

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712268-3 A2**

(22) Data de Depósito: 22/05/2007
(43) Data da Publicação: 17/01/2012
(RPI 2141)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 51/00
C07D 213/61
C07D 233/64
C07D 277/24
C07D 307/42
C07D 333/28
C07D 333/36
C07D 409/06

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA RELACIONADA À AMILÓIDE

(30) **Prioridade Unionista:** 27/03/2007 JP 2006-081637, 24/05/2006 JP 2006-144024, 24/05/2006 JP 2006-144024, 27/03/2007 JP 2006-081637

(73) **Titular(es):** Nagasaki University

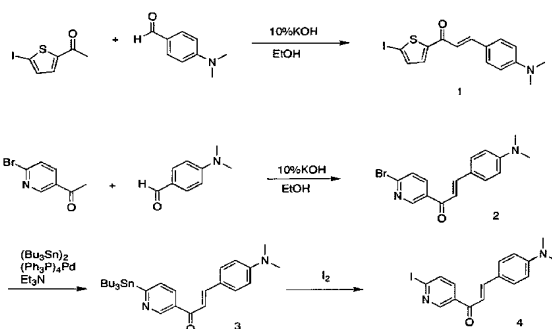
(72) **Inventor(es):** Mamoru Haratake, Mario Nakayama, Masahiro Ono

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2007060436 de 22/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/136059de 29/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA RELACIONADA À AMILÓIDE. É fornecida uma composição compreendendo um composto representado pela fórmula geral (I), em que R¹ representa um grupo 5- iodotiofen-2-ila ou os similares, e R² representa um grupo 4-dimetilaminofenila ou os similares. Esta composição é útil para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide tal como doença de Alzheimer porque o composto tem elevada especificidade de ligação à proteína amilóide β , elevada permeabilidade através da barreira hemato-encefálica, e uma propriedade de ser rapidamente eliminado de sítios exceto placas senis no cérebro.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA RELACIONADA À AMILÓIDE**".

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a uma composição utilizada para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide, tal como doença de Alzheimer, um método para avaliação de um agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide utilizando-se a composição mencionada acima, e um método para avaliação de um agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide utilizando-se a composição mencionada acima.

Técnica Antecedente

Com o rápido envelhecimento da população nos últimos anos, o aumento no número de pacientes com doenças associadas com demência incluindo doença de Alzheimer (AD) tornou-se um dos sérios problemas sociais. Atualmente, os Hasegawa Scale, ADAS, e MMSE estão disponíveis como métodos para diagnóstico clínico de AD. Todos os métodos de dose quantitativamente avaliam a função cognitiva diminuída em um indivíduo com suspeita de AD e são comumente utilizados. Além disso, métodos de diagnóstico por imagem (MRI, CT, etc.) são suplementarmente utilizados. Entretanto, estes métodos diagnósticos são inadequados para definir diagnóstico de AD, e desenvolvimento de placas senis e neurofibrilas necessita ser confirmado em biópsia do cérebro antes da morte ou exame histopatológico do cérebro após a morte para tornar o diagnóstico definitivo. Consequentemente, é difícil diagnosticar AD em um estágio precoce antes da ocorrência de um dano cerebral extenso pelos métodos diagnósticos atuais. Embora alguns relatos tenham mostrado marcadores diagnósticos biológicos para AD até agora, nenhuma técnica clinicamente prática foi ainda desenvolvida. Sob tais circunstâncias, demanda social para diagnóstico precoce de AD é elevada, e desenvolvimento urgente de um método por isso é precocemente antecipado.

Uma placa senil é a lesão cerebral mais característica de AD, e o principal componente desta é a proteína amilóide β tendo uma estrutura de

lâmina β . Imageamento de uma placa senil fora do corpo é considerado resultar no estabelecimento de um método diagnóstico eficaz de AD, e tal imageamento requer um composto sonda que especificamente liga-se à proteína amiloide β . Até agora, diversos derivados contendo vermelho congo ou

5 tioflavina T como uma estrutura origem foram relatados como compostos sonda (Documentos de Patente 1 e 2 e Documento de não Patente 1), porém estes compostos passam por muitos problemas incluindo baixa especificidade à proteína amiloide β , baixa permeabilidade através da barreira hemato-encefálica, e depuração lenta devido a sua ligação não específica no

10 cérebro. Portanto, estes compostos relatados não foram ainda colocados em uso prático para diagnóstico de doenças associadas com acúmulo de amiloide no momento.

Documento de Patente 1: Japanese Patent Laid-Open Nº. 2004-250407

15 Documento de Patente 2: Japanese Patent Laid-Open Nº. 2004-250411

Documento de não Patente 1: Klunk W.E. e outro, Annals of Neurology Vol. 55, Nº. 3, Março de 2004, 306-319

Descrição da invenção

20 Problemas a serem solucionados pela invenção

A presente invenção foi realizada contra a base técnica descrita acima, e um objetivo desta é fornecer um composto exibindo alta especificidade de ligação à proteína amiloide β , alta permeabilidade através da barreira hemato-encefálica, e depuração rápida de sítios exceto placas senis no

25 cérebro em combinação.

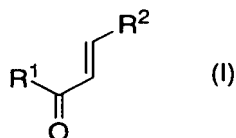
Método para solucionar os problemas

Os inventores da presente invenção conduziram várias pesquisas para alcançar o objetivo antecedente. Como um resultado, eles descobriram que um derivado de calcona tendo um anel heterocíclico aromático

30 tem uma excelente propriedade como um composto sonda para imageamento de proteína amiloide β , e realizaram a presente invenção com base nesta descoberta.

Especificamente, a presente invenção fornece os seguintes (1) a (14).

(1) Uma composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide, compreendendo um composto representado pela fórmula geral (I):
5 [Fórmula 1]



em que R^1 representa um anel heterocíclico aromático que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte A, R^2 representa um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte A, ou um anel heterocíclico aromático que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte A, e o grupo substituinte A é um grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo sulfona, um grupo dimetilamino, um grupo metilamino, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio, um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio, um grupo alcóxi tendo 2 a 8 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio, um grupo alcóxi tendo 3 a 12 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio, e um grupo representado pela fórmula: $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{F}$, em que n é um número inteiro de 4 a 10; ou o composto rotulado com um radio-nuclídeo, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

(2) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com (1), em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-iodopiridin-2-ila, um grupo 5-fluoropiridin-2-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodopiridin-3-ila, um grupo 5-fluoropiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 4-iodopiridin-2-ila,

um grupo 4-fluoropiridin-2-ila, um grupo 4-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-
 5 metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um
 10 grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-
 15 fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila.

(3) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com (1) ou (2), em que R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 4-aminofenila, um grupo 4-metilaminofenila, um grupo 4-
 20 dimetilaminofenila, um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-iodopiridin-2-ila, um grupo 5-fluoropiridin-2-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodopiridin-3-ila, um grupo 5-fluoropiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 4-iodopiridin-2-ila,
 25 um grupo 4-fluoropiridin-2-ila, um grupo 4-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-
 30 aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-

fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furano-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furano-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furano-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furano-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila.

(4) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com (1), em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-iodofurano-2-ila, um grupo 5-fluorofurano-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furano-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furano-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furano-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furano-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5 metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofurano-2-ila, um grupo 5-metilaminofurano-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofurano-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 4-aminofenila, um grupo 4-metilaminofenila, um grupo 4-dimetilaminofenila, um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila.

(5) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com (1), em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofurano-2-ila, um grupo 5-metilaminofurano-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofurano-2-ila, um grupo tiazol-2-

ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila.

(6) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com (1), em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo 4-metilaminofenila, ou um grupo 4-dimetilaminofenila.

(7) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com (1), em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, ou um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, ou um grupo 5-hidroxifuran-2-ila.

(8) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à

amilóide de acordo com (1), em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo tienila em que um átomo de hidrogênio é substituído com um átomo de halogênio, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo fenila em que um átomo de hidrogênio é substituído com um grupo dimetilamino ou um grupo metilamino.

(9) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com (1), em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-iodotiofen-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 4-dimetilaminofenila ou um grupo 4-metilaminofenila.

(10) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das (1) a (9), em que o radionuclídeo é um radionuclídeo de emissão de pósitron.

(11) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das (1) a (9), em que o radionuclídeo é um radionuclídeo de emissão de raio γ .

(12) A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das (1) a (11), em que a doença relacionada à amilóide é doença de Alzheimer.

(13) Um método para avaliação de um agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide, compreendendo as etapas de administrar uma substância teste a um animal modelo de doença relacionada à amilóide, administrar a composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das (1) a (12) ao animal modelo, e examinar uma distribuição ou uma quantidade do composto representado pela fórmula geral (I) contida no cérebro do animal modelo.

(14) Um método para avaliação de um agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide, compreendendo as etapas de administrar o agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide a um animal modelo de doença relacionada à amilóide, administrar a composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das (1) a (12) ao animal modelo, e

examinar uma distribuição ou uma quantidade do composto representado pela fórmula geral (I) contida no cérebro do animal modelo.

Vantagens da Invenção

5 O composto representado pela fórmula geral (I) é útil para diagnóstico de doença de Alzheimer porque o composto tem elevada especificidade de ligação à proteína amiloide β , permeabilidade através da barreira hemato-encefálica, e uma propriedade de ser rapidamente eliminado de sítios exceto placas senis no cérebro.

Breve Descrição das Figuras

10 Figura 1 mostra um método para sintetizar derivados de calcona contendo anel heterocíclico aromático utilizado no Exemplo 1 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo 1);

Figura 2 mostra propriedades de ligação dos Compostos 1 e 4 no Exemplo 1 ao agregado de $A\beta$ (1 - 42) (■, Composto 1; ▲, Composto 4);

15 Figura 3 mostra um método para sintetizar derivados de calcona utilizados no Exemplo 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo 2);

Figura 4 mostra um método para sintetizar derivados de calcona utilizados no Exemplo 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo 2);

20

Figura 5 mostra um método para sintetizar derivados de calcona utilizados no Exemplo 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo 2);

Figura 6 mostra um método para sintetizar derivados de calcona utilizados no Exemplo 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo 2);

25

Figura 7 mostra um método para sintetizar derivados de calcona utilizados no Exemplo 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo 2);

30 Figura 8 mostra um método para sintetizar derivados de calcona utilizados no Exemplo 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo 2);

Figura 9 mostra um método para rotular derivados de calcona utilizados no Exemplo 2 com um iodo radioativo;

Figura 10 mostra curvas de inibição do Composto 14 no Exemplo 2, vermelho congo, e tioflavina T de ligação de [125 I]CL-NMe2 ao agregado de A β (1 - 42) (●, Composto 14 no Exemplo 2; ■, vermelho congo; ▲, tioflavina T);

Figura 11 mostra resultados de um experimento de manchamento por fluorescência utilizando-se secção de tecidos cerebrais de camundongos modelos de doença de Alzheimer (Composto 14 no Exemplo 2, A e B; Composto 23 no Exemplo de Referência 2, C e D; Composto 3 no Exemplo de Referência 2, E e F; Composto 5 no Exemplo de Referência 2, G e H; Composto 7 no Exemplo de Referência 2, I e J; amiloide de placa senil, A, C, E, G, e I; amiloide vascular, B, D, F, H, e J);

Figura 12 mostra um método para sintetizar derivados de calcona utilizados no Exemplo de Referência 1 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo de Referência 1);

Figura 13 mostra um método para rotular derivados de calcona utilizados no Exemplo de Referência 1 com um iodo radioativo;

Figura 14 mostra propriedades de ligação do Composto 7 (A) e Composto 12 (B) no Exemplo de Referência 1 ao agregado de A β (●, na presença do agregado de A β ; ■, na ausência do agregado de A β);

Figura 15 mostra um método para sintetizar derivados de calcona contendo flúor utilizados no Exemplo de Referência 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo de Referência 2);

Figura 16 mostra um método para sintetizar derivados de calcona contendo flúor utilizados no Exemplo de Referência 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo de Referência 2);

Figura 17 mostra um método para sintetizar derivados de calcona contendo flúor utilizados no Exemplo de Referência 2 (números na figura correspondem aos números de compostos no Exemplo de Referência 2); e

Figura 18 mostra um método para rotular derivados de calcona contendo flúor utilizados no Exemplo de Referência 2 com um carbono ra-

diativo.

Melhor Método de realizar a invenção

A seguir, a presente invenção será explicada em detalhes.

Na presente invenção, "átomos de halogênio" significam, por exemplo, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, ou um átomo de iodo.

Na presente invenção, "um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono" significa, por exemplo, um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, ou os similares.

Na presente invenção, "um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio" significa, por exemplo, um grupo fluorometila, um grupo 2-fluoroetila, um grupo 3-fluoropropila, um grupo 4-fluorobutila, ou os similares.

Na presente invenção, "um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono" significa, por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo butóxi, um grupo isobutóxi, um grupo sec-butóxi, um grupo terc-butóxi, ou os similares.

Na presente invenção, "um grupo alcóxi tendo 2 a 8 átomos de carbono" significa, por exemplo, um grupo 2-etoxietóxi ou os similares.

Na presente invenção, "um grupo alcóxi tendo 3 a 12 átomos de carbono" significa, por exemplo, um grupo 2-(2-etoxietóxi)etóxi ou os similares.

Na presente invenção, "um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio" significa, por exemplo, um grupo fluorometóxi, um grupo 2-fluoroetóxi, um grupo 3-fluoropropóxi, um grupo 4-fluorobutóxi, ou os similares.

Na presente invenção, "um grupo alcóxi tendo 2 a 8 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio" significa, por exemplo, um grupo 2-(2-fluoroetóxi)etóxi ou os similares.

Na presente invenção, "um grupo alcóxi tendo 3 a 12 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio" significa,

por exemplo, um grupo 2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi ou os similares.

Na presente invenção, " grupo arila " significa, por exemplo, um grupo fenila, um grupo 1-naftila, um grupo 2-naftila, ou os similares.

Na presente invenção, "um anel heterocíclico aromático" significa, por exemplo, um grupo piridin-2-ila, um grupo piridin-3-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo pirimidin-2-ila, um grupo pirimidin-4-ila, um grupo pirimidin-5-ila, um grupo tiofen-2-ila, um grupo tiofen-3-ila, um grupo furan-2-ila, um grupo furan-3-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, ou os similares.

Na presente invenção, "um grupo arila que pode ser substituído com um substituinte selecionado do grupo substituinte A" significa, por exemplo, um grupo 2- dimetilaminofenila, um grupo 2-metilaminofenila, um grupo 2-aminofenila, um grupo 2- metoxifenila, um grupo 2-hidroxifenila, um grupo 3-dimetilaminofenila, um grupo 3-metilaminofenila, um grupo 3-aminofenila, um grupo 3-metoxifenila, um grupo 3-hidroxifenila, um grupo 4-dimetilaminofenila, um grupo 4-metilaminofenila, um grupo 4-aminofenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 3-hidróxi-4-dimetilaminofenila, um grupo 3-hidróxi-4-metilaminofenila, um grupo 3-hidróxi-4-metoxifenila, um grupo 3,5-diidróxi-4-dimetilaminofenila, um grupo 3,5-diidróxi-4-metilaminofenila, um grupo 3,5-diidróxi-4-metoxifenila, ou os similares.

Na presente invenção, "um anel heterocíclico aromático que pode ser substituído com um substituinte selecionado do grupo substituinte A" significa, por exemplo, um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-iodopiridin-2-ila, um grupo 5-fluoropiridin-2-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)piridin-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)piridin-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-2-ila, um grupo 5-iodopiridin-3-ila, um grupo 5-fluoropiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-(2-

fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 4-iodopiridin-2-ila, um grupo 4-fluoropiridin-2-ila, um grupo 4-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 4-(2-fluoroetil)piridin-2-ila, um grupo 4-(2-fluoroetóxi)piridin-2-ila, um grupo 4-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-2-ila, um grupo 4-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-2-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 5-dimetilaminopiridin-2-ila, um grupo 5-metilaminopiridin-2-ila, um grupo 5-metoxipiridin-2-ila, um grupo 6-dimetilaminopiridin-3-ila, um grupo 6-metilaminopiridin-3-ila, um grupo 6-metoxipiridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, ou os similares.

Na fórmula geral (I), R¹ é preferivelmente um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-iodopiridin-2-ila, um grupo 5-fluoropiridin-2-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodopiridin-3-ila, um grupo 5-fluoropiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 4-iodopiridin-2-ila, um grupo 4-fluoropiridin-2-ila, um grupo 4-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 6-(2-

fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou piridin-2-ila grupo, mais preferivelmente, um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila.

Na fórmula geral (I), R^2 é preferivelmente um grupo 4-aminofenila, um grupo 4-metilaminofenila, um grupo 4-dimetilaminofenila, um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-iodopiridin-2-ila, um grupo 5-fluoropiridin-2-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodopiridin-3-ila, um grupo 5-fluoropiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 4-iodopiridin-2-ila, um grupo 4-fluoropiridin-2-ila, um grupo 4-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um

grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila, mais preferivelmente, um grupo 4-metilaminofenila ou um grupo 4-dimetilaminofenila.

Além disso, exemplos preferidos de combinações de R^1 e R^2 incluem os seguintes (A) a (F).

10 (A) R^1 é um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, e R^2 é um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 4-aminofenila, um grupo 4-metilaminofenila, um grupo 4-dimetilaminofenila, um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila.

20 (B) R^1 é um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila, e R^2 é um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-

fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila.

(C) R^1 é um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, ou um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, e R^2 é um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo 4-metilaminofenila, ou um grupo 4-dimetilaminofenila.

(D) R^1 é um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, ou um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, e R^2 é um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, ou um grupo 5-hidroxifuran-2-ila.

(E) R^1 é um grupo tienila em que um átomo de hidrogênio é substituído com um átomo de halogênio, e R^2 é um grupo fenila em que um átomo de hidrogênio é substituído com um grupo dimetilamino ou um grupo metilamino.

(F) R^1 é um grupo 5-iodotiofen-2-ila, e R^2 é um grupo 4-dimetilaminofenila ou um grupo 4-metilaminofenila.

Compostos comuns representados pela fórmula geral (I) são listados nas Tabelas 1 a 11.

