



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 024**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

C07D 215/28 (2006.01)

C07D 215/30 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02785448 .8**

86 Fecha de presentación : **18.11.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1563852**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54

Título: **Compuestos útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades asociadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73

Titular/es: **Cetir Centre Medic, S.A.**
c/ Londres, 6
08029 Barcelona, ES
Catalana de Dispensación, S.A. y
Barnatron, S.A.

72

Inventor/es: **Setoain Quinquer, Jorge;**
Piera Pena, Carlos y
Ramírez de Arellano Serna, Isabel

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 297 024 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

Compuestos útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades asociadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides, a su uso en el diagnóstico de dichas enfermedades, a 10 composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y, finalmente, a métodos de preparación de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

15 Es conocido que enfermedades como la de Alzheimer, Parkinson, Huntington y Creutzfeld-Jacob, la fibrosis quística, la diabetes de aparición tardía y la enfermedad de las neuronas motoras, entre otras, cursan con la formación de fibrilas proteicas amiloides a partir de proteínas precursoras. Estas fibrilas pueden manifestarse en forma sistémica o como depósitos insolubles localizados. Hoy por hoy, se admite que las proteínas amiloides que forman fibrilas se caracterizan por ser positivas al Rojo Congo, ser fibrilares por microscopía electrónica y tener estructura beta cruzada 20 por difracción de Rayos X. Se conocen más de 20 proteínas precursoras de proteínas amiloides siendo algunos ejemplos, las inmunoglobulinas de cadena ligera y pesada, transtiretina, apolipoproteína AI, gelsolina, lisozima, la proteína precursora de la A β , las proteínas priónicas, el factor natriurético atrial, prolactina e insulina.

Concretamente en pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer, tras examen *post-mortem*, se observan 25 acumulaciones anormales de dos tipos de depósitos proteicos amiloides en regiones cerebrales responsables de tareas de aprendizaje y memoria como el hipocampo. De estos dos tipos, las placas amiloides extracelulares son las más características de la enfermedad de Alzheimer mientras que los conglomerados neurofibrilares intracelulares pueden encontrarse también en otro tipo de afecciones neurodegenerativas.

30 La placa amiloide está formada por neuritas distróficas y otros astrocitos alterados además de microglia que envuelve un núcleo fibrilar insoluble. Estas fibrilas están compuestas por una serie de proteínas que genéricamente se denominan proteínas β -amiloides de las cuales dos, la A β 40 y la A β 42 son predominantes. Se ha demostrado también que ciertos metales de transición son intrínsecos de la composición de los agregados β -amiloides dado que las proteínas β -amiloides tiene capacidad para unir metales a través de lugares específicos para Cu y Zn. Esta unión es la que 35 media la precipitación de estas proteínas y por tanto, se observan concentraciones altas de metales como Cu y Zn en el neocortex y todavía mayores en la placas β -amiloides de enfermos de Alzheimer. Las proteínas β -amiloides se generan a partir de las proteínas precursoras correspondientes que se expresan de forma ubícuota en las superficies celulares. Aunque no hay prueba irrefutable de ello, hoy por hoy, se acepta que la formación y acumulación de proteínas β - 40 amiloides ya sea en forma prefibrilar, difusible o como placa propiamente dicha es un factor iniciador y necesario en la patogénesis de Alzheimer la cual, a su vez, precede a la neurodegeneración. Existe también consenso en que el diseño de estrategias terapéuticas debe incidir en estos procesos.

En la práctica diaria de la medicina, el examen neuropsicológico y la observación clínica de síntomas como el declive cognitivo y la eliminación sistemática de otras posibles causas de dichos síntomas es el método standard y 45 universalmente reconocido para determinar si un paciente tiene probabilidades de estar afectado por la enfermedad de Alzheimer o de estar ya en un primer estadio de la fase sintomática (síntomas mínimos de invalidez). La única forma de confirmar con total certeza estos diagnósticos es, hoy por hoy, el examen *post-mortem* del cerebro. En estos exámenes, el conteo sináptico es el marcador más preciso, sin embargo, la cantidad de placa amiloide depositada se correlaciona aproximadamente con la severidad de los síntomas en el momento de la muerte del paciente. Más concretamente, se 50 ha observado que el aumento de la cantidad total de proteína β -amiloide 1-42 en hipocampo y en algunas regiones corticales correlaciona perfectamente con la aparición temprana de síntomas clínicos y su progresión posterior.

En este contexto, la posibilidad de obtener imágenes funcionales de la cantidad y distribución de placas amiloides 55 podría servir como complemento importante del diagnóstico de estadios presintomáticos de la enfermedad. Además, el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen *in vivo* de depósitos amiloides cerebrales podría ser mucho más trascendente para la evaluación de alternativas terapéuticas. Más concretamente, ante la necesidad de ensayar agentes terapéuticos que pudieran inhibir la producción o redisolver las proteínas β -amiloides y así aminorar o prevenir el desarrollo de la enfermedad es crucial, por ejemplo, poder tomar decisiones informadas sobre cuestiones como: qué tipo de pacientes son admitidos en ensayos clínicos, cuándo se les aplica el tratamiento y cómo se evalúa el progreso de la terapia.

60 En una enfermedad crónica y no infecciosa como la de Alzheimer, es lógico asumir que los primeros ensayos clínicos de nuevas sustancias potencialmente capaces de modificar el curso de la enfermedad han de ser terapéuticos más que preventivos. Los resultados de estos primeros ensayos ya se han presentado en la 8ª Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer (Stocolmo, 20-25 julio 2002) y un resumen de los mismos ha sido recogido en la 65 revista Science (*New Alzheimer's treatments that may ease the mind*, Science, 297, 1260-1262). Para que estos y otros esfuerzos no resulten baldíos es, por tanto, urgente el desarrollo de métodos sensibles y precisos que permitan valorar el progreso o la recesión de la enfermedad durante el tratamiento farmacológico de una forma objetiva y lo más cuantitativa posible.

De entre los métodos de diagnóstico por la imagen disponibles para este tipo de seguimientos las técnicas de Imagen No Invasivas con Radio trazadores (Non-Invasive Radiotracer Imaging: NIRI) son muy adecuadas dado que permiten visualizar y cuantificar acontecimientos específicos a nivel molecular como los aquí involucrados. De estas técnicas, existen dos modalidades que proporcionan imágenes de alta resolución, la que usa isótopos emisores de positrones como el ^{18}F y el ^{11}C (Tomografía por Emisión de Positrones ó Positron Emission Tomography: PET) y la que usa radionúclidos emisores de fotones simples como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y el ^{123}I que permiten obtener imágenes planares o imágenes por Tomografía Computerizada de Emisión de Fotón Unico (Single Photon Emission Computerized Tomography: SPECT).

