

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.03.26	(73) Titular(es): THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA CENTER FOR TECHNOLOGY TRANSFER 3160 CHESTNUT STREET SUITE 200 PHILADELPHIA PA 19104 US
(30) Prioridade(s): 2006.03.30 US 787156 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.12.10	
(45) Data e BPI da concessão: 2011.12.28 054/2012	(72) Inventor(es): HANK F. KUNG US MEI-PING KUNG US
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ESTIRILPIRIDINA E SUA UTILIZAÇÃO PARA LIGAÇÃO E
OBTENÇÃO DE IMAGENS DE PLACAS AMILÓIDES**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A UM MÉTODO DE OBTENÇÃO DE IMAGENS DE DEPÓSITOS AMILÓIDES E A COMPOSTOS DE ESTIRILPIRIDINA, E MÉTODOS PARA FAZER COMPOSTOS DE ESTIRILPIRIDINA RÁDIO-MARCADOS ÚTEIS NA OBTENÇÃO DE IMAGENS DE DEPÓSITOS DE AMILÓIDE. ESTA INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE A COMPOSTOS, E MÉTODOS PARA PREPARAR COMPOSTOS PARA INIBIR A AGREGAÇÃO DAS PROTEÍNAS AMILÓIDES QUE RESULTA NA FORMAÇÃO DE DEPÓSITOS DE AMILÓIDE E UM MÉTODO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE TERAPÊUTICO AOS DEPÓSITOS DE AMILÓIDE.

RESUMO**"DERIVADOS DE ESTIRILPIRIDINA E SUA UTILIZAÇÃO PARA LIGAÇÃO E
OBTENÇÃO DE IMAGENS DE PLACAS AMILÓIDES"**

Esta invenção refere-se a um método de obtenção de imagens de depósitos amilóides e a compostos de estirilpiridina, e métodos para fazer compostos de estirilpiridina rádio-marcados úteis na obtenção de imagens de depósitos de amilóide. Esta invenção também se refere a compostos, e métodos para preparar compostos para inibir a agregação das proteínas amilóides que resulta na formação de depósitos de amilóide e um método para a administração de um agente terapêutico aos depósitos de amilóide.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE ESTIRILPIRIDINA E SUA UTILIZAÇÃO PARA LIGAÇÃO E OBTENÇÃO DE IMAGENS DE PLACAS AMILÓIDES"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a novos compostos de estirilpiridina, às suas utilizações em diagnósticos por imagiologia e à inibição da agregação de β -amilóide, e métodos para fazer estes compostos.

Antecedentes da Técnica

A doença de Alzheimer (AD) é um transtorno neurodegenerativo progressivo caracterizado por declínio cognitivo, perda irreversível de memória, desorientação e deterioração da linguagem. O exame *post mortem* de secções de cérebro com AD revela abundantes placas senis (SPs) compostas por péptidos β -amilóide ($A\beta$) e numerosos emaranhados neurofibrilares (NFTs) formados por filamentos de proteínas Tau altamente fosforiladas (para revisões actuais e referências adicionais ver "*Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders*," em *Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex*, Kluwer

Academic/Plenum, NY (1999), pp. 603-654; Vogelsberg-Ragaglia, V., et al., "Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease," *Alzheimer's Disease*, Lippincot, Williams & Wilkins, Filadélfia, PA (1999), pp. 359-372).

A amiloidose é um estado caracterizado pela acumulação de várias proteínas insolúveis, fibrilares nos tecidos de um doente. Um depósito amilóide forma-se pela agregação de proteínas amilóides, seguida pela combinação adicional de agregados e/ou proteínas amilóides. A formação e a acumulação de agregados de péptidos β -amilóide ($A\beta$) no cérebro são factores críticos no desenvolvimento e progressão da AD.