[Tabela 1]

Número	R ¹	R ²
I-1	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-2	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-3	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-4	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-5	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-6	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-7	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-8	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-9	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-10	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 4-aminofenila
I-11	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-12	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-13	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-14	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo 4-metoxifenila-2-ila
I-15	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo piridin-4-ila
I-16	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo piridin-3-ila
I-17	Grupo 6-iodopiridin-3-ila	Grupo piridin-2-ila
I-18	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-19	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-20	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-21	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-22	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-23	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-24	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-25	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-26	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-27	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 4-aminofenila
I-28	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-29	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-30	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-31	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo 4-metoxifenila

Número	R ¹	R ²
I-32	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo piridin-4-ila
I-33	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo piridin-3-ila
I-34	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila	Grupo piridin-2-ila
I-35	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-36	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-37	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-38	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-39	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-40	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-41	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-42	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-43	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-44	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 4-aminofenila
I-45	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-46	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-47	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-48	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-49	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo piridin-4-ila
I-50	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo piridin-3-ila
I-51	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo piridin-2-ila
I-52	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-53	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-54	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-55	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-56	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-57	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-58	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo tiazol-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-59	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-60	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-61	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 4-aminofenila
I-62	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-63	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-64	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-65	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-66	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo piridin-4-ila
I-67	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo piridin-3-ila
I-68	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila	Grupo piridin-2-ila
I-69	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-70	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-71	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-72	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-73	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-74	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-75	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-76	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-77	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-78	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-79	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-80	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-81	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-82	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-83	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-84	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-85	Grupo 5-iodotiofen-2-ila	Grupo piridin-2-ila
I-86	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-87	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-88	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-89	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-90	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-91	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-92	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-93	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-94	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-95	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-96	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-97	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-98	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-99	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-100	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-101	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-102	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila	Grupo piridin-2-ila

[Tabela 3]

Número	R ¹	R ²
I-103	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-104	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-105	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-106	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-107	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-108	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-109	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-110	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-111	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-112	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-113	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-114	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-115	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-116	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo 4-metoxifenila

Número	R ¹	R ²
I-117	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-118	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-119	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila	Grupo piridin-2-ila
I-120	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-121	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-122	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-123	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-124	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-125	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-126	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-127	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-128	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-129	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-130	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-131	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-132	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-133	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-134	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-135	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-136	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila	Grupo piridin-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-137	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-138	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-139	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-140	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-141	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-142	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-143	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-144	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-145	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-146	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-147	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-148	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-149	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-150	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-151	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-152	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-153	Grupo 5-iodofuran-2-ila	Grupo piridin-2-ila

[Tabela 4]

Número	R ¹	R ²
I-154	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-155	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-156	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-157	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-158	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-159	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-160	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-161	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-162	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-163	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-164	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-165	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-166	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila

Número	R ¹	R ²
I-167	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-168	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-169	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-170	Grupo 5-fluorofuran-2-ila	Grupo piridin-2-ila
I-171	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-172	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-173	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-174	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-175	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-176	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-177	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-178	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-179	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-180	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-181	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-182	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-183	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-184	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-185	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-186	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-187	Grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila	Grupo piridin-2-ila
I-188	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-189	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-190	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-191	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-192	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-193	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-194	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo tiazol-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-195	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-196	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-197	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-198	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-199	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-200	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-201	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-202	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-203	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-204	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila	Grupo piridin-2-ila

[Tabela 5]

Número	R ¹	R ²
I-205	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-206	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-207	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-208	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-209	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-210	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-211	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-212	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-213	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-214	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-215	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-216	Grupo 5-aminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-217	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-218	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-219	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-220	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-221	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-222	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-223	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-224	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-225	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-226	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-227	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-228	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-229	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-230	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-231	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-232	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-233	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-234	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-235	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-236	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-237	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-238	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-239	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-240	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-241	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-242	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-243	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-244	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-245	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-246	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-247	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-248	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-249	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-250	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-251	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-252	Grupo 5-aminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila

[Tabela 6]

Número	R ¹	R ²
I-253	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-254	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-255	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-256	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-257	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-258	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-259	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-260	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-261	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-262	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-263	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-264	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-265	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-266	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-267	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-268	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-269	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-270	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-271	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-272	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-273	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-274	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-275	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-276	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-277	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-278	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-279	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-280	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-281	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-282	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-283	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-284	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-285	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-286	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-287	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-288	Grupo tiazol-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-289	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-290	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila

Número	R ¹	R ²
I-291	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-292	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-293	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-294	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-295	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-296	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-297	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-298	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-299	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-300	Grupo 1H-imidazol-5-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila

[Tabela 7]

Número	R ¹	R ²
I-301	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-302	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-303	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-304	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-305	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-306	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-307	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-308	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-309	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-310	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-311	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-312	Grupo 1H-imidazol-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-313	Grupo piridin-4-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-314	Grupo piridin-4-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-315	Grupo piridin-4-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-316	Grupo piridin-4-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila

Número	R ¹	R ²
I-317	Grupo piridin-4-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-318	Grupo piridin-4-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-319	Grupo piridin-4-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-320	Grupo piridin-4-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-321	Grupo piridin-4-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-322	Grupo piridin-4-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-323	Grupo piridin-4-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-324	Grupo piridin-4-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-325	Grupo piridin-3-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-326	Grupo piridin-3-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-327	Grupo piridin-3-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-328	Grupo piridin-3-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-329	Grupo piridin-3-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-330	Grupo piridin-3-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-331	Grupo piridin-3-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-332	Grupo piridin-3-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila
I-333	Grupo piridin-3-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-334	Grupo piridin-3-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-335	Grupo piridin-3-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-336	Grupo piridin-3-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila
I-337	Grupo piridin-2-ila	Grupo 6-iodopiridin-3-ila
I-338	Grupo piridin-2-ila	Grupo 6-fluoropiridin-3-ila
I-339	Grupo piridin-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila
I-340	Grupo piridin-2-ila	Grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila
I-341	Grupo piridin-2-ila	Grupo 5-iodotiofen-2-ila
I-342	Grupo piridin-2-ila	Grupo 5-fluorotiofen-2-ila
I-343	Grupo piridin-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila
I-344	Grupo piridin-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-3-ila

Número	R ¹	R ²
I-345	Grupo piridin-2-ila	Grupo 5-iodofuran-2-ila
I-346	Grupo piridin-2-ila	Grupo 5-fluorofuran-2-ila
I-347	Grupo piridin-2-ila	Grupo 5-(fluoroetil)furan-2-ila
I-348	Grupo piridin-2-ila	Grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila

[Tabela 8]

Número	R ¹	R ²
I-349	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-350	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-351	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-352	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-353	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-354	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-355	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-356	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-357	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-358	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-359	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-360	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-361	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-362	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-363	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-364	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-365	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-366	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-367	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila
I-368	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila
I-369	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila
I-370	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila
I-371	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 6-hidroxipiridin-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-372	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila
I-373	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila
I-374	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila
I-375	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila
I-376	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 6-hidroxipiridin-3-ila
I-377	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-hidroxitiofen-2-ila
I-378	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila	Grupo 5-hidroxifuran-2-ila

[Tabela 9]

Número	R ¹	R ²
I-379	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-380	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-381	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-382	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-383	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-384	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-385	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-386	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-387	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-388	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 4-aminofenila
I-389	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-390	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-391	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 4-hidroxifenila

Número	R ¹	R ²
I-392	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-393	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo piridin-4-ila
I-394	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo piridin-3-ila
I-395	Grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila	Grupo piridin-2-ila
I-396	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-397	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-398	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-399	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-400	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-401	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-402	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-403	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-404	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-405	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 4-aminofenila

Número	R ¹	R ²
I-406	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-407	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-408	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-409	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-410	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo piridin-4-ila
I-411	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo piridin-3-ila
I-412	Grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila	Grupo piridin-2-ila

[Tabela 10]

Número	R ¹	R ²
I-413	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-414	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-415	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-416	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-417	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-418	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-419	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo tiazol-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-420	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-421	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-422	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-423	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-424	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-425	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-426	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-427	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-428	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-429	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila	Grupo piridin-2-ila
I-430	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-431	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-432	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-433	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-434	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-435	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila

Número	R ¹	R ²
	ila	
I-436	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-437	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-438	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-439	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-440	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-441	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-442	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-443	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-444	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-445	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-446	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila	Grupo piridin-2-ila

[Tabela 11]

Número	R ¹	R ²
I-447	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-448	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-449	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-450	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-451	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-452	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-453	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-454	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-455	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-456	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-457	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-458	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila
I-459	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-460	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-461	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-462	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-463	Grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila	Grupo piridin-2-ila

Número	R ¹	R ²
I-464	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 5-aminotiofen-2-ila
I-465	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 5-metilaminotiofen-2-ila
I-466	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila
I-467	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 5-aminofuran-2-ila
I-468	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 5-metilaminofuran-2-ila
I-469	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila
I-470	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo tiazol-2-ila
I-471	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 1H-imidazol-5-ila
I-472	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 1H-imidazol-2-ila
I-473	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 4-aminofenila
I-474	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 4-metilaminofenila
I-475	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 4-dimetilaminofenila

Número	R ¹	R ²
I-476	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 4-hidroxifenila
I-477	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo 4-metoxifenila
I-478	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo piridin-4-ila
I-479	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo piridin-3-ila
I-480	Grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila	Grupo piridin-2-ila

Entre os os compostos mencionados acima, 1-12 (Composto 4 do Exemplo 1), 1 - 79 (Composto 13 do Exemplo 2), e 1-80 (Composto 1 do Exemplo 1) são preferidos.

O composto representado pela fórmula geral (I) pode ser sintetizado de acordo com as descrições nos exemplos descritos posteriormente, Boeck P e outro, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14, 1538-1545, 2006, Robinson PR e outro, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13, 4007-4013, 2005, e similares.

O composto representado pela fórmula geral (I) é preferivelmente rotulado com uma substância de rotulagem. Como a substância de rotulagem, substâncias fluorescentes, substâncias de afinidade, e similares podem ser utilizadas, porém radionuclídeos são preferivelmente utilizados. Tipos de radionuclídeos utilizados para rotulagem não são particularmente limitados, e podem ser adequadamente selecionados dependendo do propósito de uso. Por exemplo, quando o composto representado pela fórmula geral (I) for utilizado para diagnóstico por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), radionuclídeos de emissão de raio γ tais como ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁷Ga, ²⁰¹Tl, ¹²³I, e ¹³³Xe (preferivelmente, ^{99m}Tc e ¹²³I) podem ser utilizados como os radionuclídeos. Além disso, quando o composto representa-

do pela fórmula geral (I) for utilizado para diagnóstico por tomografia por emissão de positron (PET), radionuclídeos de emissão de positron tais como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{62}Cu , ^{68}Ga , e ^{76}Br (preferivelmente, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , e ^{18}F) podem ser utilizados. Além disso, quando o composto representado pela fórmula geral (I) for administrado aos animais exceto humanos, radionuclídeos tendo uma meia vida maior tal como, por exemplo, ^{125}I podem ser utilizados. Radionuclídeos podem estar contidos na molécula do composto representado pela fórmula geral (I) ou ligados ao composto representado pela fórmula geral (I).

É suficiente usar um método comumente utilizado para cada radionuclídeo como o método para ligar um radionuclídeo ao composto representado pela fórmula geral (I). Além disso, quando um radionuclídeo for ligado ao composto representado pela fórmula geral (I), o radionuclídeo sozinho pode ser ligado, porém um radionuclídeo ligado a outra substância pode ser ligado. Uma vez que o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mencionado acima é habitualmente ligado a um composto para ser rotulado na forma de um complexo, um complexo contendo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pode também ser ligado ao composto representado pela fórmula geral (I). Exemplos do complexo contendo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ incluem um complexo contendo 2-hidrazinopiridina (Liu S e outro, Bioconjug Chem. Janeiro-Fevereiro de 1996; 7(1): 63-71), um complexo contendo N-(2-mercaptoetil)-2-[(2-mercaptoetil)amino]-acetamida (Zhen W e outro, J Med Chem. 29 de julho de 1999; 42(15): 2805-15), um complexo contendo 2,2'-(1,2-etanodiildiimino)bis-etanotiol (Oya S e outro, Nucl Med Biol. Fevereiro de 1998; 25(2): 135-40), um complexo de tricarbonila (Schibli R e outro, Bioconjug Chem. Maio-Junho de 2000; 11(3): 345-51), e assim por diante.

No lugar do composto representado pela fórmula geral (I), um sal farmaceuticamente aceitável deste pode ser utilizado. Exemplos do sal farmaceuticamente aceitável deste incluem sais de metal de álcali (sais de sódio, sais de potássio, e sais de lítio), sais de metal alcalino terroso (sais de cálcio e sais de magnésio), sulfatos, cloridratos, nitratos, fosfatos, e assim por diante.

A composição da presente invenção é utilizada para diagnóstico

de uma doença relacionada à amilóide. Aqui, a "doença relacionada à amilóide" significa uma doença causada por acúmulo de proteína amilóide β , primariamente doença de Alzheimer, porém exemplos desta também incluem doenças tais como síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose tipo Dutch (HCHWA-D). Além disso, um pródromo de uma

5 doença, que não é geralmente reconhecido como uma "doença," é também incluído na "doença relacionada à amilóide" na presente invenção. Exemplos de um tal pródromo da doença incluem dano cognitivo brando (MCI) observado antes do início de doença de Alzheimer e similares.

10 Habitualmente, diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide utilizando-se a composição da presente invenção é feito administrando-se a composição da presente invenção a um paciente para o qual um diagnóstico deve ser feito, um animal de laboratório, ou os similares, em seguida imageando-se o cérebro deste, e realizando-se o diagnóstico baseado nas

15 condições do composto representado pela fórmula geral (I) (quantidade, distribuição, etc.) na imagem. O método de administração da composição da presente invenção não é particularmente limitado e pode ser adequadamente selecionado dependendo do tipo de um composto, do tipo de uma substância de rotulagem, e similares. Habitualmente, a composição da presente

20 invenção é administrada por uma injeção, uma infusão por gotejamento, ou os similares na pele, na cavidade peritoneal, na veia, na artéria, ou no fluido espinhal. A dose da composição da presente invenção não é particularmente limitada e pode ser adequadamente selecionada dependendo do tipo de um composto, do tipo de uma substância de rotulagem, e similares. Para adultos, 10^{-10} a 10^{-3} mg, mais preferivelmente 10^{-8} a 10^{-5} mg do composto representado pela fórmula geral (I) é preferivelmente administrado diariamente.

25

Uma vez que a composição da presente invenção é habitualmente administrada por uma injeção ou uma infusão por gotejamento como descrito acima, componentes habitualmente contidos em uma solução de

30 injeção ou uma solução de infusão por gotejamento podem estar contidos. Exemplos de tais componentes incluem veículos líquidos (por exemplo, tampão de fosfato de potássio, salina fisiológica, solução de Ringer, água desti-

lada, polietileno glicol, óleos vegetais e ácidos graxos, etanol, glicerina, sulfóxido de dimetila, propileno glicol, etc.), agentes antibacterianos, anestésicos locais (por exemplo, cloridrato de procaína, cloridrato de dibucaína, etc.), tampões (por exemplo, tampões de tris-cloridrato, tampão de HEPES, etc.),
5 e modificadores osmóticos (por exemplo, glicose, sorbitol, cloreto de sódio, etc.).

A composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide da presente invenção pode também ser utilizada para avaliação de um agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide. Por exemplo, uma substância teste é administrada a um animal modelo de uma "doença" tal como doença de Alzheimer, a composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide da presente invenção é administrada ao animal modelo, e em seguida a distribuição ou a quantidade do composto representado pela fórmula geral (I) contida no cérebro do animal modelo é examinada. Como um resultado, quando uma diferença significativa (por exemplo, um sítio de distribuição reduzido, uma quantidade diminuída, etc.) for detectada quando comparada com um controle (modelo animal não recebendo a substância teste), a substância teste poderá ser um agente terapêutico candidato para uma doença relacionada à amilóide. Além disso, após uma substância teste ser administrada a um animal modelo com um "pródromo de uma doença" tal como dano cognitivo brando, a composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide da presente invenção é administrada ao animal modelo, e em seguida a distribuição ou a quantidade do composto representado pela fórmula geral (I) contida no cérebro do animal modelo é examinada. Como um resultado, quando uma diferença significativa (por exemplo, uma redução ou um aumento reduzido de um sítio de distribuição, uma diminuição ou um aumento reduzido em quantidade, etc.) for detectada quando comparada com um controle, a substância teste poderá ser um agente profilático candidato para uma doença relacionada à amilóide.
30

Além disso, a composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide da presente invenção pode também ser utilizada para

avaliar um agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide cujo efeito já foi confirmado. Especificamente, após o agente terapêutico ou profilático para a doença ser administrado a um animal modelo de uma doença relacionada à amilóide, a composição para diagnóstico de uma
 5 doença relacionada à amilóide da presente invenção é administrada ao animal modelo, e em seguida a distribuição ou a quantidade do composto representado pela fórmula geral (I) contida no cérebro do animal modelo é examinada. Isto permite o agente terapêutico ou profilático mencionado acima (especificamente, dosagem eficaz, método de administração eficaz etc. deste)
 10 te) ser avaliado.

Exemplos

A seguir, a presente invenção será explicada mais especificamente com referência aos Exemplos e aos Exemplos de Referência.

Exemplo 1

15 Métodos experimentais

Reagentes e instrumento

Proteína amilóide β (Humana, 1 - 42) [forma de TFA] foi adquirida de Peptide Institute, Inc., e reagentes de grau especial foram utilizados como outros reagentes. $^1\text{H-NMR}$ foi medida utilizando-se Varian Gemini 300
 20 e tetrametilsilano como uma substância padrão interna.

(1) Síntese de derivados de calcona contendo anel heterocíclico aromático

Síntese de (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(5-iodotiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (1)

25 256 mg (1 mmol) de 5-acetil-2-iodotiofeno e 149 mg (1 mmol) de 4-dimetilaminobenzaldeído foram dissolvidos em etanol (20 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (30 mL) foi adicionado à mistura com resfriamento. Uma reação foi deixada em temperatura ambiente durante 6 h, seguida pela adição de 30 mL de água purificada, e os cristais precipitados foram
 30 filtrados por sucção. Os cristais foram lavados com etanol aquoso a 50% e secados para obter o composto alvo 1. Produção de 238 mg (taxa de produção de 62,1%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,06 (s, 6H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz,

2H), 7,11 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 15,3 Hz, 2H).

Síntese de (E)-1-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (2)

5 200 mg (1 mmol) de 5-acetil-2-bromopiridina e 149 mg (1 mmol) de 4-dimetilaminobenzaldeído foram dissolvidos em etanol (15 mL), e a mistura foi adicionada a hidróxido de potássio aquoso a 10% (10 mL) com resfriamento. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, os cristais de precipitado foram coletados por filtração por sucção, lavados com etanol, e secados para obter o composto alvo 2. Produção de 248 mg (taxa de produção 74,9%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,06 (s, 6H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

15 Síntese de (E)-1-(6-tributilestanil-3-il)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (3)

 A uma solução do Composto 2 (100 mg, 0,30 mmol) em dioxano seco (5 mL) foram adicionados bis(tributilestanho) (1 mL), tetracis(trifenilfosfina)paládio (100 mg), e trietilamina (5 mL), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 8 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de camada fina preparativa utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 3. Produção de 22 mg (taxa de produção de 13,5%).

25 Síntese de (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(6-iodopiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (4)

 A uma solução do Composto 3 (15 mg, 0,03 mmol) em acetato de etila (5 mL) foi adicionada uma solução de iodo em acetato de etila (1 mL, 10 mg/mL) em temperatura ambiente. Uma reação foi deixada em temperatura ambiente durante 30 min, e em seguida sulfeto de hidrogênio de sódio aquoso saturado (15 mL) foi adicionado para terminar a reação. A camada de clorofórmio foi separada e secada com sulfato de sódio, o solvente foi

evaporado sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi submetido à cromatografia de camada fina preparativa utilizando-se acetato de etila/hexano (1/3) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 4. Produção de 7 mg (taxa de produção de 66,8%).

5 (2) Experimento de inibição de ligação *in-vitro* utilizando-se agregado de A β (1 - 42)

O agregado de A β (1 - 42) foi dissolvido em um tampão contendo 10 mM de fosfato de sódio e 1 mM de EDTA (pH 7,4) em uma concentração de 0,5 mg/mL, e a mistura foi incubada a 37°C durante 36 a 42 h. O
10 experimento de inibição de ligação foi realizado utilizando-se tubos de vidro de borossilicato de 12 x 75 mm. 850 μ L de solução de etanol a 10%, 50 μ L de uma substância de ligação a A β ([¹²⁵I]4-dimetilamino-4'-iodocalcona) (etanol aquoso a 10%), 50 μ L (57 nM) de solução de agregado de A β (1 - 42), e 50 μ L de etanol aquoso a 10% cada qual contendo os Compostos 1 e 4 em
15 várias concentrações (0,003 a 781 nM) foram misturados, e a mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 3 h. Além disso, ligação não específica foi determinada utilizando-se 4-dimetilamino-4'-iodocalcona (400 nM), um composto não radioativo. Derivados de calcona ligados e derivados de calcona não ligados ao agregado de A β foram sepa-
20 rados com uma colheitadeira de célula Brandel M-24R utilizando-se um filtro de Whatman GF/B. As radioatividades de substâncias restantes no filtro após filtragem foram medidas com uma registradora β . A concentração inibitória de 50% foi calculada utilizando-se Graph Pad Prism (*graph pad software*), e a constante de inibição (valor de K_i) foi calculada pela equação de Cheng-Prusoff, $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$. Nesta equação, a concentração de
25 [¹²⁵I]4-dimetilamino-4'-iodocalcona utilizada no experimento foi utilizada como [L], e a constante de dissociação de [¹²⁵I] 4-dimetilamino-4'-iodocalcona contra o agregado de A β (1 - 42) foi utilizada como K_d .

Resultados experimentais

30 (1) Síntese de derivados de calcona contendo anel heterocíclico aromático

Figura 1 mostra síntese de séries de reação de derivados de calcona contendo um anel heterocíclico aromático. O esqueleto de calcona

foi formado por uma reação de condensação de aldol de acetofenona e aldeído correspondendo a cada composto. Composto 2 foi convertido em um composto de tributilestanho por uma reação com bis(tributilestanho) utilizando-se paládio como um catalisador. Composto 3, um composto de tributiles-

5 tanho, foi convertido no Composto 4 por uma reação com iodo.

