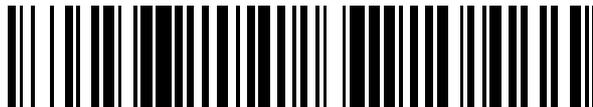


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 768**

51 Int. Cl.:

A61K 51/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2007 PCT/JP2007/062503**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.0007 WO07148755**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2007 E 07767329 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2042501**

54 Título: **Compuesto con afinidad por amiloide**

30 Prioridad:

21.06.2006 US 805356 P
07.07.2006 JP 2006188034

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.08.2017

73 Titular/es:

NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. (50.0%)
3-4-10, SHINSUNA KOTO-KU
TOKYO 136-0075, JP y
GE HEALTHCARE LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

TANIFUJI, SHIGEYUKI;
HAYASHI, AKIO;
NAKAMURA, DAISAKU;
TAKASAKI, SHINYA;
STOREY, ANTHONY EAMON y
BOUVET, DENIS RAYMOND CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 629 768 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

Compuesto con afinidad por amiloide.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto para uso en el diagnóstico de enfermedad degenerativa cerebral. Más específicamente, la invención se refiere a un compuesto útil para detección de amiloide en los sitios de lesión en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades con acumulación de amiloide.

Antecedentes

10 Las enfermedades con el principio de deposición de una proteína fibrosa denominada amiloide en varios órganos o tejidos del cuerpo se refieren generalmente como amiloidosis. Una característica común a la amiloidosis es que la proteína fibrosa denominada amiloide, que está enriquecida en la estructura de lámina β , se deposita en varios órganos de manera sistémica o en sitios de manera tóxica a fin de que se desencadenen anomalías funcionales en los órganos o tejidos.

15 La enfermedad de Alzheimer (de ahora en adelante referida como EA), que es una enfermedad de amiloidosis típica, es conocida como una enfermedad que produce demencia. Esta enfermedad es letal con deposición progresiva de amiloide en el cerebro y, así, se dice que es una enfermedad que produce preocupación en la sociedad comparado con otras enfermedades de amiloidosis. En los últimos años, el número de pacientes con EA está aumentando rápidamente en los países desarrollados con sociedades envejecidas, produciendo de ese modo un problema social.

20 Desde el punto de vista histopatológico, la EA se caracteriza por tres hallazgos patológicos en el cerebro, en concreto, desarrollo de placas seniles, formación de ovillos neurofibrilares e importante pérdida neuronal. La placa senil presenta una estructura constituida principalmente por amiloide y se considera que aparece en la fase más temprana del principio de la EA y, así, se encuentra de manera patológica en el cerebro aproximadamente 10 años o más antes de la aparición de síntomas clínicos.

25 La EA se diagnostica llevando a cabo varias evaluaciones de las funciones cognitivas (por ejemplo, escala de Hasegawa, ADAS-JCog y MMSE) en combinación auxiliar con diagnóstico por la imagen tal como TC (tomografía computerizada) e IRM (imagen por resonancia magnética). Sin embargo, el método basado en dichas evaluaciones de las funciones cognitivas es malo en sensibilidad de diagnóstico en la fase temprana del principio y es además problemático por que los resultados del diagnóstico son susceptibles a las funciones cognitivas congénitas del individuo. En el momento presente, es prácticamente imposible establecer un diagnóstico definitivo de la EA mientras el paciente de EA aún esté vivo, porque el diagnóstico definitivo requiere una biopsia de una lesión (Documento 1 no de patente).

30 Mientras tanto, un informe explica que el amiloide que constituye las placas seniles es un agregado de proteína β amiloide (de ahora en adelante referida como A β). También, numerosos informes explican que el agregado de A β forma una estructura de lámina β que produce toxicidad celular nerviosa. Basándose en estos hallazgos, se propone la denominada "Hipótesis de la cascada amiloide", que sugiere que la deposición cerebral de A β desencadena el fenómeno aguas abajo, en concreto, formación de ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal (Documento 2 no de patente).

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

40 Muchas de dichas sondas para diagnósticos por la imagen de amiloide cerebral son compuestos de bajo peso molecular, hidrófobos, que presentan alta afinidad con amiloide y alta transferibilidad cerebral y son marcados con varias especies radioactivas tales como ^{11}C , ^{18}F y ^{125}I . Por ejemplo, los informes explican que formas marcadas con ^{11}C o halógeno radioactivo de los compuestos, incluyendo varios derivados de Tioflavina tales como 6-yodo-2-[4'-(N, N-dimetilamino)fenil]benzotiazol (de ahora en adelante referido como TZDM) y 6-hidroxi-2-[4'-(N, N-dimetilamino)fenil]benzotiazol (de ahora en adelante referido como 6-OH-BTA-1) (Documento 1 de patente, Documento 3 no de patente); compuestos de estilbena tales como (E)-4-metilamino-4'-hidroxiestilbena (de ahora en adelante referido como SB-13) y (E)-4-dimetilamino-4'-yodoestilbena (de ahora en adelante referido como m-I-SB) (Documento 2 de patente, Documento 4 no de patente, Documento 5 no de patente); derivados de benzoxazol tales como 6-yodo-2-[4'-(N, N-dimetilamino)fenil]benzoxazol (de ahora en adelante referido como IBOX) y 6-[2-(fluoro)etoxi]-2-[2-(2-dimetilaminotiazol-5-il)etenil]benzoxazol (Documento 6 no de patente, Documento 7 no de patente), derivados de DDNP tales como 2-(1-{6-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-2-naftil}etilideno)malononitrilo (de ahora en adelante referido como FDDNP) (Documento 4 de patente, Documento 8 no de patente) y derivados de imidazopiridina tales como 6-indo-2-[4'-(N, N-dimetilamino)fenil]imidazo[1.2-a]piridina (de ahora en adelante referido como IMPI) (Documento 3 de patente, Documento 9 no de patente). Además, algunas de estas sondas para diagnóstico por la imagen han sido estudiadas en formación de imagen en seres humanos y se ha explicado que muestran una acumulación significativa en el cerebro de un paciente de EA comparado con personas normales (Documento 10 no de patente, Documento 11 no de patente),

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

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

[Documento 3 de patente] Patente japonesa JP-T-2005-512945

5 [Documento 4 de patente] Patente japonesa JP-T-2002-523383

[Documento 1 no de patente] J. A. Hardy & G. A. Higgins, "Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis", *Science*, 1.992, 256, pág.184-185.

10 [Documento 2 no de patente] G. McKhann et al., "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease", *Neurology*, 1.984, 34, pág. 929-944.

[Documento 3 no de patente] Z.-P. Zhuang et al., "Radioiodinated Styrylbenzenes and Thioflavins as Probes for Amyloid Aggregates", *J. Med. Chem.*, 2.001, 44, pág. 1.905-1.914.

15 [Documento 4 no de patente] Masahiro Ono et al., "¹¹C-labeled stilbene derivatives as A β -aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease", *Nuclear Medicine and Biology*, 2.003, 30, pág. 565-571.

[Documento 5 no de patente] H. F. Kung et al., "Novel Stilbenes as Probes for amyloid plaques", *J. American Chemical Society*, 2.001, 123, pág. 12.740-12.741.

[Documento 6 no de patente] Zhi-Ping Zhuang et al., "IBOX(2-(4'-dimetilaminofenil)-6-yodobenzoxazol): a ligand for imaging amyloid plaques in the brain", *Nuclear Medicine and Biology*, 2.001, 28, pág. 887-894.

20 [Documento 7 no de patente] Furumoto Y et al., "[¹¹C]BF-227: A New ¹¹C-Labeled 2-Ethenylbenzoxazole Derivative for Amyloid- β Plaques Imaging", *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2.005, 32, Sup. 1, P759.

25 [Documento 8 no de patente] Eric D. Agdeppa et al., "2-Dialkylamino-6-Acylmalononitrile Substituted Naphthalenes (DDNP Analogs): Novel Diagnostic and Therapeutic Tools in Alzheimer's Disease", *Molecular Imaging and Biology*, 2.003, 5, pág. 404-417.

[Documento 9 no de patente] Zhi-Ping Zhuang et al., "Structure-Activity Relationship of Imidazo[1.2-a]pyridines as Ligands for Detecting β -Amyloid Plaques in the Brain", *J. Med. Chem.*, 2.003, 46, pág. 237-243.

30 [Documento 10 no de patente] W. E. Klunk et al., "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B", *Ann. Neurol.*, 2.004, 55, pág. 306-319.

[Documento 11 no de patente] Nicolaas P. L. G. Verhoeff et al., "In-Vivo Imaging of Alzheimer Disease β -Amyloid With [¹¹C]SB-13 PET", *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2.004, 12, pág. 584-595.

35 La patente internacional WO 03/106439 A1 describe compuestos útiles como sondas para detectar acumulación de amiloide en el cerebro, los compuestos que contienen una cadena principal de benzoxazol o benzotiazol-fenilo a la que se une nitrógeno en un átomo de carbono del grupo fenilo de los mismos.

Descripción de la invención

Problemas que se tienen que resolver mediante la invención.

Como se describió anteriormente, se describen varios compuestos como sondas para diagnóstico por la imagen para amiloide y se investigaron para aplicación clínica.

40 Los experimentos en ratones normales muestran que TZDM, IBOX y m-I-SB marcados con [¹²⁵I] son todos transferidos al cerebro 2 minutos después de la administración. Sin embargo, estos compuestos se depuran de manera insuficiente de tejidos normales y tienden a acumularse gradualmente en el cerebro a medida que pasa el tiempo después de la administración (Patente japonesa JP-T-2005-512945; Zhi-Ping Zhuang et al., *Nuclear Medicine and Biology*, 2.001, 28, pág. 887-894; H. F. Kung et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2.001, 123, pág. 12.740-12.741).

45 Cuando la depuración de tejidos normales es insuficiente, surge un problema por que no se puede obtener suficiente contraste en los sitios de acumulación de amiloide. SB-13 marcado con [¹¹C] muestra una depuración de tejidos normales en experimentos en ratas, sin embargo, no se puede decir que la depuración sea suficientemente rápida (Masahiro Ono et al., *Nuclear Medicine and Biology*, 2.003, 30, pág. 565-571).

5 Mientras tanto, se reveló que los compuestos con una cadena principal de imidazopiridina tal como IMPI presentan la propiedad de transferencia al cerebro y acumulación en amiloide después de la administración y también presentan una excelente propiedad de depuración rápida de tejidos normales a diferencia de los compuestos descritos anteriormente, como resultado de experimentos usando compuestos marcados con [¹²⁵I]. Sin embargo, IMPLY es un compuesto positivo en ensayo de mutación inversa. Para usar este compuesto como sonda para diagnóstico por imagen, debe tenerse suficiente cuidado acerca de la dosis y manera de administración. (folleto de la publicación de patente internacional WO03/106439).

10 También se explica que FDDNP es positivo en ensayo de mutación inversa. (folleto de la publicación de patente internacional WO03/106439).

Un amiloide que fija como objetivo una sonda, preferible, para diagnóstico por la imagen sería un compuesto con excelente afinidad con amiloide y suficientemente rápido en depuración de tejidos normales como IMPI pero con toxicidad reducida tal como mutagenicidad. Sin embargo, no se ha descrito ningún compuesto con dichas propiedades.

15 La presente invención se ha hecho en tales circunstancias y tiene como objetivo proporcionar un compuesto que presente afinidad con amiloide, presente depuración suficientemente rápida de tejidos normales y presente una toxicidad reducida tal como mutagenicidad.

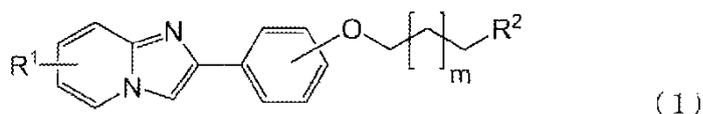
Medios para resolver los problemas

20 Los autores han encontrado que puede obtenerse un grupo de compuestos que satisfaga los requerimientos ya descritos usando un compuesto con una cadena principal de imidazopiridinofenilo al que se une oxígeno en un átomo de carbono del grupo fenilo del mismo y así han completado la presente invención.

La materia que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada en el momento presente.

Específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

25



o una sal del mismo y un agente de diagnóstico de baja toxicidad para enfermedad de Alzheimer que comprende un compuesto representado por la fórmula (1) anterior o una sal del mismo.

30 En la fórmula (I), R¹ es un grupo seleccionado de: hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo sulfato, grupo amino, grupo nitro, grupo ciano, un sustituyente alquilo con uno a 4 átomos de carbono o un sustituyente alcoxi con uno a 4 átomos de carbono. R¹ es preferiblemente grupo hidroxilo, un sustituyente alquilo con uno a 4 átomos de carbono o un sustituyente alcoxi con uno a 4 átomos de carbono y más preferiblemente grupo hidroxilo, sustituyente metilo o sustituyente metoxi.

35 Como R², puede usarse un sustituyente halógeno radioactivo apropiado, preferiblemente un halógeno seleccionado de ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I o ¹³¹I, más preferiblemente un halógeno seleccionado de ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²³I o ¹²⁵I y lo más preferiblemente ¹⁸F. Además, m es un número entero de 0 dos 2.

40 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para formación de imagen *in vivo* de depósitos de amiloide que comprende un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo para uso en medicina.

Según otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo para uso en formación de imagen *in vivo* de depósitos de amiloide.

45 Según otro aspecto más de la presente invención, el compuesto según la fórmula (1) se usa en un método *in vivo* para detectar depósitos de amiloide en un individuo que comprende las etapas de:

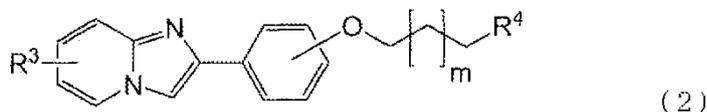
(a) administrar una cantidad detectable de un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo y

(b) detectar la unión del compuesto o la sal del mismo a depósito de amiloide en el individuo.

Según una realización preferida de la presente invención, la etapa (b) se realiza por formación de imagen por TEP (tomografía de emisión de positrones) o TCEM (tomografía computerizada por emisión monofotónica).

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

5



o una sal del mismo.

10 En la fórmula (2), R³ es un grupo seleccionado de: hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo sulfato, grupo amino, grupo nitro, grupo ciano, un sustituyente alquilo con uno a 4 átomos de carbono o un sustituyente alcoxi con uno a 4 átomos de carbono. R³ es preferiblemente grupo hidroxilo, un sustituyente alquilo con uno a 4 átomos de carbono o un sustituyente alcoxi con uno a 4 átomos de carbono y más preferiblemente grupo hidroxilo, sustituyente metilo o sustituyente metoxi.