Entre otras, actualmente dos estrategias de investigación están dirigidas a conseguir un método que permita valorar el progreso de la enfermedad de Alzheimer a lo largo de un tratamiento farmacológico, pero ninguna, hasta el momento, ha corroborado su estrategia en sistemas *in vivo*. Una de ellas consiste en la administración intravenosa de proteína β -amiloide radioiodada (^{125}I) la cual al atravesar la barrera hematoencefálica (Blood Brain Barrier: BBB) puede incorporarse en la placas neuríticas del cerebro y permitir así su localización. Esta aproximación presenta varios problemas como p.e. que las proteínas son susceptibles de degradación, que atraviesan mal la barrera hematoencefálica, que penetran con dificultad en los tejidos y que son difíciles de producir en cantidades considerables. En este campo, los esfuerzos más importantes han ido encaminados a mejorar la permeabilidad de las proteínas β -amiloide frente a la BBB. Una de las primeras estrategias ha consistido en conjugar la proteína β -amiloide a vectores proteicos para los cuales existen transportadores específicos en la BBB (Saito Y., et al; *Vector-mediated delivery of ^{125}I -labeled β -amiloide peptide A β 1-40 through the blood-brain barrier and binding to Alzheimer's disease amyloid of the A β 1-40/vector complex*; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92 (1995) 10227-10231). En aproximaciones más recientes estos vectores son las poliaminas naturales espermina y putrescina. Se ha observado que los conjugados del péptido radioiodado β -amiloide (1-40) a putrescina se unen mejor que la forma no conjugada y de forma casi exclusiva a los depósitos amiloides densos de placas neuríticas en ratas. Esta unión no tiene lugar sobre los innumerables depósitos difusos de proteína β -amiloide que no están rodeados de neuritas distróficas y que tal y como sería deseable, pudieran ser indicadores de lesiones precoces (Wengenack T.M. et al; *“Targeting amyloid plaques *in vivo*”*; *Nat. Biotechnol.* 18 (2000) 868-872).

La otra línea de investigación principal propone el uso de colorantes con afinidad *in vitro* por las placa amiloides como trazadores de radiofármacos. Uno de los primeros trabajos con Chrysamina G, un colorante amiloide que penetra la BBB, ha demostrado la viabilidad de esta aproximación al teñir con tecnecio placas amiloides en distintas regiones cerebrales. Otros investigadores han intentado rediseñar colorantes como el Rojo Congo a fin de acomodar en su molécula radioisótopos como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ los cuales han demostrado ser útiles para visualizar lesiones amiloideas *in vitro* (Zhen W; *“Synthesis and amyloid binding properties of rhenium complexes: preliminary progress toward reagent for SPECT imaging of Alzheimer's disease brain”* *J. Med. Chem.* 42 (1999) 2805-2815). Uno de los últimos intentos se ha realizado en base a un nuevo colorante fluorescente llamado BSB [trans, trans-1-bromo 2,5-bis(3-hidroxycarbonil-4-hidroxi) estiril benceno]. El BSB es capaz de unirse a placas amiloideas en ratones transgénicos pero también tiene afinidad por otros depósitos proteicos ricos en plegamientos β como son las neurofibrilas intraneuronales y otros cuerpos como los de Lewy que son comunes a otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (Skovronsky D.M. et al; *In vivo detection of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease*; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97 (2000) 7609-7614).

Por otra parte, la patente americana US 4 360 509 describe la utilización de quelatos radioactivos de indio y 8-hidroxiquinolina para localizar reacciones inflamatorias en animales de sangre caliente mediante técnicas de imagen no invasivas. La solicitud internacional de patente WO 00 76966 describe derivados de rodaminas marcadas con radioisótopos que son empleados para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con la deposición de proteína amiloide.

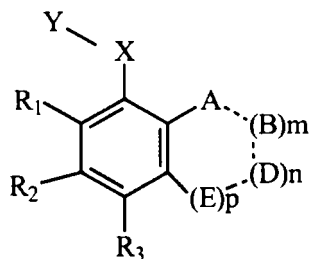
Existe por tanto la necesidad de la identificación y preparación de nuevos compuestos alternativos que sean útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la deposición de proteínas en el sistema nervioso central y que, además, no presenten las desventajas de los compuestos ya utilizados en el estado de la técnica.

Sumario de la invención

Tras exhaustiva y laboriosa investigación, el solicitante ha preparado unos compuestos que debido a su estructura son capaces de interactuar con las fibrilas proteicas amiloides, incluyendo aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central, y que sorprendentemente también son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Dichos compuestos son, por tanto, útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides y, además, no presentan los problemas de los compuestos y métodos empleados hasta ahora en el estado de la técnica como son la degradación de dichos compuestos, su baja permeabilidad ante la barrera hematoencefálica, su baja especificidad, etc. Con estos compuestos es por tanto posible efectuar un diagnóstico o seguimiento de las enfermedades referidas anteriormente en animales, animales transgénicos y, en particular, en seres humanos.

ES 2 297 024 T3

Un aspecto de la presente invención consiste en el uso de los compuestos de fórmula general I



fórmula I

donde:

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

A representa N o NR₄;

B representa CR₅, NR₅ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas punteadas - - - representan un enlace sencillo o doble;

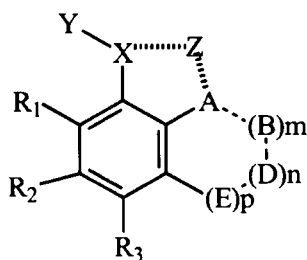
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxiálquilo, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxiálquilo, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR'-SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no sustituido o sustituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxi;

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X e Y sea o presente un isótopo radioactivo; en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

Un segundo aspecto de la presente invención consiste en el uso de los compuestos de fórmula general II



fórmula II

ES 2 297 024 T3

donde

X representa O, S;

5 Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

la línea I I I I I I I I representa un enlace de coordinación;

10 A representa N o NR₄;

B representa CR₅, NR₅ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

15 E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el sustituyente A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

20 m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas punteadas - - - representan un enlace sencillo o doble;

25 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroalquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR'-SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no sustituido o sustituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxi;

35 con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo; en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

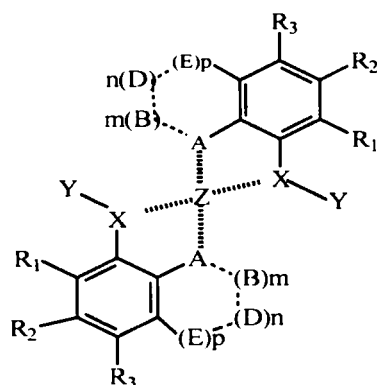
40

Un tercer aspecto de la presente invención consiste en el uso de los compuestos de fórmula general III

