl de EtOH y se mezcla con 200 µl de HCl (1N) y 1 ml de solución de Sn-glucosheptonato (que contiene 8–32 µg de SnCl₂ y 80–320 µg de Na-glucosheptonato, pH 6,67) y 50 µl de solución de EDTA (0,1N). Luego se añade solución salina de [^{99m}Tc]pertechnetato (100–200 µl; que varía de 2–20

15

mCi). Se calienta la reacción durante 30 min a 100°C y luego se enfría hasta la temperatura ambiente. Se analiza la mezcla de reacción en CCF (EtOH:NH₃ conc. (9:1) para la formación del producto y se comprueba la pureza. La mezcla se puede neutralizar con tampón de fosfato hasta un pH 5,0.

5 También se divulga en la presente memoria un procedimiento para preparar un complejo de tecnecio-99m de acuerdo con la presente invención haciendo reaccionar tecnecio-99m en forma de un pertechnetato en presencia de un agente reductor y, opcionalmente, un quelante adecuado con un compuesto que contiene Ch apropiado.

10 El agente reductor sirve para reducir el pertechnetato Tc-99m que es eluido del generador de molibdeno-tecnecio en una solución salina fisiológica. Los agentes reductores adecuados son, por ejemplo, ditionito, formamida, ácido sulfínico, disulfinato de diaminoetano o agentes reductores metálicos adecuados, tales como Sn (II), Fe (II), Cu (I), Ti (III) o Sb (III). El Sn (II) ha demostrado ser particularmente adecuado.

15 Para la reacción de formación de complejos anteriormente mencionada, se hace reaccionar el tecnecio-99m con un compuesto apropiado de la invención como una sal o en forma de tecnecio unido a quelantes comparativamente débiles. En el último caso, el complejo de tecnecio-99m deseado se forma mediante intercambio de ligandos. Los ejemplos de quelantes adecuados para el radionucleido son ácidos dicarboxílicos, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido ortoftálico, ácido málico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido salicílico o derivados de estos ácidos; compuestos de fósforo, tales como pirofosfatos; o enolatos. El ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido glucoheptónico o un derivado de los mismos son quelantes particularmente adecuados a tal efecto, porque un quelato de tecnecio-99m con uno de estos quelantes sufre el intercambio de ligandos de una manera particularmente fácil.

20 El procedimiento más comúnmente usado para preparar complejos $[Tc^{VO}]^{+3}N_2S_2$ se basa en la reducción con cloruro de estaño (II) de $[^{99m}Tc]$ pertechnetato, el material inicial común. El procedimiento de marcaje normalmente se basa en una reacción de intercambio de ligandos de Tc-99m entre Tc-99m(Sn)-glucoheptonato y el ligando N₂S₂. La preparación de cloruro de estaño (II) y su conservación en forma de estaño (II) consistente es primordial para el éxito de la reacción de marcaje. Para estabilizar el ión de estaño sensible al aire, una práctica común en medicina nuclear consiste en usar un kit liofilizado, en el que el ión de estaño está en forma de polvo liofilizado mezclado con una cantidad en exceso de glucoheptonato bajo un gas inerte como el nitrógeno o el argón. La preparación de los kits de cloruro de estaño/glucoheptonato de sodio liofilizados garantiza que la reacción de marcaje sea reproducible y predecible. Los ligandos de N₂S₂ son habitualmente sensibles al aire (los tioles se oxidan fácilmente con el aire) y se producen reacciones posteriores que conducen a la descomposición de los ligandos. El procedimiento más conveniente y predecible para conservar los ligandos consiste en producir kits liofilizados que contienen 100-500 µg de los ligandos bajo argón o nitrógeno.

35 Cuando los compuestos divulgados y/o reivindicados en la presente memoria son para usarse como agentes de formación de imágenes, deben estar marcados con isótopos de halógenos radiactivos adecuados. Aunque los isótopos marcados con ¹²⁵I son útiles para las pruebas de laboratorio, en general, no serán útiles a los efectos de diagnóstico reales, debido a la vida media relativamente larga (60 días) y a la baja emisión gamma (30-65 Kev) de ¹²⁵I. El isótopo ¹²³I tiene una vida media de trece horas y una energía gamma de 159 KeV y, por tanto, se espera que el marcaje de ligandos para su uso a efectos de diagnóstico sería con este isótopo. Otros isótopos que se pueden usar incluyen ¹³¹I (vida media de 2 horas). Los isótopos de bromo adecuados incluyen ⁷⁷Br y ⁷⁶Br.

40 Los compuestos radiohalogenados divulgados y/o reivindicados en la presente memoria tienden fácilmente a formarse a partir de materiales que se podrían proporcionar a los usuarios en kits. Los kits para formar los agentes de formación de imágenes pueden contener, por ejemplo, un vial que contenga una solución fisiológicamente adecuada de un compuesto intermedio de Fórmula I, Ia, II o III, a concentración y pH adecuados para las condiciones óptimas de formación de complejos. El usuario añadiría al vial una cantidad apropiada del radioisótopo, p.ej., de Na¹²³I, y un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno. Luego se puede administrar el ligando marcado resultante intravenosamente a un paciente, y formarse las imágenes de los receptores del cerebro mediante la medición de las fotoemisiones y emisiones de rayos gamma de los mismos.

45 Como las composiciones radiofarmacéutica divulgadas y/o reivindicadas en la presente memoria se puede preparar fácilmente y de manera sencilla, el usuario puede llevar a cabo la preparación fácilmente. Por lo tanto, la presente divulgación y/o reivindicaciones también se relacionan con un kit que comprende:

50 (1) un compuesto no radiomarcado como se divulga y se reivindica en la presente memoria, compuesto que se encuentra opcionalmente en estado seco; y que también, opcionalmente, tiene un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte y/o sustancias auxiliares añadidas al mismo; y

(2) un agente reductor y, opcionalmente, un quelante;

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

además, en el que, opcionalmente, pueden estar incluidas instrucciones de uso con una explicación sobre cómo llevar a cabo el procedimiento anteriormente descrito mediante la reacción de los ingredientes (1) y (2) con tecnecio-99m en forma de una solución de pertecnetato.

Ejemplos de agentes reductores y quelantes adecuados para el kit anterior se han enumerado anteriormente. El usuario puede obtener la solución de pertecnetato de un generador de molibdeno-tecnecio. Tales generadores se encuentran disponibles en una serie de instituciones que realizan procedimientos de radiodiagnóstico. Como se indica anteriormente, los ingredientes (1) y (2) pueden estar combinados, con la condición de que sean compatibles. Tal kit de monocomponentes, en el que los ingredientes combinados están preferiblemente liofilizados, es excelentemente adecuado para que el usuario lo haga reaccionar con la solución de pertecnetato de una manera sencilla.

Cuando se desee, el agente de diagnóstico radiactivo puede contener cualquier aditivo, tal como agentes controladores del pH (p.ej., ácidos, bases, tampones), estabilizadores (p.ej., ácido ascórbico) o agentes isotonicantes (p.ej., cloruro de sodio).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a aquellas sales carboxilato o sales de adición de ácido de los compuestos divulgados y/o reivindicados en la presente memoria que son, según criterios médicos bien fundados, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin provocar una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una proporción de riesgo/beneficio razonable, y eficaces para el uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, dentro de lo posible, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos relativamente no tóxicos de los compuestos divulgados y/o reivindicados en la presente memoria. También se incluyen aquellas sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, por ejemplo, ácido acético, ácido alcanico fenil-susituido, ácidos hidroxialcanoico y alcanodioico, ácidos aromáticos, y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Otras sales representativas incluyen sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato mesilato, glucoheptonato, lactiobionato y laurilsulfonato, propionato, pivalato, ciclamato, isetionato, y similares. Estas pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos que incluyen, pero no se limitan a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge S. M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19 (1977) que se incorpora en la presente memoria por referencia).

En la primera etapa del presente procedimiento de formación de imágenes, se introduce un compuesto marcado de Fórmula I, Ia, II o III en un tejido o un paciente en una cantidad detectable. El compuesto forma parte comúnmente de una composición farmacéutica y se administra al tejido o al paciente mediante procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica.

La administración del compuesto marcado a un paciente puede ser mediante una vía de administración general o local. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar bien oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutáneamente), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, localmente (polvos, pomadas o gotas) o en forma de un pulverizado bucal o nasal. El compuesto marcado se puede administrar al paciente, de modo que sea distribuido por todo el cuerpo. Alternativamente, el compuesto marcado se puede administrar en un órgano o tejido específico de interés. Por ejemplo, es deseable localizar y cuantificar los depósitos amiloides del cerebro para diagnosticar o seguir el progreso de la enfermedad de Alzheimer en un paciente. Una de las características más deseables de un agente de formación de imágenes *in vivo* del cerebro es la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica intacta tras una inyección de bolo.

En una realización preferida divulgada y/o reivindicada en la presente memoria, se introduce el compuesto marcado en un paciente en una cantidad detectable y, tras un tiempo suficiente para que el compuesto se asocie con los depósitos amiloides, se detecta el compuesto marcado no invasivamente dentro del paciente. En otra realización divulgada y/o reivindicada en la presente memoria, se introduce un compuesto radiomarcado de Fórmula I, Ia, II, o III en un paciente, se deja un tiempo suficiente para que el compuesto se asocie con los depósitos amiloides y luego se retira una muestra de tejido del paciente y el compuesto marcado del tejido se detecta fuera del paciente. En una tercera realización divulgada y/o reivindicada en la presente memoria, se retira una muestra de tejido de un paciente y se introduce un compuesto marcado de Fórmula I, Ia, II o III en la muestra de tejido. Tras una cantidad de tiempo suficiente para que el compuesto se una a los depósitos amiloides, se detecta el compuesto.

El término "tejido" significa una parte del cuerpo de un paciente. Los ejemplos de tejidos incluyen cerebro, corazón, hígado, vasos sanguíneos y arterias. Una cantidad detectable es una cantidad de compuesto marcado necesaria

para que se pueda detectar mediante el procedimiento de detección seleccionado. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la cantidad de un compuesto marcado que se introducirá en un paciente para proporcionar la detección. Por ejemplo, se pueden dar cantidades crecientes del compuesto marcado a un paciente hasta que el compuesto se detecte mediante el procedimiento de detección seleccionado. Se introduce un marcador en los compuestos para proporcionar la detección de los compuestos.