(2) Experimento de ligação de derivados de calcona contendo anel heterocíclico aromático ao agregado de A β (1 - 42)

Figura 2 mostra curvas de inibição de ligação quando os Compostos 1 e 4 foram reagidos na presença de [125 I]4-dimetilamino-4'-iodocalcona e do agregado de A β . Ambos os compostos 1 e 4 mostraram

10 uma atividade de inibição dependente de concentração, e sua propriedade de ligação ao agregado de A β foi confirmada. Um experimento similar foi repetido três vezes. A Tabela 12 mostra as concentrações inibitórias de 50% médias e desvios padrões. Ambos os Compostos 1 e 4 mostraram uma pro-

15 priedade de ligação forte a um agregado de amilóide. Em particular, o Composto 1 mostrou uma propriedade de ligação muito forte ao agregado de amilóide. Tais resultados sugerem que ambos destes compostos podem suficientemente funcionar como uma sonda de imageamento de amilóide β .

[Tabela 12]

20 Constantes de inibição (K_i) para ligação dos Compostos 1 e 4 ao agregado de A β (1-42);

Composto	K_i (nM)
1	$5,2 \pm 0,7$
4	105 ± 24

Exemplo 2

Métodos experimentais

Reagentes e instrumento

25 Como um iodo-125 (125 I) radioativo, Iodo-125 (3,7 GBq/mL) fabricado por MP Biomedicals, Inc. foi utilizado. HPLC de fase reversa foi realizada em uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min utilizando-se uma coluna Cosmosil 5C $_{18}$ -AR-II (4,6 $\times$ 150 mm) fabricada por Nacalai Tesque Inc. e água ultrapura:acetonitrilo = 3:7 como um solvente de eluição. 1 HNMR foi avaliado

utilizando-se Varian Gemini 300 e tetrametilsilano como uma substância padrão interna. Espectrometria de massa foi realizada utilizando-se JEOL IMS-DX300. TLC preparativa foi realizada utilizando-se 12 placas de PLC de 20×20 cm-Sílica gel 60 F₂₅₄, 2 mm fabricadas por MERCK. Proteína amilóide β (Humana, 1-42) foi adquirida de Peptide Institute, Inc., e reagentes de grau especial foram utilizados como outros reagentes.

(1) Síntese de derivados de calcona

Síntese de 4-bromo-4'-nitrocalcona (1)

4-Nitroacetofenona (1,67 g, 10,1 mmoles) e 4-bromobenzaldeído (1,86 g, 10,0 mmoles) foram dissolvidos em etanol (10 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (6 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol resfriado para obter o Composto 1. Produção de 1,98 g (taxa de produção de 59,4%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 9 Hz, 2H).

Síntese de 4-bromo-4'-aminocalcona (2)

Composto 1 (372 mg, 1,12 mmol) foi suspenso em etanol (5 mL), cloreto de estanho(II) (1,05 g, 5,55 mmoles) foi lentamente adicionado com agitação, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguida pela adição de 1 N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o Composto 2. Produção de 190 mg (taxa de produção de 56,1%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 5H), 7,71 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Síntese de 4-tributilestanil-4'-aminocalcona (3)

Composto 2 (200 mg, 0,66 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (10 mL), seguido pela adição de bis(tributilestanho) (0,4 mL), tetra(trifenilfosfina)paládio (35 mg, 0,030 mmol), e trietilamina (6 mL), e a mis-

tura foi aquecida ao refluxo durante 8 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (2/5) como um solvente de eluição para obter o Composto 3. Produção de 165 mg (taxa de produção de 48,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 - 1,52 (m, 27H), 4,23 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 5H), 7,76 (d, 15,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS m/z 513 (MH^+).

Síntese de 4-iodo-4'-aminocalcona (4)

Composto 3 (90 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (5 mL), seguido pela adição de uma solução de iodo em clorofórmio (2 mL, 0,25 M), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Após 20 min de reação, sulfeto de sódio aquoso saturado foi adicionado para terminar a reação. A camada de clorofórmio foi separada e secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila/hexano (1/1) como um solvente de desenvolvimento para obter o Composto 4. Produção de 39 mg (taxa de produção de 63,6%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,17 (s, 2H), 6,70 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS m/z 349 (M^+).

Síntese de 4-bromo-4'-metilaminocalcona (5)

Composto 2 (230 mg, 0,76 mmol) foi dissolvido em DMSO (5 mL), seguido pela adição de carbonato de potássio (526 mg, 3,81 mmoles) e iodeto de metila (0,2 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Água purificada (50 mL) foi adicionada, a mistura foi extraída com acetato de etila (50 mL) e secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/3) como um solvente de eluição para obter o Composto 5. Produção de 78 mg (taxa de produção de 32,4%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,89 - 2,94 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 3H), 7,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz,

2H).

Síntese de 4-tributilestanil-4'-metilaminocalcona (6)

Composto 5 (110 mg, 0,35 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (9 mL), seguido pela adição de bis(tributilestanho) (0,2 mL), tetra(trifenilfosfina)paládio (16 mg, 0,014 mmol), e trietilamina (5 mL), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 6 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (2/7) como um solvente de eluição para obter o Composto 6. Produção de 70 mg (taxa de produção de 38,2%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 - 1,59 (m, 27H), 2,93 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 4,31 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 5H), 7,77 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9 Hz, 2H). MS m/z 527 (MH^+).

Síntese de 4-iodo-4'-metilaminocalcona (7)

Composto 6 (50 mg, 0,095 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (5 mL), seguido pela adição de uma solução de iodo em clorofórmio (1 mL, 0,25 M), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min. Sulfeto de sódio aquoso saturado foi adicionado para terminar a reação, a camada de clorofórmio foi separada e secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila/hexano (2/3) como um solvente de desenvolvimento para obter o Composto 7. Produção de 16 mg (taxa de produção de 46,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,93 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,35 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 9 Hz, 2H). MS m/z 363 (M^+).

Síntese de 4-bromo-4'-dimetilaminocalcona (8)

Composto 2 (300 mg, 0,99 mmol) e paraformaldeído (315 mg, 10,5 mmol) foram dissolvidos em ácido acético (15 mL), cianoboroidreto de sódio (300 mg, 4,77 mmoles) foi lentamente adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. 1 N de hidróxido de sódio aquoso foi adicionado, a mistura foi extraída com clorofórmio e secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão

reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como um solvente de eluição para obter o Composto 8. Produção de 150 mg (taxa de produção de 45,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,09 (s, 6H), 6,71 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 9 Hz, 2H). MS m/z 377 (M^+).

Síntese de 4-tributilestanil-4'-dimetilaminocalcona (9)

Composto 8 (70 mg, 0,21 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (5 mL), seguido pela adição de bis(tributilestanho) (0,2 mL), tetra(trifenilfosfina)paládio (10 mg, 0,009 mmol), e trietilamina (2 mL), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 10 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila/hexano (1/3) como um solvente de desenvolvimento para obter o Composto 9. Produção de 36 mg (taxa de produção de 31,4 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 - 1,66 (m, 27H), 3,09 (s, 6H), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 - 7,62 (m, 5H), 7,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9 Hz, 2H). MS m/z 541 (MH^+).

Síntese de 4-iodo-4'-dimetilaminocalcona (10)

Composto 9 (48 mg, 0,088 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (3 mL), seguido pela adição de uma solução de iodo em clorofórmio (0,8 mL, 0,25 M), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 min. Sulfeto de sódio aquoso saturado foi adicionado para terminar a reação, a camada de clorofórmio foi separada e secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Além disso, o resíduo foi lavado com hexano para obter o Composto 10. Produção de 11 mg (taxa de produção de 32,8%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,09 (s, 6H), 6,71 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 9 Hz, 2H). MS m/z 363 (M^+).

Síntese de 1-(5-iodo-2-tienil)-3-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (11)

2-Acetil-5-iodotiofeno (486 mg, 1,93 mmol) e 4-nitrobenzaldeído (296 mg, 1,96 mmol) foram dissolvidos em etanol (10 mL), e hidróxido de

potássio aquoso a 10% (6 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 11. Produção de 625 mg (taxa de produção de 84,1%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,51 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9 Hz, 2H).

Síntese de 1-(5-iodo-2-tienil)-3-(4-aminofenil)-prop-2-en-1-ona (12)

Composto 11 (625 mg, 1,62 mmol) foi suspenso em etanol (10 mL), cloreto de estanho(II) (1,55 g, 8,17 mmoles) foi lentamente adicionado com agitação, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido aquoso de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o Composto 12. Produção cru de 586 mg. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,03 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 3H), 7,78 (d, J = 15,3 Hz, 2H). MS m/z 355 (M⁺).

Síntese de 1-(5-iodo-2-tienil)-3-(4-metilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (13)

Composto 12 (190 mg, 0,54 mmol) foi dissolvido em DMSO (6 mL), seguido pela adição de carbonato de potássio (374 mg, 2,71 mmoles) e iodeto de metila (0,1 mL), e a mistura foi agitada durante 20 min com agitação a 50°C. Água purificada (50 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila (50 mL) e secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como um solvente de eluição para obter o Composto 13. Produção de 45 mg (taxa de produção de 22,8%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,90 (s, 3H), 4,22 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 15,3 Hz, 1H). MS m/z 369 (M⁺).

Síntese de 1-(5-iodo-2-tienil)-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (14)

2-Acetil-5-iodotiofeno (260 mg, 1,03 mmol) e 4-

dimetilaminobenzaldeído (159 mg, 1,07 mmol) foram dissolvidos em etanol (15 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (15 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 14. Produção de 274 mg (taxa de produção de 69,3%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (s, 6H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 15 Hz, 1H). MS m/z 383 (M^+).

Síntese de 1-(5-bromo-2-tienil)-3-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (15)

2-Acetil-5-bromotiofeno (623 mg, 3,04 mmoles) e 4-nitrobenzaldeído (464 mg, 3,07 mmoles) foram dissolvidos em etanol (25 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (3 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 15. Produção de 686 mg (taxa de produção de 66,8%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Síntese de 1-(5-bromo-2-tienil)-3-(4-aminofenil)-prop-2-en-1-ona (16)

Composto 15 (678 mg, 2,20 mmoles) foi suspenso em etanol (20 mL), cloreto de estanho(II) (2,04 g, 10,8 mmoles) foi lentamente adicionado com agitação, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o Composto 16. Produção cru de 626 mg. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,03 (s, 2H), 6,68 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 15,3 Hz, 1H). MS m/z 309 (MH^+).

Síntese de 1-(5-bromo-2-tienil)-3-(4-metilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (17)

Composto 16 (212 mg, 0,69 mmol) foi dissolvido em DMSO (6 mL), seguido pela adição de carbonato de potássio (483 mg, 3,49 mmoles) e

iodeto de metila (0,1 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Água purificada (100 mL) foi adicionada, a mistura foi extraída com acetato de etila (100 mL) e secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/5) como um solvente de eluição para obter o Composto 17. Produção de 40 mg (taxa de produção de 18,0%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,91 (s, 3H), 4,19 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H). MS m/z 323 (MH^+).

Síntese de 1-(5-tributilestanil-2-tienil)-3-(4-metilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (18)

Composto 17 (40 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (5 mL), seguido pela adição de bis(tributilestanho) (0,1 mL), tetra(trifenilfosfina)paládio (10 mg, 0,009 mmol), e trietilamina (3 mL), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila/hexano (1/5) como um solvente de desenvolvimento para obter o Composto 18. Produção de 10 mg (taxa de produção de 15,1%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 - 1,63 (m, 27H), 2,90 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 4,14 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H). MS m/z 533 (MH^+).

Síntese de 1-(5-bromo 2-tienil)-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (19)

2-Acetil-5-bromotiofeno (416 mg, 2,03 mmoles) e 4-dimetilaminobenzaldeído (318 mg, 2,13 mmoles) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (5 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 19. Produção de 565 mg (taxa de produção de 82,8%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (s, 6H), 6,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,55 - 7,57

(m, 3H), 7,18 (d, J = 15,3 Hz, 1H). MS m/z 337 (MH⁺).

Síntese de 1-(5-tributilestanil-2-tienil)-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (20)

Composto 19 (102 mg, 0,30 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (8 mL), seguido pela adição de bis(tributilestanho) (0,2 mL), tetra(trifenilfosfina)paládio (16 mg, 0,014 mmol), e trietilamina (4 mL), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/9) como um solvente de eluição para obter o Composto 20. Produção de 10 mg (taxa de produção de 15,1%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 - 1,63 (m, 27H), 3,04 (s, 6H), 6,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,55 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H). MS m/z 547 (MH⁺).

Síntese de 4'-iodocalcona (21)

4-Iodoacetofenona (247 mg, 1,00 mmol) e benzaldeído (0,11 mL, 1,08 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (1 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 21. Produção de 293 mg (taxa de produção de 87,4%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,44 (m, 3H), 7,47 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS m/z 334 (M⁺).

Síntese de 3-(2-furanil)-1-(4-iodofenil)-prop-2-en-1-ona (22)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,0 mmol) e 2-furaldeído (96 mg, 1,0 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (5 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 22. Produção de 212 mg (taxa de produção de 65,4%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,52 - 6,54 (m, 1H), 6,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4

Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS m/z 324 (M⁺).

Síntese de 3-(3-furanil)-1-(4-iodofenil)-prop-2-en-1-ona (23)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,0 mmol) e 3-furaldeído (96 mg, 1,0 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (1 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 23. Produção de 279 mg (taxa de produção de 86,1%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 4H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H). MS m/z 324 (M⁺).

Síntese de 1-(4-iodofenil)-3-(2-tienil)-prop-2-en-1-ona (24)

4-Iodoacetofenona (500 mg, 2,03 mmoles) e 2-tiofenocarboxialdeído (228 mg, 2,03 mmol) foram dissolvidos em etanol (10 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (10 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 24. Produção de 546 mg (taxa de produção de 79,1%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 - 7,12 (m, 1H), 7,26 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 15,3 Hz, 1H). MS m/z 340 (M⁺).

Síntese de 1-(4-iodofenil)-3-(3-tienil)-prop-2-en-1-ona (25)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,00 mmol) e tiofeno-3-carbaldeído (0,1 mL, 1,10 mmol) foram dissolvidos em etanol (3 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (1 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 25. Produção de 295 mg (taxa de produção de 86,7%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,62 - 7,65 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS m/z 340 (M⁺).

Síntese de 1-(4-iodofenil)-3-(1H-imidazol-2-il)-prop-2-en-1-ona (26)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,00 mmol) e 2-imidazolcarboxialdeído (96 mg, 1,00 mmol) foram dissolvidos em etanol (10 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (10 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 1 h e em seguida extraída com acetato de etila (50 mL). A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/1) como um solvente de eluição para obter o Composto 26. Produção de 142 mg (taxa de produção de 43,8%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,40 (m, 2H), (s,) 7,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS m/z 324 (M⁺).

Síntese de 1-(4-iodofenil)-3-(tiazol-2-il)-prop-2-en-1-ona (27)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,00 mmol) e 2-tiazolcarboxialdeído (113 mg, 1,00 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (5 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 27. Produção de 210 mg (taxa de produção de 61,6%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 3H), 7,85 - 7,92 (m, 3H), 7,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H). MS m/z 341 (M⁺).

Síntese de 5-dimetilamino-2-furaldeído (28)

5-Bromo-2-furaldeído (3,00 g, 17,1 mmoles) foi dissolvido em água purificada (6 mL), seguido pela adição de dimetilamina (5,3 mL, 50,9 mmoles), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 40 min. Clorofórmio foi adicionado para extrair um composto alvo na camada de clorofórmio, a camada de clorofórmio foi secada com sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (3/2) como um solvente de eluição para obter o Composto 28. Produção de 845 mg (taxa de produção de 35,4%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 6H), 5,24 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

Síntese de 2-acetil-5-bromofurano (29)

2-Acetilfurano (2,2 g, 20 mmoles) foi dissolvido em DMF (20 mL), seguido pela adição de N-bromossuccinimida (3,91 g, 22 mmoles). A mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 30 min e em seguida adicionada em água destilada (50 mL), e as camadas foram separadas com acetato de etila (50 mL $\times$ 2). A camada de acetato de etila foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia preparativa de pressão média utilizando-se acetato de etila/hexano (1/15) como um solvente de eluição para obter o Composto 29. Produção de 1,68 g (taxa de produção de 44,5%).

Síntese de 5-dimetilamino-2-tiofenocarboxialdeído (30)

5-Bromo-2-tiofenocarboxialdeído (1 g, 5,23 mmoles) e dimetilamina (1,64 mL, 15,69 mmoles) foram misturados, seguido pela adição de água purificada (3 mL). A mistura foi reagida a 100°C durante 12 h, e em seguida as camadas foram separadas com clorofórmio (50 mL $\times$ 2) e água purificada (50 mL), a camada de clorofórmio foi secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia preparativa de pressão média utilizando-se acetato de etila/hexano (1/1) como um solvente de eluição para obter o Composto 30. Produção de 670 mg (taxa de produção de 82,5%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,10 (s, 6H), 5,96 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Síntese de 1-(4-iodofenil)-3-(5-dimetilamino-2-furanil)-prop-2-en-1-ona (31)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,00 mmol) e o Composto 28 (139 mg, 1,00 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), seguido pela adição de hidróxido de potássio aquoso a 10% (7,5 mL). A mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 3 h, em seguida as camadas foram separadas com acetato de etila (50 mL $\times$ 2), e a camada de acetato de etila foi secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia preparativa de pressão média utilizando-se acetato de etila/hexano (1/2) como um solvente de eluição para obter o Composto 31. Produção de 25 mg (taxa de produção de 6,8%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,04 (s, 6H), 5,22 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J =

3,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS m/z 367 (M⁺).

Síntese de 1-(5-bromo-2-furanil)-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (32)

Composto 29 (500 mg, 2,65 mmoles) e 4-dimetilaminobenzaldeído (394 mg, 2,65 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), seguido pela adição de hidróxido de potássio aquoso a 10% (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, e em seguida os cristais precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol aquoso a 50% para obter o Composto 32. Produção de 470 mg (taxa de produção de 55,4%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,04 (s, 6H), 5,22 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS m/z 321 (MH⁺).

Síntese de 3-(5-dimetilamino-2-tienil)-1-(4-iodofenil)-prop-2-en-1-ona (33)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,00 mmol) e o Composto 30 (155 mg, 1,00 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), seguido pela adição de hidróxido de potássio aquoso a 10% (7,5 mL). A mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 3 h, as camadas foram separadas com acetato de etila (50 mL × 2), e a camada de acetato de etila foi secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia preparativa de pressão média utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como um solvente de eluição para obter o Composto 33. Produção de 18 mg (taxa de produção de 4,7%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,04 (s, 6H), 5,22 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS m/z 383 (M⁺).

Síntese de 1-(5-bromo-2-furil)-3-(5-dimetilamino-2-furil)-prop-2-en-1-ona (34)

Composto 29 (100 mg, 0,53 mmol) e o Composto 28 (78 mg, 0,56 mmol) foram dissolvidos em etanol (3 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (1 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 40 min, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido de sódio a-

quoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como um solvente de eluição para obter o Composto 34. Produção de 29 mg (taxa de produção de 17,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (s, 6H), 5,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H). MS m/z 311 (MH^+).

10 Síntese de 1-(5-bromo-2-furil)-3-(5-dimetilamino-2-tienil)-prop-2-en-1-ona (35)

Composto 29 (97 mg, 0,51 mmol) e o Composto 30 (75 mg, 0,48 mmol) foram dissolvidos em etanol (1,5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (0,5 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (2/7) como um solvente de eluição para obter o Composto 35. Produção de 18 mg (taxa de produção de 11,4%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,08 (s, 6H), 5,85 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 7,14 - 7,16 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 15$ Hz, 1H). MS m/z 327 (MH^+).

25 Síntese de 3-(5-dimetilamino-2-furil)-1-(5-iodo-2-tienil)-prop-2-en-1-ona (36)

2-Acetil-5-iodotiofeno (123 mg, 0,49 mmol) e o Composto 28 (71 mg, 0,51 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (2 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 90 min, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna

de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/3) como um solvente de eluição para obter o Composto 36. Produção de 21 mg (taxa de produção de 11,5%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,04 (s, 6H), 5,22 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H). MS m/z 373 (M^+).