45

50

55



fórmula III

60 donde

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

65 Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

la línea I I I I I I I I representa un enlace de coordinación;

ES 2 297 024 T3

A representa N o NR₄;

B representa CR₅, NR₅ o N;

5 D representa CR₆, NR₆ o N;

E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el sustituyente A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

10

m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas punteadas - - - representan un enlace sencillo o doble,;

15

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR'-SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no sustituido o sustituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

20

R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

25

R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxi;

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo, en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

30

En el contexto de la presente invención, por enfermedades relacionadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central, se entienden enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Huntington, Creutzfeld-Jacob, fibrosis quística, diabetes de aparición tardía, enfermedad de las neuronas motoras, fiebre mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatía amiloide, cardiomiopatía amiloide, amiloidosis sistémica senil, hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis, Síndrome de Down, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Kuru, síndrome de Gerstmann-Straussler-Schienenker, carcinoma medular del tiroides, depósitos valvulares amiloides, amiloidosis en pacientes en diálisis, miocitosis con cuerpos de inclusión, depósitos musculares amiloides, anemia de Sickle Cell Parkinson, diabetes tipo 2, entre otras.

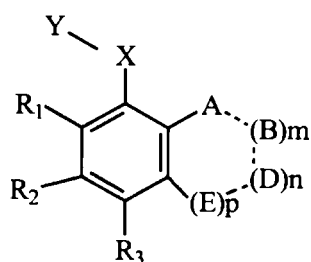
35

40

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a compuestos que presentan las siguientes estructuras:

45

a) Compuestos de fórmula general I



50

fórmula I

55

donde:

60

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

A representa N o NR₄;

65

B representa CR₅, NR₅ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

ES 2 297 024 T3

R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

R'' es H, un grupo C_{1-C6} alquilo o C_{1-C6} alquiloxi;

5 con la condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X e Y no sean todos simultáneamente H, y

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo;

y con la condición de que cuando

10 A es N,

B, D y E son todos CH,

15 X es O, y

m, n y p son todos 1,

entonces R₁, R₂ y R₃ no son todos H.

20 Compuestos preferidos para ser empleados en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides se seleccionan de entre los siguientes:

25 a) Compuestos según la fórmula general I:

Análogos con yodo radioactivo.

30 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

35 5-[¹²³I]yodo-7-yodo-8-hidroxiquinolina

5-yodo-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

5-[¹²⁴I]yodo-7-yodo-8-hidroxiquinolina

40 5-yodo-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Análogos con flúor radioactivo.

45 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

50 Análogos con carbono radioactivo.

5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

55 Glucurónidos.

Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

60 Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Glucurónido de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Glucurónido de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

65 Glucurónido de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

ES 2 297 024 T3

Análogos con un solo átomo de halógeno.

5-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina

5 5-[¹²⁴I]-8-hidroxiquinolina

7-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina

10 7-[¹²⁴I]-8-hidroxiquinolina

5-[¹⁸F]-8-hidroxiquinolina

5-[¹⁸F]-8-hidroxiquinolina

15

b) Compuestos según la fórmula general II:

Complejos metálicos con 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

20

Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

25

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

30

Complejos metálicos con 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

35

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

40

Complejos metálicos con 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

45

Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

50

Complejos metálicos con 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Fe(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

55

Complejo de Cu(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Zn(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

60

Complejo de Mn(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejos metálicos con 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

65

Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

ES 2 297 024 T3

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

5

Complejos metálicos con 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de ^{99m}Tc de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

10 Complejo de ¹¹¹In de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de ²⁰¹Tl de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

15 Complejo de ⁶⁷Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de ⁶⁸Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de ⁶⁷Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

20 Complejo de ⁶⁴Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

c) Compuestos según la fórmula general III:

25

Complejos metálicos bisquelatos con 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

30 Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

35 Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejos metálicos bisquelatos con 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

40

Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

45 Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejos metálicos bisquelatos con 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

50

Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

55

Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Complejos metálicos bisquelatos con 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

60

Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

65

Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

ES 2 297 024 T3

Complejos metálicos bisquelatos con 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

5 Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

10 Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Complejos metálicos bisquelatos con 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

15 Complejo bisquelato de ^{99m}Tc de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de ¹¹¹In de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de ²⁰¹Tl de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

20 Complejo bisquelato de ⁶⁷Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de ⁶⁸Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

25 Complejo bisquelato de ⁶⁷Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de ⁶⁴Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

30 Los compuestos de la presente invención se preparan según métodos conocidos en el estado de la técnica. Así:

Los compuestos de fórmula I se prepararan según un método que comprende hacer reaccionar un derivado de quinolina:

35 a) con un reactivo de halogenación electrofílica aromática que incorpore un átomo de halógeno radiactivo, o bien;

b) con un derivado halogenado radioactivo para efectuar una reacción de sustitución nucleofílica aromática.

40 Los compuestos de fórmula II se preparan según un método que comprende hacer reaccionar un derivado de quinolina:

a) con un catión de metal o tierra rara, o bien,

45 b) con un isótopo radioactivo de estos elementos.

de tal forma que el catión de metal o tierra rara o el isótopo radioactivo de estos elementos se encuentre en su estado de oxidación adecuado para dar lugar al correspondiente producto de quelación de la fórmula II.

50 Los compuestos de fórmula III se preparan según métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica. Los métodos preferidos comprenden hacer reaccionar un derivado de quinolina con:

55 c) un catión de metal o tierra rara, o bien,

d) un isótopo radioactivo de estos elementos

60 en su estado de oxidación adecuado para dar lugar al correspondiente producto de quelación definido en la fórmula III.

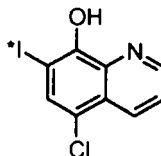
La presente invención está dirigida también a un método de obtención de imágenes de un tejido del sistema nervioso central de un ser humano, un animal o un animal transgénico, usando un compuesto de fórmula I, II y III como se definió anteriormente.

65 De acuerdo con una realización preferida, el tejido es afectado por enfermedades asociadas con la formación de fibrilas de proteínas amiloides, particularmente aquellas que aparecen como placas amiloides.

Ejemplos preparativos

Ejemplo 1

5 *Preparación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina por intercambio isotópico*



10

15 Se introduce una disolución de 1-3 mCi de Na¹²⁵I en una balón de 10 mL y se evapora sequedad a 100°C bajo corriente de nitrógeno. Se añade la correspondiente 7-yodoquinolina (100 mg) disuelta en 2 mL de un disolvente apropiado. El balón se une a un condensador de reflujo y se aumenta la temperatura del baño. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante un tiempo determinado y se deja enfriar. Se añade agua y el producto que se recoge por filtración se lava bien con agua. Se recrystaliza y la pureza se establece mediante radiocromatografía en capa fina.