15 Como R⁴, puede usarse un grupo seleccionado de un sustituyente halógeno no radioactivo, sustituyente metanosulfoniloxi, sustituyente trifluorometanosulfoniloxi o sustituyente sulfoniloxi aromático.

Como el sustituyente halógeno no radioactivo, se usa un halógeno capaz de ser un objetivo de reacciones de sustitución nucleófila usando flúor radioactivo y en particular se usa yodo o bromo.

Además, m es un número entero de 0 a 2.

Efectos de la intención

20 Según la presente invención, puede obtenerse un compuesto que presente afinidad con amiloide y se depure suficientemente rápido de tejidos normales y presente toxicidad reducida tal como mutagenicidad, así como un agente de diagnóstico para enfermedad de Alzheimer con baja toxicidad.

Mejor modo de llevar a cabo la intención

25 De ahora en adelante, se describirá un método para la síntesis de un compuesto precursor para un compuesto marcado con halógeno radioactivo según una realización de la presente invención, considerando el caso de 6-metoxi-2-[4'-(3"-p-toluenosulfonyloxypropoxy)fenil]imidazo[1.2-a]piridina.

30 Primero, se deja reaccionar 2-bromo-3-hidroxiimidazopiridina con yoduro de metilo en presencia de metóxido sódico para preparar 2-bromo-3-metoximidazopiridina, que se somete después a nitración usando un ácido mixto de ácido sulfúrico conc., y ácido nítrico conc., para convertirlo en 2-bromo-3-metoxi-6-nitroimidazopiridina. Con posterioridad, se realiza la eliminación reductora del grupo bromo y la reducción del grupo nitro usando paladio sobre carbono para preparar 2-amino-5-metoximidazopiridina (Fig. 1, Etapas 1 a 3). En las series de estas reacciones, se pueden determinar las condiciones de reacción según métodos ordinarios, por ejemplo, el método descrito en la bibliografía, Joseph G. Lombardino, Journal of Medicinal Chemistry, 1.981, 24, pág. 39-42.

35 Por separado, se deja reaccionar 4'-hidroxiacetofenona con bromuro cúprico para preparar 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 1, Etapa 4). En este caso, las condiciones de reacción pueden fijarse según métodos ordinarios, por ejemplo, el método descrito en la bibliografía, King, L. Carroll and Ostrum, G. Kennet, Journal of Organic Chemistry, 1.964, 29 (12), pág. 3.459-3.461).

40 Después, se deja que reaccionen entre sí 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 2-amino-5-metoximidazopiridina, como se prepararon anteriormente, para preparar 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoximidazo[1.2-a]piridina (Fig. 1, Etapa 5). Esta etapa puede hacerse según el siguiente procedimiento.

45 Primero, se disuelven 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 2-amino-5-metoximidazopiridina en un disolvente inactivo tal como acetonitrilo y se dejan reaccionar entre sí a una temperatura de reflujo durante 2 a 6 horas para producir sal de hidrobromuro de 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoximidazo[1.2-a]piridina como precipitados blancos. El disolvente inactivo usado en este caso puede ser acetonitrilo u otro disolvente que se emplee normalmente en una reacción similar, por ejemplo, metanol y acetona. La temperatura de reacción puede ser una temperatura que permita el reflujo, por ejemplo, 90°C cuando el disolvente es acetonitrilo. La cantidad del disolvente que se tiene que usar puede ser una cantidad suficiente para efectuar la reacción, sin embargo, se debería observar que si el disolvente está en exceso, llegaría a ser difícil obtener precipitados de productos de reacción. Por ejemplo, cuando se usa 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona en una cantidad correspondiendo a 10 mmoles para la reacción, la cantidad de un disolvente que se tiene que usar puede ser aproximadamente 40 a 50 ml.

50

A continuación, se filtró la disolución de reacción para recuperar los precipitados. Se suspendieron los precipitados blancos en una disolución mezclada de metanol/agua (1:1). Después, se añadió a la misma una disolución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato de sodio en una cantidad muy excesiva relativa a los precipitados suspendidos para liberar 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoximidazo[1.2-a]piridina como precipitados. Se filtran los precipitados recién generados para recuperar 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoximidazo[1.2-a]piridina como cristales del compuesto fijado como objetivo en esta etapa. La cantidad de la disolución mezclada de agua/metanol no está limitada específicamente siempre que sea suficiente para efectuar la reacción. Sin embargo, se debería observar que, si la cantidad de la disolución mezclada está en exceso, se impedirá la precipitación de cristales. Por ejemplo, cuando se usa 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona en una cantidad que corresponde a 10 mmoles, la disolución mezclada de agua/metanol se puede usar en una cantidad de aproximadamente 40 a 100 ml. La cantidad de hidrogenocarbonato de sodio no está limitada específicamente siempre que sea muy excesiva en relación con los precipitados ya descritos como el sustrato de reacción. Por ejemplo, cuando la reacción se efectúa en las condiciones ya descritas, la cantidad de una disolución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato de sodio que se tiene que añadir a la disolución de reacción puede ser aproximadamente 25 ml.

Después, la 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoximidazo[1.2-a]piridina preparada anteriormente y el mono-p-toluenosulfonato de 1,3-propanodiol se disuelven en una disolución mezclada de tetrahidrofurano y N, N-dimetilformamida. La mezcla se somete después a reacción de Mitsunobu con adición de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo para preparar el compuesto objetivo, 6-metoxi-2-[4'-(3"-p-toluenosulfoniloxipropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina (fig. 1, Etapa 7). El otro agente reaccionante mono-p-toluenosulfonato de 1,3-propanodiol puede sintetizarse fácilmente según el método descrito, por ejemplo, en la bibliografía, Abderrahim Bouzide y Gilles Sauve, Organic Letters, 2.002, 4 (14), pág. 2.329-2.332 (Fig. 1, Etapa 6) y puede usarse en una cantidad excesiva con respecto al sustrato de reacción, típicamente aproximadamente 2,2 veces el sustrato de reacción 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoximidazo[1.2-a]piridina en relación molar. Las cantidades de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo pueden seguir las condiciones normales de la reacción de Mitsunobu y son típicamente aproximadamente equimolares al otro agente reaccionante mono-p-toluenosulfonato de 1,3-propanodiol.

El compuesto que presenta un sustituyente hidroxilo en la posición 6 puede obtenerse permitiendo que reaccione la 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoximidazo[1.2-a]piridina obtenida en la etapa 5 con tribromuro de boro o similares para desmetilación y después protección del grupo hidroxilo en la posición 6 con grupo tetrahidropirano o similares, seguido por la reacción de la etapa 7 y finalmente desprotección del grupo protector en la posición 6. El compuesto que presenta un sustituyente metilo o etoxi unido al átomo de carbono en la posición 6, puede obtenerse usando 2-amino-5-metilpiridina o 2-amino-5-etoxipiridina en vez de 2-amino-5-metoxipiridina en la etapa 4. Para el compuesto que presenta el sustituyente en otra posición en el anillo de imidazo[1.2-a]piridina, por ejemplo, un compuesto con un sustituyente metilo o sustituyente metoxi unido a un átomo de carbono en la posición 8 puede obtenerse usando 2-amino-3-metilpiridina o 2-amino-3-metoxipiridina en vez de 2-amino-5-metoxipiridina en la etapa 4.

De ahora en adelante, se describirá un método para la producción de un compuesto marcado con halógeno radioactivo según la presente invención, considerando el caso de 2-[4'-(3"-fluro [^{18}F]propoxi)fenil]-6-metoximidazo[1.2-a]piridina.

Para la producción de 2-[4'-(3"-fluro [^{18}F]propoxi)fenil]-6-metoximidazo[1.2-a]piridina, se obtiene primero una mezcla que contiene un catalizador de transferencia de fase, ión fluoruro [^{18}F] e ión potasio. Puede obtenerse ión fluoruro [^{18}F] por métodos conocidos, por ejemplo, un método en el que se usa agua enriquecida en H_2^{18}O como un objetivo y se expone a bombardeo con protones. En este caso, el ión fluoruro [^{18}F] existe en el agua enriquecida en H_2^{18}O usada como objetivo. Se permite que pase el agua enriquecida en H_2^{18}O que contiene el ión fluoruro [^{18}F] por una columna de intercambio aniónico a fin de que el flúor radioactivo se adsorba y se recoja en la columna, separándose de ese modo del agua enriquecida en H_2^{18}O . Después, se permitió que pasara una disolución de carbonato de potasio a la columna para eluir el ión fluoruro [^{18}F] y se complementa el eluido con un catalizador de transferencia de fase y se evapora a sequedad para proporcionar una mezcla que contenga el catalizador de transferencia de fase, ión fluoruro [^{18}F] e iones potasio.

En la presente memoria, pueden usarse varios compuestos con una propiedad para formar un compuesto de inclusión con ión fluoruro [^{18}F] como el catalizador de transferencia de fase. Específicamente, pueden usarse varios compuestos para uso en la producción de compuestos orgánicos marcados con flúor radioactivo, incluyendo 18-corona-6-éter y otros varios aminopolíéteres. En la realización más preferida, se usa Kryptofix 222 (con el nombre comercial, fabricado por Merck).

Después, se prepara una disolución del precursor de marcado 6-metoxi-2-[4'-(3"-p-toluenosulfoniloxipropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina en dimetilformamida y se añade a la mezcla ya preparada que contiene un catalizador de transferencia de fase, ión fluoruro [^{18}F] e ión potasio y después se proporciona a la misma una condición de reacción para efectuar una reacción de sustitución nucleófila para proporcionar 2-[4'-(3"-fluro [^{18}F]propoxi)fenil]-6-metoximidazo[1.2-a]piridina. La condición de reacción puede determinarse según las condiciones para 2-[^{18}F]fluro-2-desoxi-D-glucosa y otros compuestos marcados con flúor radioactivos. Por ejemplo, se puede emplear una condición, en la que se permite que la disolución de reacción reaccione a aproximadamente 90 a 130°C durante 5 a 10 minutos.

Otros compuestos marcados con halógeno radioactivo pueden prepararse seleccionando de manera apropiada un precursor de marcado y un halógeno radioactivo que se tenga que usar y proporcionando una condición de reacción de acuerdo con los respectivos métodos conocidos. Por ejemplo, se puede preparar 2-[4'-(3"-[¹²³I]yodopropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina usando un precursor de marcado 2-[4'-(3"-cloropropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina y sometándolo a reacción de descomposición de complejo con Na[¹²³I] en un disolvente de acetona o metanol.

El agente de diagnóstico según la presente invención puede prepararse como una disolución que comprende el presente compuesto marcado con halógeno radioactivo mezclado en agua, una disolución salina fisiológica o una disolución de Ringer ajustada opcionalmente a un pH apropiado, como otros agentes de diagnóstico radioactivos conocidos comúnmente. En este caso, se debería ajustar la concentración del presente compuesto a no más de la concentración a la que se asegure la estabilidad del presente compuesto. La dosis del presente compuesto no está limitada de manera específica siempre que sea suficiente para obtener una imagen de distribución de un agente administrado. Por ejemplo, en el caso de compuestos marcados con yodo 123 y compuestos marcados con flúor 18, se pueden administrar por vía intravenosa o por vía local aproximadamente 50 a 600 MBq por cuerpo adulto de 60 kg de peso. La distribución de agentes administrados puede visualizarse por métodos conocidos. Por ejemplo, se pueden visualizar compuestos marcados con yodo 123 mediante un aparato de TCEM mientras se pueden visualizar los compuestos marcados con flúor 18 mediante un aparato de TEP.

Ejemplo

De ahora en adelante, la presente invención se describe con más detalle mediante los ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos comparativos.

En los siguientes ejemplos, los nombres de los compuestos individuales se definen como se presenta la Tabla 1.

Tabla 1: Nombres de los compuestos usados para evaluación en los Ejemplos 2-4 y 5-7.

Nombre del compuesto	Nombre común
Compuesto 1	2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina
Compuesto 2	2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-hidroxiimidazo[1.2-a]piridina
Compuesto 3	2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina
Compuesto 4	2-[4'-(3"-[¹⁸ F]fluoropropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina (forma fluorada no radioactiva).

Como una muestra para evaluar la afinidad con amiloide, solubilidad en grasa y mutagenicidad de los presentes compuestos, se sintetizó una forma fluorada no radioactiva de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina.

Se disolvieron 100,0 g (que corresponde a 0,575 moles) de 2-promo-3-hidroxipiridina en 310 ml de dimetilsulfóxido y se añadieron a los mismos 575 ml (que corresponde a 0,575 moles) de una disolución de 1 mol/l de metóxido sódico-metanol. Después, se calentó la disolución de reacción a 90°C para separar por destilación metanol. Después de que se enfriara la disolución de reacción a 10°C o menos, se añadieron 93,9 g (que corresponde a 0,662 moles) de yoduro de metilo y después se agitó a temperatura ambiente durante 20,5 horas. Después de la terminación de la reacción, se vertió la disolución de reacción en agua con hielo y se extrajo dos veces con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo combinada con una disolución de 1 mol/l de hidróxido de sodio, se lavó dos veces con una disolución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que se separara por destilación el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 65,4 g (que corresponde a 0,348 moles) de 2-bromo-3-metoxipiridina (Fig. 2, Etapa 1).

Se enfriaron 262 ml de ácido sulfúrico conc., a -2°C y se añadieron cuidadosamente a los mismos 262 ml de ácido nítrico al 90%. Con posterioridad, se añadieron cuidadosamente a los mismos 65,3 g (que corresponde a 0,347 mmoles) de 2-bromo-3-metoxipiridina. Después de que se agitara la mezcla de reacción en un baño de hielo durante 10 minutos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 55°C y se agitó además durante 1,5 horas. Después de que se enfriara la disolución de reacción a temperatura ambiente, se vertió la disolución de reacción poco a poco en hielo picado para generar precipitados. Se filtraron los precipitados y se lavaron con agua y después se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida, para obtener 55,7 g (que corresponde a 0,239 moles) de 2-bromo-3-metoxi-6-nitropiridina (Fig. 2, Etapa 2).