Síntese de 3-(5-dimetilamino-2-tienil)-1-(5-iodo-2-tienil)-prop-2-en-1-ona (37)

2-Acetil-5-iodotiofeno (123 mg, 0,49 mmol) e o Composto 30 (76 mg, 0,49 mmol) foram dissolvidos em etanol (3 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (1 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como um solvente de eluição para obter o Composto 37. Produção de 15 mg (taxa de produção de 7,9%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,07 (s, 6H), 5,85 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H). MS m/z 389 (M^+).

Síntese de 2,4-dinitro-4'-iodocalcona (38)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,00 mmol) e 2,4-dinitrobenzaldeído (202 mg, 1,03 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (1 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 h, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol resfriado para obter o Composto 38. Produção de 232 mg (taxa de produção de 54,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 - 7,96 (m, 3H), 8,14 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Síntese de 2,4-diamino-4'-iodocalcona (39)

Composto 38 (132 mg, 0,31 mmol) foi suspenso em etanol (5 mL), cloreto de estanho(II) (603 mg, 3,18 mmoles) foi lentamente adicionado

com agitação, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi
 5 sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila como um solvente de eluição para obter o Composto 39. Produção de 39 mg (taxa de produção de 34,4%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,36 (s, 4H), 7,03 (d, d, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H),
 10 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,95 (m, 1H).

Síntese de 4-hidróxi-4'-iodo-3-metoxicalcona (40)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,0 mmol) e vanilina (152 mg, 1,0 mmol) foram dissolvidos em etanol (10 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (5 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi reagida
 15 em temperatura ambiente durante 3 h e aquecida ao refluxo durante 2 h, em seguida etanol foi evaporado sob pressão reduzida, e a mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL). A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como
 20 um solvente de desenvolvimento para obter o Composto 40. Produção de 20 mg (taxa de produção de 5,3%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14 (d, d, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). MS m/z 380 (M^+).

Síntese de 3-hidróxi-4'-iodo-4-metoxicalcona (41)

4-Iodoacetofenona (251 mg, 1,02 mmol) e isovanilina (160 mg, 1,05 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (3 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias, em seguida o solvente foi
 30 evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado

sob pressão reduzida, e o resíduo foi carregado em uma coluna preparativa de pressão média utilizando-se acetato de etila/hexano (1/5) como um solvente de eluição para obter o Composto 41. Produção de 143 mg (taxa de produção de 36,9%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,95 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14 (d, d, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). MS m/z 380 (M^+).

Síntese de 3,4-dimetóxi-4'-iodocalcona (42)

4-Iodoacetofenona (246 mg, 1,0 mmol) e 3,4-dimetoxibenzaldeído (166 mg, 1,0 mmol) foram dissolvidos em etanol (10 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (5 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, e em seguida os cristais precipitados foram coletados por filtração para obter o Composto 42. Produção de 164 mg (taxa de produção de 47,6%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,95 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, d, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). MS m/z 394 (M^+).

Síntese de 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (43)

4-Nitroacetofenona (500 mg, 3,03 mmoles) e 5-bromotiofeno-2-carbaldeído (0,33 mL, 3,06 mmol) foram dissolvidos em etanol (20 mL), e hidróxido de potássio aquoso a 10% (6 mL) foi adicionado gota a gota com agitação. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, e em seguida os precipitados foram coletados por filtração e lavados com etanol a 50% para obter o Composto 43. Produção de 422 mg (taxa de produção de 41,2%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

Síntese de 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-aminofenil)-prop-2-en-1-ona (44)

Composto 43 (410 mg, 1,21 mmol) foi suspenso em etanol (20 mL), cloreto de estanho(II) (1,14 g, 6,01 mmoles) foi lentamente adicionado com agitação, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 h. O solvente foi

evaporado sob pressão reduzida, seguido pela adição de 1 N de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o Composto 44. Produção de 453 mg.

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,16 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 - 7,07 (m, 2H), 7,23 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 15 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS m/z 309 (MH^+).

Síntese de 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-metilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (45) e 3-(5-bromo-2-tienil)-1-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (46)

10 Composto 44 (857 mg, 2,78 mmoles) foi dissolvido em DMSO (15 mL), seguido pela adição de carbonato de potássio (1,94 g, 14,0 mmoles) e iodeto de metila (0,5 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 9 h. Água purificada foi adicionada, a mistura foi extraída com acetato de etila e secada com sulfato de sódio anidro, e em seguida o sol-

15 vente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como um solvente de eluição para obter os Compostos 45 e 46. Composto 45: produção de 228 mg (25,4%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,92 - 2,94 (m, 3H), 4,33 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 - 7,06 (m, 2H), 7,26 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9 Hz, 2H). MS m/z 323 (MH^+).

20 Composto 46: produção de 53 mg (5,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,09 (s, 6H), 6,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,02 - 7,06 (m, 2H), 7,28 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 15 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9 Hz, 2H). MS m/z 337 (MH^+).

(2) Rotulagem de derivados de calcona com ^{125}I

25 $[^{125}\text{I}]\text{NaI}$ (1 a 5 mCi) e 1 N de ácido hidrolórico (50 mL) foram adicionados às soluções de vários compostos de tributilestano (1 mg/mL) em etanol (50 mL), e peróxido de hidrogênio aquoso a 3% (peso/volume) (50 mL) foi adicionado finalmente (Figura 9). A mistura foi deixada descansar durante 2 min em temperatura ambiente, em seguida hidrogenossulfeto de

30 sódio aquoso saturado (100 mL) foi adicionado para terminar a reação, e hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL) foi adicionado para neutralizar a solução de reação. A mistura foi extraída com acetato de etila,

desidratada passando-se através de uma Pipeta Pasteur contendo sulfato de sódio, e em seguida purificada por HPLC de fase reversa (água:acetonitrilo = 4:6). Compostos não radioativos foram analisados quanto à absorvência a 254 nm por HPLC, quando preparações, compostos alvos tendo absorvência semelhante foram separados e extraídos com acetato de etila, e acetato de etila foi evaporado sob um fluxo de gás de nitrogênio.

(3) Preparação de agregado de A β (1 - 42)

A β (1 - 42) foi dissolvido em 10 mM de tampão de fosfato contendo 1 mM de EDTA (pH 7,4) em uma concentração de 0,25 mg/mL, e a mistura foi incubada a 37°C durante 42 h para preparar um agregado de A β (1 - 42).

(4) Cálculo da constante de inibição (valores de K_i) por experimento de inibição de ligação utilizando-se agregado de A β (1 - 42)

850 mL de solução de EtOH a 10%, 50 mL de uma solução de [¹²⁵I]4-dimetilamino-4'-iodocalcona ([¹²⁵I]CL-NMe₂) em etanol a 10%, e 50 mL de uma solução de amostra em várias concentrações (0 a 20 mM) foram misturados, 50 mL de uma solução de agregado de A β (1 - 42) foram finalmente adicionados, e a mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 3 h. Compostos ligados e compostos não ligados ao agregado de A β (1 - 42) foram separados com uma colheitadeira de célula Brandel M-24R utilizando-se um filtro de Whatman GF/B. Radioatividades restantes no filtro após filtragem foram medidas com uma registradora β , e curvas de inibição foram criadas utilizando-se Graph Pad Prism 4,0 para calcular constantes de inibição (valores de K_i).

(5) Exame de sítio de ligação por experimento de inibição de ligação utilizando-se agregado de A β (1 - 42)

850 mL de solução de EtOH a 10%, 50 mL de solução de [¹²⁵I]CL-NMe₂, 50 mL de uma solução de vermelho congo, tioflavina T, ou composto 14 em várias concentrações (0 a 20 mM) foram misturados, 50 mL de uma solução de agregado de A β (1 - 42) foram finalmente adicionados, e a mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 3 h. Compostos ligados e compostos não ligados ao agregado de A β (1 - 42) fo-

ram separados com uma colheitadeira de célula Brandel M-24R utilizando-se um filtro de Whatman GF/B. Radioatividades restantes no filtro após filtração foram medidas com uma registradora β , e curvas de inibição foram criadas utilizando-se Graph Pad Prism 4,0 para calcular constantes de inibição.

5 (6) Experimento de distribuição de radioatividade *in-vivo* utilizando-se camundongos normais

Compostos de rotulagem de iodo radioativo foram diluídos com salina fisiológica contendo EtOH a 10%. A cada de quatro ou cinco camundongos ddY machos de 5 semanas de idade (20 a 25 g) por grupo, 100 mL
10 de um composto rotulado, [125 I]Composto 7, 10, 13, ou 14 (0,2 a 0,4 mCi), foram administrados pela veia caudal. Os animais foram decaptados em 2, 10, 30, ou 60 min, sangue foi coletado, os órgãos principais foram isolados, e em seguida os pesos e radioatividades destes foram medidos.

15 (7) Experimento de manchamento por fluorescência utilizando-se secção de tecido cerebral de camundongo modelo de doença de Alzheimer

Como um camundongo modelo de doença de Alzheimer, camundongo transgênico duplo APPAPP/PS1 foi utilizado. O cérebro foi removido, imobilizado com formaldeído a 10%, desidratado com álcool e xileno, e em seguida embutido em parafina. O tecido cerebral embutido em parafina
20 foi cortado em uma secção de 5 μ m, e a secção foi tratada com xileno, álcool, e água e desparafinizada. A secção foi incubada em PBS durante 30 min e em seguida em soluções de vários derivados de calcona (100 μ M) em etanol aquoso a 50% durante 10 min. A secção foi lavada com etanol a 50% e PBS e em seguida examinada com um microscópio de fluorescência (Leica
25 TCS SP2).

Resultados experimentais

Com um foco em placas senis, que são ditas iniciarem desenvolvimento no estágio precoce entre alterações patológicas características para AD, desenvolvimento de uma sonda de imageamento especificamente
30 ligando-se à A β , o principal componente de placa senil, foi planejado. Até agora, foi sugerido que derivados de calcona com iodo introduzido na 4ª posição e vários substituintes na 4ª posição são úteis como sondas de image-

amento de amilóide. Conseqüentemente, neste exemplo, derivados com um substituinte introduzido na 4ª posição e iodo na 4ª posição no esqueleto de calcona, derivados com vários anéis heterocíclicos aromáticos introduzidos nos Anéis A e B, e derivados com dois substituintes introduzidos foram sintetizados, e a utilidade como sondas de imageamento de amilóide foi avaliada.

(1) Síntese de derivados de calcona

As Figuras 3 a 8 mostram séries de reação de síntese de derivados de calcona. O esqueleto de calcona foi formado por uma reação de condensação de aldol. Um grupo nitro de um derivado de calcona foi reduzido com cloreto de estanho(II). Um grupo amino foi monometilado com iodeto de metila sob uma condição básica. Além disso, um grupo amino foi dimetilado de acordo com um método previamente relatado. Cada composto de bromo foi convertido em um composto de tributilestanho por uma reação com bis(tributilestanho) utilizando-se paládio como um catalisador. Estes compostos de tributilestanho foram convertidos nos compostos de iodo por uma reação com iodo.

(2) Experimento de rotulagem de ^{125}I

Figura 9 mostra séries de reação de rotulagem de ^{125}I de derivados de calcona. Rotulagem de ^{125}I foi realizada utilizando-se peróxido de hidrogênio como um agente de oxidação, e um composto rotulado por ^{125}I alvo foi obtido por uma reação de permuta de estanho-iodo. Absorvência de compostos não radioativos em 254 nm foi analisada por HPLC de fase reversa antecipadamente, e compostos tendo tempo de retenção semelhante foram isolados e purificados para obter compostos rotulados por ^{125}I alvo com pureza radioquímica de 98% ou maior.

(3) Exame de afinidade de ligação de derivados de calcona para agregado de A β (1 - 42)

Vários derivados sintetizados de calcona foram submetidos a um experimento de inibição de ligação utilizando-se [^{125}I]CL-NMe₂ como um ligando radioativo para calcular constantes de inibição [valores de K_i]. A Tabela 13 mostra valores de K_i obtidos como um resultado do experimento.

[Tabela 13]

Valores de K_i calculados por experimento de inibição;

Composto	K_i (nM) ^a	Composto	K_i (nM) ^a	Composto	K_i (nM) ^a
4 ^b	248,1±55,8	25	92,7±11,0	39	-
7	23,9±3,6	26	796,6±316,4	40	1160,0±153,5
10	13,3±1,9	27	>10000	41	157,3±80,8
				42	222,8±76,1
12	120,6±40,3	31	1131,8±344,2		
13	14,1±0,6	32	126,3±12,5	44	476,4±47,9
14	3,9±0,4	33	112,5±10,1	45	198,4±48,6
				46	106,3±7,1
21	151,4±15,8	34	>10000		
22	907,6±212,3	35	2648,3±221,5	CL-NH ₂	104,8±12,0
23	124,7±9,2	36	1608,3±84,5	CL-NHMe	6,3±1,6
24	102,2±15,9	37	137,1±3,4	CL-NHMe ₂	2,9±0,3

a: Os valores foram expressos com média ± erro padrão de 3 experimentos;

b: Os valores foram expressos com média ± erro padrão de 6 experimentos.

Foi demonstrado que a afinidade de ligação de derivados de cal-
 5 cona para o agregado de A β (1 - 42) melhorou dependendo do tipo do substituinte, especificamente, na ordem de NH₂ < NHMe < NMe₂. Além disso, foi
 mostrado que os derivados em que um substituinte foi ligado na 4^a posição
 (Compostos 4, 7, e 10) tiveram uma afinidade de ligação diminuída para o
 agregado de A β (1 - 42) quando comparada com os derivados em que um
 10 substituinte foi ligado na 4^a posição (CL-NH₂, CL-NHMe, e CL-NMe₂). Foi
 mostrado que, entre os derivados em que o mesmo substituinte (-NMe₂) foi
 ligado, o derivado em que tiofeno foi introduzido no Anel B (Composto 14)
 teve um valor de K_i inferior do que os derivados em que tiofeno foi introduzi-
 do no Anel A (Compostos 33 e 46), sugerindo que a afinidade de ligação
 15 para o agregado de A β (1 - 42) é afetada pelos tipos de anéis heterocíclicos
 aromáticos introduzidos nos Anéis A e B.

Quando a afinidade de ligação para o agregado de A β (1 - 42) foi
 comparada entre os compostos tendo um grupo dimetilamino na cadeia late-
 ral deste (CL-NMe₂, Compostos 14, 31, 32, 33, 34, 35, 36, e 37), a afinidade
 20 de ligação para o agregado de A β (1 - 42) foi aumentada na ordem de 4-
 dimetilaminofurano (Compostos 31, 34, e 36) < 4-dimetilaminotiofeno (Com-

postos 33, 35, e 37), e < 4-dimetilaminobenzeno (CL-NMe₂ e Compostos 14 e 32) no Anel A e na ordem de 2-bromofurano (Compostos 32, 34, e 35) < 2-iodotiofeno (14,36,37) $\approx$ 4-iodobenzeno (CL-NMe₂ e Compostos 31 e 33) no Anel B.

5 Entre os derivados em que dois substituintes foram ligados ao Anel A (Compostos 39, 40, 41, e 42), o composto mostrou uma afinidade de ligação elevada para o agregado de A β (1 - 42).

10 Além disso, para examinar o sítio de ligação de derivados de calcona no agregado de A β (1 - 42), um experimento de inibição de ligação foi realizado utilizando-se [¹²⁵I]CL-NMe₂ como um ligando radioativo e vermelho congo, tioflavina T, ou Composto 14 como um inibidor (Figura 10). Como um resultado, o Composto 14 inibiu a ligação de [¹²⁵I]CL-NMe₂ ao agregado de A β (1 - 42) com K_i de 4 nM, enquanto vermelho congo ou tioflavina T não inibiu ligação de [¹²⁵I]CL-NMe₂ ao agregado de A β (1 - 42) em
15 uma grande extensão, sugerindo que sítios de ligação de derivados de calcona no agregado de A β (1 - 42) não se igualam àqueles de vermelho congo e tioflavina T.

(4) Experimento de distribuição de radioatividade *in-vivo* de derivados de calcona rotulados por ¹²⁵I em camundongos normais

20 Um experimento de distribuição de radioatividade *in-vivo* de derivados de calcona rotulados por ¹²⁵I foi realizado utilizando-se camundongos normais de 4 ou 5 semanas de idade. A Tabela 14 mostra os resultados de distribuições de radioatividade *in-vivo* após injeção intravenosa dos [¹²⁵I]Compostos 7, 10, 13, e 14 nos rabos de camundongos.

25 [Tabela 14]

Experimento de distribuição de radioatividade *in-vivo* em camundongos normais

¹²⁵ I]7	2 min	10 min	30 min	60 min
blood	1,76 (0,27)	1,43 (0,30)	1,15 (0,57)	1,51 (0,26)
liver	10,82 (2,61)	9,42 (1,92)	6,77 (1,21)	6,01 (1,81)
kidney	6,20 (0,93)	4,56 (0,67)	3,92 (1,05)	4,04 (1,10)
intestine	2,52 (0,81)	7,72 (1,31)	17,52 (1,74)	18,47 (2,31)
spleen	2,27 (0,48)	1,47 (0,27)	0,94 (0,46)	0,71 (0,19)
lung	11,10 (3,36)	4,94 (1,73)	2,22 (0,58)	1,57 (0,23)
stomach	1,06 (0,67)	0,87 (0,38)	0,76 (0,11)	1,14 (0,48)
pancreas	4,93 (1,01)	2,99 (1,76)	1,04 (0,35)	0,78 (0,16)
heart	5,03 (0,79)	1,98 (0,34)	0,98 (0,20)	0,82 (0,14)
brain	3,07 (0,57)	2,03 (0,41)	0,69 (0,09)	0,40 (0,08)

¹²⁵ I]10	2 min	10 min	30 min	60 min
blood	1,87 (0,23)	1,89 (0,61)	1,51 (0,40)	1,35 (0,54)
liver	13,99 (1,57)	10,29 (2,06)	6,89 (1,21)	7,66 (2,45)
kidney	6,30 (0,85)	4,51 (1,29)	4,10 (1,15)	4,59 (1,57)
intestine	2,69 (0,43)	9,27 (1,36)	12,50 (2,49)	20,09 (5,48)
spleen	2,35 (0,35)	1,52 (0,19)	0,82 (0,16)	0,89 (0,12)
lung	6,02 (0,60)	3,92 (0,76)	1,95 (0,25)	1,71 (0,29)
stomach	0,76 (0,13)	0,89 (0,28)	0,73 (0,23)	2,17 (1,24)
pancreas	3,85 (1,97)	2,12 (0,31)	0,85 (0,10)	0,84 (0,22)
heart	5,23 (0,61)	2,05 (0,37)	1,10 (0,16)	0,84 (0,26)
brain	2,77 (0,37)	2,04 (0,26)	0,63 (0,06)	0,42 (0,11)

¹²⁵ I]13	2 min	10 min	30 min	60 min
blood	3,00 (0,83)	3,68 (0,70)	2,29 (0,32)	2,89 (0,49)
liver	8,41 (1,24)	13,29 (1,65)	5,10 (1,12)	4,32 (0,75)
kidney	4,50 (1,00)	6,59 (1,34)	3,18 (0,80)	2,52 (0,48)
intestine	1,60 (0,32)	3,86 (0,20)	4,36 (1,49)	6,26 (1,78)
spleen	2,06 (0,49)	4,00 (1,55)	2,06 (0,28)	2,52 (0,36)
lung	5,61 (1,33)	6,33 (1,42)	3,17 (0,52)	3,11 (0,66)
stomach	1,48 (0,39)	5,13 (1,67)	9,94 (1,89)	14,32 (1,81)
pancreas	3,73 (0,67)	2,53 (0,72)	1,48 (0,34)	1,76 (0,40)
heart	3,35 (0,57)	2,48 (0,38)	1,45 (0,17)	1,43 (0,29)
brain	2,56 (0,44)	1,13 (0,18)	0,28 (0,06)	0,15 (0,03)

¹²⁵ I]14	2 min	10 min	30 min	60 min
blood	4,91 (0,71)	3,58 (0,35)	2,92 (0,60)	2,63 (0,45)
liver	9,57 (2,00)	7,10 (1,08)	5,95 (1,19)	4,96 (1,27)
kidney	7,41 (1,54)	4,88 (0,88)	4,31 (1,01)	2,44 (0,35)
intestine	1,73 (0,21)	2,57 (0,53)	4,05 (0,99)	4,69 (1,64)
spleen	4,05 (0,83)	5,48 (1,82)	5,01 (1,72)	3,03 (0,31)
lung	8,29 (0,99)	5,17 (0,89)	3,33 (0,35)	2,87 (0,48)
stomach	1,21 (0,27)	5,29 (1,24)	9,81 (6,47)	8,73 (4,21)
pancreas	3,82 (0,57)	1,94 (0,88)	1,95 (0,32)	1,86 (0,27)
heart	6,05 (0,95)	3,02 (0,60)	1,48 (0,78)	1,65 (0,34)
brain	2,46 (0,30)	0,75 (0,31)	0,31 (0,04)	0,21 (0,02)

Legendas: Sangue; Fígado; Rim; Intestino; Baço; Pulmão; Estômago; Pâncreas; Coração; Cérebro

a: Expresso com um percentual da dose. Cada valor é a média de 3 a 5 camundongos. Outros valores foram expressos com um percentual da dose/g.