Para além do papel dos depósitos de amilóide na doença de Alzheimer, a presença de depósitos de amilóide foi vista em doenças tais como a febre Mediterrânea, síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatia amilóide, cardiopatia amilóide, amiloidose senil sistémica, polineuropatia amilóide, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, síndrome de Down, Scrapie, doença de Creutzfeldt-Jacob, Kuru, síndrome de Gerstamnn-Straussler-Scheinker, carcinoma medular da tiróide, amiloidose atrial isolada, amilóide β 2-microglobulina em doentes com diálise, miosite em corpos de inclusão, depósitos de β 2-amilóide em doença de atrofia muscular, insulinoma em Ilhotas de Langerhans com diabetes Tipo II.

Os agregados fibrilares de péptidos amilóides $A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$, são péptidos metabólicos importantes derivados da proteína precursora de amilóide encontrada em placas senis e depósitos de amilóide cerebrovasculares em doentes com AD (Xia, W., et al., *J. Proc. Natl. Acad. Sc. EUA* 97:9299-9304 (2000)). A prevenção e a reversão da formação da placa $A\beta$

estão a ser alvo de tratamento para esta doença (Selkoe, D., *J. JAMA* 283:1615-1617 (2000); Wolfe, M.S., et al., *J. Med. Chem.* 41:6-9 (1998); Skovronsky, D.M., e Lee, V.M., *Trends Pharmacol. Sci* 27:161-163 (2000)).

A AD familiar (FAD) é causada por mutações múltiplas nos genes da proteína precursora A (APP), presenilina 1 (PS1) e presenilina 2 (PS2) (Ginsberg, S. D., et al., "*Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders,*" in *Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex,* Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), pp. 603-654; Vogelsberg-Ragaglia, V., et al., "*Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease,*" *Alzheimer's Disease,* Lippincot, Williams & Wilkins, Filadélfia, PA (1999), pp. 359-372).

Embora os mecanismos exactos subjacentes à AD não sejam totalmente compreendidos, todas as mutações patogénicas de FAD estudadas até o momento aumentam a produção da forma mais amiloidogénica de entre 42 e 43 aminoácidos de comprimento do péptido A β . Desse modo, pelo menos em FAD, a desregulação da produção de A β parece ser suficiente para induzir uma cascata de eventos que levam à neurodegeneração. De facto, a hipótese da cascata amilóide sugere que a formação de agregados A β fibrilares extracelulares no cérebro pode ser um evento essencial na patogénese da AD (Selkoe, D. J., "*Biology of β -amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease,*" *Alzheimer's Disease,* Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), pp. 293-310; Selkoe, D. J., *J. Am. Med. Assoc.* 253:1615-1617 (2000); Naslund, J., et al., *J. Am. Med. Assoc.* 283:1571-1577 (2000); Golde, T. E., et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1502:172-187 (2000)).

Várias abordagens na tentativa de inibir a produção e reduzir a acumulação de A β fibrilar no cérebro estão actualmente a serem avaliadas como potenciais terapêuticas para a AD (Skovronsky, D. M. e Lee, V. M., *Trends Pharmacol. Sci* 27:161-163 (2000); Vassar, R., et al., *Science* 286:735-741 (1999); Wolfe, M. S., et al., *J. Med. Chem.* 41:6-9 (1998); Moore, C. L., et al., *J. Med. Chem.* 45:3434-3442 (2000); Findeis, M. A., *Biochimica et Biophysica Acta* 1502-J6-S4 (2000); Kuner, P., Bohrmann, et al., *J. Biol. Chem.* 275:1673-1678 (2000)). Portanto, é de interesse desenvolver ligandos que se ligam especificamente a agregados de A β fibrilar. Uma vez que os SP extracelulares são alvos acessíveis, estes novos ligandos poderiam ser utilizados como ferramentas de diagnóstico *in vivo* e como sondas para visualizar a deposição progressiva de A β em estudos de amiloidogénese em doentes vivos.