El término "paciente" significa seres humanos y otros animales. Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de la cantidad del tiempo suficiente para que un compuesto se asocie con los depósitos amiloides. La cantidad de tiempo necesario se puede determinar fácilmente introduciendo una cantidad detectable de un compuesto marcado de Fórmula I, Ia, II o III en un paciente y luego detectando el compuesto marcado en diversos momentos tras la administración.

El término "asociado" significa una interacción química entre el compuesto marcado y el depósito amiloide. Los ejemplos de asociaciones incluyen enlaces covalentes, enlaces iónicos, interacciones hidrófilo-hidrófilo, interacciones hidrófobo-hidrófobo y complejos.

Los expertos en la técnica están familiarizados con los diversos modos de detectar los compuestos marcados. Por ejemplo, se pueden usar la generación de imágenes por resonancia magnética (MRI), la tomografía de emisión de positrones (PET) o la tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT) para detectar compuestos radiomarcados. El marcador que se introduce en el compuesto dependerá del procedimiento de detección deseado. Por ejemplo, si se elige la PET como procedimiento de detección, el compuesto debe poseer un átomo emisor de positrones, tal como ^{11}C o ^{18}F .

El agente de diagnóstico radiactivo ha de tener suficiente radiactividad y concentración de radiactividad para garantizar un diagnóstico fiable. Por ejemplo, en el caso de que el metal radiactivo sea tecnecio-99m, se puede incluir habitualmente en una cantidad de 0,1 a 50 mCi en aproximadamente 0,5 a 5,0 ml en el momento de la administración. La cantidad de un compuesto de fórmula I, Ia, II o III puede ser aquella suficiente para formar un compuesto quelato estable con el metal radiactivo.

El compuesto quelato así formado como agente de diagnóstico radiactivo es suficientemente estable y, por tanto, se puede administrar inmediatamente como tal o almacenarse hasta su uso. Cuando se desee, el agente de diagnóstico radiactivo puede contener cualquier aditivo, tal como agentes controladores del pH (p.ej., ácidos, bases, tampones), estabilizadores (p.ej., ácido ascórbico) o agentes isotónicos (p.ej., cloruro de sodio).

La formación de imágenes de depósitos amiloides también se puede llevar a cabo cuantitativamente de manera que sea posible determinar la cantidad de depósitos amiloides.

Los compuestos preferidos para la formación de imágenes incluyen un radioisótopo, tal como ^{11}C , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F , ^{76}Br o ^{77}Br .

Otro aspecto de la presente divulgación y/o reivindicaciones se relaciona con un procedimiento para inhibir la agregación de placas amiloides. La presente divulgación y/o reivindicaciones también proporcionan un método para inhibir la agregación de proteína amiloides para formar depósitos amiloides, administrando a un paciente una cantidad inhibidora de amiloides de un compuesto de administración a un paciente de una cantidad inhibidora de amiloide de un compuesto de la Fórmula I, Ia, II o III anteriores.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente una cantidad inhibidora de amiloides simplemente administrando un compuesto de Fórmula I, Ia, II o III a un paciente en cantidades crecientes hasta que se disminuya o detenga el crecimiento de depósitos amiloides. Se puede medir la velocidad de crecimiento mediante la formación de imágenes según lo descrito anteriormente o tomando una muestra de tejido de un paciente y observando los depósitos amiloides que contiene. Los compuestos divulgados y/o reivindicados en la presente memoria se pueden administrar a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg al día. Para un ser humano adulto normal con un peso corporal de aproximadamente 70 kg, basta con una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día. Sin embargo, la dosis específica usada puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de una serie de factores que incluyen las necesidades del paciente, la gravedad de la afección que se esté tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se esté usando. La determinación de dosis óptimas para un determinado paciente es ampliamente conocida por los expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no restrictivos, del procedimiento y de las composiciones divulgados y/o reivindicados en la presente memoria.

Todos los reactivos usados en la síntesis fueron productos comerciales y se usaron sin mayor purificación a no ser que se indique lo contrario. Los espectros RMN de ^1H se obtuvieron en un espectrómetro DPX de Bruker (200 MHz) en CDCl_3 . Los desplazamientos químicos se presentan como valores δ (partes por millón) con respecto al TMS

interno. Las constantes de acoplamiento se presentan en hercios. La multiplicidad se define por s (singlete), d (doblete), t (triplete), a (ancho), m (multiplete). Los análisis elementales fueron realizados por Atlantic Microlab INC. Para cada procedimiento, "procesamiento estándar" se refiere a las siguientes etapas: adición del disolvente orgánico indicado, lavado de la capa orgánica con agua y luego con salmuera, separación de la capa orgánica de la capa acuosa, secado de las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio anhidro, filtración del sulfato de sodio y eliminación del disolvente orgánico bajo presión reducida.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis del Compuesto 2

(E)-2-Cloro-5-(4-dimetilaminoestiril)piridina (1)

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (99 mg; 0,89 mmol) a una solución de (4-dimetilamino-bencil)-fosfonato de dietilo (80 mg; 0,30 mmol) en DMF anhidro (5,0 ml) a 0°C. Luego se añadió aldehído de 2-cloro-5-piridilo (42 mg; 0,30 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con MeOH/DCM (1:9, v/v). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP (hexanos al 20% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **1** (48 mg; rendimiento: 62%). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,77 (1H, d, d, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,41 (2H, d; *J* = 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 6,77 (3H, m), EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₁₃H₉ClN₂O₂]⁺ 260,0353.

(E)-2-(2-(2-(2-Fluoroetoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-dimetilaminoestiril)piridina (2)

Se añadió hidruro de sodio (95%; 10 mg; 0,39 mmol) a una solución de 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol (39 mg; 0,26 mmol) en DMF anhidro (5,0 ml). Tras agitar hasta la temperatura ambiente durante 20 min, se añadió el Compuesto **1** (35 mg; 0,13 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP. (MeOH al 4% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **2** (16 mg; rendimiento: 32,9%). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,76 (1H, d, d, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,39 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,87 (2H, m), 6,76 (3H, m), 4,53 (2H, d, t, *J*₁ = 47,6 Hz, *J*₂ = 4,2 Hz), 4,50 (2H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,85 (3H, m), 3,70 (5H, m), 2,99 (6H, s). EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₂₁H₂₈N₂O₄]⁺ 372,2049.

Ejemplo 2

Síntesis del Compuesto 6

(E)-2-Cloro-5-(4-nitroestiril)piridina (3):

Se añadió lentamente metóxido de sodio (1M en metanol; 5,0 ml) a una solución de (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo (546 mg; 2,0 mmol) y aldehído de 2-cloro-5-piridilo (283 mg; 2,0 mmol) en metanol (5,0 ml). Luego se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Tras enfriar hasta 0°C, se filtró el precipitado amarillo y se lavó con metanol frío, obteniéndose el producto **3** (458 mg; rendimiento: 88%), que se usó directamente para la siguiente etapa sin mayor purificación. **3**: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,25 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,85 (1H, d, d, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,65 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,19 (2H, s), EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₁₃H₉ClN₂O₂]⁺ 260,0353.

(E)-2-(2-(2-(2-Fluoroetoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-nitroestiril)piridina (4)

Bajo la protección de una atmósfera de nitrógeno, se añadió 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol (60 mg; 0,39 mmol) a una mezcla de hidruro de sodio (26,4 mg; dispersión al 60% en aceite mineral; 0,66 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante media hora y se añadió compuesto **3** (85,7 mg; 0,33 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 2 horas y luego se enfrió. Se añadieron acetato de etilo y agua, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP (MeOH al 2% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **4** (37 mg; rendimiento: 30%): RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (3H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,84 (1H, d, d, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,61 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 7,02 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 6,84 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,53 (2H, d, t, *J*₁ = 47,6 Hz, *J*₂ = 4,2 Hz), 4,52 (2H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,85 (3H, m), 3,70 (5H, m); EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₁₉H₂₁FN₂O₅]⁺ 376,1435.

(E)-2-(2-(2-(2-Fluoroetoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-aminoestiril)piridina (5)

Se disolvió el Compuesto **4** (34 mg; 0,09 mmol) en etanol (5 ml) seguido por la adición de cloruro de estaño (51,4 mg; 0,27 mmol) y HCl concentrado (0,25 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas y se enfrió. Se usó NaOH 2N para ajustar el pH hasta 10. Se añadió diclorometano y se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP (MeOH al 3% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **5** (18 mg; rendimiento: 58%): RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,76 (1H, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,80 (5H, m), 4,53 (2H, d, t, $J_1 = 47,6$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz), 4,49 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,85 (3H, m), 3,70 (5H, m), 1,8–3,0 (2H, s a); EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3]^+$ 376,1693.

(*E*)-2-(2-(2-(2-Fluoroetoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-metilaminoestiril)piridina (6)

Se añadió metóxido de sodio (1M en metanol, 0,23 ml) a una solución del Compuesto **5** (15,8 mg; 0,046 mmol) en metanol (5 ml) seguido por la adición de paraformaldehído (6,6 mg; 0,23 mmol). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 horas y luego se enfrió hasta 0°C en un baño con hielo. Se añadió borohidruro de sodio con precaución (10,4 mg; 0,27 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 1 hora y se enfrió. Se añadieron diclorometano y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP (MeOH al 3% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **6** (12 mg; rendimiento: 73%): RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,76 (1H, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,53 (2H, d, t, $J_1 = 47,6$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz), 4,49 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,85 (3H, m), 3,70 (5H, m), 2,88 (3H, s). EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3]^+$ 360,1849.

Ejemplo 3

Síntesis del Compuesto 10

(*E*)-2-(2-(2-(2-Hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-nitroestiril)piridina (7)

Se introdujo la mezcla de carbonato de potasio (158,7 mg; 1,15 mmol), Compuesto **3** (100 mg; 0,38 mmol) y trietilenglicol (576 mg; 3,8 mmol) en DMF anhidro (5,0 ml) en un vial para microondas (de Biotage) cerrado herméticamente y se sometió a una radiación de microondas (sistema iniciador de Biotage) a 180°C durante 25 min. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP (MeOH al 4% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **7** (110 mg; rendimiento: 77%): RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (3H, m), 7,83 (1H, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (2H, m), 6,84 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,53 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,88 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,71 (6H, m), 3,61 (2H, m), 2,10 (1H, s a), EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6]^+$ 374,1478.