Se disolvieron 55,6 g (que corresponde a 0,239 moles) de 2-bromo-3-metoxi-6-nitropiridina en 1.700 ml de etanol y se añadieron a los mismos 373 g (50% de humedad) de paladio - carbono al 10% en corriente de argón. A la mezcla, se añadieron después gota a gota 283 ml de monohidratado de hidrazina. Después de que se hiciera hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 70 minutos, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente. Entonces, después de que se separa por filtración el paladio - carbono, se lavó el residuo con etanol y se combinaron los lavados con el líquido filtrado. Se concentró la disolución combinada a presión reducida. Después, se añadieron 1.300 ml de agua y 130 ml de amoniaco acuoso conc., al producto concentrado y se extrajo la mezcla resultante ocho veces con cloroformo. Se secó la capa de cloroformo combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se destiló el producto bruto resultante a presión reducida para obtener 26,2 g (que corresponde a 0,211 moles) de 2-amino-5-metoxipiridina (Fig. 2, Etapa 3).

Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponde a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión a la que se añadió una disolución de 8,18 g (que corresponde a 60,0 mmoles) de 4-hidroxiacetofenona en una disolución mezclada de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla resultante. Después de cinco horas, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado resultante a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se sometió a operación de decoloración con adición de carbón activo. Después, se filtró la disolución resultante y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) y se recristalizó de acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener 7,25 g (que corresponde a 33 7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 2, Etapa 4).

Se disolvieron 2,15 g (que corresponde a 10,0 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 1,25 g (que corresponde a 10,0 mmoles) de 2-amino-5-metoxipiridina en 50 ml de acetonitrilo. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución resultante en un baño de aceite a 90°C durante 3,5 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados y se recuperaron. Se lavaron los precipitados con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Se suspendieron los cristales brutos resultantes en una disolución mezclada de 40 ml de agua y 40 ml de metanol. Después, se añadieron a los mismos aproximadamente 20 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se sometió la mezcla a ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina de lavar ultrasónica. Se filtraron los precipitados y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavó de manera suficiente con agua y se secó a presión reducida, para obtener 1,96 g (que corresponde a 8,16 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 2, Etapa 5).

Se disolvieron 242 mg (que corresponde a 1,0 mmol) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina que se secó de manera suficiente para retirar la humedad, en 10 ml de N, N-dimetilformamida y se añadieron a los mismos 418 mg (que corresponde a 3,0 mmoles) de carbonato de potasio. Se complementó la mezcla con 140 µl (que corresponde a 1,5 mmoles) de 1-bromo-3-fluoropropano y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la terminación de la reacción, se vertió la disolución de reacción en agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo combinada una vez con agua y una vez con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por HPLC preparativa con reciclado (aparato de HPLC: LC-908 (con el nombre comercial: fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.); columna: dos JAIGEL 2H (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.) conectados entre sí; fase móvil: cloroformo), para obtener 189 mg (que corresponde a 0,63 mmoles) de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina (de ahora en adelante referido como Compuesto 1) (Fig. 2, Etapa 6).

Los resultados de la medición de RMN del compuesto resultante (patrón interno: tetrametilsilano) se muestran a continuación.

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)) RMN de ^1H (disolvente: cloroformo-dl, frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 7,83-7,79 (m, 2H), 7,64-7,63 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 1H), 4,65 (dt, $^2J_{\text{HF}} = 47,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,17 (d quint, $^3J_{\text{HF}} = 25,9$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (disolvente: cloroformo-dl; frecuencia de resonancia: 125 MHz): δ 158,48; 149,06; 145,42; 142,64; 126,93; 126,80; 119,39; 117,22; 114,58; 108,31; 107,39; 80,66 (d, $^1J_{\text{CF}} = 164,6$ Hz), 63,46 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5,8$ Hz), 56,02; 30,33 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20,2$ Hz).

RMN de ^{19}F (disolvente: cloroformo-dl; frecuencia de resonancia: 470 MHz): δ -221,94 (tt, $^2J_{\text{HF}} = 47,0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 25,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 2: Síntesis de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-hidroxiimidazo[1.2-a]piridina (forma fluorada no radioactiva).

Como una muestra para evaluar la afinidad con amiloide, solubilidad en grasa y mutagenicidad de los presentes compuestos, se sintetizó una forma fluorada no radioactiva de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-hidroxiimidazo[1.2-

a]piridina.

5 Se disolvieron 31,11 g (que corresponde a 178,88 mmoles) de 2-bromo-3-hidroxi piridina en 95,8 ml de dimetilsulfóxido y se añadieron a los mismos 89,9 ml (que corresponde a 89,9 mmoles) de una disolución de 1 mol/l de metóxido sódico-metanol. Después, se calentó la disolución de reacción a 90°C para separar por destilación metanol. Después de que se enfriara la disolución de reacción a 5°C o menos, se añadieron 29,2 g (que
10 corresponde a 205,62 mmoles) de yoduro de metilo y después se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de la terminación de la reacción, se vertió la disolución de reacción en agua con hielo y se extrajo dos veces con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo combinada con una disolución de 1 mol/l de hidróxido de sodio, se lavó dos veces con una disolución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después se separó el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 20,74 g (que corresponde a 110,31 mmoles) de 2-bromo-3-metoxipiridina (Fig. 3, Etapa 1).

15 Se enfriaron 83 ml de ácido sulfúrico conc., a -5°C y se añadieron cuidadosamente a los mismos 83 ml de ácido nítrico al 90%. Con posterioridad, se añadieron cuidadosamente a los mismos 20,69 g (que corresponde a 110,04 mmoles) de 2-bromo-3-metoxipiridina. Después de que se agitara la mezcla de reacción en un baño de hielo durante 5 minutos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a 55°C y se agitó además durante una hora. Después de que se enfriara la disolución de reacción a temperatura ambiente, se vertió poco a poco la disolución de reacción en hielo picado para generar los precipitados. Se filtraron los precipitados y se lavaron con agua y después se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida, para obtener 17,41 g (que
20 corresponde a 74,71 mmoles) de 2-bromo-3-metoxi-6-nitropiridina (Fig. 3, Etapa 2).

25 Se disolvieron 17,36 g (que corresponde a 74,50 mmoles) de 2-bromo-3-metoxi-6-nitropiridina en 520 ml de etanol y se añadieron a los mismos 11,63 g (50% de humedad) de paladio-carbono al 10% con corriente de argón. A la mezcla, se añadieron gota a gota 88,4 ml de monohidrato de hidrazina. Después se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 45 minutos, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente. Luego, después de que se separara por filtración paladio-carbono, se lavó el residuo con etanol y se combinaron los
30 lavados con el líquido filtrado. Se concentró la disolución combinada a presión reducida. Después, se añadieron al producto concentrado 402 ml de agua y 38 ml de amoníaco acuoso conc., y se extrajo la mezcla resultante ocho veces con cloroformo. Se secó la capa de cloroformo combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se destiló el producto bruto resultante a presión reducida para obtener 8,14 g (que corresponde a 65,57 mmoles) de 2-amino-5-metoxipiridina (Fig. 3, Etapa 3).

35 Se disolvieron 13,50 g (que corresponde a 59,66 mmoles) de 4'-benzoiloxiacetofenona en 1.100 ml de metanol y se añadieron a los mismos 34,52 g (que corresponde a 71,59 mmoles) de tribromuro de tetra-n-butil amonio. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y se separó por destilación a presión reducida para retirar el disolvente. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y después se lavó con una disolución acuosa, saturada, de cloruro sódico. Después se secó la capa de acetato de etilo sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/cloruro de metileno = 1/1), para obtener 13,38 g (que corresponde a 43,84 mmoles) de 4'-benzoiloxi-2-bromoacetofenona (Fig. 3, Etapa 4).

40 Se disolvieron 13,33 g (que corresponde a 43,68 mmoles) de 4'-benzoiloxi-2-bromoacetofenona y 5,67 g (que corresponde a 45,67 mmoles) de 2-amino-5-metoxipiridina en 481 ml de etanol. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución resultante durante 2 horas. Después se enfrió la disolución de reacción, se añadieron a la misma 6,64 g (que corresponde a 79,09 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio. Se calentó para hacer hervir a reflujo además la mezcla de reacción resultante durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, se concentró el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en cloroformo y después se lavó con agua. Después se secó la capa de cloroformo sobre sulfato de sodio anhidro, se separó el disolvente por destilación. Se purificó el
45 producto bruto resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/acetato de etilo = 20/1) para obtener 10,20 g (que corresponde a 30,87 mmoles) de 2-(4'-benzoiloxifenil)-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 3, Etapa 5).

50 Se disolvieron 4,90 g (que corresponde a 14,83 mmoles) de 2-(4'-benzoiloxifenil)-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina que se secó de manera suficiente para retirar la humedad, en 245 ml de cloroformo y se enfrió a -15°C. A esta disolución, se añadió gota a gota una disolución de 12,62 ml (que corresponde a 133,48 mmoles) de tribromuro de boro en 134 ml de diclorometano. Después de que se elevara la temperatura de la disolución resultante a temperatura ambiente, se agitó la disolución durante 17 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la disolución de reacción con hielo y se complementó con 668 ml de metanol y se agitó además a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró después la mezcla de reacción a presión reducida. Se complementó el
55 producto bruto resultante con 290 ml de cloroformo y 29 ml de metanol para obtener suspensión y después se filtraron los precipitados y se recuperaron. Se lavaron los precipitados recuperados con cloroformo y después se secaron a presión reducida, para obtener 3,00 g (que corresponde a 13,28 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-hidroxiimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 3, Etapa 6).

60 Se disolvieron 2,98 g (que corresponde a 13,17 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-hidroxiimidazo[1.2-a]piridina en 114 ml de dimetilformamida y se añadieron 2,19 g (que corresponde a 15,8 mmoles) de carbonato de potasio a los

5 mismos. La mezcla resultante se enfrió a 4°C. A la disolución resultante, se añadió gota a gota una disolución de 1,59 ml (que corresponde a 21,08 mmoles) de cloruro de metoximetilo en 4,8 ml de dimetilformamida. Después de que se elevara la temperatura de la disolución de reacción resultante a temperatura ambiente, se agitó la disolución durante 21 horas. Después de la terminación de la reacción, se concentró la disolución de reacción y después se
 10 complementó con 57 ml de cloroformo y 57 ml de metanol para obtener suspensión. Se filtró la suspensión para separarla en el líquido filtrado y el precipitado. El precipitado se lavó con 114 ml de una disolución mezclada de cloroformo y metanol (1:1) y se combinó con el líquido filtrado anterior, seguido por destilación a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol=10/1 a 5/1) para obtener 2,03 g (5,78 mmoles) de cloruro de 2-(4'-hidroxifenil)-4-metoximetil-6-metoximetoxiimidazo[1.2-a]piridinio (Fig. 3, Etapa 7).

15 Se disolvieron 2,01 g (que corresponde a 5,73 mmoles) de cloruro de 2-(4'-hidroxifenil)-4-metoximetil-6-metoximetoxiimidazo[1.2-a]piridinio en 83,6 ml de dimetilformamida y se añadieron a los mismos 3,17 g (que corresponde a 22,92 mmoles) de carbonato de potasio y 1,62 g (que corresponde a 11,46 mmoles) de 1-bromo-3-fluoropropano. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la
 20 reacción, se vertió la disolución de reacción en agua y se extrajo dos veces por un procedimiento de extracción con sales usando cloroformo con adición de cloruro sódico. Se lavó la capa de cloroformo combinada con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1 a 5/1), para obtener 1,95 g (que corresponde a 4,57 mmoles) de cloruro de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-4-metoximetil-6-metoximetoxiimidazo[1.2-a]piridinio (Fig. 3, Etapa 8).

25 Se disolvieron 1,93 g (que corresponde a 4,53 mmoles) de cloruro de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-4-metoximetil-6-metoximetoxiimidazo[1.2-a]piridinio en 29 ml de metanol y se añadieron 0,95 ml de ácido clorhídrico conc., a los mismos. Después, se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla durante 2 horas. Después se enfrió la disolución de reacción, la disolución se vertió en agua y se extrajo dos veces por un procedimiento de extracción con sales usando cloroformo con adición de cloruro sódico. Se secó la capa de cloroformo combinada sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1 a 5/1), para obtener 1,22 g (que corresponde a 3,68 mmoles) de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-metoximetoxiimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 3, Etapa 9).

30 Se disolvieron 1,18 g (que corresponde a 3,57 mmoles) de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-metoximetoxiimidazo[1.2-a]piridina en 29 ml de alcohol isopropílico y se añadieron 0,59 ml de ácido clorhídrico conc., a los mismos. Después, se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla durante 23 horas. Después se enfrió la disolución de reacción, la disolución se vertió en agua y se extrajo dos veces por un procedimiento de extracción con sales usando cloroformo con adición de cloruro sódico. Se secó la capa de cloroformo combinada sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1), para obtener 481 mg (que corresponde a 1,68 mmoles) de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-hidroxiimidazo[1.2-a]piridina (de ahora en adelante referido como Compuesto 2) (Fig. 3, Etapa 10).

Los resultados de la medición de RMN del compuesto resultante (patrón interno: dimetilsulfóxido) se muestran a continuación.

40 Aparato de RMN empleado: JNM-GSX-270 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)) RMN de ¹H (disolvente: dimetilsulfóxido-d₆; frecuencia de resonancia: 270 MHz): δ 8,52 (s, 2H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,62 (dt, ²J_{HF} = 47,0 Hz, J = 5,9 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,14 (d quint, ³J_{HF} = 26,2 Hz, J = 5,9 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 3: Síntesis de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina (forma fluorada no radioactiva).

45 Como una muestra para evaluar la afinidad con amiloide, solubilidad en grasa y mutagenicidad de los presentes compuestos, se sintetizó una forma fluorada no radioactiva de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina.

50 Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponde a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión y se añadió una disolución de 8,18 g (que corresponde a 60,0 mmoles) de 4'-hidroxiacetofenona en una disolución mezclada de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo a los mismos. Después, se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo. Después de cinco horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado resultante a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se sometió a una operación de decoloración con adición de carbón activo. Después, se filtró la disolución y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) y después se recristalizó de acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener 7,25 g (que corresponde a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 4, Etapa 1).

55 Se disolvieron 649 mg (que corresponde a 3,0 mmoles) de 2-promo-4'-hidroxiacetofenona y 285 mg (que corresponde a 3,0 mmoles) de 2-aminopiridina en 20 ml de acetonitrilo. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución resultante en un baño de aceite a 110°C durante una hora. Después se enfrió la disolución de reacción a

temperatura ambiente, se añadieron 254 mg (que corresponde a 5,4 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio a la misma. Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla resultante en un baño de aceite a 100°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados y se recuperaron de ahí. Se lavaron los precipitados con acetonitrilo y agua y después se secaron a presión reducida para obtener 405 mg (que corresponde a 1,9 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1.2-a]piridina (Fig. 4, Etapa 2).