Com este fim, foram relatadas várias abordagens interessantes para desenvolver ligandos específicos para agregados de A β fibrilar (Ashburn, T. T., et al., *Chem. Biol.* 3:351-358 (1996); Han, G., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 118:4506-4507 (1996); Klunk, W. E., et al., *Biol Psychiatry* 35:627 (1994); Klunk, W. E., et al., *Neurobiol Aging* 16:541-548 (1995); Klunk, W. E., et al., *Society for Neuroscience Abstract* 23:1638 (1997); Mathis, C. A., et al., *Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem.*, Uppsala, Suécia:94-95 (1997); Lorenzo, A. e Yankner, B. A., *Proc. Natl Acad. Sci. EUA* 91:12243 -12247 (1994); Zhen, W., et al., *J. Med. Chem.* 42:2805-2815 (1999)). A abordagem mais atraente é baseada em crisamina-G (CG) e vermelho Congo (CR) altamente conjugados, e o último foi utilizado para coloração fluorescente de SPs e

NFTs em secções de cérebros com AD *post mortem* (Ashburn, T. T., *et al.*, *Chem. Biol* 3:351-358 (1996); Klunk, W. E., *et al.*, *J. Histochem. Cytochem.* 37:1273-1281 (1989)). As constantes de inibição (K_i) para a ligação a agregados de A β fibrilar de CR, CG, e derivados 3'-bromo- e 3'-iodo de CG são 2, 800, 370, 300 e 250 nM, respectivamente (Mathis, C. A., *et al.*, *Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem.*, Uppsala, Suécia:94-95 (1997)). Foi demonstrado que estes compostos se ligam selectivamente a agregados de péptido A β (1-40) *in vitro* bem como a depósitos de A β fibrilar em secções de cérebros com AD (Mathis, C. A., *et al.*, *Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem.*, Uppsala, Suécia:94-95 (1997)).

Há vários benefícios potenciais na obtenção de imagens de agregados A β no cérebro. A técnica por imagens vai melhorar o diagnóstico através da identificação de doentes potenciais com excesso de placas A β no cérebro; portanto, os mesmos podem ser susceptíveis de desenvolver doença de Alzheimer. Será também útil para monitorizar a progressão da doença. Quando os tratamentos com fármacos anti-placa se tornarem disponíveis, o diagnóstico por imagens das placas A β no cérebro podem proporcionar uma ferramenta essencial para a monitorização do tratamento. Desse modo, um método simples não invasivo para a detecção e quantificação dos depósitos de amilóide num doente tem sido procurado avidamente. Actualmente, a detecção de depósitos de amilóide envolve a análise histológica de materiais de biópsia ou autópsia. Ambos os métodos têm desvantagens. Por exemplo, uma autópsia só pode ser utilizada para um diagnóstico *post mortem*.

A obtenção de imagens directas dos depósitos de amilóide *in vivo* é difícil, uma vez que os depósitos têm muitas das mesmas propriedades físicas (por exemplo, a densidade e o conteúdo em água), que os tecidos normais. As tentativas de obter imagens dos depósitos de amilóide utilizando imagens por ressonância magnética (MRI) e tomografia assistida por computador (CAT) têm sido decepcionantes e têm detectado depósitos de amilóide somente em certas condições favoráveis. Além disso, os esforços para marcar os depósitos de amilóide com anticorpos, proteína P amilóide sérica, ou outras moléculas sonda proporcionaram alguma selectividade na periferia de tecidos, mas proporcionaram imagens insuficientes do interior do tecido.

Os potenciais ligandos para a detecção de agregados A β no cérebro vivo tem de atravessar a barreira hematoencefálica intacta. Assim, a captação do cérebro pode ser melhorada usando ligandos de tamanho molecular relativamente menor (em comparação com o Vermelho Congo) e lipofilicidade aumentada. As tioflavinas altamente conjugadas (S e T) são geralmente usadas como corantes para a coloração de agregados A β no cérebro com AD (Elhaddaoui, A., *et al.*, *Biospectroscopy* 7:351-356 (1995)).