(*E*)-2-(2-(2-(2-Hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-aminoestiril)piridina (8)

Se añadió cloruro de estaño (202,8 mg; 1,07 mmol) a una solución del Compuesto **7** (100 mg; 0,27 mmol) en etanol (10 ml) tras lo que se añadió HCl concentrado (0,5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se recogió el precipitado amarillo mediante filtración y luego se suspendió en acetato de etilo. Se añadió NaHCO_3 saturado para ajustar el pH hasta 9. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP (MeOH al 5% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **8** (70 mg; rendimiento: 76%): RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,73 (1H, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,84 (2H, m), 6,75 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,48 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,86 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,71 (6H, m), 3,60 (2H, m), 3,32 (3H, s a), EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ 344,1736.

(*E*)-2-(2-(2-(2-Hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-dimetilaminoestiril)piridina (9)

Se añadió cianoborohidruro de sodio (36 mg; 0,57 mmol) a una solución del Compuesto **8** (65 mg; 0,19 mmol) y paraformaldehído (57 mg; 1,9 mmol) en ácido acético (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche y se vertió sobre hielo. Se usó bicarbonato sódico para ajustar el pH hasta 9. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP (MeOH al 5% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **9** (67 mg; rendimiento: 95%): RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (1H, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,87 (2H, m), 6,76 (3H, m), 4,50 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,87 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,70 (6H, m), 3,61 (2H, m), 2,98 (6H, s), 2,49 (1H, s a), EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ 372,2049.

(*E*)-2-(2-(2-(2-Tosiloxietoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-dimetilaminoestiril)piridina (10)

Se añadió cloruro de tosilo (52 mg; 0,27 mmol) a una solución del Compuesto **9** (43 mg; 0,116 mmol) en piridina

(5,0 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y luego se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCFP (MeOH al 4% en DCM como disolvente revelador), dando el producto **10** (25 mg; rendimiento: 41%): RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,76 (3H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,87 (2H, m), 6,75 (3H, m), 4,46 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,81 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,66 (6H, m), 2,99 (6H, s), 2,43 (3H, s), EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}]^+$ 526,2138.

Ejemplo 4

Síntesis del Compuesto 11a

a. Síntesis de los Compuestos intermedios I8 y I9

2-Hidroxi-3-bromo-5-yodopiridina (I8)

Siguiendo un procedimiento anteriormente publicado (Meana A, *et al.*, *Synlett* 2003, 1678–1682), se preparó el Compuesto **I8** a partir de *N*-yodosuccinimida (2,48 g; 11,0 mmol) y 3-bromo-2-hidroxipiridina **I7** (1,74 g; 10,0 mmol) en forma de sólido marrón pálido (2,55 g; 85%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,27 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz).

{2-[2-(2-Fluoroetoxi)etoxi]etoxi}-3-bromo-5-yodopiridina (I9)

A una suspensión en agitación de **I8** (0,393 g; 1,3 mmol), 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol (0,200 g; 1,3 mmol) y PPh_3 (0,511 g; 1,95 mmol) en 10 ml de THF a -10°C , se añadieron gotas de azodicaboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,394 g; 1,95 mmol) en 5 ml de THF. Se retiró el baño de sal y hielo, y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente (t.a.) durante 2 h. Se concentró la solución de reacción y se purificó mediante CF (MeOH/ CHCl_3 , 1/99), proporcionando **I9**, un líquido viscoso incoloro (0,423 g; 75%). RMN de ^1H δ 8,21 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 4,66 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz), 4,50–4,39 (m, 3H), 3,89–3,64 (m, 8H). RMN de ^{13}C δ 159,4; 151,2; 148,5; 108,5; 84,9; 81,6; 81,5; 71,1; 71,0; 70,8; 70,4; 69,3; 66,9. EMAR calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrFNO}_3$ (M^+): 432,9186; encontrada: 432,9173.

b. Síntesis del Compuesto 11a

(E)-(5-Bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-4-dimetilaminofenil)-etileno (11a)

Se desoxigenó una mezcla de 4-dimetilaminoestireno (0,110 g; 0,75 mmol), **I9** (0,217 g; 0,5 mmol), K_2CO_3 (0,173 g; 1,25 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, 0,322 g; 1,0 mmol) y acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,006 g, 0,025 mmol) en 2 ml de DMF purgando en nitrógeno durante 15 min, y luego se calentó hasta 65°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la T.A. y se sometió a un procesamiento estándar con acetato de etilo (EtOAc). Se purificó el producto crudo mediante CF (EtOAc /hexanos, 30/70) y dio como resultado **11a** en forma de un sólido amarillo claro (0,178 g; 79%). RMN de ^1H δ 8,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,72 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,55 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,94–3,68 (m, 8H), 3,00 (s, 6H). RMN de ^{13}C δ 158,3; 150,4; 143,5; 138,0; 129,6; 129,5; 127,7; 125,2; 118,8; 112,5; 107,5; 85,0; 81,6; 71,2; 71,0; 70,8; 70,4; 69,6; 66,7; 40,5. EMAR calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrFN}_2\text{O}_3$ (M^+), 452,1111; encontrada: 452,1099.

Ejemplo 5

Síntesis del Compuesto 11b

(E)-(5-Bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-(4-metilaminofenil)-etileno (11b)

Se preparó el Compuesto **11b** a partir de 4-metilaminoestireno (0,073 g; 0,55 mmol) y **I9** (0,217 g; 0,50 mmol) en forma de un líquido viscoso amarillo claro (0,113 g; rendimiento del 52%). RMN de ^1H δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,60 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,55 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,94–3,68 (m, 8H), 2,88 (s, 3H). RMN de ^{13}C δ 158,4; 149,5; 143,6; 138,0; 129,8; 129,5; 127,9; 126,1; 118,9; 112,6; 107,5; 85,0; 81,7; 71,2; 71,1; 70,8; 70,4; 69,6; 66,8; 30,7. EMAR calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrFN}_2\text{O}_3$ (M^+), 438,0954; encontrada: 438,0967.

Ejemplo 6

Síntesis del Compuesto 11c

(E)-(5-Bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-[4-*N*-metil-4-*N*-(*terc*-butiloxycarbonil)amino-fenil]-etileno (11c)

Se preparó el Compuesto **11c** a partir de 4-*N*-metil-4-*N*-(*terc*-butiloxycarbonil)aminoestireno (0,219 g; 0,94 mmol) y **19** (0,273 g; 0,63 mmol) en forma de un líquido viscoso blanco (0,319 g; rendimiento del 94%). RMN de ^1H δ 8,12 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 2,1$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,56 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,94–3,68 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). RMN de ^{13}C δ 158,8; 154,5; 144,0; 143,5; 138,2; 133,6; 128,5; 128,4; 126,8; 126,6; 125,4; 122,9; 107,4; 84,8; 81,4; 80,4; 71,0; 70,9; 70,6; 70,2; 69,4; 66,7; 53,5; 37,1; 28,4. EMAR calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BrFN}_2\text{O}_5$ (M^+), 538,1479; encontrada: 538,1476.

(*E*)-(5-Bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-(4-acetoxifenil)-etileno (**11d**)

Se preparó el Compuesto **11d** a partir de 4-acetoxiestireno (0,122 g; 0,75 mmol) y **19** (0,217 g; 0,5 mmol) en forma de un líquido viscoso blanco (0,181 g; rendimiento del 77%). RMN de ^1H δ 8,12 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,50 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,10 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,56 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,94–3,68 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). RMN de ^{13}C δ 169,3; 158,9; 150,3; 144,1; 138,2; 134,5; 128,24; 128,16; 127,4; 123,4; 121,9; 107,5; 84,8; 81,3; 71,0; 70,9; 70,6; 70,3; 69,4; 66,7; 21,1. EMAR calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrFNO}_5$ (M^+), 467,0744; encontrada: 467,0731.

(*E*)-(5-Bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-(4-hidroxifenil)-etileno (**11e**)

Se colocaron acetato **11d** (0,145 g; 0,31 mmol) y K_2CO_3 (0,064 g, 0,465 mmol) en EtOH/THF (5 ml/5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 2 h. Tras el procesamiento estándar con EtOAc, se purificó el producto crudo mediante CCFP, dando **11e** en forma de un sólido blanco (0,128 g; 97%). RMN de ^1H δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,96–6,74 (m, 4H), 5,22 (s a, 1H), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,54 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,94–3,68 (m, 8H). RMN de ^{13}C δ 158,5; 156,4; 143,6; 138,2; 129,2; 129,0; 127,9; 120,7; 116,0; 107,6; 84,9; 81,6; 71,1; 71,0; 70,8; 70,4; 69,6; 66,8. EMAR calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrFNO}_4$ (M^+), 425,0638; encontrada: 425,0651.

Ejemplo 7

Síntesis del Compuesto 12b

(*E*)-(5-tri-Butilestanil-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-(4-metilaminofenil)-etileno (**12b**)

Se preparó el Compuesto **12b** a partir de **11b** (0,069 g; 0,156 mmol) en forma de un aceite amarillo claro (0,068 g; rendimiento del 68%). RMN de ^1H δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,61 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,45 (t, 3H, $J = 5,1$ Hz), 3,83 (t, 3H, $J = 4,4$ Hz), 3,71–3,66 (m, 5H), 2,88 (s, 3H), 1,68–1,48 (m, 6H), 1,43–1,25 (m, 6H), 1,15–1,02 (m, 6H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). RMN de ^{13}C δ 166,8; 149,1; 145,4; 143,6; 127,8; 127,7; 127,0; 123,8; 121,2; 112,6; 85,0; 81,6; 71,1; 70,9; 70,8; 70,5; 70,1; 65,0; 30,8; 29,5; 29,3; 29,1; 28,1; 27,5; 26,9; 13,9; 13,4; 13,3; 9,9; 6,6; 6,4. EMAR calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Sn}$ (M^+), 650,2906; encontrada: 650,2894.