5 Todos os [¹²⁵I]Compostos 7, 10, 13, e 14 mostraram penetração elevada no cérebro em 2 min após administração (2,5 a 3,1% ID/g). Além disso, uma vez que a radioatividade que permaneceu no cérebro em 30 min após a administração foi apenas 0,3 a 0,7% ID/g, estes quatro tipos de derivados de calcona foram descobertos mostrar depuração de radioatividade rápida do cérebro normal.

10 As relações de radioatividade no cérebro em 2 min após administração para aquela em 30 min após administração foram 17,9% para [¹²⁵I]CL-NHMe, 13,6% para [¹²⁵I]CL-NMe₂, 22,5% para [¹²⁵I]Composto 7, 15 22,7% para [¹²⁵I]Composto 10, 10,9% para [¹²⁵I]Composto 13, e 12,6% para [¹²⁵I]Composto 14, sugerindo que os [¹²⁵I]Compostos 7 e 10 tiveram depuração de radioatividade retardada do cérebro quando comparada com [¹²⁵I]CL-NHMe e [¹²⁵I]CL-NMe₂. Por outro lado, os [¹²⁵I]Compostos 13 e 14 mostraram depuração de radioatividade rápida quando comparada com CL-NHMe 20 e CL-NMe₂ bem como [¹²⁵I]Compostos 7 e 10. De todos acima, o [¹²⁵I]Composto 13 mostrou a depuração de radioatividade mais rápida entre os derivados de calcona sintetizados até agora. Entretanto, os [¹²⁵I]Compostos 13 e 14 mostraram instabilidade no organismo tal como acúmulo de radioatividade no estômago, retenção no sangue, e desidodinação 25 no organismo.

(5) Experimento de manchamento por fluorescência utilizando-se secção de tecidos cerebrais de camundongos modelos de doença de Alzheimer

Todos os derivados de calcona mostraram uma propriedade de ligação à amilóide de placa senil e amilóide vascular na secção de tecidos cerebrais de camundongos modelos de doença de Alzheimer (Figura 11). Ligação do Composto 14 à amilóide é mais forte do que aquela de derivados de calcona contendo flúor, que refletiu os resultados do experimento de inibição *in-vitro* (Tabelas 13 e 17).

[Exemplo de Referência 1]

10 Métodos experimentais

Reagentes e instrumento

Como um iodo 125 radioativo (^{125}I), IODO-125 (74 MBq) fabricado por Amersham Biosciences foi utilizado. HPLC de fase reversa foi realizada em uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min utilizando-se Coluna Cosmosil 5C₁₈-AR (4,6 × 150 mm) fabricada por Nacalai Tesque Inc. e água ultrapura (A) e acetonitrilo (B) (A:B = 40:60) como um solvente de eluição. ^1H -NMR foi medida utilizando-se Varian Gemini 300 e tetrametilsilano como uma substância padrão interna. Espectrometria de massa foi realizada utilizando-se JEOL IMS-DX300. Proteína amilóide β (Humana, 1 - 40) [forma de HCl] e proteína amilóide β (Humana, 1 - 42) [forma de TFA] foram adquiridas de Peptide Institute, Inc., e reagentes de grau especial foram utilizados como outros reagentes.

(1) Síntese de derivados de calcona

Síntese de (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-hidróxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

25 1,99 g (10 mmoles) de 3-bromoacetofenona foi dissolvido em etanol (10 mL), e a mistura foi adicionada ao hidróxido de potássio aquoso a 10% (30 mL) com resfriamento. A mistura foi agitada durante 15 min, 1,52 g (10 mmoles) de o-vanilina foi adicionado como um sólido, e a mistura foi também agitada durante 15 min com resfriamento. A temperatura foi retornada para a temperatura ambiente, a mistura foi agitada durante 4 h, em seguida os cristais precipitados foram filtrados por sucção, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de

sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/4) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 5. Produção de 470 mg (taxa de produção de 14,1%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 6,89 - 6,91 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

Síntese de (E)-1-(3-(tributilestanil)fenil)-3-(4-hidróxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

A uma solução do Composto 5 (370 mg, 1,11 mmol) em dioxano (10 mL) foram adicionados bis(tributilestanho) (1 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (75 mg), e trietilamina (5 mL), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 12 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/9) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 6. Produção de 161 mg (taxa de produção de 26,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 6,87 - 6,89 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 0,86 - 1,65 (m, 27H).

Síntese de (E)-3-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-1-(3-iodofenil)prop-2-en-1-ona

Uma solução de iodo em clorofórmio (2 mL, 1,1 mM de solução) foi adicionada a uma solução do Composto 6 (150 mg, 0,28 mmol) em clorofórmio (15 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 30 min, e em seguida sulfeto de hidrogênio de sódio aquoso saturado (20 mL) foi adicionado para terminar a reação. A camada de clorofórmio foi separada e secada com sulfato de sódio, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi submetido à cromatografia de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/5) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 7. Produção de 47 mg (taxa de produção de 44,8%).

Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona

1,99 g (10 mmoles) de 4-bromoacetofenona foi dissolvido em etanol (10 mL), e a mistura foi adicionada ao hidróxido de potássio aquoso a

10% (30 mL) com resfriamento. A mistura foi agitada durante 15 min, em seguida 1,51 g (10 mmoles) de 4-nitrobenzaldeído foi adicionado como um sólido, e a mistura foi também agitada durante 15 min com resfriamento. A temperatura foi retornada para a temperatura ambiente, a mistura foi agitada durante 4 h, seguido pela adição de acetato de etila (50 mL), os cristais precipitados foram filtrados por sucção e cuidadosamente lavados com acetato de etila para obter o composto alvo 8. Produção de 1,27 g (taxa de produção de 38,2%).

Síntese de (E)-3-(4-aminofenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona

10 Cloreto de estanho(II) (5,0 g, 26,4 mmoles) foi lentamente adicionado a uma solução do Composto 8 (1,0 g, 3,01 mmoles) em etanol (15 mL) com agitação, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 h. Após o término da reação, 1 N de hidróxido de sódio aquoso (150 mL) foi adicionado à solução de reação, e a mistura foi extraída com 50 mL (150 mL) de acetato de etila. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/3) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 9. Produção de 556 mg (taxa de produção de 61,1%).

20 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona

Cianoboroidreto de sódio (250 mg, 3,98 mmol) foi lentamente adicionado a uma solução do Composto 9 (250 mg, 0,83 mmoles) e paraformaldeído (400 mg, 13,4 mmoles) em ácido acético (15 mL) com agitação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Após o término da reação, 50 mL de 1 N de hidróxido de sódio aquoso foi adicionado à solução de reação, e a mistura foi extraída com 50 mL (25 mL $\times$ 2) de clorofórmio. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/12) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 10. Produção de 236 mg (taxa de produção de 86,1%).

Síntese de (E)-1-(4-(tributilestanil)fenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-

ona

A uma solução do Composto 10 (220 mg, 0,67 mmol) em dioxano (10 mL) foram adicionados bis(tributilestanho) (1 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (84 mg), e trietilamina (5 mL), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/18) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 11. Produção de 43 mg (taxa de produção de 11,9%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,65 (m, 3H), 7,35 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 0,88 - 1,59 (m, 27H).

Síntese de (E)-3-(4-dimetilamino)fenil)-1-(4-iodofenil)prop-2-en-1-ona

Uma solução de iodo em clorofórmio (2 mL, 1,1 mM de solução) foi adicionado a uma solução do Composto 11 (4 mg, 0,07 mmol) em clorofórmio (5 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 30 min, e sulfeto de hidrogênio de sódio aquoso saturado (20 mL) foi adicionado para terminar a reação. A camada de clorofórmio foi separada e secada com sulfato de sódio, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi submetido à cromatografia de sílica gel utilizando-se acetato de etila/hexano (1/9) como um solvente de eluição para obter o composto alvo 12. Produção de 13 mg (taxa de produção de 46,6%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 - 7,88 (m, 3H), 7,71 - 7,78 (m, 2H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H).

(2) Experimento de rotulagem de iodo

50 mL de uma solução de um precursor de tributilestanho (1 mg/mL) em etanol, 50 mL de 1 N de ácido hidrocloreto, e Na[¹²⁵I] Composto 1 (1 a 5 µCi) foram colocados em um frascote de vidro, e 50 µL (3% (peso/volume)) de peróxido de hidrogênio aquoso foram adicionados finalmente. A mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 10 min, e em seguida 100 mL de sulfeto de hidrogênio de sódio aquoso saturado foi adicionado para terminar a reação. A mistura foi neutralizada com hidróge-

nocarbonato de sódio aquoso saturado e em seguida extraída com acetato de etila (1 mL $\times$ 2). A mistura foi desidratada passando-se através de uma pipeta Pasteur contendo sulfato de sódio, acetato de etila foi evaporado com nitrogênio, e em seguida o resíduo foi dissolvido em etanol e purificado por HPLC de fase reversa (água:acetonitrilo = 40:60). Compostos não radioativos como preparações foram analisados por HPLC quanto à absorvência a 254 nm, compostos alvos tendo absorvência semelhante foram separados, e acetonitrilo foi evaporado. Radioatividades foram medidas, radioatividades específicas dos compostos alvos foram calculadas a partir da radioatividade específica (2200 Ci/mmol) de ^{125}I .

(3) Experimento de ligação *in-vitro* de derivados de calcona utilizando-se agregado de A β

O agregado de A β foi dissolvido em um tampão contendo 10 mM de fosfato de sódio e 1 mM de EDTA (pH 7,4) em uma concentração de 0,5 mg/mL, e a mistura foi incubada a 37°C durante 36 a 42 h. O experimento de ligação foi realizado utilizando-se tubos de vidro de borossilicato de 12 $\times$ 75 mm. 900 μL de solução de etanol a 10%, 50 μL (57 nM) de uma solução de agregado de A β (1 - 40), e 50 mL de [^{125}I]Composto 7 ou 12 tendo várias concentrações foram misturados, e a mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 3 h. Derivados de calcona ligados e derivados de calcona não ligados ao agregado de A β foram separados com uma colheitadeira de célula Brandel M-24R utilizando-se filtros de Whatman GF/B. As radioatividades de substâncias restantes no filtro utilizadas para filtração foram medidas com uma registradora $\square$.

(4) Experimento de distribuição de radioatividade *in-vivo* em camundongos

Um composto rotulado por iodo radioativo (Composto 7) foi diluído com salina fisiológica contendo etanol a 5 a 10%. Três a cinco camundongos ddY machos de 5 semanas de idade (25 a 30 g) por grupo foram decaptados a 2, 10, 30, ou 60 min após administração intravenosa de 100 μL (0,5 a 1 μCi) do composto rotulado, sangue foi coletado, órgãos foram removidos, e pesos e radioatividades destes foram medidos.

Resultados experimentais

(1) Síntese de derivados de calcona

A Figura 12 mostra séries de reação de síntese de derivados de calcona. Para derivados de calcona, o esqueleto de calcona básico foi formado por uma reação de condensação de um composto de acetofenona e um composto de aldeído na presença de potássio. O grupo nitro do Composto 8 foi reduzido utilizando-se cloreto de estanho(II) como um agente de redução. O grupo amino gerado foi dimetilado por um método usual. Compostos de bromo (Compostos 5 e 10) foram convertidos nos compostos de tributilestanho por uma reação com bis(tributilestanho) utilizando-se paládio como um catalisador. Estes compostos de tributilestanho foram convertidos nos Compostos 7 e 12 por uma reação com iodo. É observado que os Compostos 7 e 12 não são incluídos nos compostos representados pela fórmula geral (I) porque o grupo correspondente ao R^1 é um grupo fenila, não um anel heterocíclico aromático.

(2) Experimento de rotulagem de iodo

Como mostrado na Figura 13, rotulagem de iodo radioativo foi realizada por uma reação de permuta de estanho-iodo utilizando-se peróxido de hidrogênio como um agente de oxidação, e um composto rotulado por iodo-125 radioativo alvo foi obtido em uma produção radioquímica de 50 - 80%. Após a reação de rotulagem, o composto foi separado e purificado por HPLC de fase reversa para obter um composto rotulado livre de veículo com uma produção radioquímica de 98% ou maior.

(3) Experimento de ligação *in-vitro* utilizando-se agregado de A β

Figura 14 mostra os resultados obtidos quando os [^{125}I]Compostos 7 e 12 tendo várias concentrações forem reagidos na presença de ou na ausência do agregado de A β , a mistura reacional foi filtrada através de uma colheitadeira celular, e a radioatividade restante no papel de filtro foi avaliada. Na ausência do agregado de A β , a radioatividade restante no papel de filtro foi baixa, porém, após a reação na presença do agregado de A β , os [^{125}I]Compostos 7 e 12 mostraram valores expressivamente elevados. Estes resultados revelaram que ambos os [^{125}I]Compostos 7 e 12, derivados de calcona, tiveram uma propriedade de ligação ao agregado de A β .

(4) Experimento de distribuição *in-vivo* de radioatividade em camundongos

Tabela 15 mostra os resultados de distribuições de radioatividade de *in-vivo* após administração de derivados de calcona aos camundongos normais.

5 [Tabela 15]

Distribuições *in-vivo* de radioatividade de [125 I]Composto 7 após administração intravenosa^(a)

Tissue	Time after administration (min)			
	2	10	30	60
[125 I] Compound 7				
Blood	4.90 (0.52)	3.80 (0.91)	1.84 (0.31)	1.15 (0.44)
Liver	15.71 (1.27)	18.55 (2.68)	7.67 (1.68)	4.05 (0.61)
Kidneys	11.99 (3.60)	9.16 (2.76)	5.00 (2.27)	4.31 (0.81)
Intestines	2.50 (0.31)	10.52 (1.82)	20.60 (6.13)	29.31 (3.26)
Spleen	2.57 (0.42)	1.80 (0.30)	1.03 (0.04)	0.88 (0.15)
Heart	5.58 (0.99)	2.88 (1.02)	1.44 (0.34)	1.38 (0.34)
Brain	2.52 (0.20)	1.28 (0.17)	0.40 (0.11)	0.35 (0.05)

Legenda: Tempo após administração (min); Tecido; Sangue; Fígado; Rins;

10 Intestinos; Baço; Coração; Cérebro;

^(a) Expressa com porcentagens da dose/g;

Cada valor é o valor médio de 3 a 5 camundongos;

O valor em parênteses é o desvio padrão.

Como mostrado na Tabela 15, a penetração do derivado de calcona ([125 I]Composto 7) no cérebro após a administração foi confirmada, e foi mostrado que o derivado de calcona foi lavado imediatamente a seguir.

Os resultados de exemplo de referência acima sugerem que os Compostos 7 e 12 podem ser utilizados como uma sonda de imageamento de amiloide β . Um composto em que um anel de benzeno uni-se ao grupo carbonila no Composto 7 ou 12 é substituído com um anel de piridina é incluído no composto representado pela fórmula geral (I). Ono e outro relataram que, quando um anel de benzeno em uma ligação de derivado de estilbeno à proteína amiloide β for substituído com um anel de piridina, a solubilidade de lipídio será diminuída, e a depuração do cérebro será melhorada com a propriedade de ligação à proteína amiloide β sendo mantida (M. Ono e outro, Nuclear Medicine and Biology 32 (2005) 329-335). Este relato de Ono e outro sugere que os compostos substituídos por piridina mencionados acima

derivados dos Compostos 7 e 12 similarmente têm uma propriedade de ligação à proteína amilóide β como com os Compostos 7 e 12, e depuração do cérebro mais rápida do que estes compostos.

[Exemplo de Referência 2]

5 Métodos experimentais

Reagentes e instrumento

Proteína Amilóide β (Humana, 1 - 42) [forma de TFA] foi adquirida de Peptide Institute, Inc., e reagentes de grau especial foram utilizados como outros reagentes. $^1\text{H-NMR}$ foi avaliado utilizando-se Varian Gemini 10 300 e tetrametilsilano como uma substância padrão interna.

(1) Síntese de derivados de calcona contendo flúor

Síntese de (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (1)

4-Hidroxiacetofenona (1,36 g, 10 mmoles) e 4-dimetilaminobenzaldeído (1,0 g, 6,7 mmoles) foram dissolvidos em 15 mL de etanol. KOH a 10% (30 mL) foi adicionado, e a mistura foi reagida a 100°C durante 24 h. A mistura foi extraída com acetato de etila, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com acetato de etila:n-hexano = 1:2 e filtrado, e o filtrado resultante foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1,50 g (taxa de produção de 84%) do Composto 1. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,04 (s, 6H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), (DMSO-d_6) δ : 2,99 (s, 6H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 10,30 (s, 1H). EI-MS: m/z 267 (M^+)

25 Síntese de (E)-1-(4-(2-hidroxietóxi)fenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (2)

Composto 1 (500 mg, 1,87 mmol) e cloridrato de etileno (124,6 μL , 1,87 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL), seguido pela adição de K_2CO_3 (775,3 mg, 5,61 mmoles), e a mistura foi reagida a 100°C durante 18 h. Água purificada foi adicionada, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:1 como um solvente de desenvolvimento para obter 422 mg (taxa de produção de 73%) do Composto 2. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,04 (s, 6H), 4,00 - 4,01 (m, 2H), 4,17 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H).

Síntese de (E)-1-(4-(2-fluoroetóxi)fenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (3)

Composto 2 (100 mg, 0,32 mmol) foi dissolvido em éter dimetílico de etileno glicol (5 mL), e a mistura foi agitada no banho de acetona com resfriamento. Trifluoreto de dietilaminossulfur (DAST) (84,55 μL , 0,64 mmol) foi lentamente adicionado ao mesmo tempo que agitando-se com resfriamento. Carbonato de potássio aquoso foi lentamente adicionado para terminar a reação, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:3 como um solvente de desenvolvimento para obter 39 mg (taxa de produção de 39%) do Composto 3. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,09 (s, 6H), 4,30 (d, t, $J_1 = 27,6$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 2H), 4,79 (d, t, $J_1 = 47,4$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H). EI-MS: m/z 313 (M^+)

Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-hidroxietóxi)etóxi)fenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (4)

Composto 1 (500 mg, 1,87 mmol) e éter mono-2-cloroetílico de etileno glicol (237 μL , 2,24 mmoles) foram dissolvidos em DMF (5 ml), seguido pela adição de K_2CO_3 (775,3 mg, 5,61 mmoles), e a mistura foi reagida a 100°C durante 18 h. Água purificada foi adicionada, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 2:1 como um solvente de eluição para obter o Composto 4. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3,05 (s, 6H), 3,69 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,91 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

5 Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)fenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (5)

Composto 4 (100 mg, 0,28 mmol) foi dissolvido em éter dimetílico de etileno glicol (4 mL), e a mistura foi agitada com resfriamento. DAST (74,6 μ L, 0,56 mmol) foi lentamente adicionado ao mesmo tempo que agitando-se com resfriamento, e a temperatura foi retornada para temperatura ambiente após 10 min. Carbonato de potássio aquoso foi lentamente adicionado para terminar a reação, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:1 como um solvente de desenvolvimento para obter 28 mg (taxa de produção de 28%) do Composto 5. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,04 (s, 6H), 3,77 - 3,94 (m, 4H) 4,21 - 4,24 (m, 3H) 4,61 (d, t, $J_1 = 47,4$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 15,3$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 15,6$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H). EI-MS: m/z 357 (M^+)

20 Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-(2-hidroxietóxi)etóxi)etóxi)fenil)-3-(4-dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (6)

Composto 1 (355 mg, 1,33 mmol) e 2-[2-(2-cloroetóxi)etóxi]etanol (232 μ L, 1,60 mmol) foram dissolvidos em DMF (4 mL), seguido pela adição de K_2CO_3 (551,4 mg, 3,99 mmoles), e a mistura foi reagida a 100°C durante 6 h. Água purificada foi adicionada, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada com Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 6:1 como um solvente de eluição para obter 429 mg (taxa de produção de 82,6%) do Composto 6. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,04 (s, 6H), 3,62 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,73 - 3,75 (m, 6H), 3,90 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H),

6,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)fenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (7)

5 Composto 6 (200 mg, 0,50 mmol) foi dissolvido em éter dimetílico de etileno glicol (4 mL), e a mistura foi agitada em um banho de acetona com resfriamento. DAST (133 μ L, 1,0 mmol) foi lentamente adicionado ao mesmo tempo que agitando-se com resfriamento, a temperatura foi retornada para temperatura ambiente após 10 min, carbonato de potássio aquoso
10 foi lentamente adicionado para terminar a reação, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na₂SO₄, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:1 como um solvente de desenvolvimento para obter 29 mg (taxa de produção de 14,4%) do Composto
15 7. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3,04 (s, 6H), 3,73 - 3,81 (m, 6H), 3,90 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H). EI-MS: m/z 401 (M⁺)

20 Síntese de 1-(4-(2-hidroxietóxi)fenil)etanona (8)

4-Hidroxiacetofenona (1,36 g, 10 mmoles) e cloridrina de etileno (660 μ L, 10 mmoles) foram dissolvidos em DMF (5 mL), seguido pela adição de K₂CO₃ (4,14 g, 30 mmoles), e a mistura foi reagida a 100°C durante 50 h. Após 12 h, cloridrina de etileno (333 μ L, 5 mmoles) foi também adi-
25 cionada. Água purificada foi adicionada, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na₂SO₄, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 3:2 como um solvente de eluição para obter 1,79 g (taxa de produção de 99,4%) do Com-
30 posto 8. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2,75 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 9 Hz, 2H).