Se disolvieron 398 mg (que corresponde a 1,89 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1.2-a]piridina en 15 ml de N, N-dimetilformamida y se añadieron 788 mg (que corresponde a 5,7 mmoles) de carbonato de potasio a los mismos. Se añadieron 260 μ l (que corresponde a 2,8 mmoles) de 1-bromo-3-fluoropropano a la mezcla resultante y se agitó la mezcla durante 20,5 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se vertió la disolución de reacción en agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo combinada con agua y una disolución saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por HPLC preparativa de reciclado (aparato de HPLC: LC-908 (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.); columna: dos de JAIGEL 2H (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.) conectados entre sí; fase móvil: cloroformo), para obtener 264 mg (que corresponde a 0,98 mmoles) de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina (de ahora en adelante referido como Compuesto 3) (Fig. 4, Etapa 3).

Los resultados de la medición de RMN del compuesto resultante (patrón interno: tetrametilsilano) se muestran a continuación.

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)) RMN de ^1H (disolvente: cloroformo-dl, frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 8,09 (dt; $J = 6,9; 1,2$ Hz; 1H); 7,90-7,86 (m; 2H); 7,76 (d; $J = 0,7$ Hz; 2H); 7,62-7,59 (m; 1H); 7,14 (ddd; $J = 9,1; 6,7; 1,2$ Hz; 1H); 6,99-6,95 (m; 2H); 6,75 (dt; $J = 6,7; 1,2$ Hz; 1H); 4,67 (dt; $^2J_{\text{HF}} = 47,0$ Hz; $J = 6,0$ Hz; 2H); 4,14 (t; $J = 6,0$ Hz; 2H); 2,19 (d quint.; $^3J_{\text{HF}} = 25,9$ Hz; $J = 6,0$ Hz; 2H).

RMN de ^{13}C (disolvente: cloroformo-dl; frecuencia de resonancia: 125 MHz): δ 158,74; 145,68; 145,61; 127,29; 126,67; 125,42; 124,41; 117,29; 114,69; 112,21; 107,21; 80,73 (d; $^1J_{\text{CF}} = 164,6$ Hz); 63,53 (d; $^3J_{\text{CF}} = 5,3$ Hz); 30,42 (d; $^2J_{\text{CF}} = 20,2$ Hz).

RMN de ^{19}F (disolvente: cloroformo-dl; frecuencia de resonancia: 470 MHz): δ -222,04 (dd; $^2J_{\text{HF}} = 47,0$ Hz; $^3J_{\text{HF}} = 25,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 4: Síntesis de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina (forma fluorada no radioactiva).

Para el fin de preparar una fórmula de cálculo para uso en el cálculo de $\log P_{\text{HPLC}}$ del presente compuesto, se sintetizó una forma fluorada no radioactiva de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponde a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión y se añadió a los mismos una disolución de 8,18 g (que corresponde a 60,0 mmoles) de 4'-hidroxiacetofenona en una disolución mezclada de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo. Después de cinco horas, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado resultante a presión reducida. Después se disolvió el residuo en acetato de etilo y se sometió a una operación de decoloración con adición de carbón activo, se filtró la disolución y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) y después se recristalizó de acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener 7,25 g (que corresponde a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 5, Etapa 1).

Se disolvieron 441 mg (que corresponde a 2,0 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 449 mg (que corresponde a 2,0 mmoles) de 2-amino-5-yodopiridina en 15 ml de acetonitrilo. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución resultante en un baño de aceite a 110°C durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados y se recuperaron. Se lavaron los precipitados con acetonitrilo y se secó a presión reducida. Se suspendieron los cristales brutos resultantes en una disolución mezclada de 10 ml de agua y 10 ml de metanol y después se complementó con aproximadamente 10 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina de lavar ultrasónica. Se filtraron los precipitados y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron de manera suficiente con agua y se secaron a presión reducida, para obtener 526 mg (que corresponde a 1,56 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 5, Etapa 2).

Se disolvieron 673 mg (que corresponde a 2,0 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina en 25 ml de N, N-dimetilformamida y se añadieron 831 mg (que corresponde a 6,0 mmoles) de carbonato de potasio a los mismos. Se añadieron 275 μ l (que corresponde a 3,0 mmoles) de 1-bromo-3-fluoropropano a la disolución resultante y se agitó la disolución durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se

vertió la disolución de reacción en agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo combinada con agua y una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo) y se purificó además por HPLC preparativa de reciclado (aparato de HPLC: LC-908 (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.); columna: dos de JAIGEL 2H (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.) conectados entre sí; fase móvil: cloroformo), para obtener 349 mg (que corresponde a 0,881 mmoles) de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 5, Etapa 3).

Los resultados de la medición de RMN del compuesto resultante (sustancia de patrón interno: tetrametilsilano) se muestran a continuación.

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)) RMN de ^1H (disolvente: cloroformo- d_1 , frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 8,37-8,35 (m; 2H); 7,88-7,84 (m; 2H); 7,72 (s; 1H); 7,42-7,39 (m; 1H); 7,32 (dd; $J = 9,4; 1,6$ Hz; 1H); 6,99-6,96 (m; 2H); 4,67 (dt; $^2J_{\text{HF}} = 47,0$ Hz; $J = 6,0$ Hz; 2H); 4,15 (t; $J = 6,0$ Hz; 2H); 2,20 (d quint; $^3J_{\text{HF}} = 25,9$ Hz; $J = 6,0$ Hz; 2H).

RMN de ^{13}C (disolvente: cloroformo- d_1 ; frecuencia de resonancia: 125 MHz): δ 159,01; 146,23; 144,16; 132,36; 130,28; 127,42; 126,05; 118,31; 114,77; 106,90; 80,72 (d; $^1J_{\text{CF}} = 164,6$ Hz); 74,80; 63,57 (d; $^3J_{\text{CF}} = 5,3$ Hz); 30,42 (d; $^2J_{\text{CF}} = 20,2$ Hz).

RMN de ^{19}F (disolvente: cloroformo- d_1 ; frecuencia de resonancia: 470 MHz): δ -222,09 (dd; $^2J_{\text{HF}} = 47,0$ Hz; $^3J_{\text{HF}} = 25,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 5: Síntesis de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

Para el fin de preparar una fórmula de cálculo para uso en el cálculo de $\log P_{\text{HPLC}}$ del presente compuesto, se sintetizó una forma no fluorada de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponde a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión y se añadió a los mismos una disolución de 8,18 g (que corresponde a 60,0 mmoles) de 4'-hidroxiacetofenona en una disolución mezclada de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo. Después de cinco horas, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado resultante a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se sometió a una operación de decoloración con adición de carbón activo. Se filtró la disolución y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1). El producto se recrystalizó después de acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener 7,25 g (que corresponde a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 6, Etapa 1).

Se disolvieron 441 mg (que corresponde a 2,0 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 449 mg (que corresponde a 2,0 mmoles) de 2-amino-5-yodopiridina en 15 ml de acetonitrilo. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución resultante en un baño de aceite a 110°C durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados y se recuperaron. Se lavaron los precipitados con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Se suspendieron los cristales brutos resultantes en una disolución mezclada de 10 ml de agua y 10 ml de metanol. La suspensión se complementó con aproximadamente 10 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos con una máquina de lavar ultrasónica. Se filtraron los precipitados y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, para obtener 526 mg (que corresponde a 1,56 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-e-yodoimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 6, Etapa 2).

Los resultados de RMN de la 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina obtenida (sustancia de patrón interno: dimetilsulfóxido) se muestran a continuación.

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)) RMN de ^1H (disolvente: dimetilsulfóxido- d_6 ; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 8,86-8,84 (m; 1H); 8,14 (s; 1H); 7,78-7,74 (m; 2H); 7,40-7,35 (m; 2H); 6,86-6,82 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (disolvente: dimetilsulfóxido- d_6 ; frecuencia de resonancia: 125 MHz): δ 158,08; 145,87; 143,87; 132,48; 131,72; 127,67; 124,99; 118,14; 116,14; 108,02; 75,85.

Ejemplo de referencia 6: Síntesis de [^{125}I]-2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

Para el fin de preparar una fórmula de cálculo para uso en el cálculo de $\log P_{\text{HPLC}}$ del presente compuesto, se sintetizó [^{125}I]-2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina según las siguientes etapas.

Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponde a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión y se añadió a los mismos una disolución de 8,18 g (que corresponde a 60,0 mmoles) de 4'-

5 hidroxiacetofenona en una disolución mezclada de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo. Después de cinco horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado resultante a presión reducida. Después se disolvió el residuo en acetato de etilo y se sometió a una operación de decoloración con adición de carbón activo, se filtró la disolución y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) y después se recristalizó de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 7,25 g (que corresponde a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 7, Etapa 1).

10 Se disolvieron 2,15 g (que corresponde a 10,0 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 1,74 g (que corresponde a 10,0 mmoles) de 2-amino-5-bromopiridina en 50 ml de acetonitrilo. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución resultante en un baño de aceite a 105°C durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados y se recuperaron. Se lavaron los precipitados con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Se suspendieron los cristales brutos resultantes en una disolución mezclada de 20 ml de agua y 20 ml de metanol y después se complementó con aproximadamente 25 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina de lavar ultrasónica. Se filtraron los precipitados y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron de manera suficiente con agua y se secaron a presión reducida, para obtener 2,41 g (que corresponde a 8,32 mmoles) de 6-bromo-2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1.2-a]piridina (Fig. 7, Etapa 2).

20 Se disolvieron 290 mg (que corresponde a 1,0 mmol) de 6-bromo-2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1.2-a]piridina que se secaron de manera suficiente para retirar humedad en 10 ml de N, N-dimetilformamida y se añadieron a los mismos 413 mg (que corresponde a 3,0 mmoles) de carbonato de potasio. Se añadieron 138 µl (que corresponde a 1,5 mmoles) de 1-bromo-3-fluoropropano a la disolución resultante y después se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 20,5 horas. Después de la terminación de la reacción, se vertió la disolución de reacción en agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo combinada con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por HPLC preparativa de reciclado (aparato de HPLC: LC-908 (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.); columna: dos de JAIGEL 2H (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.) conectados entre sí; fase móvil: cloroformo), para obtener 302 mg (que corresponde a 0,866 mmoles) de 6-bromo-2-[4'-(3-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina (Fig. 7, Etapa 3).

30 Se disolvieron 85 mg (que corresponde a 0,24 mmoles) de 6-bromo-2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina en 10 ml de dioxano y se añadieron a los mismos 2 ml de trietilamina. Después, se añadieron 185 µl (que corresponde a 0,36 mmoles) de bistrbutilestaño y 20 mg (en una cantidad catalítica) de tetraquis-trifenilfosfinopaladio a los mismos. Después de que se agitara la mezcla de reacción a 90°C durante 24 horas, se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC preparativa (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 6/4). Además, se purificó el producto bruto resultante por HPLC preparativa de reciclado (aparato de HPLC: LC-908 (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.); columna: dos de JAIGEL 2H (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.) conectados entre sí; fase móvil: cloroformo), para obtener 42 mg (que corresponde a 74,2 µmoles) de 6-tributilestannil-2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina (Fig. 7, Etapa 4).

40 Los resultados de la medición de RMN de la 6-tributilestannil-2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina obtenida (patrón interno: tetrametilsilano) se muestran a continuación.

45 Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)) RMN de ¹H (disolvente: cloroformo- d₂; frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 8,01-7,93 (m; 1H); 7,91-7,87 (m; 2H); 7,75-7,74 (m; 1H); 7,63-7,58 (m; 1H); 7,20-7,11 (m; 1H); 7,00-6,95 (m; 2H); 4,57 (dt; *J*_{HF} = 47,0 Hz; *J* = 6,0 Hz; 2H); 4,1,5 (t; *J* = 6,0 Hz; 2H); 2,20 (d quint; *J*_{HF} = 26,1 Hz; *J* = 6,0 Hz; 2H); 1,64-1,47 (m; 6H); 1,39-1,31 (m; 6H); 1,19-1,04 (m; 6H); 0,91 (t; *J* = 7,2 Hz; 9H).

50 A 100 µl de una disolución de 6-tributilestannil-2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina en metanol (en una concentración de 1 mg/ml), se añadieron 50 µl de 1 mol/l de ácido clorhídrico, 10 a 100 µl de [¹²⁵I]yoduro de sodio de 37-370 MBq y 20 µl de peróxido de hidrógeno al 10% (p/v). Después se dejó reposar la disolución mezclada a temperatura normal durante 10 minutos, se sometió la disolución a HPLC con las siguientes condiciones, para obtener fracción de [¹²⁵I]-2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 7, Etapa 5).

Condiciones HPLC:

Columna: Phenomenex Luna C18 (nombre comercial; fabricado por Phenomenex Co.; tamaño: 4,6 x 150 mm).

55 Fase móvil: ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% = 80/20 a 0/100 (17 minutos).

Caudal: 1,0 ml/min.

Detector: Absorciómetro ultravioleta visible (Longitud de onda de detección: 282 nm) y contador de radioactividad (fabricado por raytest: tipo STEFFI).

5 Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. Se hizo pasar la disolución resultante por una columna C18 Sep-Pak (Cartuchos C18 Ligeros nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) fabricados por Waters: la cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 130 mg) a fin de que la columna adsorba y recoja [¹²⁵I]-2-(3"-fluoropropoxi)fenil-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina. Se enjuagó la columna con 1 ml de agua y después se hizo pasar 1 ml de etanol a su través para eluir [¹²⁵I]-2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina. La cantidad de radioactividad del compuesto obtenido fue 37,5 MBq al final de la síntesis. Además, el análisis TLC se determinó en las siguientes condiciones y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto fue 96,5%.

10 Condiciones de análisis TLC:

Placa de TLC: RP-18F254 (nombre comercial; fabricado por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: Metanol/agua = 20/1

Detector: Analizador de formación de bioimagen BAS 2500 (tipo: BAS-2500 fabricado por FUJIFILM Corporation).

15 Ejemplo de referencia 7: Síntesis de [¹²⁵I]-2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

Para el fin de preparar una fórmula de cálculo para uso en el cálculo de logP_{HPLC}, se sintetizó [¹²⁵I]-2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina según las siguientes etapas.

20 Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponde a 126 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión y se añadió a los mismos una disolución de 8,18 g (que corresponde a 60,0 mmoles) de 4'-hidroxiacetofenona en una disolución mezclada de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo. Después de cinco horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado resultante a presión reducida. Después se disolvió el residuo en acetato de etilo y se sometió a una operación de decoloración con adición de carbón activo, se filtró la disolución y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) y después se recristalizó de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 7,25 g (que corresponde a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 8, Etapa 1).