Ejemplo 8

Síntesis del Compuesto 12e

(*E*)-(5-tri-Butilestanil-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-(4-hidroxifenil)-etileno (**12e**)

Se preparó el Compuesto **12e** a partir de **11e** (0,032 g; 0,075 mmol) en forma de un líquido viscoso blanco (0,040 g; rendimiento del 84%). RMN de ^1H δ 8,11 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,98–6,74 (m, 4H), 5,19 (s a, 1H), 4,71,4,66 (m, 1H), 4,48–4,43 (m, 3H), 3,90–3,62 (m, 8H), 1,70–1,02 (m, 18H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). RMN de ^{13}C δ 166,9; 156,0; 145,4; 144,0; 130,1; 127,9; 127,6; 127,4; 124,3; 123,0; 115,9; 85,0; 81,6; 71,0; 70,9; 70,7; 70,5; 70,0; 65,2; 29,5; 29,3; 29,1; 28,0; 27,5; 26,9; 13,9; 13,4; 13,3; 9,9; 6,6; 6,4. EMAR calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{FNO}_4\text{Sn}$ (M^+), 637,2589; encontrada: 637,2573.

Ejemplo 9

Síntesis del Compuesto 13a

(*E*)-(5-tri-Butilestanil-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-(4-dimetilaminofenil)-etileno (**12a**)

Se calentó una mezcla de **11a** (0,052 g; 0,115 mmol), bis(tributilestaño) ($(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$, 0,333 g; 0,57 mmol) y tetraquitrifenilfosfina de paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0,013 g, 10% molar) en tolueno a 110°C durante 18 h. Se enfrió la solución de reacción hasta la T.A. y se trató con 5 ml de KF al 10%. Tras agitar vigorosamente durante otras 0,5 h, el procesamiento estándar con EtOAc y la siguiente CF (EtOAc/hexanos, 25/75) proporcionó **12a** en forma de un aceite amarillo claro (0,052 g; 68%). RMN de ^1H δ 8,11 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 6,72 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,46 (t,

3H, $J = 4,9$ Hz), 3,83 (t, 3H, $J = 4,8$ Hz), 3,71–3,66 (m, 5H), 3,00 (s, 6H), 1,68–1,48 (m, 6H), 1,43–1,21 (m, 6H), 1,15–1,02 (m, 6H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). RMN de ^{13}C δ 166,7; 150,2; 145,4; 143,6; 127,8; 127,7; 127,5; 126,0; 123,7; 121,2; 112,6; 85,0; 81,6; 71,0; 70,8; 70,7; 70,4; 70,0; 65,0; 40,6; 29,5; 29,3; 29,1; 28,1; 27,5; 26,9; 13,9; 13,4; 13,3; 9,9; 6,6; 6,4. EMAR calcd. para $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Sn}$ (M^+): 664,3062; encontrada: 664,3037.

5 (E)–(5-Yodo-6–{2–[2–(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2–(4-dimetilaminofenil)-etileno (13a)

Se añadió una solución de yodo (I_2 ; 0,063 g; 0,24 mmol) en THF (2 ml) en gotas a una solución de **12a** enhiada en un baño de hielo (0,114 g; 0,172 mmol) en THF (3 ml). Tras la adición, se agitó la reacción a 0°C durante 1 h. Tras el procesamiento estándar con CH_2Cl_2 , se purificó el producto crudo mediante CF (EtOAc/hexanos, 25/75), dando un sólido amarillo claro **13a** (0,037 g; 48%). RMN de ^1H δ 8,22 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,71 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,72–4,67 (m, 1H), 4,54–4,44 (m, 3H), 3,93–3,69 (m, 8H), 3,00 (s, 6H). RMN de ^{13}C δ 160,4; 150,5; 144,6; 144,55; 129,8; 129,5; 127,8; 125,3; 118,8; 112,6; 85,1; 81,7; 80,6; 71,3; 71,1; 70,8; 70,5; 69,6; 67,1; 40,6. EMAR calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FIN}_2\text{O}_3$ (M^+): 500,0972; encontrada: 500,0959.

Ejemplo 10

15 Síntesis del Compuesto 13b

(E)–(5-tri-Butilestanil-6–{2–[2–(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2–[4-N-metil-4-N-(terc-butiloxycarbonil)aminofenil]-etileno (**12c**)

Se preparó el Compuesto **12c** a partir de **11c** (0,072 g; 0,133 mmol) en forma de un líquido viscoso blanco (0,077 g; rendimiento del 77%). RMN de ^1H δ 8,14 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,96 (s, 2H), 4,70–4,66 (m, 1H), 4,49–4,42 (m, 3H), 3,86–3,66 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 1,80–1,02 (m, 27H), 0,90 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). RMN de ^{13}C δ 167,3; 146,1; 143,8; 143,2; 134,6; 127,0; 126,8; 126,6; 125,7; 125,4; 124,1; 85,0; 81,6; 80,6; 71,1; 70,9; 70,8; 70,5; 70,0; 65,1; 37,4; 29,5; 29,3; 29,1; 28,1; 27,5; 26,9; 13,9; 13,4; 9,9; 6,4. EMAR calcd. para $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Sn}$ (M^+): 750,343; encontrada: 750,3425.

25 (E)–(5-Yodo-6–{2–[2–(2-Fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2–[4-N-metil-4-N-(terc-butiloxycarbonil)amino-fenil]-etileno (**13c**)

Se preparó el Compuesto **13c** a partir de **12c** (0,024 g; 0,032 mmol) en forma de un líquido viscoso blanco (0,018 g; rendimiento del 98%). RMN de ^1H δ 8,25 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,13 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz), 4,53 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz), 3,94–3,69 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). RMN de ^{13}C δ 161,0; 154,8; 145,3; 144,9; 143,7; 133,9; 128,9; 128,6; 126,8; 125,7; 123,1; 85,1; 81,7; 80,7; 77,4; 71,3; 71,1; 70,9; 70,5; 69,6; 67,2; 37,4; 28,6. EMAR calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FIN}_2\text{O}_3$ (M^+): 500,0972; encontrada: 500,0959.

(E)–(5-Yodo-6–{2–[2–(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2–(4-metilaminofenil)-etileno (13b)

A una solución agitada de **13c** (0,014 g; 0,024 mmol) y 2,6-lutidina (28 μl ; 0,24 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 a 0°C, se añadió trimetilsililtriflato (34 μl ; 0,19 mmol). Tras 15 min, se sometió la solución de reacción al procesamiento estándar con CH_2Cl_2 . Se purificó el producto crudo mediante CCFP, dando un líquido viscoso amarillo claro **13b** (0,010 g; 88%). RMN de ^1H δ 8,22 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,60 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,71–4,67 (m, 1H), 4,54–4,43 (m, 3H), 3,94–3,69 (m, 9H), 2,88 (s, 3H). RMN de ^{13}C δ 160,5; 149,5; 144,6; 129,8; 129,7; 128,0; 126,3; 118,9; 112,6; 85,1; 81,7; 80,6; 77,4; 71,3; 71,2; 70,9; 70,5; 69,7; 67,2; 30,8. EMAR calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FIN}_2\text{O}_3$ (M^+): 486,0816; encontrada: 486,0818.

Ejemplo 11

Síntesis del Compuesto 13e

(E)–(5-tri-Butilestanil-6–{2–[2–(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2–(4-hidroxifenil)-etileno (12c)

Se preparó el Compuesto **12e** a partir de **11e** (0,032 g; 0,075 mmol) en forma de un líquido viscoso blanco (0,040 g; rendimiento del 84%). RMN de ^1H δ 8,11 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,98–6,74 (m, 4H), 5,19 (s a, 1H), 4,71–4,66 (m, 1H), 4,48–4,43 (m, 3H), 3,90–3,62 (m, 8H), 1,70–1,02 (m, 18H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). RMN de ^{13}C δ 166,9; 156,0; 145,4; 144,0; 130,1; 127,9; 127,6; 127,4; 124,3; 123,0; 115,9; 85,0; 81,6; 71,0; 70,9; 70,7; 70,5; 70,0; 65,2; 29,5; 29,3; 29,1; 28,0; 27,5; 26,9; 13,9; 13,4; 13,3; 9,9; 6,6; 6,4. EMAR calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{FNO}_4\text{Sn}$ (M^+): 637,2589; encontrada: 637,2573.

50 (E)–(5-Yodo-6–{2–[2–(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2–(4-hidroxifenil)-etileno (13e)

Se preparó el Compuesto **13e** a partir de **12e** (0,012 g; 0,019 mmol) en forma de un sólido blanco (0,008 g; rendimiento del 90%). RMN de ^1H δ 8,21 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,94–6,69 (m, 4H), 4,71–4,67 (m, 1H), 4,53–4,43 (m, 3H), 3,94–3,69 (m, 8H). HRMS calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FINO}_4$ (M^+): 473,0499; encontrada: 473,0498.

5 Ejemplo 12

Síntesis del Compuesto 14^a

2-Hidroxietoxi-3-bromo-5-yodopiridina (9b)

A una suspensión en agitación de **18** (véase el Ejemplo 4 anterior) (0,906 g; 3,0 mmol), 2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)etanol (0,554 g; 3,15 mmol) y PPh_3 (0,944 g; 3,6 mmol) en 20 ml de THF a -10°C , se añadieron gotas de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) (0,728 g; 3,6 mmol) en 10 ml de THF. Se retiró el baño de sal y hielo, y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente (t.a.) durante 2 h. Se concentró la solución de reacción y se purificó mediante CF (EtOAc/Hexanos, 5/95), proporcionando 2-(*tert*-butildimetil-silanilo)etoxi-3-bromo-5-yodopiridina, un líquido viscoso incoloro (0,995 g, 72%). RMN de ^1H δ 8,23 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 4,42 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 3,98 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). EMAR calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrINO}_2\text{Si}$ ($\text{M}-\text{CH}_3^+$): 441,9335; encontrada: 441,9312.