20

Ejemplo 2

Preparación de 5-cloro-8-hidroxi-7-trimetilestannilquinolina

25 A una mezcla de 0.88 mmol de yododerivado (5-cloro-8-hidroxi-7-yodoquinolina) y tetrakis-trifenilfosfina paladio (0) (0.05 g) en 12 mL de 1,4-dioxano se le añade hexametildiestaño (1.31 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 6.5 h. Tras enfriar, el crudo de reacción se filtra y el material insoluble se lava con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento que se somete a cromatografía en columna de sílica gel para dar un sólido con un 65% de rendimiento.

30

Ejemplo 3

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²³I]yodoquinolina a partir del derivado organoestánnico empleando cloramina T

35 A una disolución del derivado trimetilestánnico descrito en el ejemplo 2 (200-300 ug) en 300 uL de etanol se le añade [¹²³I] yoduro sódico (2-20 mCi) seguido de cloramina T (100 ug) en 1N HCl (100 uL). Después de 5 min de agitación la reacción se para con una disolución acuosa de metabisulfito (50 mg/mL, 100 uL) y se inyecta en la RP-HPLC. Se recoge la fracción del derivado radioyodado que se obtiene con un 98% de pureza radioquímica.

40

Ejemplo 4

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹³¹I]yodoquinolina a partir del derivado organoestánnico empleando agua oxigenada

45 El derivado radioyodado se obtiene a partir del derivado tributilestánnico preparado de forma análoga al organoestánnico descrito en el ejemplo 2 por suspensión en metanol y tratamiento con Na¹³¹I y peróxido de hidrógeno a temperatura ambiente, tal y como se describe a continuación. La reacción tiene lugar por adición de 50 uL de H₂O₂ (3% p/v) a una mezcla formada por 50 uL del derivado de tributilestaño (100 ug/50 uL EtOH), 1.5 mCi de [¹²⁵I] yoduro sódico (actividad específica 2.200 Ci/mmol) y 100 uL de 1N HCl en un vial sellado. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 10 min y se finaliza tras añadir 100 uL de una disolución saturada de NaHSO₃. Se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto pasando la disolución por una columna de Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente mediante una corriente de nitrógeno. El crudo se purifica mediante HPLC obteniéndose una pureza radioquímica superior al 85%. Las fracciones se lleva a sequedad y el residuo se vuelve a extraer con EtOAc. Los diferentes extractos de EtOAc se concentran bajo atmósfera de nitrógeno hasta sequedad. El residuo se disuelve en EtOH. La pureza radioquímica del producto final es superior al 98% (por HPLC)

55

Ejemplo 5

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹³¹I]yodoquinolina empleando cloramina T

60 A un vial que contiene 5-cloro-8-hidroxiquinolina se añade 1.0 mL de una disolución tampón de 0.02M KH₂PO₄ (pH 4.8). La mezcla se calienta a 40°C y se agita para obtener una disolución transparente que se enfría a temperatura ambiente. Se le añade 10 mL de una disolución 0.1N NaOH que contiene 10.0 mCi de [¹³¹I] ioduro sódico y el vial se cierra con un tapón de teflón. Se añade una disolución de 7.5 ug de cloramina T (Sal sódica de N-cloro-p-toluen-sulfonamida) en 30 uL de la disolución tampón de 0.02M KH₂PO₄. Se agita mecánicamente a temperatura ambiente durante 5 min y luego manualmente durante unos segundos. Tras continuar la agitación durante cinco minutos más se añade una disolución acuosa de NaHSO₃ (1.4 mg/mL) y se analiza la mezcla de reacción por cromatografía en capa fina. La disolución se hace pasar por una columna de intercambio aniónico para eliminar el radioyoduro libre.

65

ES 2 297 024 T3

Ejemplo 6

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina empleando cloramina T

5 Una disolución de 30 nmol de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 uL de etanol se añade a 10 mCi de [¹²⁵I] yoduro
sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 uL). Se añade una disolución de cloramina T (13 ug, 50
nmol) en agua (10 uL). La mezcla se calienta a 60°C durante 45 min. Se añaden 100 uL de 0.1N NH₄Cl y se extrae con
éter. El resultado de la reacción se analiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente
apropiado y se procede como en el ejemplo anterior.

10

Ejemplo 7

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹³¹I]yodoquinolina empleando Yodogen™

15

A un vial de 5 mL se añaden 100 uL de una disolución de Yodogen (1,3,4,6-tetracloro-3-alfa,6-alfa-difenilglico-
lurilo) (1.0 mg/mL en CH₂Cl₂). El diclorometano se evapora del vial gracias a una corriente de nitrógeno. Se añade
al vial una disolución de 5-cloro-8-hidroxiquinolina (0.5 mg/0.5 mL) en 0.02M KH₂PO₄, pH 4.8, se cierra el vial con
un tapón de teflón y se introduce mediante jeringa una disolución que contiene aproximadamente 10 mCi de [¹³¹I]-
yoduro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Por cromatografía en capa fina en gel de
sílice utilizando unos eluyentes apropiados se observa una pureza radioquímica superior al 99%.

20

Ejemplo 8

25

Preparación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina empleando Yodo-beads

Se lavan previamente los Yodo-beads con una disolución tampón 0.1M de fosfato sódico pH=6.5. Se añade la
cantidad necesaria de Yodo-beads a una disolución de Na¹²⁵I en solución tampón a una concentración de 1 mCi por
cada 100 ug de producto a yodar. A continuación se adiciona a ésta entre 5 y 500 ug del derivado fenólico disuelto
en la misma disolución tampón. Se deja reaccionar entre 2 y 15 min a temperatura ambiente. Se para la reacción
separando los Yodo-beads de la disolución por decantación. Se lavan los Yodo-beads con la disolución tampón con el
fin de recuperar todo el derivado radioyodado.

30

35

Ejemplo 9

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²³I]yodoquinolina empleando ácido peracético

40 En un vial se mezclan 0.19 umol del precursor 5-cloro-8-hidroxiquinolina disueltos en 50 uL de etanol, con un
volumen conocido de una disolución tamponada a pH 2 que sea dos veces igual al volumen de la disolución básica de
[¹²³I] yoduro comercial. Esta disolución se introduce en el vial que contiene el yoduro radioactivo, seguido de 50 uL
de una disolución al 3.2% de ácido peracético (obtenida a partir de una disolución stock al 32% p/v). El vial sellado se
calienta a 65°C durante 12 min. Se deja enfriar y se añade una disolución acuosa de NaHSO₃. Se procede a purificar y
determinar el rendimiento radioquímico por métodos cromatográficos como los descritos en anteriores ejemplos.