Foi relatado um marcador altamente lipofílico, [¹⁸F] FDDNP, para a ligação tanto dos emaranhados (compostos principalmente de proteína tau hiperfosforilada) como placas (que contêm agregados de proteína A β). (Shoghi-Jadid K, *et al.*, *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002; 10:24-35). Pela utilização de tomografia por emissão de positrões (PET), foi relatado que este traçador especificamente marcou depósitos de placas e emaranhados em nove doentes com DA e sete

indivíduos de comparação. (Nordberg A. *Lancet Neurol.* 2004; 3:519-27). Pela utilização de um procedimento novo de análise farmacocinética chamado tempo relativo de residência da região de interesse do cérebro versus a protuberância, foram demonstradas as diferenças entre doentes com DA e indivíduos de comparação. O tempo relativo de permanência foi significativamente maior nos doentes com DA. Isto é ainda mais complicado por uma descoberta intrigante em que FDDNP compete com alguns NSAIDs para a ligação a fibrilas de A β e a placas de A β *ex vivo* (Agdeppa ED, *et al.* 2001; Agdeppa ED, *et al.*, *Neuroscience.* 2003; 1 17:723-30).

Foi recentemente relatada a formação de imagens de β -amilóide no cérebro de doentes com AD utilizando um derivado de benzotiazole de anilina, [^{11}C]6-OH-BTA-1 (também denominada [^{11}C]PIB). (Mathis CA, *et al.*, *Curr Pharm Des.* 2004; 10:1469-92; Mathis CA, *et al.*, *Arch. Neurol.* 2005, 62:196-200). Ao contrário do observado para [^{18}F]FDDNP, [^{11}C]O-OH-BTA-1 liga-se especificamente a A β fibrilar *in vivo*. Os doentes com diagnóstico de DA leve mostraram retenção marcada de [^{11}C]6-OH-BTA-1 no córtex, conhecido por conter grandes quantidades de depósitos de amilóide na AD. No grupo de doentes com AD, a retenção de [^{11}C]6-OH-BTA-1 era aumentada mais proeminentemente no córtex frontal. Grandes aumentos também foram observados nos córtices parietal, temporal e occipital e no corpo estriado. A retenção de [^{11}C]O-OH-BTA-1 foi equivalente em doentes com DA e indivíduos de comparação em áreas conhecidas por serem relativamente pouco afectadas pela deposição de amilóide (tais como a massa branca subcortical, protuberância e cerebelo). Recentemente, foi estudada outra sonda dirigida à placa A β marcada com ^{11}C , um derivado de

estilbeno [¹¹C]SB-13. A ligação *in vitro* utilizando [³H]SB-13 sugere que o composto demonstrou excelente afinidade de ligação e a ligação pode ser claramente medida na substância cinzenta cortical, mas não na substância branca dos casos de AD. (Kung MP, *et al.*, *Brain Res.* 2004; 1025:89-105). Houve uma ligação específica muito baixa dos homogeneizados de tecido cortical do cérebros de controlo. Os valores de Kd de [³H]SB-13 em homogeneizados corticais de AD foram de 2,4 ± 0,2 nM. Observou-se uma alta capacidade de ligação e valores comparáveis foram observados (14-45 proteína pmol/mg de proteína) (*Id.*). Como esperado, em doentes com AD [¹¹C]SB-13 apresentou uma elevada acumulação no córtex frontal (presumivelmente uma área que contém uma alta densidade de placas A β) em doentes com DA leve a moderada, mas não em indivíduos de controlo da mesma idade. (Verhoeff NP, *et al.*, *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004; 12:584-95).

Seria útil ter uma técnica não invasiva para obtenção de imagens e quantificação de depósitos de amilóide num doente. Além disso, seria útil ter compostos que inibem a agregação de proteínas amilóides para formar depósitos de amilóide e um método para determinar a capacidade de um composto para inibir a agregação de proteínas amilóides.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona novos compostos de Fórmula I.

A presente invenção também proporciona composições para diagnóstico que compreendem um composto rádio-marcado de

Fórmula I, e um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

A invenção proporciona ainda um método para obtenção de imagens de depósitos de amiloide, em que o método compreende a introdução num doente de uma quantidade detectável de um composto marcado de Fórmula I, ou um seu sal, éster, amida, ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável.