(*E*)-[5-Bromo-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-dimetilaminofenil)-etileno (14a)

Se preparó el Compuesto **14a** a partir de 4-dimetilaminoestireno (0,031 g; 0,212 mmol) y **110** (0,073 g; 0,212 mmol) en forma de un sólido amarillo claro (0,022 g; rendimiento del 29%). RMN de ^1H δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,78–6,69 (m, 3H), 4,57–4,52 (m, 2H), 3,99 (t, 2H, $J = 4,3$ Hz), 3,21 (s a, 1H), 3,00 (s, 6H). RMN de ^{13}C δ 158,3; 150,4; 143,0; 138,2; 129,9; 129,8; 127,6; 124,9; 118,3; 112,3; 107,5; 69,6; 62,1; 40,3. EMAR calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M^+): 362,063; encontrada: 362,0629.

Ejemplo 13

Síntesis del Compuesto 14b

(*E*)-[5-Bromo-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-metilaminofenil)-etileno (14b)

Se preparó el Compuesto **14b** a partir de 4-metilaminoestireno (0,140 g; 1,05 mmol) y **110** (0,241 g; 0,7 mmol) en forma de un líquido viscoso amarillo claro (0,149 g; rendimiento del 61%). RMN de ^1H δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,61 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,57–4,52 (m, 2H), 3,99 (s a, 2H), 3,18 (s a, 1H), 2,88 (s, 3H). RMN de ^{13}C δ 149,6; 143,3; 138,5; 130,1; 130,0; 128,0; 126,0; 118,6; 112,6; 107,7; 69,8; 62,2; 30,7. EMAR calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M^+): 348,0473; encontrada: 348,0468.

Ejemplo 14

Síntesis del Compuesto 14d

(*E*)-[5-Bromo-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-acetoxifenil)-etileno (14d)

Se preparó el Compuesto **14d** a partir de 4-acetoxiestireno (0,130 g; 0,80 mmol) y **10** (0,244 g; 0,7 mmol) en forma de un líquido viscoso blanco (0,031 g; rendimiento del 12%). RMN de ^1H δ 8,12 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,50 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,11 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,58–4,54 (m, 2H), 4,01 (s a, 2H), 3,08 (s a, 1H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 15

Síntesis del Compuesto 14e

(*E*)-[5-Bromo-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-hidroxifenil)-etileno (14e)

En un procedimiento similar al descrito en la preparación de **11e**, se preparó el compuesto **14e** a partir de acetato **14d** (0,031 g; 0,082 mmol) en forma de un sólido blanco (0,020 g; 73%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,60 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,39 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 6,77 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 4,35 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 3,73 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 157,9; 157,4; 143,7; 138,1; 129,2; 129,0; 127,8; 119,8; 115,6; 106,7; 68,4; 59,2. EMAR calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (M^+): 335,0157; encontrada: 335,0165.

Ejemplo 16

Síntesis del Compuesto 15e

(E)-[5-tri-Butilestanil-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-hidroxifenil)-etileno (15e)

Se preparó el Compuesto **15e** a partir de **14e** (0,031 g; 0,092 mmol) en forma de un líquido viscoso blanco (0,012 g; rendimiento del 24%). RMN de ^1H δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,99–6,80 (m, 4H), 5,97 (s a, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,50–4,46 (m, 2H), 3,98–3,94 (m, 2H), 1,69–1,01 (m, 18H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). RMN de ^{13}C δ 167,2; 156,0; 144,9; 144,7; 144,5; 130,1; 128,0; 127,96; 124,7; 122,8; 116,0; 69,9; 63,4; 29,9; 29,5; 29,3; 29,1; 28,1; 27,5; 26,9; 13,9; 13,6; 13,5; 10,1; 6,7; 6,6. EMAR calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Sn}$ (M^+): 547,2108; encontrada: 547,2112.

Ejemplo 17

Síntesis del Compuesto 16a

(E)-[5-tri-Butilestanil-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-dimetilaminofenil)-etileno (15a)

Se preparó el Compuesto **15a** a partir de **14a** (0,100 g; 0,275 mmol) en forma de un aceite amarillo claro (0,105 g; rendimiento del 66%). RMN de ^1H δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 6,73 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,48–4,44 (m, 2H), 3,96–3,92 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 1,68–1,01 (m, 18H), 0,92 (t, 9H, $J = 7,2$ Hz). RMN de ^{13}C δ 166,6; 150,1; 144,5; 144,1; 128,2; 128,1; 127,4; 125,6; 124,0; 120,5; 112,4; 69,4; 63,0; 40,4; 29,0; 27,2; 13,6; 9,8. EMAR calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$ (M^+): 574,2581; encontrada: 574,2584.

(E)-[5-Yodo-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-dimetilaminofenil)-etileno (16a)

Se preparó el Compuesto **16a** a partir de **15a** (0,011 g; 0,019 mmol) en forma de un sólido amarillo claro (0,004 g; 50%). RMN de ^1H δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,76–6,70 (m, 3H), 4,51 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 4,02–3,95 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 3,00 (s, 6H). EMAR calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_2$ (M^+): 410,0491; encontrada, 410,0489.

Ejemplo 18

Síntesis del Compuesto 16b

(E)-[5-tri-Butilestanil-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-metilaminofenil)-etileno (15b)

Se preparó el Compuesto **15b** a partir de **14b** (0,052 g; 0,15 mmol) en forma de un aceite amarillo claro (0,059 g; rendimiento del 64%). RMN de ^1H δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,37 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 6,61 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,48–4,43 (m, 2H), 3,95–3,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,69–1,01 (m, 18H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). RMN de ^{13}C δ 166,9; 149,2; 144,7; 144,3; 128,4; 128,3; 127,8; 126,7; 124,2; 120,7; 112,6; 69,6; 63,2; 30,8; 29,5; 29,3; 29,1; 28,0; 27,5; 26,9; 13,9; 13,5; 13,4; 10,0; 6,6; 6,5; EMAR calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$ (M^+): 560,2425; encontrada: 560,2419,

(E)-[5-Yodo-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-(4-metilaminofenil)-etileno (16b)

Se preparó el Compuesto **16b** a partir de **15b** (0,032 g; 0,057 mmol) en forma de un sólido amarillo claro (0,005 g; 21%). RMN de ^1H δ 8,24 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,76–6,64 (m, 3H), 4,53–4,49 (m, 2H), 4,01–3,96 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,89 (s, 3H). EMAR calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}_2$ (M^+): 396,0335; encontrada: 396,0335.

Ejemplo 19

Radioyodación

Los compuestos radioyodados, [^{125}I]**13a**, **13b**, **16a**, **16b** y **16e**, se prepararon mediante reacciones de yododestaniación a partir de los precursores de tributilestaño correspondientes según el procedimiento previamente descrito (ref). Se añadió peróxido de hidrógeno (50 μl , 3% p/v) a una mezcla de 50 μl del precursor de tributilestaño (4 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de EtOH), 50 μl de HCl 1N y [^{125}I]NaI (1–5 mCi adquirido en Perkin Elmer) en un vial cerrado herméticamente. Se dejó que la reacción continuara durante 5–10 min a temperatura ambiente y se finalizó mediante la adición de 100 μl de NaHSO_3 sat. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 x 1 ml) tras la neutralización con 1,5 ml de solución de bicarbonato sódico saturada. Se evaporaron los extractos combinados hasta la sequedad. Se disolvieron los residuos en 100 μl de EtOH y se purificaron mediante CLAR usando una columna de fase inversa (columna analítica de C18 Phenomenex Gemini, 4,6 x 250 min; 5 μm , tampón formiato $\text{CH}_3\text{CN}/\text{amonio}$ (1mM) 8/2 o 7/3; caudal: 0,5–1,0 ml/min). Se evaporaron los productos añadidos sin vehículo hasta la sequedad y se volvieron a disolver en EtOH al 100% (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$) para un almacenamiento a 20°C de hasta 6

semanas para estudios animales y estudios de autorradiografía.

Ejemplo 20

Estudios de unión

Se preparó [125 I]IMPY con una actividad específica de 2.200 Ci/mmol y más del 95% de pureza radioquímica usando la reacción de yododestanolilación estándar y se purificó mediante una mini-columna de C-4 simplificada según lo descrito previamente por Kung, M.-P.; Hou, C.; Zhuang, Z.-P.; Cross, A. J.; Maier, D. L.; Kung, H. F., "Characterization of IMPY as a potential imaging agent for β -amyloid plaques in double transgenic PSAPP mice". *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004, 31, 1136–1145. Los análisis de unión competitiva se llevaron a cabo en tubos de vidrio de borosilicato de 12 x 75 mm. La mezcla de reacción contenía 50 μ l de homogenizados de cerebro de EA mezclados (20–50 μ g), 50 μ l de [125 I]IMPY (0,04–0,06nM diluidos en PBS) y 50 μ l de inhibidores (10^{-5} – 10^{-10} M diluidos en serie en PBS que contenía albúmina de suero bovino al 0,1%) en un volumen final de 1 ml. Se definió la unión inespecífica en presencia de IMPLY 600nM en los mismos tubos de ensayo. Se incubó la mezcla a 37°C durante 2 h y se separaron la radiactividad unida y la libre mediante filtración al vacío a través de filtros GF/B Whatman usando un cosechador celular M-24R de Brandel seguido de 2 x 3 ml de lavados de PBS a temperatura ambiente. Se realizó el recuento en los filtros que contenían el ligando 1–125 unido en un contador gamma (Packard 5000) con una eficacia de recuento del 70%. En las condiciones de análisis, la fracción unida específicamente fue menor del 15% de la radiactividad total. Se sometieron los resultados de los experimentos de inhibición a un análisis de regresión no lineal usando el análisis de los datos de unión en equilibrio del que se calcularon los valores de K_i . Las Figuras 1 y 5 muestran los valores de K_i para los compuestos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo 21

Autorradiografía de película

Radioindicadores [18 F]: Se obtuvieron secciones de cerebro de sujetos con EA mediante la congelación del cerebro en hielo seco en polvo y se cortaron en secciones de un espesor de 20 micrómetros. Se incubaron las secciones con radioindicadores [18 F] (200.000–250.000 cpm/200 μ l) durante 1 h a temperatura ambiente. Se sumergieron luego las secciones en Li_2CO_3 saturado en EtOH al 40% (dos lavados de dos minutos) y se lavaron con EtOH al 40% (un lavado de dos minutos) seguidos por el aclarado con agua durante 30 s. Tras secar, se expusieron las secciones marcadas con ^{18}F a una película de RM Kodak durante una noche.