Síntese de 1-(4-(2-fluoroetóxi)fenil)etanona (9)

Composto 8 (1,62 g, 8,9 mmoles) foi dissolvido em éter dimetílico de etileno glicol (4 mL), e a mistura foi agitada em um banho de acetona com resfriamento. DAST (2,3 mL, 17,8 mmoles) foi lentamente adicionado ao mesmo tempo que agitando-se com resfriamento. Carbonato de potássio aquoso foi lentamente adicionado para terminar a reação, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na₂SO₄, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:1 como um solvente de desenvolvimento para obter 1,02 g (taxa de produção de 63,3%) do Composto 9. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,24 (d, t, J₁ = 28,2 Hz, J₂ = 4,2 Hz, 2H), 4,75 (d, t, J₁ = 47,1 Hz, J₂ = 3,9 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 9,3 Hz, 2H).

Síntese de (E)-1-(4-(2-fluoroetóxi)fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (10)

Composto 9 (860 mg, 4,8 mmoles) e 4-nitrobenzaldeído (720 mg, 4,8 mmoles) foram dissolvidos em etanol (7 mL). Uma quantidade pequena de KOH a 10% foi gradualmente adicionada com agitação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Os cristais precipitados foram coletados por filtração por sucção para obter 856 mg (taxa de produção de 56,6%) do Composto 1.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,32 (d, t, J₁ = 27,6 Hz, J₂ = 4,2 Hz, 2H), 4,81 (d, t, J₁ = 47,4 Hz, J₂ = 4,2 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Síntese de (E)-1-(4-(2-fluoroetóxi)fenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-ona (11)

Composto 10 (856 mg, 2,7 mmoles) e SnCl₂ (2,55 g, 13,5 mmoles) foram dissolvidos em etanol (10 mL), e a mistura foi agitada a 100°C durante 2,5 h. 1 N de NaOH foi adicionado, a mistura foi extraída com acetato de etila e desidratada adicionando-se Na₂SO₄, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se clorofórmio como um solvente de eluição para obter 333 mg (taxa de produção de 43,0%) do Composto 11. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,02 (s, amplo, 2H), 4,30 (d, t, J₁ = 27,6 Hz, J₂ = 4,2 Hz, 2H), 4,79

(d, t, $J_1 = 47,4$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,00, (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H). EI-MS: m/z 285 (M^+)

Síntese de (E)-1-(4-(2-fluoroetóxi)fenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-ona (12)

5 Composto 11 (290 mg, 1,02 mmol) foi dissolvido em DMSO (6 mL). K_2CO_3 (691 mg, 5,08 mmoles) foi adicionado, a mistura foi agitada, e CH_3I (0,18 mL, 3,05 mmoles) foi lentamente adicionado gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, seguido pela adição de água purificada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi
10 desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:2 como um solvente de eluição para obter 90 mg (taxa de produção de 29,5%) do Composto 12. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,89 (s, 3H), 4,23 (d, t, $J_1 = 27,9$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 2H),
15 4,79 (d, t, $J_1 = 47,4$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H). EI-MS: m/z 299 (M^+)

Síntese de 1-(4-(2-(2-hidroxietóxi)etóxi)fenil)etanona (13)

4-Hidroxiacetofenona (1,36 g, 10 mmoles) e éter mono-2-
20 cloroetílico de etileno glicol (1,06 mL, 10 mmoles) foram dissolvidos em DMF (5 mL), seguido pela adição de K_2CO_3 (4,14 g, 30 mmoles), e a mistura foi reagida a 100°C durante 18 h. Água purificada foi adicionada, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o Composto
25 13. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,56 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,75 - 3,79 (m, 2H) 3,90 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 8,7$ Hz).

Síntese de 1-(4-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)fenil)etanona (14)

A quantidade total do Composto 13 obtido acima foi dissolvida
30 em éter dimetílico de etileno glicol (2 mL), e a mistura foi agitada com resfriamento. DAST (1 mL, 7,5 mmol) foi lentamente adicionado ao mesmo tempo que agitando-se com resfriamento. DAST (1 mL, 7,5 mmol) foi também adi-

cionado, carbonato de potássio aquoso foi lentamente adicionado para terminar a reação após 18 h, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:1 como um solvente de eluição para obter 568 mg (taxa de produção de 25%) do Composto 14. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2,56 (s, 3H), 3,78 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 3,86-3,94 (m, 3H), 4,22 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EI-MS: m/z 226 (M^+)

10 Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (15)

Composto 14 (568 mg, 2,5 mmol) e 4-nitrobenzaldeído (380 mg, 2,5 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL). Uma quantidade pequena de KOH a 10% foi gradualmente adicionada com agitação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Os cristais precipitados foram coletados por filtração por sucção para obter 128 mg (taxa de produção de 14,2%) do Composto 15. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,79 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,88-4,27 (m, 3H), 4,8 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

20 Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)fenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-ona (16)

Composto 15 (128 mg, 0,36 mmol) e SnCl_2 (0,3 g, 1,78 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e a mistura foi agitada a 100°C durante 30 min. 1 N de NaOH foi adicionado, a mistura foi extraída com acetato de etila e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se clorofórmio como um solvente de eluição para obter 85 mg (taxa de produção de 72,4%) do Composto 16. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,77 - 3,94 (m, 4H), 4,00 (s, amplo, 2H), 4,23 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99

(d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H). EI-MS: m/z 329 (M⁺)

Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)fenil)-3-(4-(metilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (17)

5 Composto 16 (73 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em DMSO (4 mL). K₂CO₃ (152,0 mg, 1,1 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada, e CH₃I (0,04 mL, 0,66 mmol) foi lentamente adicionado gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3,5 h, seguido pela adição de água purificada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi
10 desidratada adicionando-se Na₂SO₄, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:1 como um solvente de desenvolvimento para obter 22 mg (taxa de produção de 29,1%) do Composto 17. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,90 (s, 3H), 3,78-3,95 (m, 4H), 3,99 (s, amplo, 1H), 4,23 (t, J =
15 4,5 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EI-MS: m/z 343 (M⁺)

Síntese de 1-(4-(2-(2-(2-hidroxi)etóxi)etóxi)fenil)etanona (18)

20 4-Hidroxiacetofenona (1,36 g, 10 mmoles) e 2-[2-(2-cloroetóxi)etóxi]etanol (1,45 mL, 10 mmoles) foram dissolvidos em DMF (3 mL), seguido pela adição de K₂CO₃ (4,14 g, 30 mmol), e a mistura foi agitada a 100°C durante 18 h. Após 12 h, 2-[2-(2-cloroetóxi)etóxi]etanol (500 µL, 3,45 mmol) foi também adicionado, seguido pela adição de água purificada,
25 a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na₂SO₄, e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o Composto 18.

Síntese de 1-(4-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)fenil)etanona (19)

A quantidade total do Composto 18 obtido acima foi dissolvida
30 em éter dimetílico de etileno glicol (4 mL), e a mistura foi agitada com resfriamento. DAST (1 mL, 7,5 mmol) foi lentamente adicionado ao mesmo tempo que agitando-se com resfriamento. DAST (1,5 mL, 11,3 mmol) foi também

adicionado, carbonato de potássio aquoso foi lentamente adicionado para terminar a reação após 12 h, a mistura foi extraída com clorofórmio e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:1 como um solvente de eluição para obter 543 mg (taxa de produção de 20%) do Composto 19. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2,56 (s, 3H), 3,69-3,81 (m, 6H), 3,90 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H). EI-MS = m/z 270 (M^+)

10 Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (20)

Composto 19 (543 mg, 2,0 mmol) e 4-nitrobenzaldeído (302 mg, 2,0 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL). Uma quantidade pequena de KOH a 10% foi adicionado em 5 gotas com agitação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Os cristais precipitados foram coletados por filtração por sucção para obter 649 mg (taxa de produção de 80,0%) do Composto 20. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,71-3,82 (m, 6H), 3,92 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

20 Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)fenil)-3-(4-aminofenil)prop-2-en-1-ona (21)

Composto 20 (649 mg, 1,60 mmol) e SnCl_2 (0,94 g, 8 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e a mistura foi agitada a 100°C durante 30 min. 1 N de NaOH foi adicionado, a mistura foi extraída com acetato de etila e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 2:1 como um solvente de eluição para obter 206 mg (taxa de produção de 34,5%) do Composto 21. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,70-3,83 (m, 6H), 3,89 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,12 (s, amplo, 2H), 4,21 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J =

15,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H). EI-MS: m/z 373 (M^+)

Síntese de (E)-1-(4-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)fenil)-3-(4-metilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (22)

- 5 Composto 21 (206 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em DMSO (6 mL). K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada, e CH_3I (0,10 mL, 1,65 mmol) foi lentamente adicionado gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, seguido pela adição de água purificada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 2:3 como um solvente de eluição para obter 53 mg (taxa de produção de 24,9%) do Composto 22. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,89 (s, 3H), 3,69-3,83 (m, 6H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,12 (s, amplo, 1H), 4,22 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H). EI-MS: m/z 387 (M^+)

Síntese de (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (23)

- 20 4-Fluoroacetofenona (283 mg, 2,1 mmol) e 4-dimetilaminobenzaldeído (278 mg, 1,9 mmol) foram dissolvidos em etanol (10 mL). KOH a 10% (5 mL) foi gradualmente adicionado com agitação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 11 h. Os cristais precipitados foram lavados com etanol aquoso a 50% para obter 209 mg (taxa de produção de 41,6%) do Composto 23. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3,02 (s, 6H), 6,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Síntese de (E)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (24)

- 30 4-Fluoroacetofenona (305 mg, 2,2 mmol) e 4-nitrobenzalaldeído (301 mg, 2,0 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 mL). KOH a 10% (5 mL) foi gradualmente adicionado com agitação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 h. Os cristais precipitados foram lavados com

etanol aquoso a 50% para obter 490 mg (taxa de produção de 90,7%) do Composto 24.

Síntese de (E)-3-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (25)

Composto 24 (420 mg, 1,55 mmol) e SnCl_2 (863 mg) foram dissolvidos em etanol (5 mL), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 h. 1 N de NaOH foi adicionado, a mistura foi extraída com acetato de etila e desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:2 como um solvente de eluição para obter 150 mg (taxa de produção de 40,0%) do Composto 25. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,07 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Síntese de (E)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-metilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (26)

Composto 25 (70 mg) foi dissolvido em DMSO (2 mL). K_2CO_3 (120 mg) foi adicionado, a mistura foi agitada, e CH_3I (140 mg) foi lentamente adicionado gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, seguido pela adição de água purificada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A mistura foi desidratada adicionando-se Na_2SO_4 , em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi solvente purificado por cromatografia de coluna de sílica gel utilizando-se acetato de etila:n-hexano = 1:1 como uma eluição para obter 14 mg (taxa de produção de 19%) do Composto 26. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,90 (s, 3H), 4, 20 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

(2) Análises de derivados de calcona contendo flúor por HPLC

Os derivados de calcona sintetizados contendo flúor foram analisados por HPLC de fase reversa (coluna: COSMOSIL 5C18-AR-II (4,6 $\times$ 150 mm) fabricada por Nacalai Tesque Inc.; taxa de fluxo, 1,0 mL/min; fase móvel, uma solução mista de água e acetonitrilo (1/1); detecção por absorção de UV em 254 nm).

(3) Rotulagem de derivados de calcona contendo flúor com C-11

0,5 mg do Composto 26 ou 22 foi dissolvido em metil etil cetona (500 μ L), e a mistura foi reagida com triflato de [11 C]metila durante 3 min. Em seguida, a mistura foi separada e purificada por HPLC de fase reversa para
 5 obter o compostos alvos, [11 C]Compostos 23 e 7. As produções radioquímicas destes foram 35 e 28%, respectivamente, e foi confirmado que a pureza radioquímica foi 95% ou maior para ambos os compostos.

(4) Experimento de inibição de ligação *in-vitro* utilizando-se agregado de A β (1 - 42)

10 O agregado de A β (1 - 42) foi dissolvido em um tampão contendo 10 mM de fosfato de sódio e 1 mM de EDTA (pH 7,4) em uma concentração de 0,5 mg/mL, e a mistura foi incubada a 37°C durante 36 a 42 h. O experimento de inibição de ligação foi realizado utilizando-se 12 $\times$ 75 mm de
 15 tubos de vidro de borossilicato. 850 μ L de solução de etanol a 10%, 50 mL de [125 I]4-dimetilamino-4'-iodocalcona (em etanol aquoso a 10%), 50 μ L (29 nM) de uma solução de agregado de A β (1 - 42), e 50 mL de uma solução de derivados de calcona contendo flúor em etanol aquoso a 10% preparada em várias concentrações foram misturados, e a mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 3 h. Além disso, ligação não específica foi
 20 calculada utilizando-se 4-dimetilamino-4'-iodocalcona (400 nM), um composto não radioativo. Derivados de calcona ligados e derivados de calcona não ligados ao agregado de A β foram separados com uma colheitadeira de célula Brandel M-24R utilizando-se filtros de Whatman GF/B. Radioatividades de substâncias restantes no filtro foram medidas com uma registradora $\square$. As
 25 concentrações inibitórias de 50% foram calculadas utilizando-se Graph Pad Prism (*graph pad software*), e constantes de inibição (valores de K_i) foram calculadas por equação de Cheng-Prusoff, $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$. Nesta equação, a concentração de [125 I]4-dimetilamino-4'-iodocalcona utilizada no experimento foi utilizada para [L], e a constante de dissociação de [125 I]4-
 30 dimetilamino-4'-iodocalcona contra o agregado de A β (1 - 42) foi utilizada para K_d .

(5) Experimento de distribuição de radioatividade *in-vivo* em camundongos

normais

Compostos rotulados, [^{11}C]Compostos 23 e 7, foram diluídos com salina fisiológica contendo etanol a 10%. 100 mL de cada um dos compostos rotulados foram intravenosamente infundidos em cinco camundongos ddY machos de 5 semanas de idade por grupo, os animais foram decapitados em 2, 10, 30, ou 60 min, sangue foi coletado, e em seguida pesos e radioatividades destes foram medidos.

Resultados experimentais

Como mostrado na Figuras 15, 16, e 17, derivados de calcona contendo flúor foram sintetizados por uma reação Aldol. Os Compostos 26 e 22 foram convertidos nos [^{11}C]Compostos 23 e 7 por uma reação com triflato de [^{11}C]metila (Figura 18). Os resultados de análises dos derivados de calcona sintetizados contendo flúor por HPLC de fase reversa são mostrados na Tabela 16. Uma vez que o tempo de eluição foi encurtado por introdução de um grupo fluoroetóxi no esqueleto de calcona, foi sugerido que a solubilidade de lipídeo dos compostos foi diminuída. Além disso, foi demonstrado que a solubilidade de lipídeo dos compostos foi diminuída com o aumento no número de grupos etileno óxi.

Para examinar a propriedade de ligação de derivados de calcona contendo flúor à amilóide, experimento de inibição *in-vitro* foi realizado utilizando-se o agregado Ab42 (Tabela 17). Os resultados sugeriram que todos os derivados de calcona têm uma propriedade de ligação à A β uma vez que eles inibiram a ligação de [^{125}I]DAC à A β . Nenhuma diferença expressiva na propriedade de ligação à A β foi observada que é dependente do número de grupos etileno óxi introduzidos no Anel de fenila B. Entretanto, diferenças da propriedade de ligação dependendo dos tipos de substituintes introduzidos no Anel de fenila A foram observadas, e a propriedade de ligação melhorou na ordem de $\text{NH}_2 < \text{NH}(\text{CH}_3) < \text{N}(\text{CH}_3)_2$ independente do número de grupos etileno óxi.

Para avaliar penetração cerebral e depuração do derivados de calcona contendo flúor, experimento de distribuição de radioatividade *in-vivo* foi realizado em camundongos normais (Tabela 18). Como um resultado, os

- [^{11}C]Compostos 23 e 7 mostraram penetração no cérebro elevada em um estágio precoce após administração (3,68, 4,31% ID/g em 2 min após administração) e depuração de radioatividade rápida (1,04, 0,35% ID/g em 60 min após administração). Uma vez que a relação da radioatividade restante no
- 5 cérebro em 30 min após administração para aquela em 2 min após administração foi 28,3% para [^{11}C]Composto 23 e 14,8% para [^{11}C]Composto 7, e a relação da radioatividade restante no cérebro em 60 min após administração para aquela em 60 min após administração foi 28,3% para [^{11}C]Composto 23 e 8,1% para [^{11}C]Composto 7, foi revelado que o [^{11}C]Composto 7, no qual
- 10 três grupos etileno óxi foram introduzidos, mostrou um comportamento radioativo favorável no cérebro de camundongos normais quando comparado com o [^{11}C]Composto 23.

[Tabela 16]

Composto	Tempo de retenção em HPLC (min)
25	5,23
26	8,92
23	24,6
11	4,95
12	854
3	17,3
16	4,71
17	8,13
5	16,2
21	4,44
22	7,76
7	15,3

[Tabela 17]

Composto	Constante de inibição (K_i , nM) (média $\pm$ SE)
25	617 $\pm$ 22
26	204 $\pm$ 11
23	48 $\pm$ 2
11	553 $\pm$ 22
12	193 $\pm$ 15
3	29 $\pm$ 2

Composto	Constante de inibição (K _i , nM) (média±SE)
16	100329±
17	187±3
5	19±1
21	785±33
22	353±25
7	38±1

[Tabela 18]

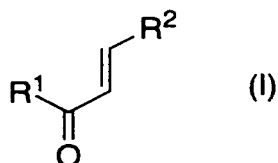
	Concentração de radioatividade no cérebro de camundongos	
Tempo após administração	[¹¹ C] 23	[¹¹ C] 7
2	3,68±0,35	4,31±0,33
10	1,53±0,14	1,38±0,16
30	1,04±0,15	0,64±0,07
60	1,04±0,20	0,35±0,03

Os conteúdos nas especificações e/ou os esboços de pedidos de patente Japonesa (Pedido de Patente Japonesa N^{os}. 2006 - 144024 e 2007-081637) nos quais a prioridade convencional do presente pedido é baseada, são incluídos no escopo da presente especificação. Além disso, todas as publicações, patentes, e pedidos de patente citados na presente invenção são incorporados na presente especificação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide, compreendendo um composto representado pela fórmula geral (I):

[Fórmula 1]



5 em que R¹ representa um anel heterocíclico aromático que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte A, R² representa um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte A, ou um anel heterocíclico aromático que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte A, e o grupo substituinte A é

10 um grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, um grupo sulfona, um grupo dimetilamino, um grupo metilamino, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio,

15 um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio, um grupo alcóxi tendo 2 a 8 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio, um grupo alcóxi tendo 3 a 12 átomos de carbono que podem ser substituídos com um átomo de halogênio, e um grupo representado pela fórmula: $-(CH_2CH_2O)_n-F$, em

20 que n é um número inteiro de 4 a 10; ou o composto rotulado com um radio-nuclídeo, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ na fórmula geral (I) representa um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um

25 grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-iodopiridin-2-ila, um grupo 5-fluoropiridin-2-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodopiridin-3-ila, um grupo 5-fluoropiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 4-iodopiridin-2-ila, um grupo 4-fluoropiridin-2-ila, um grupo 4-hidroxipiridin-2-ila,

um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila.

3. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 4-aminofenila, um grupo 4-metilaminofenila, um grupo 4-dimetilaminofenila, um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-iodopiridin-2-ila, um grupo 5-fluoropiridin-2-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodopiridin-3-ila, um grupo 5-fluoropiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 4-iodopiridin-2-ila, um grupo 4-fluoropiridin-2-ila, um grupo 4-hidroxipiridin-2-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-

fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila.

4. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo 4-aminofenila, um grupo 4-metilaminofenila, um grupo 4-dimetilaminofenila, um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila.

5. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-aminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-aminofuran-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo tiazol-2-ila, um grupo 1H-imidazol-5-ila, um grupo 1H-imidazol-2-ila, um grupo piridin-4-ila, um grupo piridin-3-ila, ou um grupo piridin-2-ila, e R^2 na fórmula

geral (I) representa um grupo 6-iodopiridin-3-ila, um grupo 6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetil)piridin-3-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-iodotiofen-2-ila, um grupo 5-fluorotiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-iodofuran-2-ila, um grupo 5-fluorofuran-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetil)furan-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila.

6. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, um grupo 5-hidroxifuran-2-ila, um grupo 6-(2-fluoroetóxi)piridin-3-ila, um grupo 6-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]piridin-3-ila, um grupo 6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)tiofen-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]tiofen-2-ila, um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}tiofen-2-ila, um grupo 5-(2-fluoroetóxi)furan-2-ila, um grupo 5-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]furan-2-ila, ou um grupo 5-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}furan-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, um grupo 4-metilaminofenila, ou um grupo 4-dimetilaminofenila.

7. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-metilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-dimetilaminotiofen-2-ila, um grupo 5-metilaminofuran-2-ila, ou um grupo 5-dimetilaminofuran-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 6-hidroxipiridin-3-ila, um grupo 5-hidroxitiofen-2-ila, ou um grupo 5-hidroxifuran-2-ila.

8. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 na fórmula geral (I)

representa um grupo tienila em que um átomo de hidrogênio é substituído com um átomo de halogênio, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo fenila em que um átomo de hidrogênio é substituído com um grupo dimetilamino ou um grupo metilamino.

- 5 9. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 na fórmula geral (I) representa um grupo 5-iodotiofen-2-ila, e R^2 na fórmula geral (I) representa um grupo 4-dimetilaminofenila ou um grupo 4-metilaminofenila.

- 10 10. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que o radionuclídeo é um radionuclídeo de emissão de positron.

11. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que o radionuclídeo é um radionuclídeo de emissão de raio γ .

- 15 12. Composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que a doença relacionada à amilóide é doença de Alzheimer.

- 20 13. Método para avaliação de um agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide, compreendendo as etapas de administrar uma substância teste a um animal modelo de doença relacionada à amilóide, administrar a composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ao animal modelo, e examinar uma distribuição ou uma quantidade do composto representado pela fórmula geral (I) contida no cérebro do animal modelo.

- 25 14. Método para avaliação de um agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide, compreendendo as etapas de administrar o agente terapêutico ou profilático para uma doença relacionada à amilóide a um animal modelo de doença relacionada à amilóide, administrar a composição para diagnóstico de uma doença relacionada à amilóide de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ao animal modelo, e examinar uma distribuição ou uma quantidade do composto representado pela fórmula geral (I) contida no cérebro do animal modelo.
- 30