30 Se disolvieron 2,15 g (que corresponde a 10,0 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 1,74 g (que corresponde a 10,0 mmoles) de 2-amino-5-bromopiridina en 50 ml de acetonitrilo. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución resultante en un baño de aceite a 105°C durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados y se recuperaron. Se lavaron los precipitados con acetonitrilo y se secaron a presión reducida. Se suspendieron los cristales brutos resultantes en una disolución mezclada de 20 ml de agua y 20 ml de metanol y después se complementó con aproximadamente 25 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos usando una máquina de lavar ultrasónica. Se filtraron los precipitados y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavaron de manera suficiente con agua y se secaron a presión reducida, para obtener 2,41 g (que corresponde a 8,32 mmoles) de 6-bromo-2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1.2-a]piridina (Fig. 8, Etapa 2).

40 Se disolvieron 138 mg (que corresponde a 0,476 mmoles) de 6-bromo-2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1.2-a]piridina en 20 ml de dioxano y se añadieron a los mismos 2 ml de trietilamina. Después, se añadieron 360 µl (que corresponde a 0,713 mmoles) de bistrutilestaño y 20 mg (en una cantidad catalítica) de tetraquis-trifenilfosfinopaladio. Después de que se agitara la mezcla de reacción a 90°C durante 22 horas, se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo por TLC preparativa (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/4). Además, se purificó el producto bruto resultante por HPLC preparativa de reciclado (aparato de HPLC: LC-908 (con el nombre comercial, fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.); columna: dos de JAIGEL 2H (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.) conectados entre sí; fase móvil: cloroformo), para obtener 47 mg (que corresponde a 94,9 µmoles) de 6-tributilestannil-2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1.2-a]piridina (Fig. 8, Etapa 3).

50 A 53 µl de una disolución de 6-tributilestannil-2-(4'-hidroxifenil)imidazo[1.2-a]piridina en metanol (en una concentración de 1 mg/ml), se añadieron 50 µl de ácido clorhídrico de 1 mol/l, iodize de sodio [¹²⁵I] de 136 MBq (40 µl en volumen) y 10 µl de peróxido de hidrógeno al 10% (p/v). Después se dejó reposar la disolución mezclada a 50°C durante 10 minutos, se sometió la disolución a HPLC con las mismas condiciones como se describe en el Ejemplo de referencia 6, para obtener fracción de [¹²⁵I]-2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 8, Etapa 4).

55 Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. Se hizo pasar la disolución resultante por una columna de fase inversa (Cartuchos C18 Ligeros nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) fabricados por Waters; la cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 130 mg), a fin de que la columna adsorbiera y recogiera la [¹²⁵I]-2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina. Se enjuagó la columna con 1 ml de agua y después se hizo pasar 1 ml

de etanol a su través, para eluir [¹²⁵I]-2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina. La radioactividad obtenida fue 37,5 MBq al final de la síntesis. Además, el análisis TLC se determinó en las mismas condiciones como se describe en el Ejemplo de referencia 6 y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto fue 96,5%.

Ejemplo de referencia 8: Síntesis de [¹²³I]-IMPI

- 5 Se preparó [¹²³I]-IMPI según las siguientes etapas para uso en los Ejemplos comparativos para evaluaciones sobre LogP_{octanol} y acumulación en el cerebro.

Según el método descrito en la bibliografía (Zhi-Ping Zhuang et al., J. Med. Chem., 2.003, 46, pág. 237-243), se sintetizó 6-tributylestannil-2-[4'-(N, N-dimetilamino)fenil]imidazo[1.2-a]piridina y se disolvió en metanol (concentración: 1 mg/ml). A 53 µl de la disolución resultante, se añadieron 100 µl de 1 mol/l de ácido clorhídrico, 20-50 µl de [¹²³I]yoduro de sodio de 190-240 MBq, 10 µl de yoduro de sodio de 1 mmol/l y 10 µl de peróxido de hidrógeno al 10% (p/v). Después se dejó reposar la disolución mezclada a 50°C durante 10 minutos, se sometió la disolución a HPLC en las mismas condiciones como se describe en el Ejemplo de referencia 4, para obtener fracción de [¹²³I]-IMPI.

Se añadieron 10 ml de agua a la fracción. Se hizo pasar la disolución resultante por una columna de fase inversa (Cartuchos C18 Ligeros nombre comercial: Sep-Pak (marca registrada) fabricados por Waters; la cantidad empaquetada del agente de empaquetamiento: 130 mg), a fin de que la columna adsorbiera y recogiera la [¹²³I]-IMPI. Se enjuagó la columna con 1 ml de agua y después se hizo pasar 1 ml de etanol, para eluir [¹²³I]-IMPI. La radioactividad obtenida fue 47-56 MBq al final de la síntesis. Además, se determinó el análisis TLC con las mismas condiciones como se describe en el Ejemplo de referencia 4 y como resultado, la pureza radioquímica del compuesto fue 98,0%.

20 Ejemplo 1: Síntesis de 6-metoxi-2-[4'-(3"-p-toluenosulfoniloxipropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina.

Se disolvieron 100,0 g (que corresponde a 0,575 moles) de 2-bromo-3-hidroxipiridina en 310 ml de dimetilsulfóxido y se añadieron 575 ml (que corresponde a 0,575 moles) de una disolución de 1 mol/l de metóxido sódico en metanol a los mismos. Después, se calentó la disolución de reacción a 90°C para separar por destilación metanol. Después se enfrió la disolución de reacción a 10°C o menos, se añadieron a la misma 93,9 g (que corresponde a 0,662 moles) de yoduro de metilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20,5 horas. Después de la terminación de la reacción, se vertió la disolución de reacción en agua con hielo y se extrajo dos veces con cloroformo. Se lavó la capa de cloroformo combinada con una disolución de 1 mol/l de hidróxido de sodio, se lavó dos veces con una disolución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después, se separó el disolvente por destilación a presión reducida, para obtener 65,4 g (que corresponde a 0,348 moles) de 2-bromo-3-metoxipiridina (Fig. 1, Etapa 1).

Se enfriaron 262 ml de ácido sulfúrico conc., a -2°C y se añadieron cuidadosamente 262 ml de ácido nítrico al 90% a los mismos. Después, 65,3 g (que corresponde a 0,347 mmoles) de 2-bromo-3-metoxipiridina cuidadosamente a los mismos. Después de que se agitara la mezcla resultante en un baño de hielo durante 10 minutos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, después de que se elevara la temperatura de la mezcla hasta 55°C, se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Después de que enfriara la disolución de reacción, se vertió la disolución de reacción poco a poco sobre hielo picado para generar precipitados. Se filtraron los precipitados y se lavaron con agua. Los precipitados obtenidos se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida para obtener 55,7 g (que corresponde a 0,239 moles) de 2-bromo-3-metoxi-6-nitropiridina (Fig. 1, Etapa 2).

Se disolvieron 55,6 g (que corresponde a 0,239 moles) de 2-bromo-3-metoxi-6-nitropiridina en 1.700 ml de etanol y se añadieron 37,3 g (50% de humedad) de paladio-carbono al 10% a los mismos con corriente de argón. Después, se añadieron gota a gota 283 ml de monohidrato de hidrazina. Después de que se calentara para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 70 minutos, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente. Después, se separó por filtración paladio-carbono, que después se lavó con etanol. Se combinaron los lavados con el líquido filtrado. Después se concentró la disolución resultante a presión reducida, se complementó el producto concentrado con 1.300 ml de agua y 130 ml de amoníaco acuoso conc., y se extrajo ocho veces con cloroformo. Se secó la capa de cloroformo combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se destiló el producto bruto resultante a presión reducida, para obtener 26,2 g (que corresponde a 0,211 moles) de 2-amino-5-metoxipiridina (Fig. 1, Etapa 3).

Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a 28,17 g (que corresponde a 125 mmoles) de bromuro cúprico para obtener una suspensión y se añadió a los mismos una disolución de 8,18 g (que corresponde a 60,0 mmoles) de 4'-hidroxiacetofenona en una disolución mezclada de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloroformo. Después, se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo. Después de cinco horas, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado resultante a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se sometió a una operación de decoloración con adición de carbón activo. Después, se filtró la disolución y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1). Además, se recristalizó el producto de acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener 7,25 g (que corresponde a 33,7 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (Fig. 1, Etapa 4).

Se disolvieron 2,15 g (que corresponde a 10,0 mmoles) de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona y 1,25 g (que corresponde a 10,0 mmoles) de 2-amino-5-metoxipiridina en 50 ml de acetonitrilo. Se calentó para hacer hervir a reflujo la disolución resultante en un baño de aceite a 90°C durante 3,5 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados y se recuperaron. Se lavaron los precipitados recuperados con acetonitrilo y se secaron a presión reducida para obtener cristales brutos. Se suspendieron los cristales brutos resultantes en una disolución mezclada de 40 ml de agua y 40 ml de metanol. La suspensión se complementó con aproximadamente 20 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos por una máquina de lavar ultrasónica. Se filtraron los precipitados y se recuperaron de la mezcla resultante, se lavó con agua y se secó a presión reducida, para obtener 1,96 g (que corresponde a 8,1.6 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina (Fig. 1, Etapa

Se disolvieron 1,45 ml (que corresponde a 20,0 mmoles) de 1,3-propanodiol en 200 ml de cloruro de metileno. A esta disolución en un baño de hielo, se añadieron 6,96 g (que corresponde a 30,0 mmoles) de óxido de plata, 666 mg (que corresponde a 4,0 mmoles) de yoduro de potasio y 4,21 g (que corresponde a 22,0 mmoles) de cloruro de p-toluenosulfonilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtraron las materias insolubles de la mezcla de reacción y se lavaron con acetato de etilo. Se combinaron los lavados con el líquido filtrado y se concentró la mezcla. Se purificó el producto bruto resultante con cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/2 a 1/1) para obtener 2,47 g (que corresponde a 10,7 mmoles) de mono-p-toluenosulfonato de 1,3-propanodiol (Fig. 1, Etapa 6).

A una disolución de 554 mg (que corresponde a 2,40 mmoles) de mono-p-toluenosulfonato de 1,3-propanodiol en 10 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 260 mg (que corresponde a 1,08 mmoles) de 2-(4'-hidroxifenil)-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina y 636 mg (que corresponde a 2,42 mmoles) de trifenilfosfina. Además, se añadieron 5 ml de N, N-dimetilformamida a los mismos para disolver completamente los contenidos. A la mezcla de reacción, se añadieron 0,48 ml (que corresponde a 2,42 mmoles) de azodicarboxilato de diisopropilo. Después de que se agitara la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 23 horas, se concentró la disolución de reacción. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/acetato de etilo = 19/1), purificado además por HPLC preparativa de reciclado (aparato de HPLC: LC-908 (con el nombre comercial: fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.); columna: dos de JAIGEL 2H (con el nombre comercial; fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.) conectados entre sí; fase móvil: cloroformo) y purificado además de nuevo por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 35/65) para obtener 220 mg (que corresponde a 0,487 mmoles) de 6-metoxi-2-[4'-(3"-p-toluenosulfoniloxipropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina (Fig. 1, Etapa 7).

Los resultados de la medición de RMN del compuesto resultante (patrón interno: tetrametilsilano) se muestran a continuación.

Aparato de RMN empleado: JNM-ECP-500 (fabricado por Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd. (JEOL)) RMN de ¹H (disolvente: cloroformo-dl, frecuencia de resonancia: 500 MHz): δ 7, 1-7,77 (m; 2H); 7,76-7,72 (m; 2H); 7,71-7,70 (m; 1H); 7,64-7,62 (m; 1H); 7,49-7,46 (m; 2H); 7,24-7,21 (m; 2H); 6,95-6,92 (m; 1H); 6,81-6,77 (m; 2H); 4,25 (t; J = 6,0 Hz; 2H); 3,95 (t; J = 6,0 Hz; 2H); 3,80 (s; 3H); 2,34 (s; 3H); 2,11 (quint.; J = 6,0 Hz; 2H).

RMN de ¹³C (disolvente: cloroformo-dl; frecuencia de resonancia: 125 MHz): δ 158,16; 149,11; 145,41; 144,77; 142,71; 132,64; 129,75; 127,71; 126,93; 126,85; 119,45; 117,28; 114,47; 108,35; 107,49; 66,99; 62,97; 56,11; 28,77; 21,52.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-[4'-(3"-[¹⁸F]fluoropropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina.

Se hizo pasar H₂¹⁸O (radioactividad 5.087 MBq, un valor convertido al comienzo de la síntesis) que contenía ión [¹⁸F]fluoruro por una Sep-Pak Light QMA (nombre comercial; fabricado por Japan Waters K. K.) para adsorber y recoger los iones fluoruro [¹⁸F]. Después, se hizo pasar una disolución de carbonato de potasio (66,7 mmoles), 0,3 ml) y 1,5 ml de una disolución en acetonitrilo de 20 mg (que corresponde a 53,1 μmoles) de Kryptofix 222 (nombre comercial; fabricado por Merck & Co., Inc.) por la columna para eluir los iones fluoruro [¹⁸F].

Se calentó el eluato en corriente de gas helio a 100°C para evaporar agua y se complementó con acetonitrilo (0,3 ml x 2) y se destiló de manera azeotrópica a sequedad. A esto, 1,0 ml de una disolución en N, N-dimetilformamida de 5 mg de 6-metoxi-2-[4'-(3"-p-toluenosulfoniloxipropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina sintetizada en el Ejemplo 1. Después, se calentó la mezcla a 130°C durante 10 horas. Después se enfrió la disolución de reacción a 30°C, se complementó con 3,0 ml de dietil éter y se hizo pasar por una Sep-Pak Plus Silica (nombre comercial; fabricado por Japan Waters K. K.). Después, se hizo pasar una disolución mezclada de 3,5 ml de dietil éter y 0,5 ml de N, N-dimetilformamida por la Sep-Pak Plus Silica dos veces. Se calentó la disolución de dietil éter que se había hecho pasar a 60°C en corriente de gas helio y se concentró. Se diluyó la disolución concentrada con 2 ml de una disolución mezclada de acetonitrilo/agua/trietilamina = 550:450:1.