Radioindicadores [125 I]: Para comparar diferentes sondas usando secciones similares de tejido de cerebro humano, se ensamblaron secciones cerebrales macromatriciales humanas de 6 casos confirmados de EA y de un sujeto control. Se confirmó la presencia y la localización de las placas en las secciones con tinción inmunohistoquímica con anticuerpo A β monoclonal 4G8 (Sigma). Se incubaron las secciones con radioindicadores [125 I] (200.000–250.000 cpm/200 μ l) durante 1 h a temperatura ambiente. Se sumergieron luego las secciones en Li_2CO_3 saturado en EtOH al 40% (dos lavados de dos minutos) y se lavaron con EtOH al 40% (un lavado de dos minutos) seguidos por el aclarado con agua durante 30 s. Tras secar, se expusieron las secciones marcadas con ^{125}I a una película de Biomax MR de Kodak durante una noche.

> Ejemplo 22 <

Distribución de órganos en ratones

Anestesiados con isoflurano, se inyectaron 0,15 ml de solución de albúmina de suero bovino al 0,1% que contenía radioindicadores [125 I] (5–10 μ Ci) directamente en la vena de la cola de ratones ICR (22–25 g; macho). Se sacrificaron los ratones (n = 3 para cada punto temporal) mediante dislocación cervical en los puntos temporales designados tras la inyección. Se extirparon los órganos de interés y se pesaron, y se midió la radiactividad con un contador gamma automático. Se calculó el porcentaje de dosis por órgano mediante una comparación de los recuentos de los tejidos con alícuotas adecuadamente diluidas de material inyectado. Se calculó la actividad total de la sangre suponiendo que es del 7% del peso corporal total. Se calculó el % de dosis/g de las muestras mediante la comparación de los recuentos de las muestras con el recuento de la dosis inicial diluida.

Tabla 1. Biodistribución en ratones ICR tras inyección i.v. de [18 F] 2 en EtOH al 5% en solución salina (% de dosis/g, media de 3 ratones $\pm$ DE)

	2 min	30	1 hr	2 hr
	± 0.33		3.48 ± 0.47	1 ± 0.25
Corazón	0.75 ± 0.14	0.17 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.18 ± 0.08

Músculo	7.03 ±1.30	8.58 ±0.26	10.62 ±2.59	5.96 ±0.06
Pulmón	1.07 ±0.20	0.30 ±0.01	0.35 ±0.07	0.20 ±0.36
Riñón	6.38 ±0.95	1.68 ±0.11	1.96 ±0.21	0.96 ±1.58
Bazo	0.43 ±0.11	0.15 ±0.05	0.13 ±0.03	0.10 ±0.17
Hígado	24.90 ±1.49	9.26 ±0.83	10.52 ±2.18	6.86 ±0.59
Piel	2.52 ±0.24	3.99 ±0.34	4.42 ±0.65	2.91 ±0.16
Cerebro	3.49 ±0.58	0.48 ±0.07	0.55 ±0.10	0.37 ±0.08
Hueso	5.97 ±0.56	2.52 ±0.34	4.39 ±0.40	6.49 ±0.08
	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Sangre	3.04 ±0.29	1.33 ±0.16	1.80 ±0.16	1.08 ±0.06
Corazón	6.00 ±1056	1.28 ±0.16	1.66 ±0.24	1.32 ±0.33
Músculo	0.62 ±0.10	0.75 ±0.04	0.95 ±0.18	0.52 ±0.08
Pulmón	5.65 ±0.89	1.73 ±0.17	1.82 ±0.31	0.98 ±0.08
Riñón	14.19 ±2.34	3.77 ±0.36	4.29 ±0.52	2.19 ±0.36
Bazo	4.65 ±0.76	1.57 ±0.51	1.56 ±0.17	1.14 ±0.18
Hígado	17.00 ±0.69	7.21 ±0.69	8.13 ±1.42	4.96 ±0.90
Piel	0.59 ±0.03	0.93 ±0.13	1.06 ±0.09	0.68 ±0.16
Cerebro	7.77 ±1.34	1.03 ±0.11	1.28 ±0.20	0.84 ±0.08
Hueso	1.49 ±0.08	0.63 ±0.12	1.13 ±0.01	1.64 ±0.50

Tabla 2. Biodistribución en ratones ICR tras inyecciones i.v. de radioindicadores marcados con [¹²⁵I] (% de dosis/g; media de 3 ratones ± DE) [¹²⁵I]**13a** (logP = 2,59)

Órgano	2 min		30 min		1hr		2 hr	
Sangre	2.70	±0.58	2.05	±0.18	1.65	±0.45	1.45	±0.41
Corazón	12.76	±1.24	1.63	±0.03	0.97	±0.16	0.73	±0.17
Músculo	0.90	±0.20	1.00	±0.08	0.59	±0.13	0.53	±0.08
Pulmón	10.08	±2.15	2.50	±0.14	1.62	±0.46	1.33	±0.39
Riñón	16.62	±1.96	3.32	±0.11	2.30	±0.54	1.71	±0.24
Bazo	4.47	±1.28	1.42	±0.05	0.99	±0.47	0.79	±0.27
Hígado	22.15	±4.34	9.54	±1.30	5.34	±2.22	5.62	±1.31
Piel	0.54	±0.05	1.47	±0.26	1.59	±0.68	1.23	±0.41
Cerebro	4.03	±0.43	1.93	±0.18	0.68	±0.17	0.26	±0.04
Tiroides	3.89	±0.67	16.23	±11.75	24.19	±8.26	±0.76	±6.09

[¹²⁵I]**13b** (log P = 2,54)

ES 2 628 882 T3

Órgano	2 min		30 min+		1 hr		2 hr	
Sangre	4.37	±1.07	3.83	±1.11	2.88	±0.28	2.21	±0.73
Corazón	9.85	±1.78	2.54	±0.37	1.75	±0.26	1.22	±0.28
Músculo	1.04	±0.25	1.11	±0.34	0.85	±0.06	0.44	±0.19
Pulmón	6.85	±0.27	3.01	±0.96	2.37	±0.29	1.85	±0.74
Riñón	9.03	±6.81	3.40	±0.76	2.81	±0.70	1.86	±0.36
Bazo	4.41	±1.05	2.49	±0.75	1.75	±0.33	1.27	±0.24
Hígado	26.24	±4.47	11.47	±2.10	7.70	±1.22	6.25	±1.79
Piel	1.48	±0.07	2.95	±0.81	2.46	±0.16	1.32	±0.41
Cerebro	6.22	±1.01	1.23	±0.13	0.62	±0.17	0.26	±0.01
Tiroides	5.74	±0.42	24.09	±27.44	38.09	±6.37	215.05	±74.59

[¹²⁵I]**16a** (log P = 2.64)

Órgano	2 min		30 min		1 hr+		2 hr	
Sangre	2.71	±0.07	2.24	±0.38	2.18	±0.66	1.01	±0.02
Corazón	10.24	±0.45	1.93	±0.27	1.12	±0.02	0.62	±0.12
Músculo	0.71	±0.46	1.05	±0.20	0.55	±0.03	0.22	±0.04
Pulmón	9.41	±0.56	3.02	±0.38	1.98	±0.21	1.00.	±0.15
Riñón	14.25	±1.98	4.19	±0.45	2.49	±0.33	1.48	±0.20
Bazo	4.40	±1.89	1.94	±0.19	1.32	±0.10	0.80	±0.11
Hígado	19.12	±2.68	12.38	±1.29	6.22	±0.96	4.87	±0.46
Piel	0.46	±0.13	1.18	±0.26	1.16	±0.00	0.40	±0.05
Cerebro	5.43	±0.85	3.56	±0.32	1.32	±0.00	0.46	±0.05
Tiroides	4.15	±0.43	11.21	±7.88	59.13	±6.26	24.81	±0.62

[¹²⁵I]**16b** (log P = 2,20)

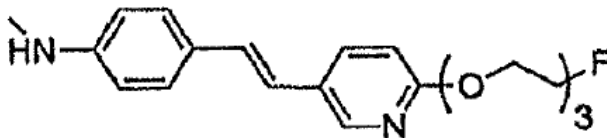
Órgano	2 min		30 min		1 hr		2 hr	
Sangre	4.14	±0.41	3.08	±0.35	1.81	±0.56	1.96	±0.14
Corazón	7.16	±1.16	1.50	±0.18	0.88	±0.30	0.76	±0.03
Músculo	1.15	±0.38	0.91	±0.06	0.42	±0.08	0.38	±0.02
Pulmón	7.43	±1.21	2.67	±0.46	1.76	±0.32	1.58	±0.10
Riñón	11.51	±1.48	3.73	±0.75	2.16	±0.08	1.53	±0.20
Bazo	4.08	±0.68	1.34	±0.29	0.87	±0.37	1.08	±0.15
Hígado	20.84	±2.38	12.57	±3.03	5.62	±0.68	3.41	±0.20
Piel	0.95	±0.09	1.86	±0.50	1.29	±0.51	1.43	±0.10

ES 2 628 882 T3

Cerebro	8.04	±0.82	0.88	±0.30	0.26	±0.03	0.15	±0.02
Tiroides	6.31	±1.59	17.23	±14.23	36.69	±37.17	99.88	±69.45
[¹²⁵ I]16e (log P = 1.98)								
Órgano	2 min		30 min		1 hr		2 hr	
Sangre	10.09	±1.12	3.92	±0.07	1.29	±0.05	1.56	±0.04
Corazón	6.66	±0.31	1.35	±0.16	0.65	±0.21	0.51	±0.09
Músculo	1.01	±0.34	0.59	±0.05	0.21	±0.02	0.12	±0.01
Pulmón	14.22	±0.92	3.10	±0.05	1.34	±0.11	1.02	±0.01
Riñón	20.40	±2.20	10.03	±2.12	2.94	±0.17	2.50	±1.32
Bazo	4.20	±0.31	1.28	±0.44	0.50	±0.03	0.50	±0.06
Hígado	18.27	±1.29	5.15	±0.61	2.38	±0.58	2.63	±1.30
Piel	0.64	±0.20	1.36	±0.07	0.62	±0.01	0.37	±0.08
Cerebro	0.99	±0.24	0.26	±0.03	0.09	±0.01	0.06	±0.01
Tiroides	4.38	±0.46	3.99	±3.56	13.02	±8.11	16.02	±11.52

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula



2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

5 3. Una composición de diagnóstico para formar imágenes de depósitos amiloides que comprende un compuesto radiomarcado de la reivindicación 1.