45

Ejemplo 10

Preparación de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina por radiofluoración directa

La radiofluoración directa de 100 umol del derivado fenólico 5-cloro-8-hidroxiquinolina se realiza disolviendo
el compuesto en una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido acético glacial (1:1) a través de la cual se burburjea
hipofluorito de acetilo ([¹⁸F]CH₃-COOF) recién preparado. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica mediante
HPLC.

55

Ejemplo 11

Síntesis de 5-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxi-quinolina a partir de 5-fluoro-8-hidroxiquinolina por intercambio isotópico

El fluoruro radioactivo [¹⁸F] se transfiere a un vial de reacción de borosilicato de 5 mL y se seca azeotrópicamente
con acetonitrilo en presencia de 4.0 mg of K₂CO₃ y 14.6 mg of Kryptofix 2.2.2[®]. Al vial que contiene el fluoruro
radiactivo seco, K₂CO₃ y Kryptofix 2.2.2[®], se añade el derivado fluorado precursor disuelto en 0.5 mL de DMSO y
se procede a la reacción de intercambio isotópico calentando a 110, 130 y 160°C durante 0-30 min para optimizar
la reacción. La purificación del derivado radiofluorado se realiza mediante HPLC en fase reversa. Se recogen las
fracciones correspondientes y se concentran a presión reducida.

65

ES 2 297 024 T3

Ejemplo 12

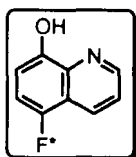
Preparación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²³I]yodoquinolina a partir de 5-cloro-7-fluoro-8-hidroxiquinolina

5 El producto de partida disuelto en 600 uL de etanol se añade a 100 uL de una disolución A (que contiene 200 umol de SnSO₄, 2 mmol de ácido genticico, 2 mmol de ácido cítrico monohidrato 10 uL de ácido acético glacial disueltos en ácido acético al 10%), 25 uL de una disolución B (que contiene 400 umol de CuSO₄·5H₂O disueltos en 10 mL de agua) y 65 uL de ácido acético glacial. El vial se coloca en un baño de ultrasonidos durante 15 min, y se añade 10 uL de Na¹²³I (aprox. 1 mCi). Se hace pasar N₂ por la mezcla y se calienta a 60°C durante 1 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente y el crudo de reacción se purifica mediante HPLC.

Ejemplo 13

Preparación de 5-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina por sustitución nucleofílica aromática

15



20

25 Se hace reaccionar el halo- o nitroderivado correspondiente con ion flúor-18 por sustitución nucleofílica aromática empleando el complejo [18F]FK-K222 en DMSO y calentando de la manera convencional a 150-180°C durante 10 min o bien activando la mezcla de reacción con microondas de 100 Watt durante 1-2.5 min. La caracterización y aislamiento del producto radiomarcado se efectúa como en el ejemplo 11.

Ejemplo 14

30

Síntesis de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina a partir del precursor desprotegido

35 El agente de radiofluoración electrofílica [¹⁸F]CH₃COOF, preparado a partir de 100 umol [¹⁸F]F₂, o [¹⁸F]OF₂ (100 umol), se hace burbujear en una disolución (101 umol) en 10 mL de Freon-11 (CFCl₃) del derivado trimetil estánnico 5-cloro-8-hidroxi-7-trimetilestannil-quinolina o 5-cloro-8-hidroxi-7-tributylestannilquinolina a temperatura ambiente durante 10 min. Se evapora el disolvente a 50°C con una corriente de nitrógeno y el residuo se disuelve en 10 mL de cloruro de metileno y se transfiere a una columna cromatográfica empaquetada con Na₂S₂O₃ (2.5 cm) y gel de sílice (9.5 cm) que ha sido previamente equilibrada con éter. Se eluye con éter. Se evapora el disolvente y se purifica mediante HPLC semi-preparativa.

40

Ejemplo 15

Síntesis de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina a partir del precursor protegido

45 El agente de radiofluoración electrofílica [¹⁸F]CH₃COOF, preparado a partir de 100 umol [¹⁸F]F₂, o [¹⁸F]OF₂ (100 umol), se hace burbujear en una disolución (101 umol) en 10 mL de Freon-11 (CFCl₃) del derivado trimetil estánnico 5-cloro-8-t-butoxicarbonilo-7-trimetilestannilquinolina o 5-cloro-8-t-butoxicarbonilo-7-tributylestannilquinolina a temperatura ambiente durante 10 min. Se evapora el disolvente a 50°C con una corriente de nitrógeno y el residuo se disuelve en 10 mL de cloruro de metileno y se transfiere a una columna cromatográfica empaquetada con Na₂S₂O₃ (2.5 cm) y gel de sílice (9.5 cm) que ha sido previamente equilibrada con éter. Se eluye con éter. Se evapora el disolvente y el derivado se hidroliza en presencia de una disolución al 48% de ácido bromhídrico a 130°C durante 10 min. Tras enfriar, la mezcla de reacción se neutraliza parcialmente con una disolución 3N de NaOH y se purifica mediante HPLC.

50

Ejemplo 16

Preparación de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina por sustitución de trimetilamonio por flúor

60 A una disolución de 2.1 mmol del fluoroderivado precursor en una mezcla de 30 mL de DMSO y 10 mL de agua a 10°C se añade 260 mg (1.5 equiv) de HNMe₂·HCl y 430 mg (1.5 equiv) de K₂CO₃. Después de agitar a 10°C durante 10 min, se calienta a reflujo durante 24 h y se deja enfriar, se diluye con agua (50 mL) y el producto se extrae con éter. Tras el procesamiento de la reacción, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. En un segundo paso de reacción se procede del siguiente modo: A una disolución de 0.65 mmol del dimetil amino derivado en 2 mL de tolueno se le añade 1.45 equiv. de trifluorometanosulfonato de metilo. La disolución se agita durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y después se diluye con 100 mL de agua. El producto se extrae con diclorometano, se evapora el disolvente y se tritura con éter dietílico. En una última etapa, unos 2.0-3.5 mg (6.5-11.3 umol) del trifluorometanosulfonato de metilo derivado se disuelven en 600 uL de DMSO recién destilado y se añaden directamente al tubo que contiene el complejo anhidro de K[¹⁸F]F-K222. El tubo se calienta en un bloque calefactor a

65

ES 2 297 024 T3

145-150°C sin agitación durante dos minutos o se coloca en un horno microondas de 100 W durante 1 min. La mezcla de reacción se deja enfriar y se diluye con 3 mL de agua y se filtra a través de un cartucho C18 Sep Pack. El cartucho se lava con 3.0 mL de agua y se seca parcialmente durante 0.5 min aplicando una corriente de nitrógeno. El derivado radiofluorado se eluye del cartucho con DCM (3 mL) seguido de dos lavados más de 1 mL cada uno.