La disolución resultante se purificó por HPLC (columna: SUMIPAX ODS JP-06 (d. i. 20 mm x 250 mm, fabricado por Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.); disolvente de elución: acetonitrilo/agua/trietilamina = 500/500/1, caudal: 7,5 ml/min). Se diluyó una fracción de eluato que contenía el compuesto fijado como objetivo con 50 ml de agua y

después se hizo pasar por una Sep-Pak Plus C18 (nombre comercial, fabricado por Japan Waters K. K.) para adsorber y recoger el compuesto fijado como objetivo. Después, se hicieron pasar 20 ml de agua por la columna para lavarla. Después, se hicieron pasar 2 ml de etanol por la columna para eluir una disolución en etanol de 2-[4'-(3"-[¹⁸F]fluoropropoxi)fenil]-6-metoximidazo[1.2-a]piridina. La radioactividad obtenida fue 1.795 MBq (94 minutos después de empezar la síntesis). Según el análisis TLC en las siguientes condiciones, la pureza radioquímica de la misma fue 90,4%.

Condiciones de análisis TLC:

Placa de TLC: Gel de sílice 50 F₂₅₄ (con el nombre comercial, fabricado por Merck & Co., Inc.)

Fase móvil: cloroformo/metanol/trietilamina = 50/1/2

10 Detector: Rita Star (fabricado por Raytest Company)

Ejemplos 3-5, Ejemplos comparativos 1-5: Medición de afinidad de amiloide.

Se examinó la afinidad de los presentes compuestos con amiloide por el siguiente ensayo de unión in vitro.

15 (1) Se disolvió Aβ₁₋₄₀ (Peptide Institute, INC.) (de ahora en adelante referido como Aβ₁₋₄₀) en tampón de fosfato (pH 7,4) y se agitó a 37°C durante 62-72 horas, para obtener una suspensión de 1 mg/ml de Aβ de agregado (referido como suspensión de amiloide de ahora en adelante en los Ejemplos).

20 (2) Según el método descrito en la bibliografía (Naiki, H., et al., Laboratory Investigation 74, pág. 374-383 (1.996)), se sometió la suspensión de amiloide a experimento cualitativo basado en un método espectrofotométrico de fluorescencia usando Tioflavina T (fabricada por Fluka) para confirmar que el Aβ de agregado obtenido en (1) era amiloide (condiciones de medición: longitud de onda de excitación de 446 nm y longitud de onda emisión de 490 nm).

25 (3) Según el método descrito en la bibliografía (Wang, Y., et al., J. Labelled Compounds Radiopharmaceut. 44, S239 (2.001)), se preparó [¹²⁵I]2-(3'-yodo-4'-aminofenil)benzotiazol (de ahora en adelante referido como [¹²⁵I]3'-I-BTA-0) a partir de un precursor de marcado 2-(4'-aminofenil)benzotiazol y se disolvió en etanol. Como Rojo Congo, Tioflavina T y 6-metil-2-[4'-(N, N-dimetilamino)fenil]benzotiazol (de ahora en adelante referido como 6-Me-BTA-2), se pesaron reactivos comercialmente disponibles y se usaron como estaban.

(4) 2-(3'-Yodo-4'-aminofenil)benzotiazol (de ahora en adelante referido como 3'-I-BTA-0) e IMPI fueron sintetizados según los métodos descritos en la bibliografía (Wang, Y., et al., J. Labelled Compounds Radiopharmaceut. 44, S239 (2.001)) y la bibliografía (Zhuang, Z. P., et al., J. Med. Chem. 46, 237 (2.003)), respectivamente.

30 (5) Se disolvieron muestras en las que [¹²⁵I]3'-I-BTA-0, cada compuesto para evaluación y amiloide en un tampón de fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 0,1% (pH 7,4) en las concentraciones finales mostradas en la Tabla 2. Se pusieron las muestras resultantes en cada pozo (aproximadamente 0,3 ml en volumen) de una microplaca de 96 pozos.

Tabla 2: Concentraciones finales de cada compuesto en disoluciones de muestra.

Experimento	Compuesto para evaluación	Concentración de compuesto para evaluación	concentración [¹²⁵ I]3'-I-BTA-0	Amiloide
Ejemplo comparativo 1	3'-I-BTA-O	Cada concentración de 0; 0,001; 0,01; 0,1; 1; 10; 100; 1.000 nmoles/l	400 pmoles/l	1 μmol/l
Ejemplo comparativo 2	Rojo Congo			
Ejemplo comparativo 3	Tioflavina T			
Ejemplo comparativo 4	6-Me-BTA-2			
Ejemplo	IMPI			

Experimento	Compuesto para evaluación	Concentración de compuesto para evaluación	concentración [¹²⁵ I]3'-I-BTA-0	Amiloide
comparativo 5				
Ejemplo 3	Compuesto 1			
Ejemplo 4	Compuesto 2			
Ejemplo 5	Compuesto 3			

5 (6) Se agitó una microplaca cargada con una disolución de muestra a una velocidad determinada (400 rotaciones/min.) a 22°C durante 3 horas. Después, se filtró cada disolución de muestra a través de un filtro de fibra de vidrio (nombre comercial: Multiscreen™-FC, fabricado por Millipore), para separar el [¹²⁵I]3'-I-BTA-0 unido a amiloide a partir del [¹²⁵I]3'-I-BTA-0 exento de amiloide.

10 (7) El filtro de fibra de vidrio usado para la filtración de cada disolución de muestra se lavó con un tampón de fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 0,1% (pH 7,4) (0,5 ml x cinco veces) y se midió la radioactividad del filtro de fibra de vidrio con un sistema de autopoza gamma (fabricado por Aloka, Tipo: ARC-301B). Se usó la radioactividad como el nivel de radioactividad de cada disolución de muestra para calcular una relación de inhibición (de ahora en adelante, A indica el nivel de radioactividad en una muestra con concentración cero (O) de cada compuesto para evaluación y B indica el nivel de radioactividad en una muestra con concentración 0,001 nmoles/l o mayor de cada compuesto para evaluación).

15 (8) Por separado, se preparó una disolución que contenía 15 µmoles/l de 6-Me-BTA-2, 400 pmoles/l de [¹²⁵I]3'-I-BTA-0 y 1 µmol/l de Aβ₁₋₄₀ y se sometió a los mismos procedimientos como se describió anteriormente en (6) y (7) para medir un nivel de radioactividad. Se definió el nivel de radiactividad medido como el nivel de radioactividad de fondo y se usó en el cálculo de la relación de inhibición (de ahora en adelante referido como BG).

20 (9) Usando los niveles de radioactividad medidos anteriormente en (7) y (8), se determinó la relación de inhibición por la siguiente fórmula (1).

$$\frac{B - BG}{A - BG} \times 100 \quad (\%) \quad (1)$$

25 Se preparó una gráfica en la que se representaron gráficamente valores convertidos por transformación de probit a partir de las relaciones de inhibición obtenidas, relativos a logaritmos de concentraciones de compuestos para evaluación, para obtener una línea recta aproximada por el método de mínimos cuadrados. Usando la línea, se determinó la concentración de cada compuesto para evaluación, a la que en el nivel de radiactividad es la mitad del nivel de la muestra exenta de cada compuesto para evaluación y se definió como una concentración de inhibición de 50% de cada compuesto (de ahora en adelante referido como valor IC_{50%}). Usando el valor como un indicador, se evaluó la afinidad de cada compuesto para evaluación con Aβ₁₋₄₀ de agregado de amiloide).

30 El valor IC_{50%} de cada compuesto para evaluación se muestra en la Tabla 3. Los compuestos 1 a 3 mostraron todos valores IC_{50%} menores que 100 y presentaron mayor afinidad con amiloide (Aβ₁₋₄₀ de agregado) que rojo Congo y Tioflavina T. Los resultados muestran que los Compuestos 1 a 3 presentan buena afinidad con amiloide (Aβ₁₋₄₀ de agregado). En particular, el compuesto 1 presenta mayor afinidad con amiloide (Aβ₁₋₄₀ de agregado) que 3'-I-BTA-0 y 6-Me-BTA-2 y presenta la afinidad comparable a IMPI.

35 Tabla 3: Valores IC_{50%} de los presentes compuestos.

Experimento	Compuesto para evaluación	valores IC _{50%} (nmoles/l)
Ejemplo comparativo 1	3'-I-BTA-O	10,1
Ejemplo comparativo 2	Rojo Congo	>1.000

Experimento	Compuesto para evaluación	valores IC _{50%} (nmoles/l)
Ejemplo comparativo 3	Tioflavina T	>1.000
Ejemplo comparativo 4	6-Me-BTA-2	25,4
Ejemplo comparativo 5	IMPI	0,8
Ejemplo 3	Compuesto 1	1,1
Ejemplo 4	Compuesto 2	30,5
Ejemplo 5	Compuesto 3	36,6

Ejemplo 6. Ejemplo comparativo 6: Medición de coeficiente de partición basado en el método de extracción de octanol.

5 Se midieron los coeficientes de partición basándose en el método de extracción de octanol (de ahora en adelante referido como $\log P_{\text{octanol}}$), que se usan generalmente como un indicador de la permeabilidad de los compuestos por la barrera sangre-cerebro (de ahora en adelante referido como EBB).

10 A 2 ml de octanol, se añadieron 10 μl de una disolución que contenía Compuesto 4 (Ejemplo 5) y 2 ml de un tampón de fosfato de 10 mmoles/l (pH 7,4) y se agitó durante 30 segundos. Después se centrifugó la mezcla (209 rad/s (2.000 rpm) x 60 min.) con una centrífuga de baja velocidad (modelo: CENTRIFUGE CT4D fabricado por Hitachi Koki Co., Ltd.), se muestrearon la capa de octanol y la capa de agua cada una en una cantidad de 1 ml y se sometieron a medición de la radioactividad con un sistema de autopoza gamma (fabricado por Aloka, Tipo: ARC-301B). Usando la radioactividad obtenida, se calculó $\log P_{\text{octanol}}$ según la ecuación (2).

$$\log P_{\text{octanol}} = \log_{10} \left(\frac{\text{Recuento de radioactividad de capa de octanol}}{\text{Recuento de radioactividad de capa acuosa}} \right) \dots (2)$$

15 Los resultados se muestran en la Tabla 4. Se sabe que los compuestos permeables a BBB muestran un valor de $\log P_{\text{octanol}}$ entre 1 y 3 (Douglas D. Dischino et al., J. Nucl. Med., (1.983), 24, pág. 1.030-1.038). El compuesto 4 mostró un valor de $\log P_{\text{octanol}}$ de 1,8 y así está implícito que el Compuesto 4 presenta una permeabilidad BBB comparable a IMPI del Ejemplo comparativo.

Tabla 4: Valor de $\log P_{\text{octanol}}$ del presente compuesto.

Experimento	Compuesto	valor $\log P_{\text{octanol}}$
Ejemplo comparativo 6	[¹²³ I] - IMPI	2,1
Ejemplo 6	Compuesto 4	1,8

20

Ejemplos 7-9, Ejemplo comparativo 7: Mediciones de coeficiente de partición basado en HPLC.

25 El coeficiente de partición por HPLC (de ahora en adelante referido como $\log P_{\text{HPLC}}$) se midió por el siguiente método. Se sabe que el $\log P_{\text{HPLC}}$ muestra el mismo valor numérico a un pH de 7,2 a 7,4 como el valor $\log P_{\text{octanol}}$ que se conoce generalmente como un indicador de la permeabilidad de los compuestos para BBB (Franco Lombardo et al., J. Med. Chem., (2.000), 43, pág. 2.922-2.927).

30 Primero, se disolvieron los compuestos para evaluación mostrados en la Tabla 5 en una concentración de 1 mg/ml en metanol que contenía dimetilsulfóxido al 10% para preparar disoluciones de muestra. Se sometió un μl de la disolución de muestra a análisis HPLC en las siguientes condiciones para determinar el tiempo de elución (t_0) del disolvente y el tiempo de elución (t_R) de cada compuesto.

Tabla 5: Compuestos para evaluación en los experimentos.

Experimento	Compuesto para evaluación
Ejemplo comparativo 7	IMPI
Ejemplo 7	Compuesto 1
Ejemplo 8	Compuesto 2
Ejemplo 9	Compuesto 3

Condiciones HPLC:

Columna: Prodigy ODS (3) (nombre del producto; fabricado por phenomenex; tamaño: 4,6 x 250 mm).

5 Fase móvil: una disolución mezclada de fosfato de trietilamina 50 mM (pH 7,2)/acetonitrilo = 40/60

Caudal: 0,7 ml/min.

Detector: absorciómetro ultravioleta visible (longitud de onda de detección: 282 nm).

Usando el t_0 y t_R obtenidos, se determinó el factor de retención (de ahora en adelante referido como valor K'_{HPLC}) de cada compuesto para evaluación según la fórmula (3) de cálculo.

10

$$K'_{HPLC} = (t_R - t_0) / t_0 \quad \dots (3)$$

15

20

Por separado, se añadieron cada 10 μ l de una disolución de [125 I]-2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina (37 MBq/ml en concentración de radioactividad) sintetizada anteriormente en el Ejemplo de referencia 6 y una disolución de [125 I]-2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina (37 MBq/ml en radioactividad, concentración) sintetizada anteriormente en el Ejemplo de referencia 7, a 2 ml de octanol preparado por separado y se añadieron además 2 ml de tampón de fosfato de 10 mmoles/l (pH 7,4) a las respectivas disoluciones. Después se agitaron las disoluciones individuales durante 30 segundos, se centrifugaron las disoluciones a 209 rad/s (2.000 rpm) durante 60 minutos. Cada radioactividad de 1 ml de la fase de octanol y 1 ml de la fase acuosa se contó mediante un sistema de autopoza gamma (fabricado por Aloka Co., Ltd.: Tipo ARC-301B). Basado en la radioactividad obtenida, se calcularon los valores de $\log P_{\text{octanol}}$ según la ecuación (2) anterior.

25

Además, una disolución de 2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina sintetizada anteriormente en el ejemplo de referencia 4 y una disolución de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina sintetizada anteriormente en el Ejemplo de referencia 5 fueron sometidas cada una a un análisis HPLC de la misma manera como se describió anteriormente para determinar los valores K'_{HPLC} .

30

Se preparó una gráfica, en la que se representan gráficamente los valores $\log P_{\text{octanol}}$ de [125 I]-2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina y [125 I]-2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina, respectivamente, respecto a los valores $\log_{10} K'_{HPLC}$ de 2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina y 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina, a fin de que se determinara la pendiente y el intercepto en el eje Y de la línea recta. Usando estos valores, se determinó la siguiente fórmula (4), siempre que el valor $\log P_{\text{octanol}}$ sea igual al valor $\log P_{HPLC}$ a un pH de 7,2 a 7,4.

$$\log P_{HPLC} = 0,96 (\log K'_{HPLC}) + 1,59 \quad \dots (4)$$

35

Usando K'_{HPLC} obtenido para cada compuesto para evaluación, se determinó el valor $\log P_{HPLC}$ de cada compuesto para evaluación según la fórmula (4) de cálculo anterior.