4. Una composición de diagnóstico de la reivindicación 3 para uso en formación de imágenes de depósitos amiloides que comprende:

a. introducir en un mamífero una cantidad detectable de la composición de diagnóstico;

10 b. dejar tiempo suficiente para que el compuesto marcado se asocie con los depósitos amiloides; y

c. detectar el compuesto marcado asociado con uno o más depósitos amiloides.

5. Una composición de la reivindicación 2 para su uso en la inhibición de la agregación de placas amiloides en un mamífero.

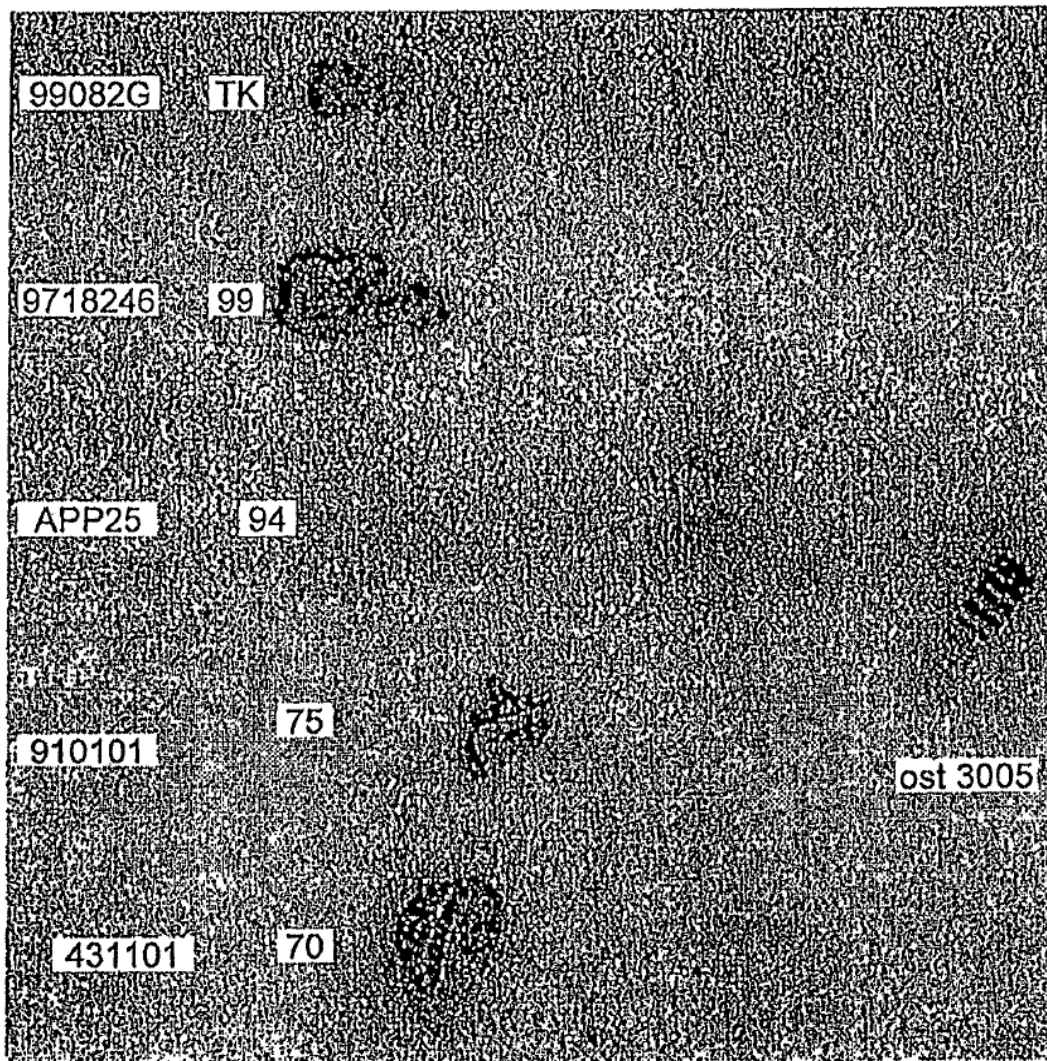


FIG.1

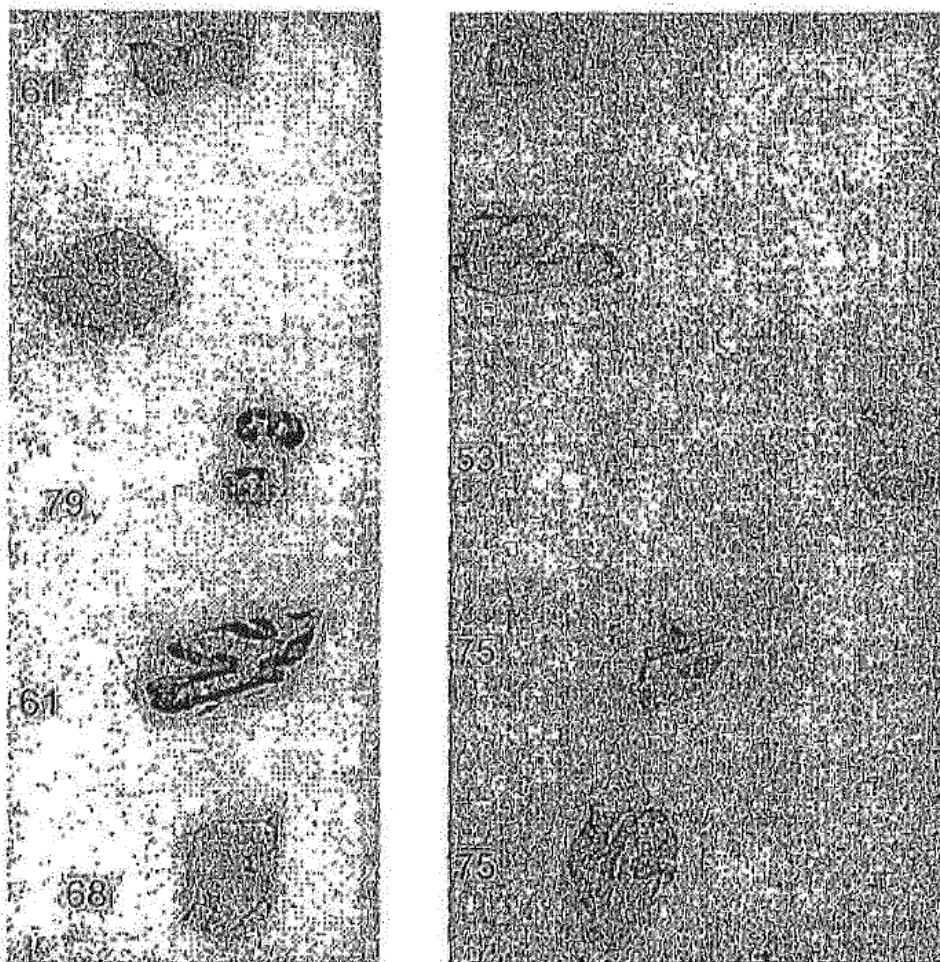
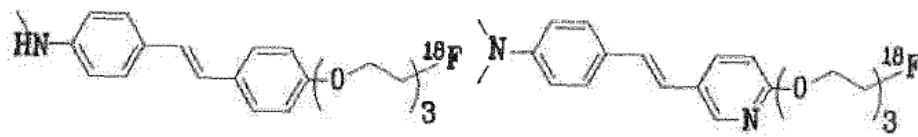


Fig.2

Curva de Saturación en Homogeneizados de Cerebro con EA

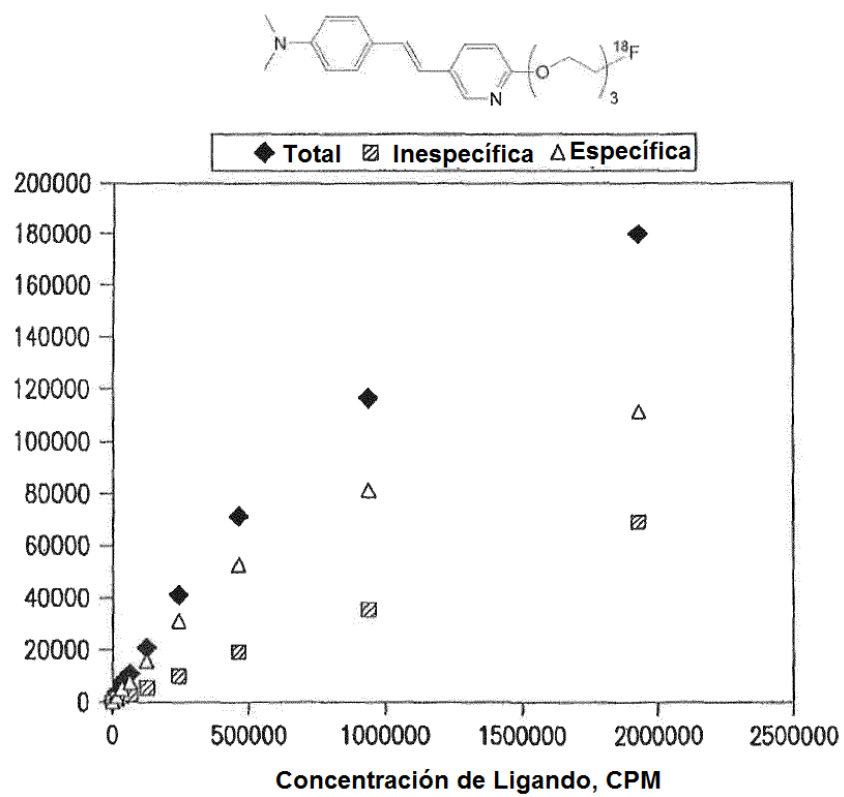


Fig.3

Compuesto	K_i (nM $\pm$ SEM)
<u>2</u>	<u>2.5</u> $\pm$ 0.4
<u>5</u>	<u>150</u> $\pm$ 30
<u>6</u>	<u>10</u> $\pm$ 3.3
<u>8</u>	<u>91.2</u> $\pm$ 8.7
<u>9</u>	<u>2.2</u> $\pm$ 0.2
<u>11a</u>	<u>6.8</u> $\pm$ 1.4
<u>11b</u>	<u>4.5</u> $\pm$ 0.9
<u>11e</u>	<u>14.2</u> $\pm$ 0.9
<u>13a</u>	<u>7.5</u> $\pm$ 0.8
<u>13b</u>	<u>9.0</u> $\pm$ 1.0
<u>13e</u>	<u>21</u> $\pm$ 8.0
<u>14a</u>	<u>3.6</u> $\pm$ 0.8
<u>14b</u>	<u>5.0</u> $\pm$ 1.6
<u>14e</u>	<u>6.8</u> $\pm$ 0.8
<u>16a</u>	<u>7.5</u> $\pm$ 1.5
<u>16b</u>	<u>8.5</u> $\pm$ 2.5
<u>16e</u>	<u>15.5</u> $\pm$ 0.5