5

Ejemplo 17

Síntesis del glicoconjugado de clioquinol, sal sódica de 5-cloro-8-il-7-yodo-quinolin-beta-D-ácido glucurónico

10

Se agita una mezcla de 5-cloro-8-hidroxi-7-yodoquinolina (50 mg, 0.164 mmol), 1-bromo-1-desoxi-2,3,4-tri-O-acetil-D-glucopiranosido uronato de metilo (65 mg, 0.164 mmol), CaSO₄·H₂O (35 mg) en piridina (1.5 mL) a temperatura ambiente durante unos minutos. Se añade Ag₂CO₃ (35 mg) a la reacción y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 20 h tapado de la luz. Una vez finalizada la reacción y tras aislar el producto se procede a la desprotección de los grupos protectores de los hidroxilos utilizando una disolución 1N de NaOH. La reacción se diluye con diclorometano, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El glicoconjugado se purifica mediante cromatografía en columna de tipo flash. (TLC: CH₂Cl₂ / MeOH 99/1, eluent: CH₂Cl₂ / MeOH 99.5/0.5). NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.04 (s, 3H, Ac), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.13 (s, 3H, Ac), 3.68 (s, 3H, Me), 3.99 (d, 1H, 5' H), 5.40-5.52 (m, 3H, 2', -3', -4'-H), 6.29 (d, 1H, 1'-H), 7.56 (m, 1H, 3H), 7.99 (s, 1H, 6-H), 8.52 (d, 1H, 4-H), 8.93 (s, 1H, 2-H).

20

Ejemplo 18

Radioyodación del glucurónido de clioquinol con Yodogen™: Síntesis del glucurónido de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹³¹I] yodoquinolina

25

Se disuelven 10 mg de Yodogen™ en 2 mL de diclorometano en un tubo que contiene pequeños cristales para aumentar el contacto de la disolución con el Yodogen™ (1,3,4,6,-tetracloro-3 α ,6 α -difetilglicolurilo). Se evapora el disolvente y se observa un film blanco en el interior del tubo y en los pequeños cristales. Se añade 1 mL de una disolución acuosa del correspondiente glucurónido (4 mg/mL) y después 7.4x10⁷ Bq (2 mCi) de Na¹³¹I. La disolución se mantiene a temperatura ambiente en agitación durante 10 min. La reacción se sigue por TLC y se determina el R_f del producto marcado por radiocromatografía. Se observa que se ha obtenido un producto único radioyodado con un rendimiento radiactivo entre el 90 y 95 %.

35

Ejemplo 19

Radioyodación del glucurónido de clioquinol con cloramina T: Síntesis del glucurónido de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I] yodoquinolina

40

Se prepara una disolución de 4 mg/mL de cloramina T en 50 mM de fosfato disódico, a pH 7. A 2 uL de una disolución 0.5 mCi/uL de Na¹²⁵I se le añade 25 uL de una disolución standard del glicoconjugado en 50 uM de fosfato sódico a pH 7. Se cierra el vial y se le añade 25 uL de la disolución de cloramina T y se agita durante 30 seg. Una vez terminada la reacción se añade 100 uL de 12.6 mM de metabisulfito sódico. Se agita durante 10 seg. Se purifica el producto de reacción por filtración sobre gel utilizando una columna de Sephadex G-25 o G-50.

45

Ejemplo 20

Radioyodación del glucurónido de clioquinol con Yodo-beads: Síntesis del glucurónido de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I] yodoquinolina

50

A 2 uL de una disolución 0.5 mCi/uL de Na¹²⁵I se le añade 25 uL de una disolución del glicoconjugado en 50 uM de fosfato sódico a pH 7. Se cierra el vial y se le añade unas bolitas de Yodo-beads y se agita durante 30 seg. Una vez terminada la reacción se separa el polímero del sobrenadante. A esta disolución se le añade 100 uL de 12.6 mM de metabisulfito sódico. Se agita durante 10 seg. Se purifica el producto de reacción por filtración sobre gel utilizando una columna de Sephadex G-25 o G-50.

55

Ejemplo 21

Síntesis del complejo de [¹¹¹In] indio de 5,7-dicloro-8 hidroxiquinolina

60

El cloruro de [¹¹¹In] indio trihidrato (¹¹¹InCl₃·3H₂O, 1.37 g, 5.0 mmol) y la 5,7-dicloro-8-hidroxi-quinolina (2.14 g, 10 mmol) se disuelven en etanol (200 mL), la disolución se concentra a sequedad a presión reducida. El crudo amarillo obtenido se recristaliza de etanol tras la adición de agua para dar el complejo de [¹¹¹In] indio de la 5,7-dicloro-8-hidroxi-quinolina.

65

ES 2 297 024 T3

Ejemplo 22

Síntesis del quelato de [⁶⁷Ga] galio de la 8-hidroxiquinolina

5 El quelato de [⁶⁷Ga] galio se prepara añadiendo el tricloruro de [⁶⁷Ga] galio (⁶⁷GaCl₃) disuelto en una disolución 0.05M de HCl a una disolución acuosa 7 mM de 8-hidroxiquinolina a pH 3.5. Tras unos 25 min en agitación el pH se sube hasta 6. La extracción del producto con cloroformo conduce al quelato que se obtiene con un 90% de rendimiento.

Ejemplo 23

10

Preparación del quelato de [^{99m}Tc] tecnecio de la 8-hidroxiquinolina

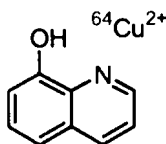
Se disuelve la 8-hidroxiquinolina (0.51 mmoles) en 3 mL de una disolución 0.1N de NaOH y se ajusta el pH de la disolución a pH=3.5 con 1 N HCl. Se añade 0.3 mL de una disolución (20 mg, 0.11 mmol en 10 mL de 1 N HCl) de SnCl₂ y se ajusta de nuevo el pH con 0.1 N NaOH. Se agita durante 5 min y se añaden 80 uCi de tecnecio-99m en forma de pertechnetato sódico. El quelato se obtiene por extracción con cloroformo con un rendimiento superior al 90%.

Ejemplo 24

20

Síntesis del quelato de [⁶⁴Cu] cobre de la 8-hidroxiquinolina

25



30 Una disolución de cloruro de [⁶⁴Cu] cobre (II) (⁶⁴CuCl₂) se diluye 10 veces con una disolución tampón de acetato amónico 0.1 M de pH 5.5. El acetato de [⁶⁴Cu] cobre se añade a 8-hidroxi-quinolina y se ajusta el volumen final a 1.0-1.5 mL con la disolución tampón. Tras incubar a temperatura ambiente durante 45 min. La extracción con cloroformo del producto derivado de ⁶⁴Cu conduce al quelato que se obtiene con un 90% de rendimiento.