40

Los resultados se muestran en la Tabla 6. Como se muestra en la Tabla, los valores $\log P_{HPLC}$ de los Compuestos 1 a 3 fueron todos entre 1 y 3. Como se mencionó anteriormente, se sabe que los compuestos permeables a BBB presentan un valor de $\log P_{\text{octanol}}$ entre 1 y 3 (Douglas D. Dischino et al., J. Nucl. Med., (1.983), 24, pág. 1.030-1.038). Y, se sabe que $\log P_{HPLC}$ muestra el mismo valor a un pH de 7,2 a 7,4 como el $\log P_{\text{octanol}}$ (Franco Lombardo et al., J. Med. Chem., (2.000), 43, pág. 2.922-2.927). Los resultados ya mencionados implican que los Compuestos 1 a 3

presentan una propiedad permeable a BBB.

Tabla 6: Valor de logP_{HPLC} del presente compuesto.

Experimento	Compuesto	valor logP _{HPLC}
Ejemplo comparativo 7	IMPI	2,1
Ejemplo 7	Compuesto 1	1,7
Ejemplo 8	Compuesto 2	1,4
Ejemplo 9	Compuesto 3	1,7

Ejemplo 10, Ejemplo comparativo 8: Medición de transferibilidad en el cerebro y eliminación.

- 5 Usando el Compuesto 4, se midió un cambio en el transcurso del tiempo de la acumulación radiactiva en cerebro de ratas Wistar macho (de 7 semanas).

Se inyectaron 0,05 ml (15-31 MBq/ml en concentración radioactiva) de una disolución de Compuesto 4 en una disolución salina fisiológica que contenía 10 mg/ml de ácido ascórbico y una disolución de [¹²³I]-IMPI (Ejemplo comparativo 7) preparada anteriormente en el Ejemplo de referencia 8 en una disolución salina fisiológica que contenía 10 mg/ml de ácido ascórbico con anestesia de tiopental en la vena de la cola de las ratas. Se sacrificaron las ratas por sangrado de arteria abdominal y se retiraron los cerebros y se sometieron a medición de la radioactividad (de ahora en adelante referido como A en este Ejemplo) con un sistema de autopoza gamma (Tipo: ARC-301B fabricado por Aloka Co., Ltd.) y sometido además a medición de la masa de los cerebros 2, 5, 30 y 60 minutos después de la inyección. También, se midió la radioactividad (de ahora en adelante referido como B en este Ejemplo) de 0,05 ml de una disolución diluida 1.000 veces de la disolución inyectada de la misma manera que anteriormente. Usando estos resultados de medición, se calcularon las distribuciones radioactivas por peso unidad de cerebro (% ID/g) en los respectivos instantes de tiempo según la siguiente fórmula (5). Se usaron tres animales para el experimento en los respectivos instantes de tiempo.

$$\%ID/g = \frac{A}{B \times 1000 \times \text{peso cerebro}} \times 100 \quad \dots (5)$$

20 Los resultados se muestran en la Tabla 7. Como se muestra en la Tabla 7, el Compuesto 4 mostró una concentración mayor que ¹²³I-IMPI en el instante de tiempo de dos minutos después de la inyección y después mostraron una tendencia a aclarar el medio rápidamente en 60 minutos. Estos resultados sugieren que el compuesto 4 posee excelente transferibilidad al cerebro y depuración rápida del cerebro comparable a ¹²³I-IMPI.

- 25 Tabla 7: Concentración radioactiva en el cerebro del presente compuesto después de infección intravenosa (ratas).

Compuesto		Concentración radioactiva por peso unidad (% ID/g)			
		Después de 2 min.	Después de 5 min.	Después de 30 min.	Después de 60 min.
Ejemplo 10	Compuesto 4	1,36	0,93	0,23	0,13
Ejemplo comparativo 8	¹²³ I-IMPI	1,02	0,99	0,20	0,08

Ejemplos 11: Confirmación de formación de imagen de amiloide en el cerebro.

El siguiente experimento se llevó a cabo para examinar si se podía visualizar amiloide en el cerebro mediante el compuesto de la presente invención.

(1) Se obtuvo una suspensión de 1 mg/ml de A β de agregado (de ahora en adelante referido como suspensión de amiloide en este Ejemplo) disolviendo A β ₁₋₄₂ (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en un tampón de fosfato (pH 7,4), seguido por agitación a 37°C durante 72 horas.

5 (2) Se inyectaron 2,5 μ l (que corresponde a 25 μ g) de la suspensión de amiloide en un núcleo amigdalino en un costado de una rata Wistar macho (de 7 semanas). Como control, se inyectaron 2,5 μ l de una disolución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4) en un núcleo amigdalino en el otro costado de la rata. Se examinaron las ratas 3 días después de la inyección de la suspensión de amiloide y la disolución salina fisiológica tamponada con fosfato.

10 (3) Se disolvió compuesto 4 en una disolución salina fisiológica que contenía ácido ascórbico, 10 mg/ml, para obtener una disolución de muestra (84 MBq/ml en concentración de radioactividad). Se inyectó esta disolución en la rata por la vena de la cola (dosis: 0,5 ml, radioactividad dosificada: equivalente 42 MBq).

15 (4) Se retiró cerebro 30 minutos después de la inyección para preparar una porción de cerebro de 10 μ m de espesor con un microtomo (tipo: CM3050S, fabricado por LEICA). Se expuso la porción de cerebro a una placa de formación de imagen durante 1,5 horas y después se llevó a cabo análisis por la imagen mediante el uso de un Analizador de formación de bioimagen (tipo: BAS-2500; fabricado por FUJIFILM Corporation).

20 (5) Después de la terminación del análisis por la imagen usando el analizador de bioimagen, se llevó a cabo coloración patológica con Tioflavina T para realizar formación de imagen mediante el uso de un microscopio de fluorescencia (fabricado por NIKON Corporation; tipo: modelo TE2000-U; longitud de onda de excitación: 400-440 nm; longitud de onda de detección: 470 nm). Así, se confirmó que se depositaba amiloide en la porción (Fig. 9b).

25 La Fig. 9 muestra imágenes por autorradiograma y coloración de Tioflavina T de la porción de cerebro de la rata a la que se inyectó amiloide por vía intracerebral. Como se muestra en la Fig. 9, se obtuvo una excelente imagen en la que había una acumulación marcada de radioactividad en el núcleo amigdalino en el sitio al que se inyectó la suspensión de amiloide mientras la acumulación no específica es baja en los otros sitios. A partir del resultado de la coloración de Tioflavina T en el sitio donde se acumulaba la radioactividad, se confirmó que había amiloide en el sitio de la acumulación. Por otra parte, no se observó acumulación significativa de radioactividad en el núcleo amigdalino en el costado al que se inyectó la disolución salina fisiológica tamponada con fosfato, comparado con los otros sitios.

Estos resultados sugieren que el compuesto 4 posee una propiedad de acumulación en amiloide intracerebral y una capacidad de formación de imagen de amiloide intracerebral.

30 Ejemplo 12 a 1-4: Ensayo de mutación inversa.

Para examinar la mutagenicidad de Compuesto 1, Compuesto 2 y Compuesto 3, se realizó el ensayo de mutación inversa usando *Salmonella typhimurium* TA98 y TA100 (de ahora en adelante referido como ensayo de Ames).

35 Se realizó el ensayo sin adición de S9mix y con adición de S9mix. Se usó dimetilsulfóxido como control negativo. Un control positivo fue 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida en el caso de que no se añadiera S9mix y 2-aminoantraceno en el caso de que se añadiera S9mix.

40 La cantidad de cada muestra que se tenía que añadir a la placa de ensayo fue 7 dosis (relación geométrica 4) siendo la dosis máxima 1.250 μ g/placa para para el compuesto 1 y 7 dosis (relación geométrica 3) siendo la dosis máxima 5.000 mg/placa para Compuesto 2 y Compuesto 3. Después de que se mezclaran entre sí una muestra que se tenía que examinar y una cepa (TA98 o TA100) o una muestra que se tenía que examinar, S9mix y la cepa, se estratificó la mezcla usando agar blando en un medio de una placa de ensayo y después se incubó a 37°C durante 48 horas. Se realizó la valoración contando el número de colonias de mutación inversa en la placa después de la incubación y cuando el número de colonias de mutación inversa no fue menor que dos veces el número en el control negativo y se mostró aumento dependiente de la concentración, se determinó que la mutagenicidad era positiva.

45 Los resultados se muestran en la Tabla 8. Los números de las colonias de mutación inversa de las respectivas cepas en el grupo tratado con los Compuestos 1, 2 y 3 fueron menores que dos veces el número del control negativo, sin tener en cuenta la adición de S9mix. En los grupos tratados con el control positivo, se observó un aumento aparente del número de colonias de mutación inversa. A partir de los resultados ya mencionados, se valora que los Compuestos 1, 2 y 3 son negativos en el ensayo de Ames y no presentan mutagenicidad.

Tabla 8: Resultados del ensayo de Ames.

	Compuesto	Mutagenicidad			
		Sin adición de S9mix		Con adición de S9mix	
		TA98	TA100	TA98	TA100
Ejemplo 12	Compuesto 1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Ejemplo 13	Compuesto 2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Ejemplo 14	Compuesto 3	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el campo de agentes de diagnóstico.

5 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un esquema de síntesis de 6-metoxi-2-[4'-(3"-p-toluenosulfoniloxipropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina.

La Fig. 2 es un esquema de síntesis de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-metoxiimidazo[1.2-a]piridina (cuerpo fluorado no radioactivo).

10 La Fig. 3 es un esquema de síntesis de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]-6-hidroxiimidazo[1.2-a]piridina (forma fluorada no radioactiva).

La Fig. 4 es un esquema de síntesis de 2-[4'-(3"-fluoropropoxi)fenil]imidazo[1.2-a]piridina (forma fluorada no radioactiva).

La Fig. 5 es un esquema de síntesis de 2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

15 La Fig. 6 es un esquema de síntesis de 2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

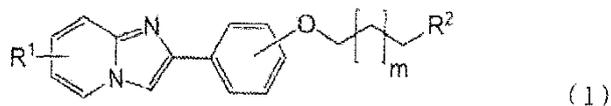
La Fig. 7 es un esquema de síntesis de [¹²⁵I]-2-(4'-(3"-fluoropropoxi)fenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

La Fig. 8 es un esquema de síntesis de [¹²⁵I]-2-(4'-hidroxifenil)-6-yodoimidazo[1.2-a]piridina.

20 La Fig. 9(a) es un autorradiograma de la porción de cerebro 30 minutos después de la inyección de Compuesto 4 y la Fig. 9(b) es una imagen microscópica fluorescente de la muestra coloreada con Tioflavina T (un aumento del sitio al que se inyecta la suspensión de amiloide).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



5 o una sal del mismo,

en la que R^1 es un grupo seleccionado de: hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo sulfato, grupo amino, grupo nitro, grupo ciano, un sustituyente alquilo con uno a 4 átomos de carbono o un sustituyente alcoxi con uno a 4 átomos de carbono;

R^2 es un sustituyente halógeno radioactivo y

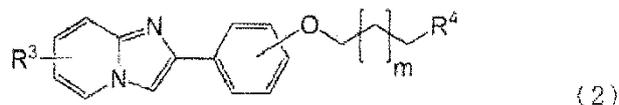
10 m es un número entero de 0 a 2.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que R^2 se selecciona del grupo que consiste en: ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I .

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 o una sal del mismo, en el que R^2 es ^{18}F .

4. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):

15



o una sal del mismo,

en el que R^3 es un grupo seleccionado de: hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo sulfato, grupo amino, grupo nitro, grupo ciano, un sustituyente alquilo con uno a 4 átomos de carbono o un sustituyente alcoxi con uno a 4 átomos de carbono;

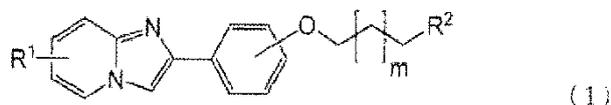
20

R^4 es un grupo seleccionado de un sustituyente halógeno no radioactivo seleccionado de yodo o bromo, sustituyente metanosulfonilo, sustituyente trifluorometanosulfonilo o sustituyente sulfonilo aromático y

m es un número entero de 0 a 2.

5. Un agente de diagnóstico de baja toxicidad para enfermedad de Alzheimer, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

25



o una sal del mismo,

en el que R^1 es un grupo seleccionado de: hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo sulfato, grupo amino, grupo nitro, grupo ciano, un sustituyente alquilo con uno a 4 átomos de carbono o un sustituyente alcoxi con uno a 4 átomos de carbono;

30

R^2 es un sustituyente halógeno radioactivo y

m es un número entero de 0 a 2.

6. Un agente de diagnóstico de baja toxicidad para enfermedad de Alzheimer, según la reivindicación 5, en el que R^2 se selecciona del grupo que consiste en: ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I .

35

7. Un agente de diagnóstico de baja toxicidad para enfermedad de Alzheimer, según la reivindicación 5 ó 6, en el que R^2 es ^{18}F .

8. Una composición farmacéutica para formación de imagen *in vivo* de depósitos de amiloide, que comprende un compuesto representado por la fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo y

un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto representado por la fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, para uso en medicina.

5 10. Un compuesto representado por la fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, para uso en formación de imagen *in vivo* de depósitos de amiloide.

11. Un compuesto representado por la fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, para uso en un método *in vivo* para detectar depósitos de amiloide en un individuo, en el que el método comprende las etapas de:

10 (a) administrar una cantidad detectable de un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo y

(b) detectar la unión del compuesto o la sal del mismo a depósito de amiloide en el individuo.

12. Un compuesto para uso según la reivindicación 11, en el que la etapa (b) se realiza por formación de imagen por PET o TCEM.