Potencias (K_i) de compuestos para desplazamiento de la unión de I-125-IMPY a placas de amiloide en homogeneizados de cerebro con EA

Fig.4

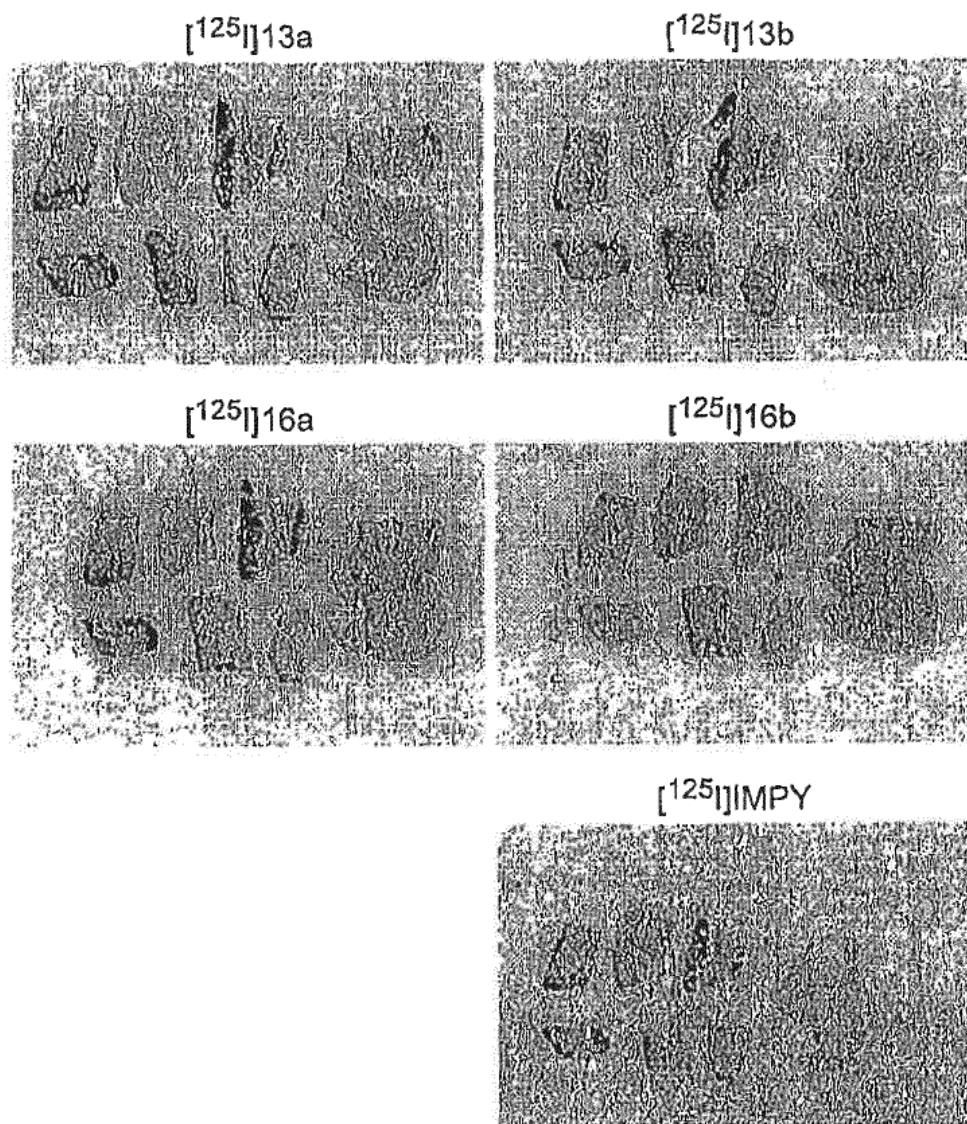


Fig. 5

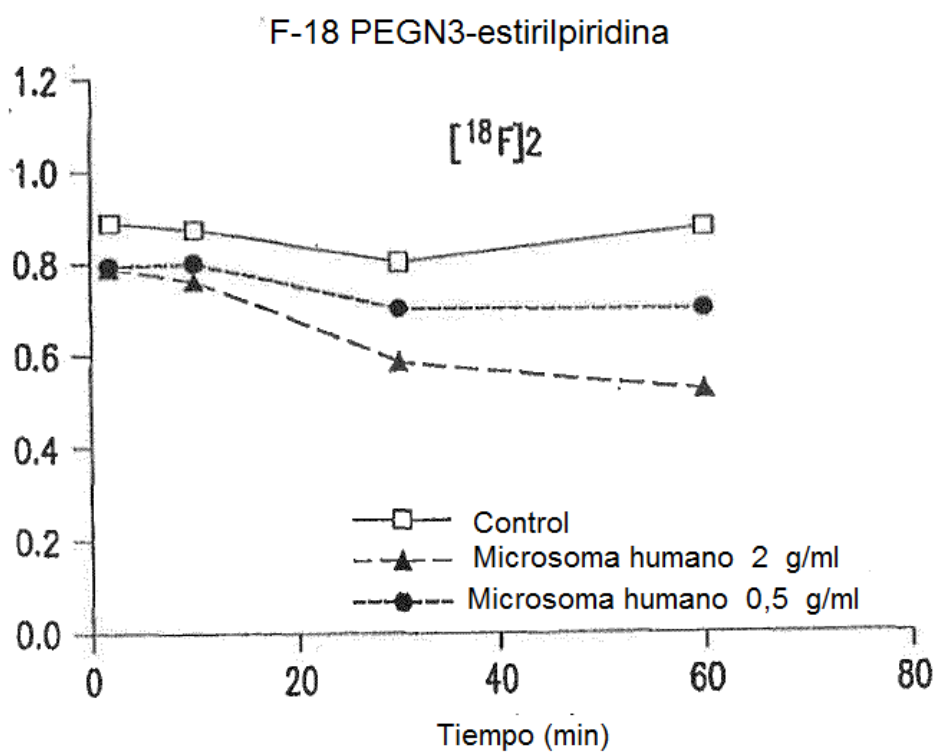


Fig. 6

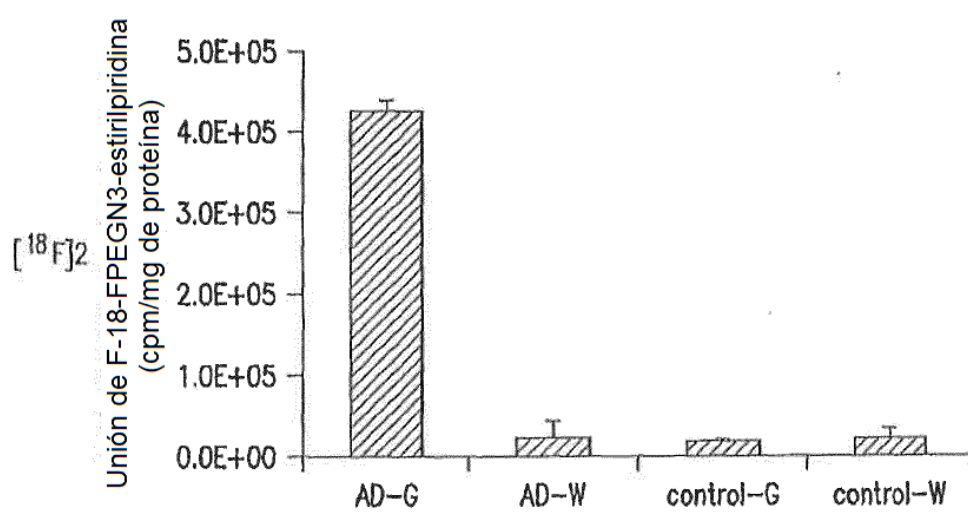


Fig. 7

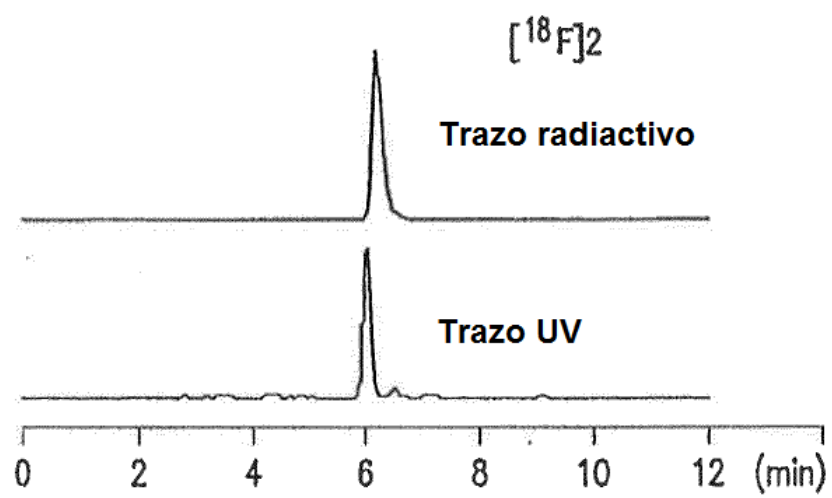


Fig.8