Ejemplo 25

Preparación del quelato de [⁶⁷Cu] cobre de la 8-hidroxiquinolina

40 Una alícuota de la solución de partida (⁶⁷Cu²⁺ / HCl) se evapora a sequedad bajo corriente de nitrógeno y se reconstituye con disolución tamponada 0.25 N de acetato (pH=5.5). El ligando (0.2 mg) se disuelve en DMSO (1 mg/10 uL) y se añade a 50 uL de la disolución de acetato de [⁶⁷Cu] cobre (50 uL). Tras adicionar 50 uL de etanol, el derivado de [⁶⁷Cu]cobre se filtra a través de una membrana de politetrafluoroetileno (PTFE). La pureza radioquímica se determina por cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice eluyendo con etanol.

Ejemplo 26

Síntesis de quelatos de cobre de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina

Método A

50

Quelación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina

55 Una disolución de cloruro de cobre (II) se diluye 10 veces con acetato amónico 0.1 M de pH 5.5. Esta se añade a 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina y se ajusta el volumen final a 1.0-1.5 mL con disolución tampón de acetato amónico 0.1M a pH=5.5. Tras incubar a temperatura ambiente durante 45 min, la extracción con cloroformo de la disolución conduce al quelato que se obtiene con un 90% de rendimiento.

Método B

60

Radioyodación del quelato de cobre de 5-cloro-8-hidroxiquinolina

65 Una disolución de 30 nmol de quelato de cobre de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 uL de etanol se añade a 10 mCi de [¹²⁵I] yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 uL). Se añade una disolución de cloramina T (13 ug, 50 nmol) en agua (10 uL). La mezcla se calienta a 60°C durante 45 min. Se añaden 100 uL de 0.1N NH₄Cl y se extrae con éter. El producto se analiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado.

ES 2 297 024 T3

Ejemplo 27

Síntesis de quelatos de zinc de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina

5 Método A

Quelación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina

10 Una suspensión del derivado 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina (60 mmol) en metanol se le añade Zn(OAc)₂·2H₂O (60 mmol) y la mezcla se agita durante 19 h a temperatura ambiente. El producto se filtra y se lava con metanol seguido de éter de petróleo y se deja secar en desecador

Método B

15 *Radioyodación del quelato de zinc de 5-cloro-8-hidroxiquinolina*

Una disolución de quelato de zinc de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 uL de etanol se añade a 10 mCi de [¹²⁵I]yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 uL). Se añade una disolución de cloramina T (13 ug, 50 nmol) en agua (10 uL). La mezcla se calienta a 60°C durante 45 min. Se añaden 100 uL de 0.1N NH₄Cl y se extrae con éter. El producto de la reacción se analiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado.

Ejemplo 28

25 *Radioyodación del quelato de manganeso (II) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina*

Una disolución de quelato de manganeso (II) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 uL de etanol se añade a 10 mCi de [¹²⁵I]yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 uL). Se añade a continuación una disolución de cloramina-T (13 ug, 50 nmol) en agua (10 uL). La mezcla se calienta a 60°C durante 45 min. Tras adición de 100 uL de 0.1N NH₄Cl se extrae con éter. El producto obtenido se analiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado.

Ejemplo 29

35 *Radioyodación del quelato de hierro (II) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina*

Una disolución de quelato de hierro (II) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 uL de etanol se añade a 10 mCi de [¹²⁵I]yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 uL). Tras adicionar a la mezcla una disolución de cloramina T (13 ug, 50 nmol) en agua (10 uL), se calienta a 60°C durante 45 min. La reacción se procesa añadiendo 100 uL de 0.1N NH₄Cl y extrayendo con éter. El seguimiento de la reacción se realiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado.

Ejemplos de actividad como marcador biológico

45 Ejemplo 30

Autoradiografía cuantitativa en ratones transgénicos y en ratones control

50 Se inyecta el derivado radioactivo 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²³I]yodoquinolina a ratones transgénicos (Tg2576) y ratones control vía la vena yugular bajo anestesia utilizando una jeringa de 30 g. Se examina una serie de controles y de ratones transgénicos. Después de 2, 4, 6 h de la inyección intravenosa, se extraen los cerebros de cada ratón, se enfrían rápidamente con nieve carbónica y se seccionan utilizando un aparato Mokron HM 505E cryostat colocandolos en láminas de vidrio y se secan a temperatura ambiente. Para la autoradiografía en film las láminas se colocan en un densitómetro óptico MICROM obteniéndose imágenes en escala de grises de la distribución del radiofármaco en los cortes histológicos. La densidad óptica medida se expresa como porcentaje (%) del máximo. Se obtuvieron imágenes con una optima detección de placas amiloides del cerebro de los ratones.

Ejemplo 31

60 *Imágenes de microPET de los ratones transgénicos*

Todos los experimentos animales se hicieron de acuerdo al protocolo de animales establecido. Se anestesiaron los ratones transgénicos (Tg2576) vía inyección intravenosa con una solución de 40 uL de quetamina y xilazina (4:1) antes de la inyección del trazador radiomarcado con ¹⁸F: 5-[¹⁸F]fluoro- 8-hidroxi-7-yodoquinolina. Los ratones se colocaron en posición supina y fueron escaneados utilizando el microPET. Un estudio dinámico de microPET se realizó utilizando 15 planos y 15 a 16 marcos (secuencia dinámica: 6x 30 s, 4x 1 min, 2x5 min, 2x 10 min, y 1-2 x 20 min) para un tiempo de adquisición total de 55-77 min. La imágenes se reconstruyeron utilizando los algoritmos apropiados

ES 2 297 024 T3

(Filter-back projection algorithm) y una frecuencia de corte de 0.5. Las imágenes se reconstruyeron mediante iteración filtrada resultando en una resolución de imagen de 1.8 mm y una resolución volumétrica de aproximadamente 6 mm³. Los planos transversales fueron reorientados para obtener las secciones coronales y axiales del cerebro de los ratones. La captación regional se expresa en actividad por gramo de tejido. Las imágenes mostraron una detección adecuada de las placas amiloides del cerebro de los ratones.

Ejemplo 32

Imágenes SPECT de ratones transgénicos

El estudio se realizó utilizando ratones transgénicos (Tg2576) en grupos de 5 animales para cada valor de tiempo. Los trazadores (con radionúclidos detectables vía SPECT) (1-5 uCi) disueltos 100 ul de PBS o en el disolvente apropiado fueron inyectados vía la vena de la cola.