Fig. 1

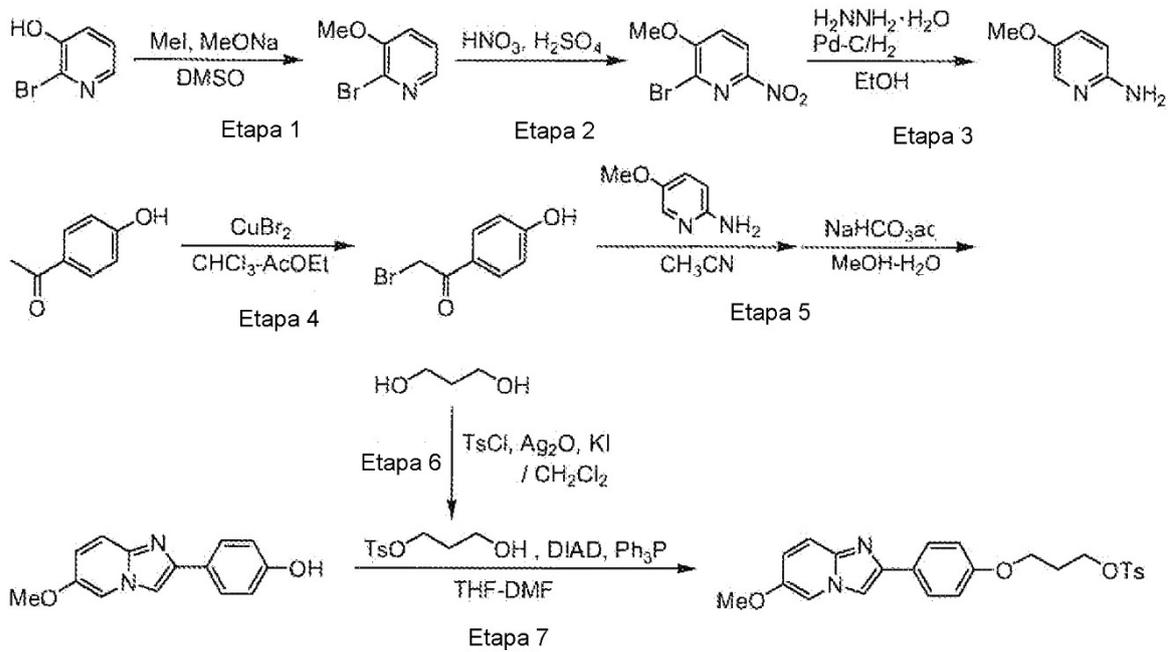


Fig. 2

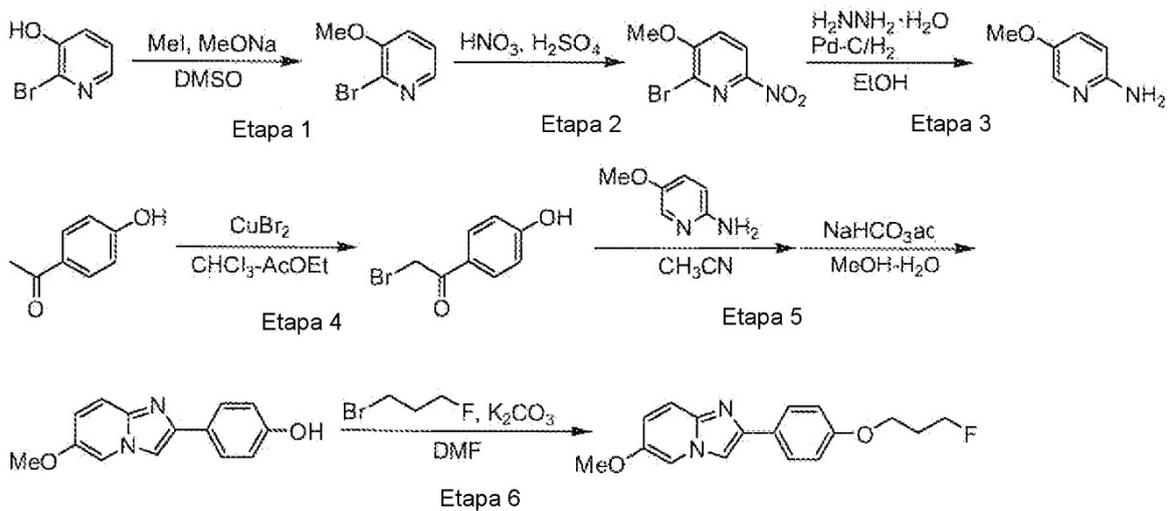


Fig. 3

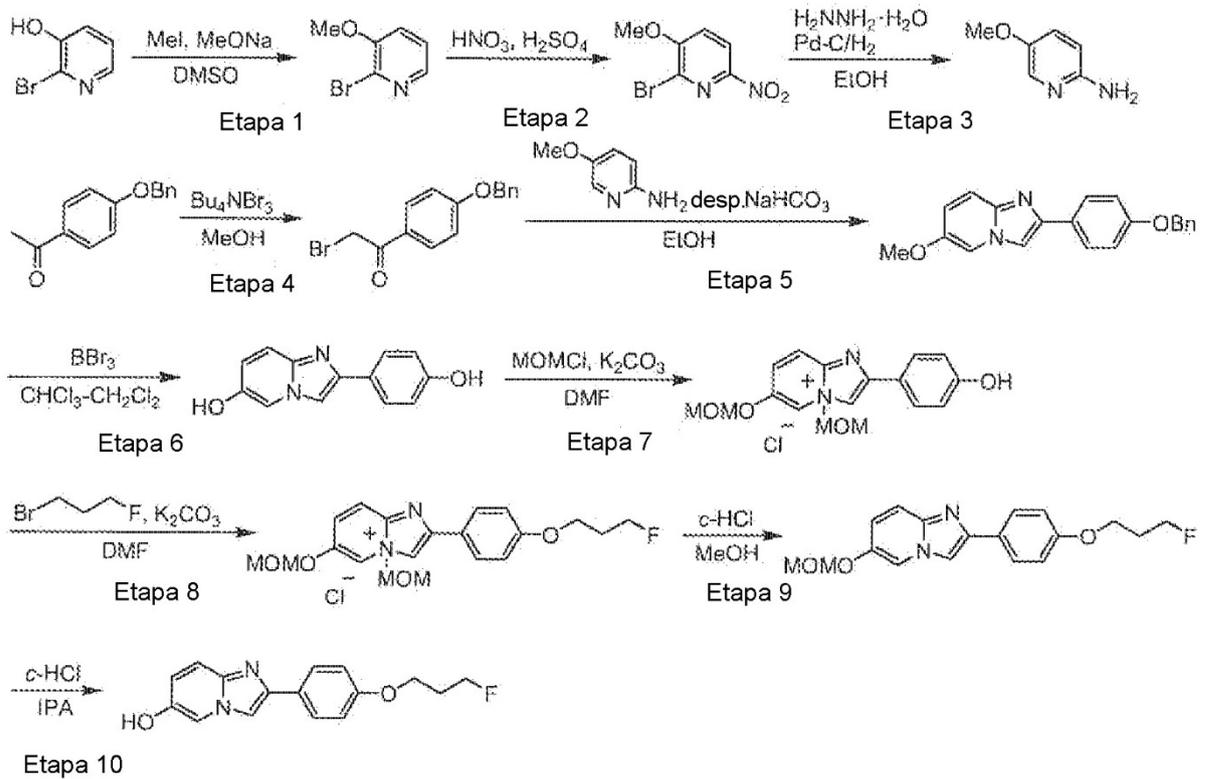


Fig. 4

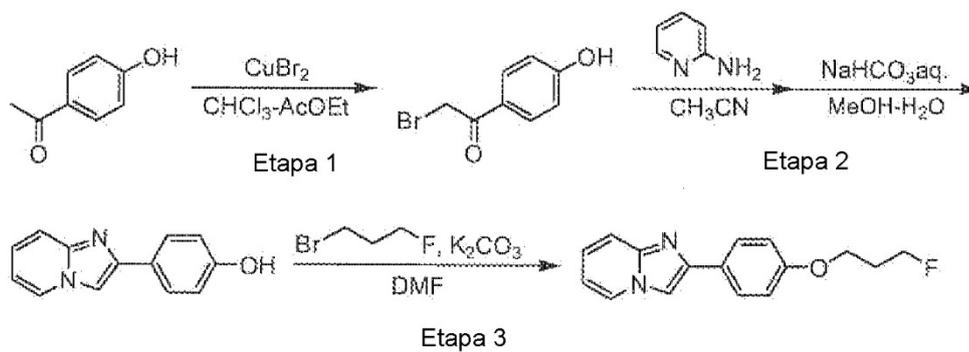


Fig. 5

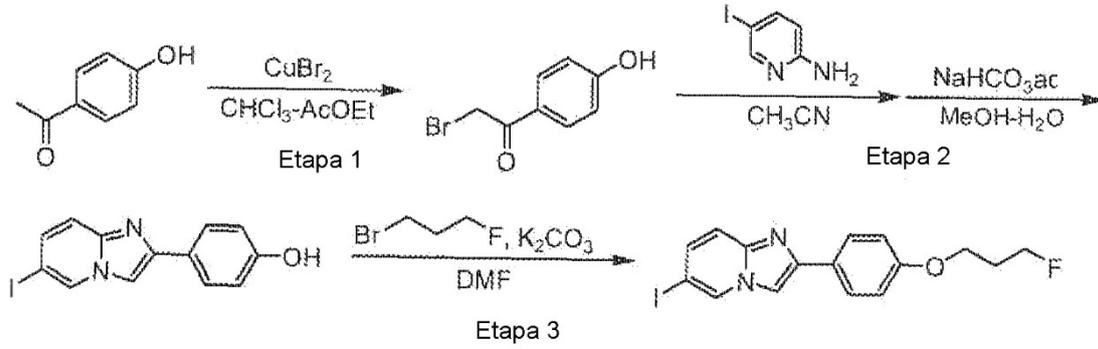


Fig. 6

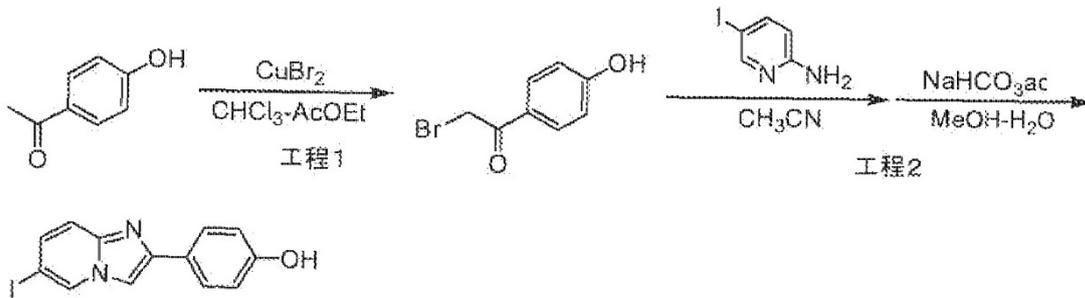


Fig. 7

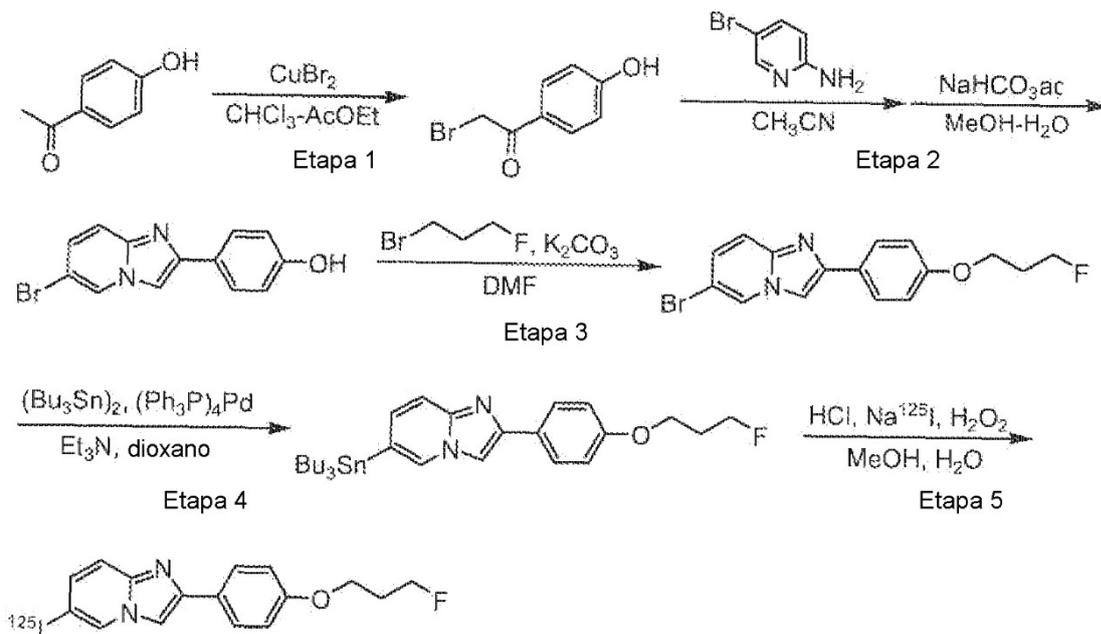


Fig. 8

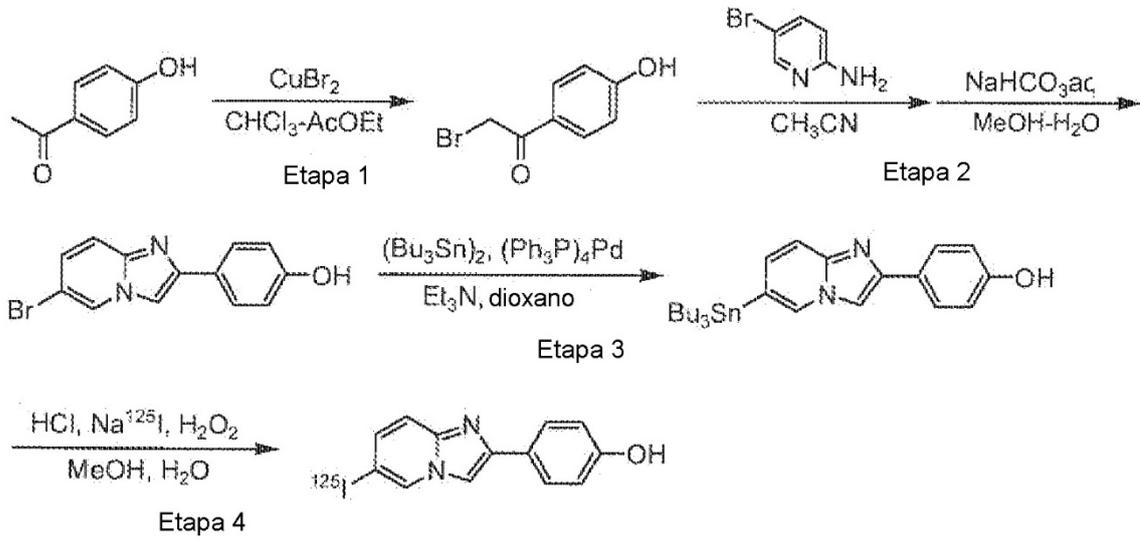


Fig. 9