FIG. 1

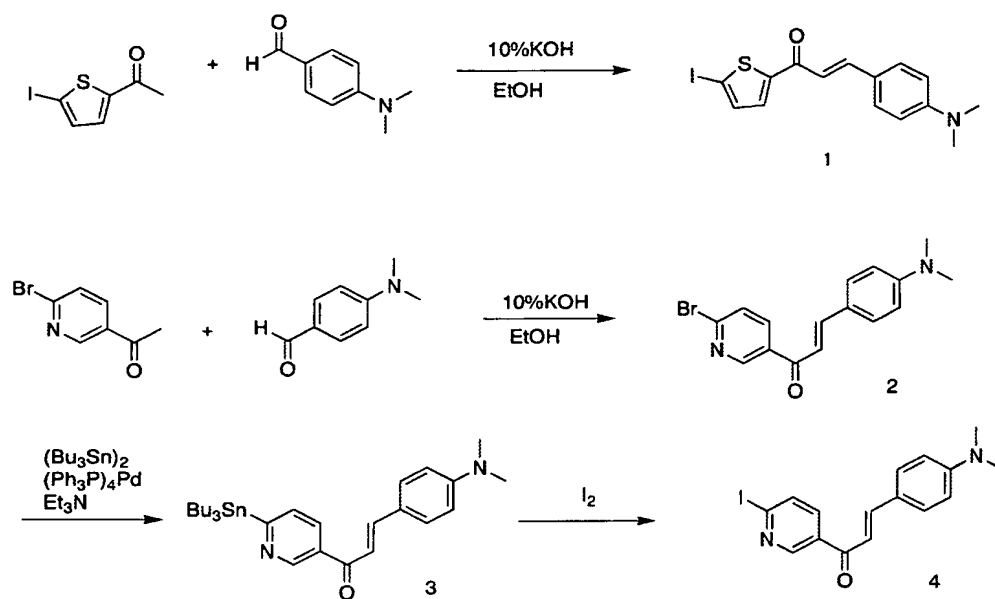


FIG. 2

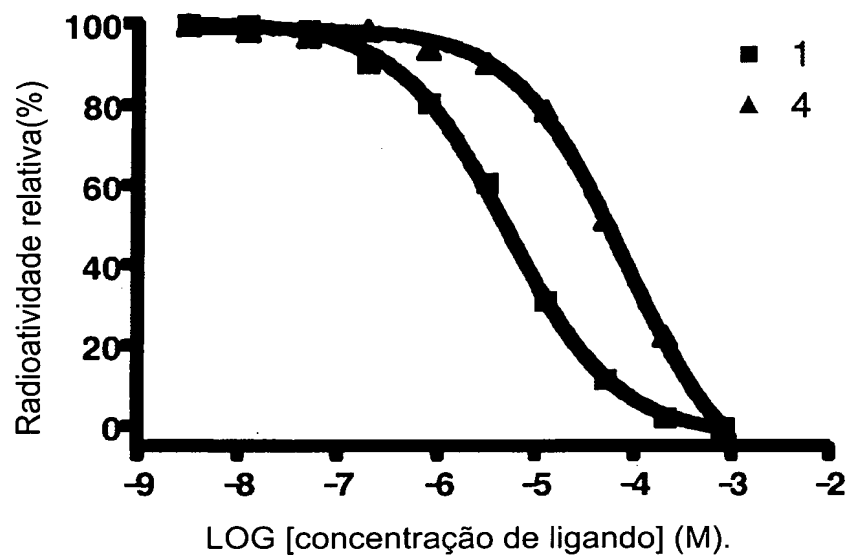


FIG. 3

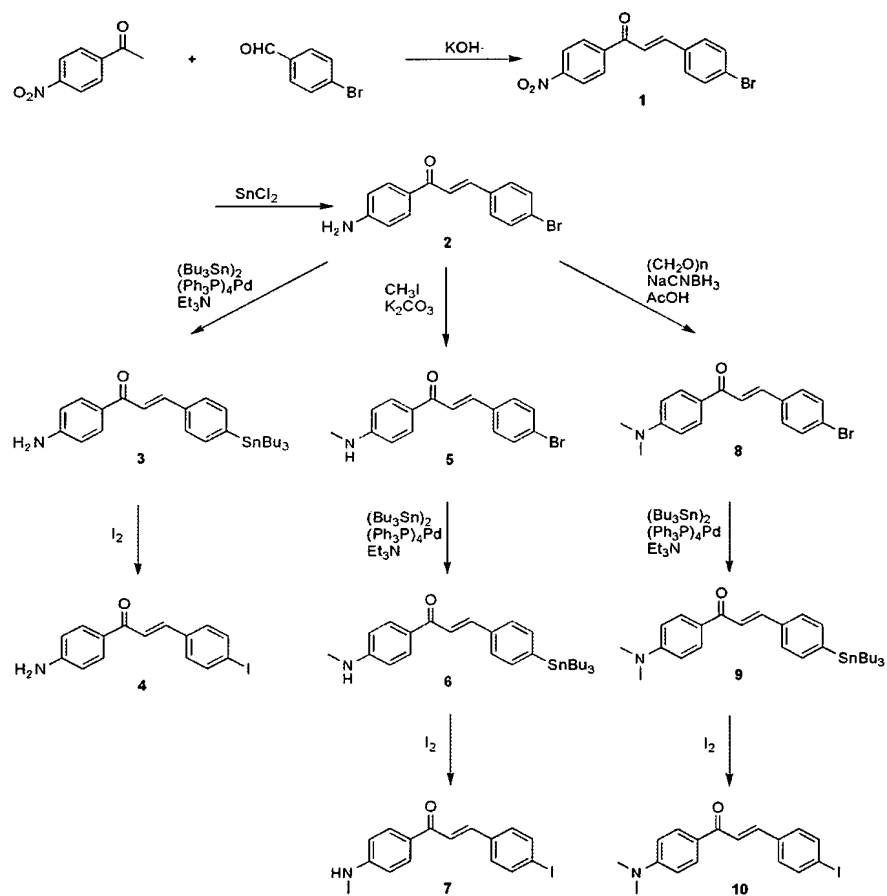


FIG. 4

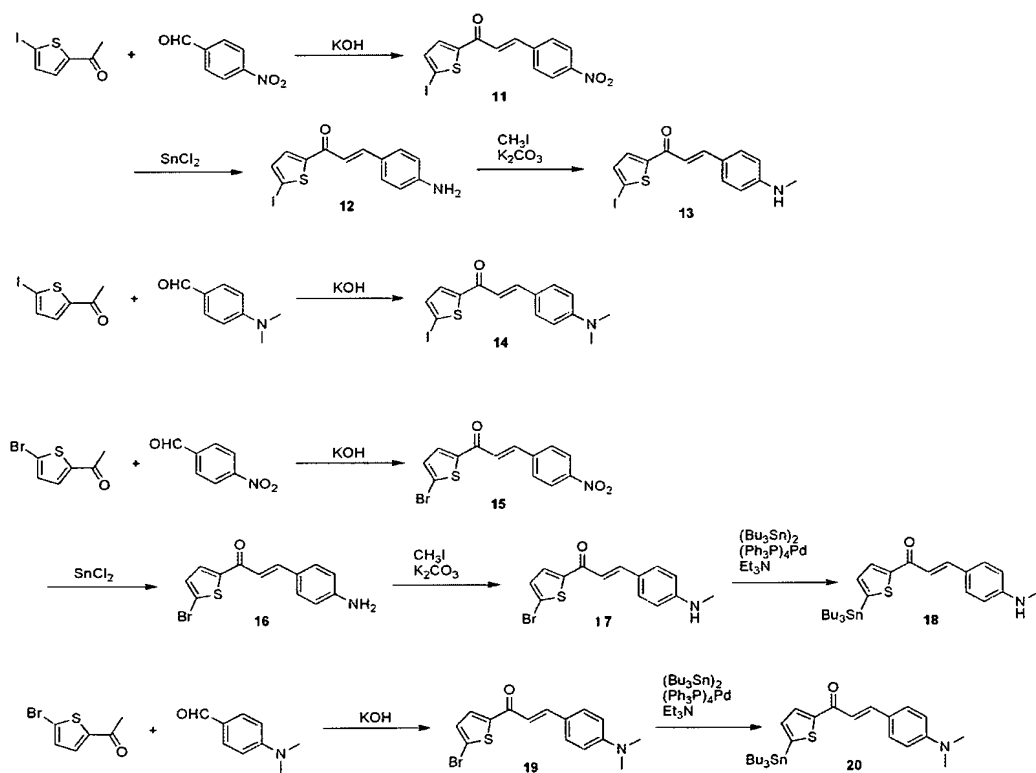


FIG. 5

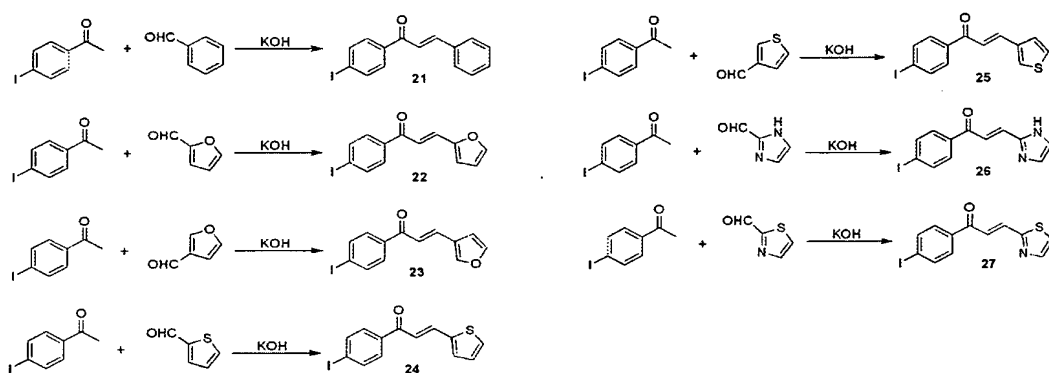


FIG. 6

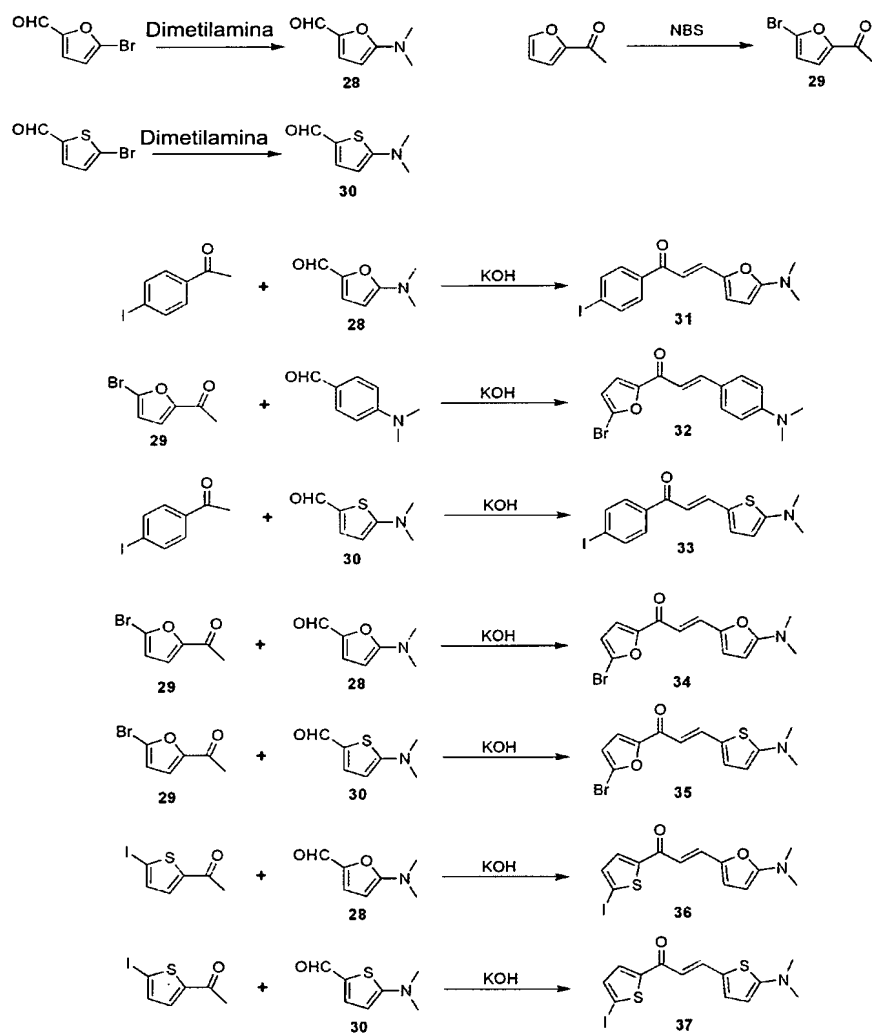


FIG. 7

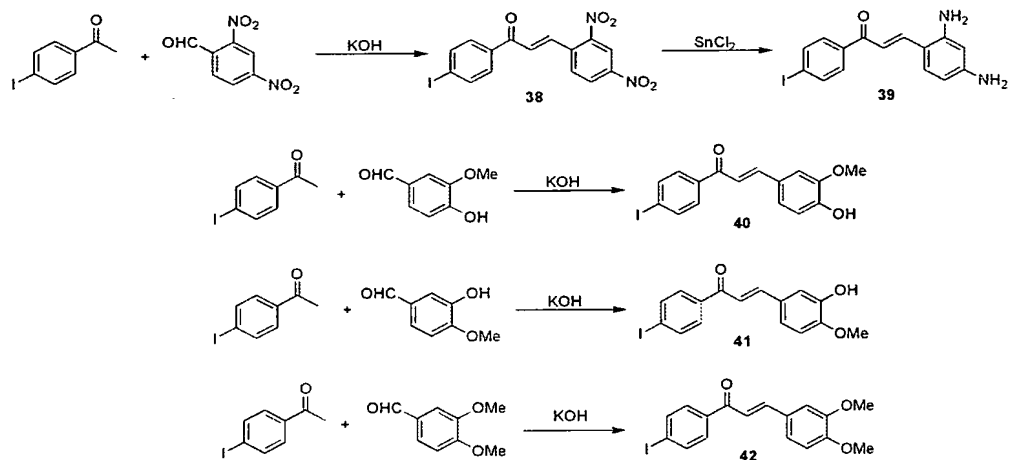


FIG. 8

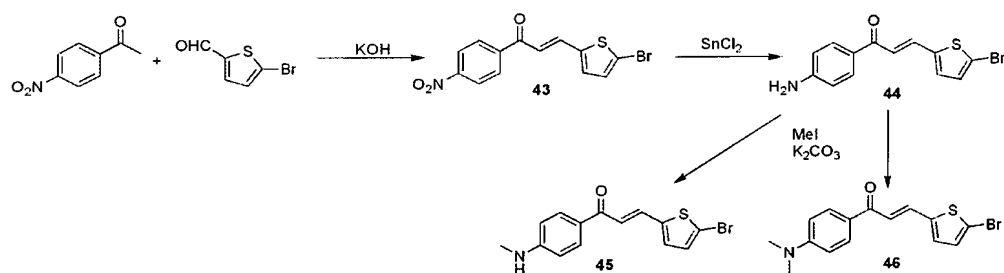


FIG. 9

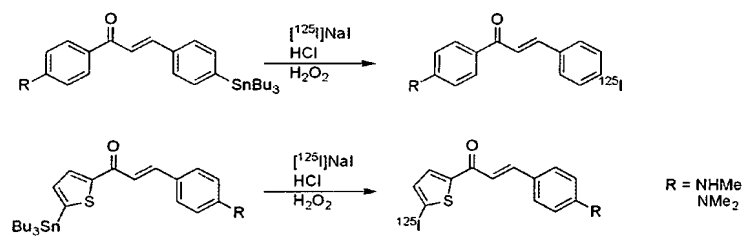


FIG. 10

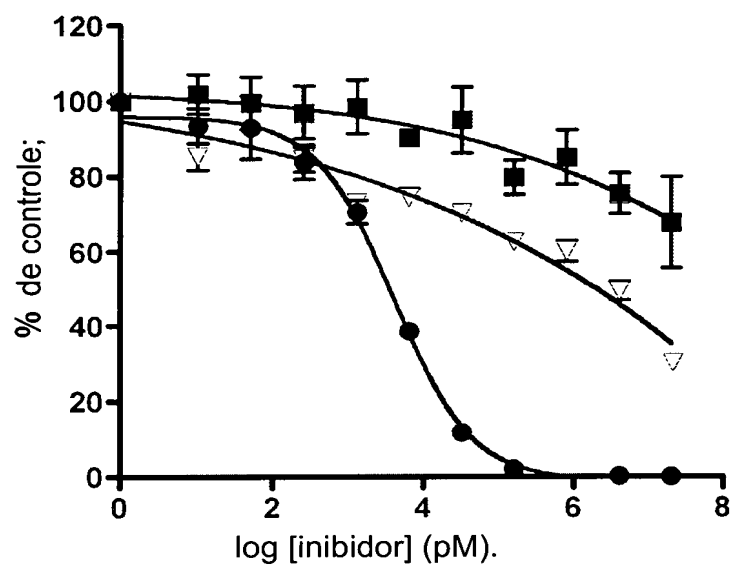


FIG. 11

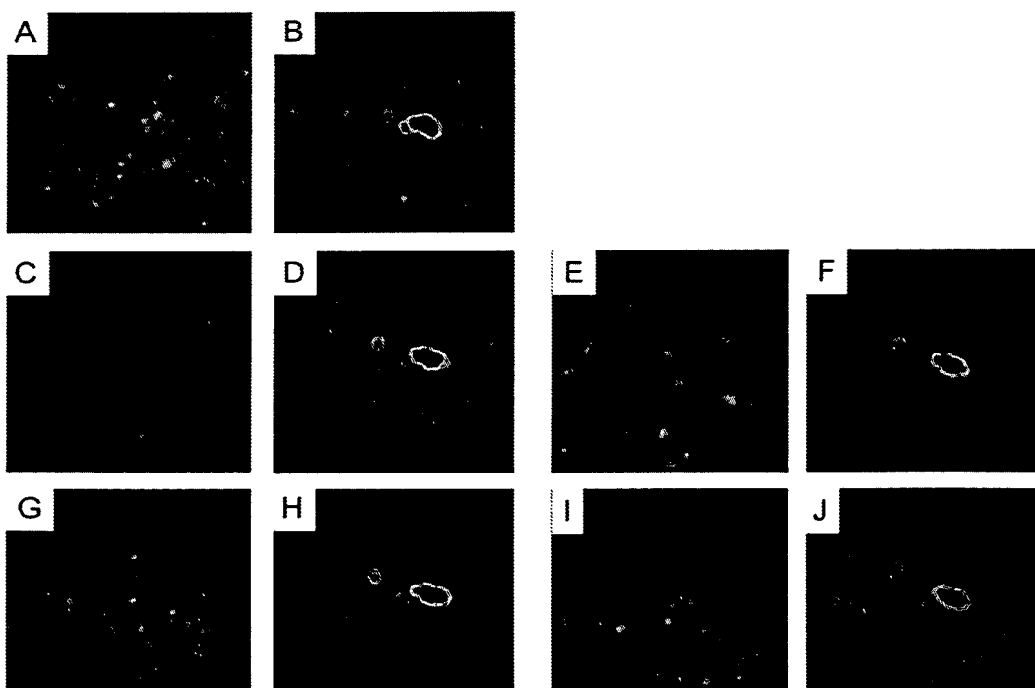


FIG. 12

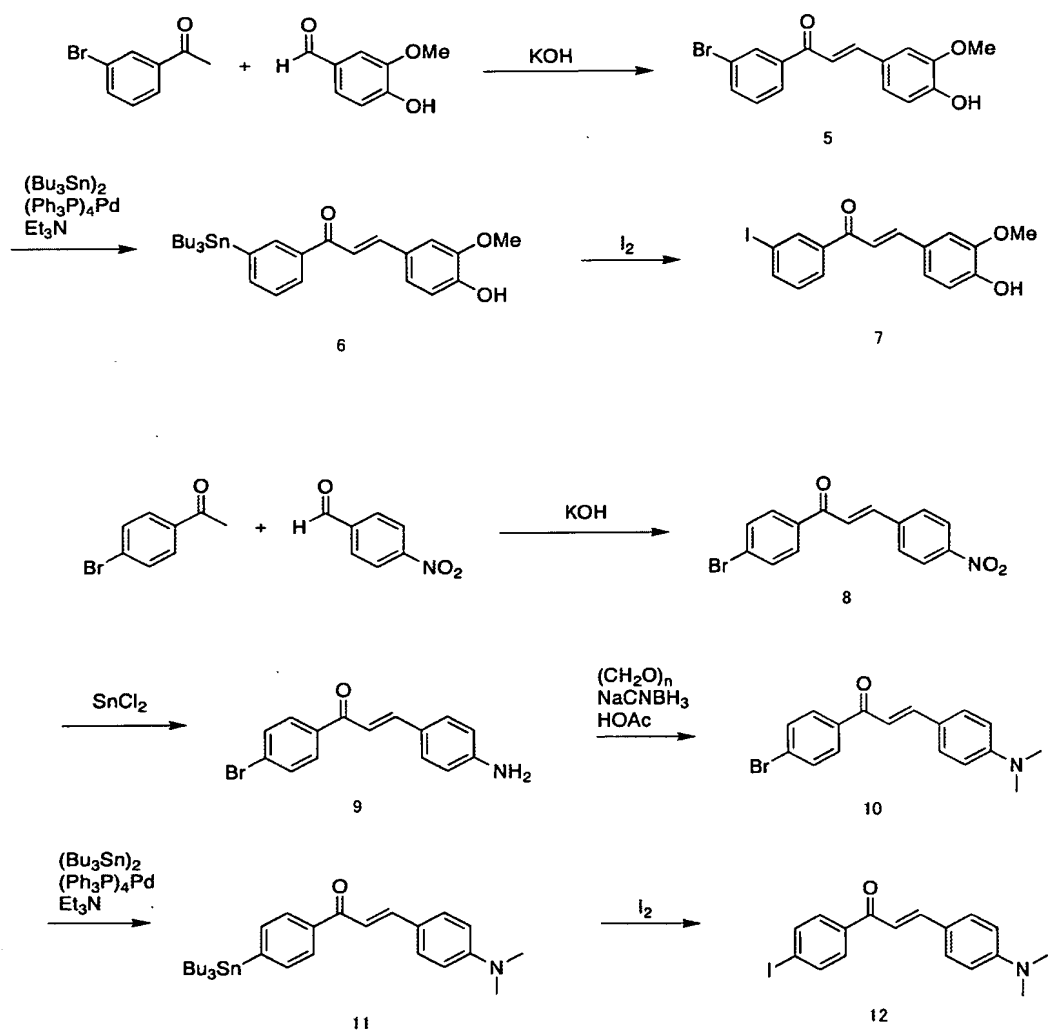


FIG. 13

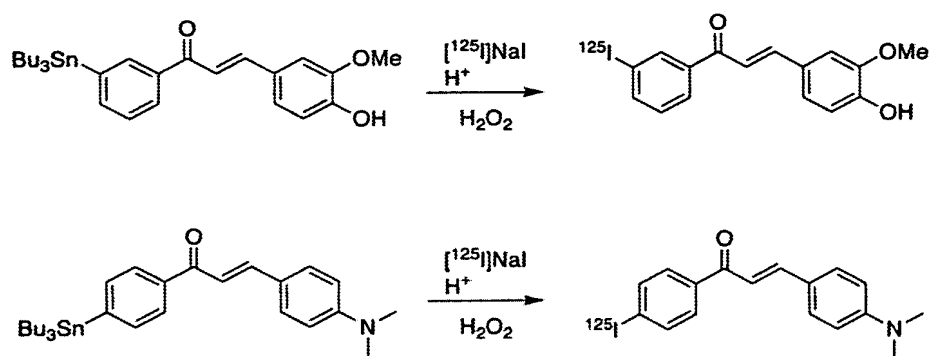


FIG. 14

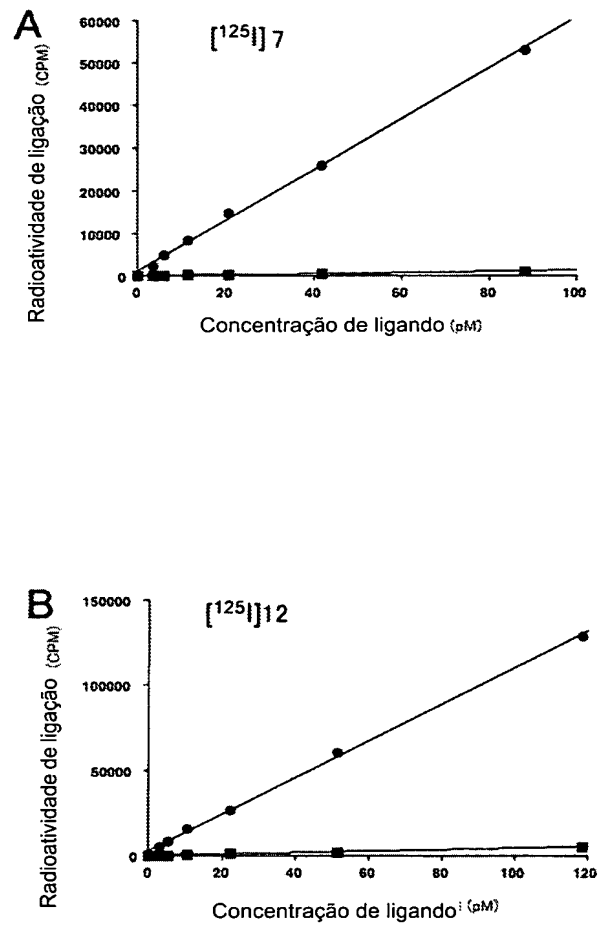


FIG. 15

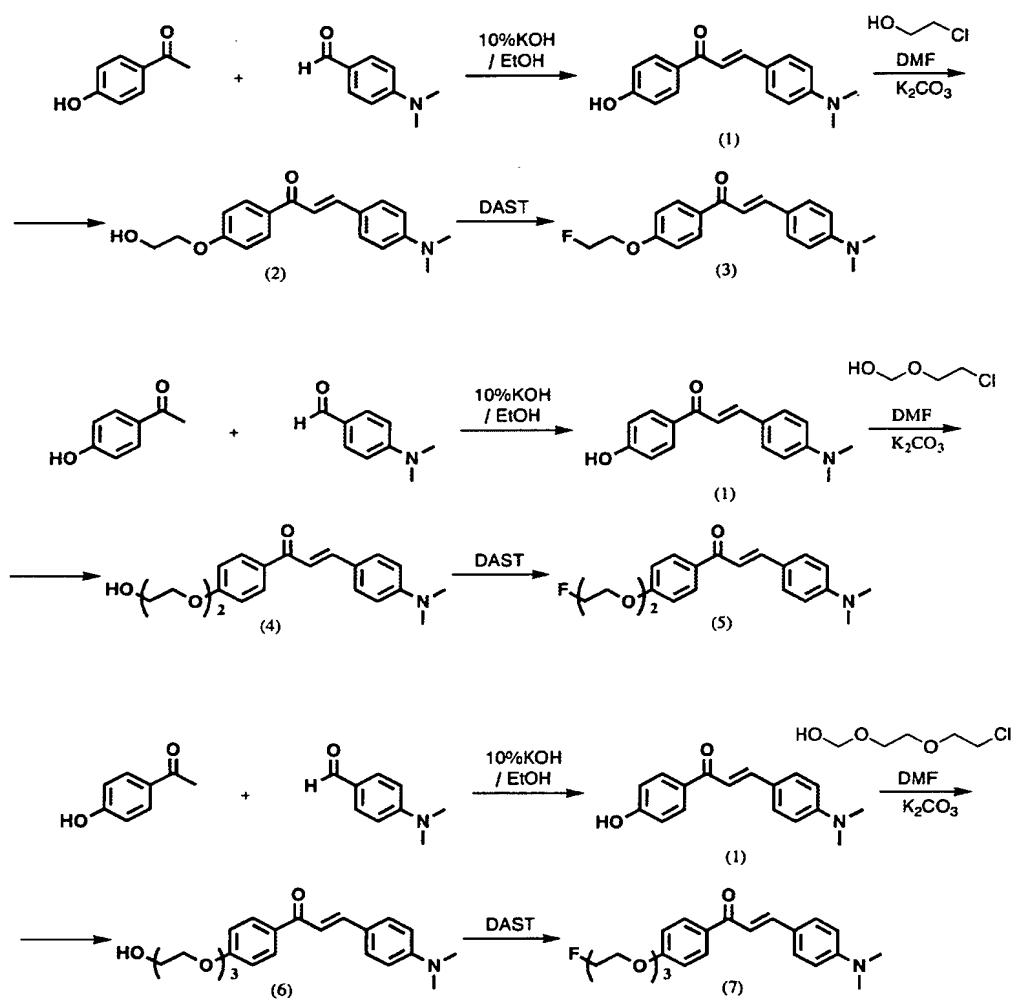


FIG. 16

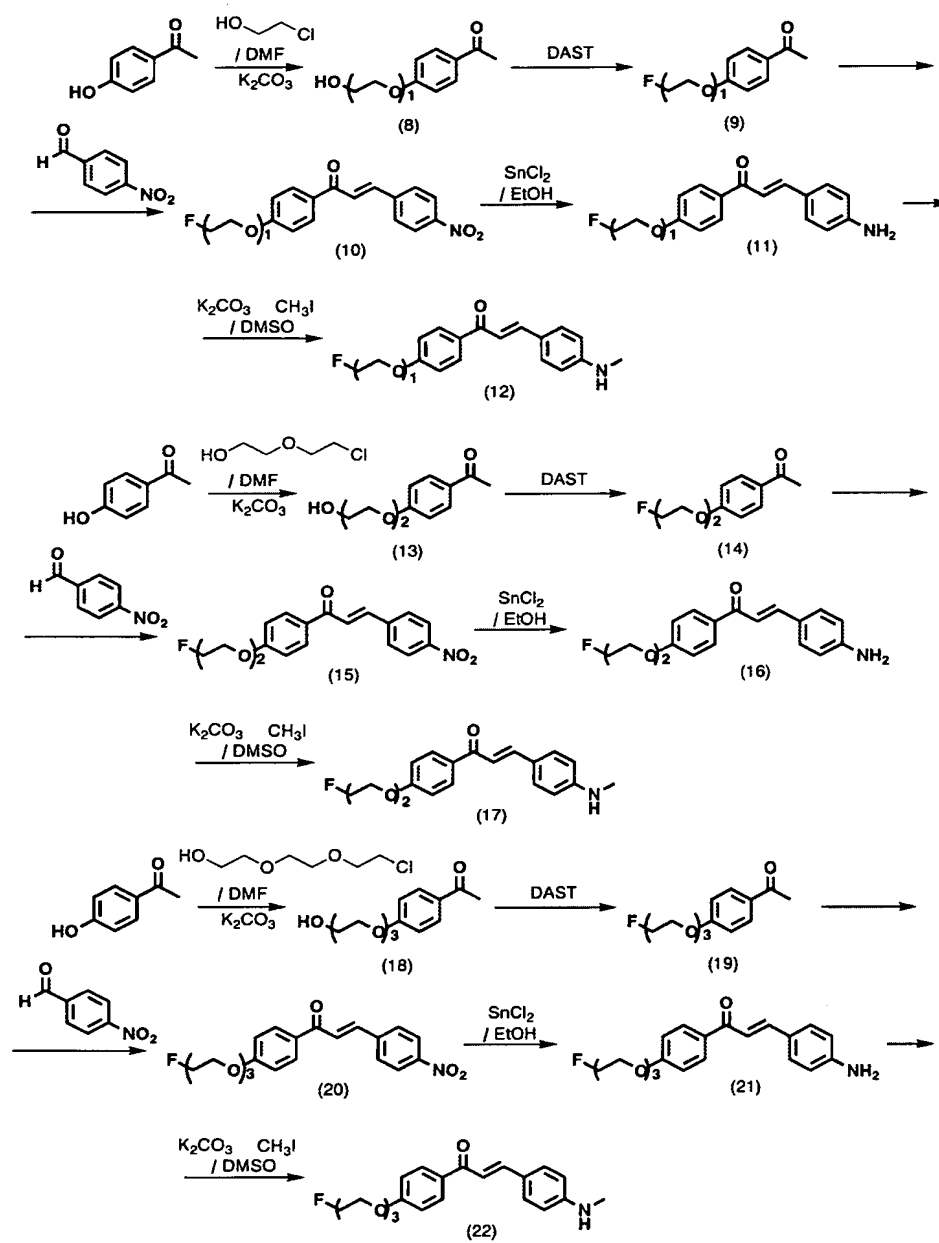


FIG. 17

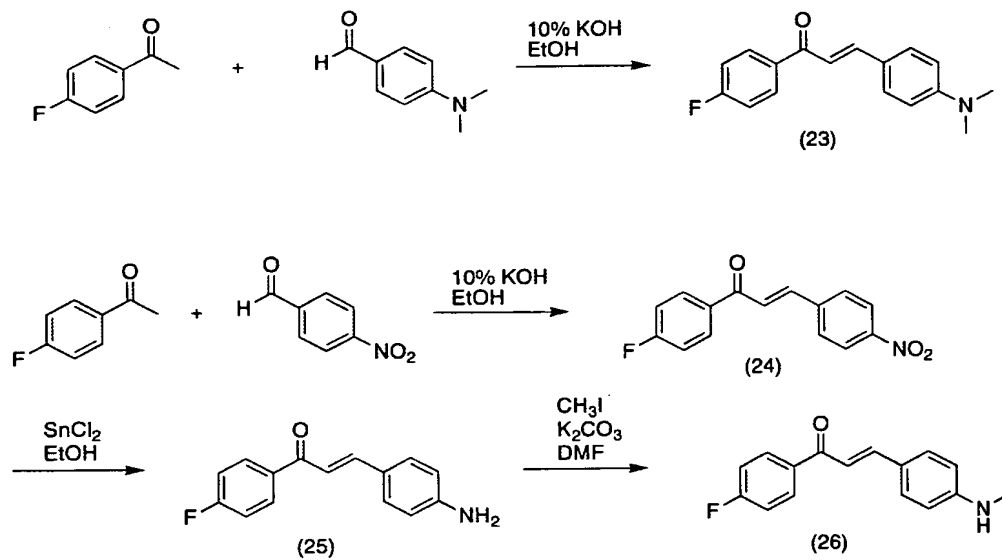
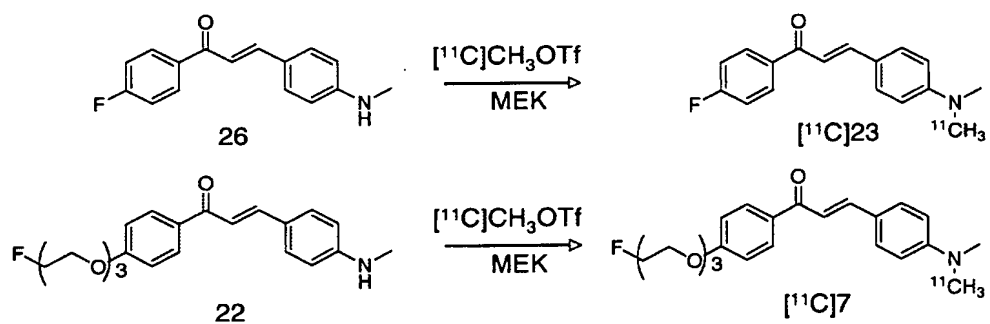


FIG. 18



RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSIÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA RELACIONADA À AMILÓIDE".

É fornecida uma composição compreendendo um composto re-
 5 presentado pela fórmula geral (I), em que R^1 representa um grupo 5-
 iodotiofen-2-ila ou os similares, e R^2 representa um grupo 4-
 dimetilaminofenila ou os similares. Esta composição é útil para diagnóstico
 de uma doença relacionada à amilóide tal como doença de Alzheimer por-
 que o composto tem elevada especificidade de ligação à proteína amilóide β ,
 10 elevada permeabilidade através da barreira hemato-encefálica, e uma pro-
 priedade de ser rapidamente eliminado de sítios exceto placas senis no cé-
 rebro.