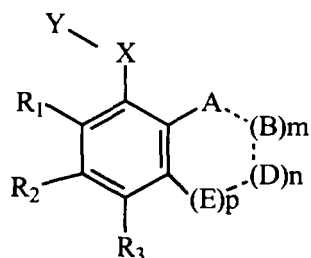
Se obtuvieron imágenes SPECT tras 4.5 h de la administración del trazador 5-cloro- 8-hidroxi-7-[¹²³I]yodoquinolina mediante una cámara de doble cabezal (MULTISPECT II, Siemens Medical Systems) equipada con colimadores paralelos de alta resolución para bajas energías, utilizando una ventana de energía centrada en la energía del fotopico del radionúclido correspondiente (159KeV para ¹²³I).

Se utilizaron fuentes de ⁵⁷Co colocadas en la cabeza del animal para facilitar la reconstrucción mediante referencias anatómicas. Se obtuvieron 120 proyecciones en un giro de 360 grados adquiridas en una matriz 64x64. Se realizan dos adquisiciones simultáneas, una utilizando una ventana del 20% de la energía centrada a 159 KeV para el ¹²³I y otra de un 4% de la energía centrada a 122 KeV para los marcadores de ⁵⁷Co. El tiempo total de exploración fue de alrededor de 40 minutos. Las imágenes de SPECT se reconstruyeron utilizando un algoritmo de retroproyección filtrada. La corrección de atenuación se realizó utilizando el algoritmo de Chang.

El análisis semicuantitativo de la captación se realizó comparando las cuentas promedio/pixel en la región de interés con las cuentas promedio/pixel de regiones control. Los resultados se compararon con los obtenidos en las macroautoradiografías. Las imágenes pusieron en evidencia la distribución de las placas amiloides en el cerebro de los ratones.

REIVINDICACIONES

1. Uso de los compuestos de fórmula general I



fórmula I

donde:

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

A representa N o NR₄;

B representa CR₅, NR₅ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas punteadas - - - - representan un enlace sencillo o doble;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR'-SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no sustituido o sustituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

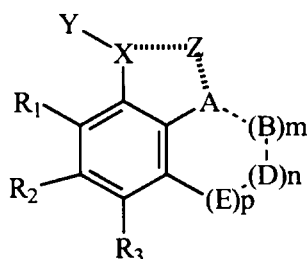
R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxi;

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X e Y sea o presente un isótopo radioactivo;

en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

2. Uso de los compuestos de fórmula general II



fórmula II

ES 2 297 024 T3

R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

R'' es H, un grupo C_{1-C₆} alquilo o C_{1-C₆} alquiloxi;

5 con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo;

y con la condición de que cuando

A es N,

10 B, D y E son todos CH,

X es O, y

15 m, n y p son todos 1,

entonces R₁, R₂ y R₃ no son todos H.

20 8. Compuestos según la reivindicación 5 **caracterizados** por ser:

5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

5-[¹²⁴I]yodo-7-yodo-8-hidroxiquinolina

25 5-yodo-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

30 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

35 Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²⁵I]yodo-8-hidroxiquinolina

Glucurónido de 5-cloro-7-[¹³¹I]yodo-8-hidroxiquinolina

40 Glucurónido de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Glucurónido de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

5-[¹²⁴I]-8-hidroxiquinolina

45 7-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina

5-[¹⁸F]-8-hidroxiquinolina.

50 9. Compuestos según la reivindicación 6:

5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

55 5-yodo-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

5-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina

60 7-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina.

10. Compuestos según la reivindicación 6:

65 Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

ES 2 297 024 T3

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

5 Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²⁵I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²⁵I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁵I]yodo-8-hidroxiquinolina

10 Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁵I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

15 Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina

20 Complejo de Fe(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Cu(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Zn(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

25 Complejo de Mn(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

30 Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina.

35

11. Compuestos según la reivindicación 6

Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

40 Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

45 Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina.

12. Compuestos según la reivindicación 6

Complejo de ^{99m}Tc de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

50

Complejo de ¹¹¹In de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de ²⁰¹Tl de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

55 Complejo de ⁶⁷Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de ⁶⁸Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de ⁶⁷Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

60

Complejo de ⁶⁴Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina.

13. Compuestos según la reivindicación 7

65

Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

ES 2 297 024 T3

Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
5 Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina
10 Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]flúor-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
15 Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-[¹⁸F]flúor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
20 Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
25 Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina.

14. Compuestos según la reivindicación 7

Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
35 Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina.

15. Compuestos según la reivindicación 7

Complejo bisquelato de ^{99m}Tc de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
45 Complejo bisquelato de ¹¹¹In de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ²⁰¹Tl de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ⁶⁷Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
50 Complejo bisquelato de ⁶⁸Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ⁶⁷Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
55 Complejo bisquelato de ⁶⁴Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina.

16. Composición farmacéutica para el diagnóstico de enfermedades asociadas con la deposición de proteínas en el sistema nervioso central que comprende uno de los compuestos definidos en las reivindicaciones 5 a 12.

17. Método para la preparación de los compuestos definidos en las reivindicaciones 5, 8 y 9 que comprende:

- hacer reaccionar un derivado de quinolina con un reactivo de halogenación electrofílica aromática que incorpore un átomo de halógeno radiactivo, o bien;
- hacer reaccionar un derivado de quinolina con un derivado halogenado radioactivo para efectuar una reacción de sustitución nucleofílica aromática.

ES 2 297 024 T3

18. Método para la preparación de los compuestos definidos en la reivindicaciones 6, 10, 11 y 12 que comprende:

- a) hacer reaccionar un derivado de quinolina con un catión de metal o tierra rara, o bien,
- b) hacer reaccionar un derivado de quinolina con un isótopo radioactivo de estos elementos

de tal forma que el catión de metal o tierra rara o el isótopo radioactivo de estos elementos se encuentre en su estado de oxidación adecuado para dar lugar al correspondiente producto de quelación definido en las reivindicaciones 6, 10, 11 y 12.

19. Método para la preparación de los compuestos definidos en la reivindicación 7 que comprende hacer reaccionar un derivado de quinolina con:

- a) un catión de metal o tierra rara, o bien,
- b) un isótopo radioactivo de estos elementos

en su estado de oxidación adecuado para dar lugar al correspondiente producto de quelación definido en las reivindicaciones 7, 13, 14 y 15.

20. Método para obtener imágenes de un tejido del sistema nervioso central en un ser humano, animal o animal transgénico usando un compuesto de fórmula I, II y III como se define en las reivindicaciones 1, 2 y 3 respectivamente o un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 15.

21. Método de acuerdo con la reivindicación 20, donde el tejido está afectado por enfermedades asociadas con la formación de fibrilas proteicas amiloides, particularmente aquellas que aparecen como placas amiloides.