A presente invenção também proporciona um composto de Fórmula I, ou um seu sal, éster, amida, ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável para utilização na inibição da agregação de proteínas amiloides.

Um outro aspecto desta invenção é dirigido a métodos e intermediários úteis para a síntese de compostos de Fórmula I para inibir e obter imagens de amiloide, descritos no presente documento.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Fig. 1 representa uma película resultante da obtenção de imagens de um composto da presente invenção.

A Fig. 2 representa a captação cerebral e óssea de estirilpiridina 2 em comparação com um análogo de estilbeno.

A Fig. 3 representa uma película de auto-radiografia que compara estirilpiridina 2 com um análogo de estilbeno.

A Fig. 4 representa uma curva de saturação de estirilpiridina 2 em homogeneizados de cérebros de AD.

A Fig. 5 representa vários compostos da presente invenção e seus respectivos dados de ligação.

A Fig. 6 representa auto-radiografias *in vitro* de secções de cérebro em macroarranjo para compostos de referência.

A Fig. 7 representa a estabilidade *em vitro* de traçadores marcados com F-18 em relação a fracções de microssomas de fígado humano combinadas. Os traçadores em PBS sem fracções microssomais serviram como controlo. Os valores (% do composto precursor sem alteração) foram médias de duplicatas.

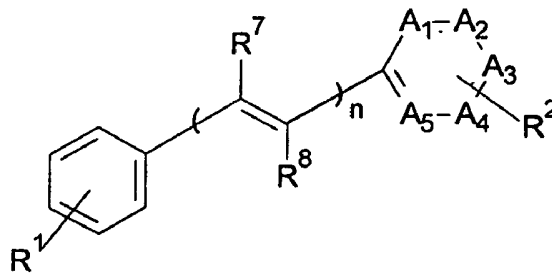
A Fig. 8 representa a ligação específica de [¹⁸F]2 a homogeneizados de tecido de cérebro de AD e controlos combinados. As massas cinzenta e branca foram dissecadas das regiões corticais. Foi detectada alta ligação específica principalmente na massa cinzenta. Os valores apresentados são a média ± SEM de seis medições. Foi observado uma ligação relativamente baixa nos homogeneizados de massa branca. Em contraste, os homogeneizados dos cérebros de controlo, tanto de massa cinzenta como branca, apresentaram uma ligação específica significativamente mais baixa de [¹⁸F]2.

A Fig. 9 descreve: (em cima) perfil de HPLC do composto [¹⁸F]2; (em baixo) registo UV do composto **2** de referência não

radioactivo, (350 nm). Condição de HPLC: Agilent série 1100; coluna Phenomenex Gemini C-18 de 5 μ m 250 x 4,6 mm, solução tampão de CH₃CN/formiato de amónio (1 mM) 8/2 v/v, 1 mL/min. TA 6,34 min (radioactivo), 6,05 min (UV). Intervalo de tempo de retenção foi devido à configuração do detector.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Um composto de Fórmula I,



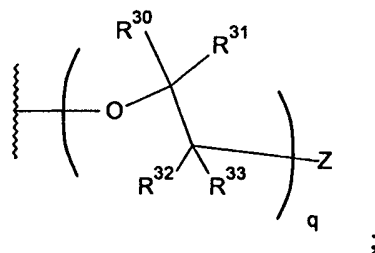
I

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; em que
n é um;

pelo menos um, não mais que três, de A₁, A₂, A₃, A₄ e A₅
é N, os outros são -CH ou -CR² como permitido;

R¹ é NR^aR^b(CH₂)_p, onde R^a e R^b são independentemente
hidrogénio, ou alquilo C₁₋₄, e p é 0;

R² é



em que q é um número inteiro de 1 a 5; R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são, em cada caso, hidrogénio; Z é seleccionado de halogéneo, benzoiloxi substituído por halogéneo, benziloxi substituído por halogéneo, fenilalquilo (C_{1-4}) substituído por halogéneo, ariloxi substituído por halogéneo e arilo C_{6-10} substituído por halogéneo;

R^7 e R^8 são cada hidrogénio;

e em que o referido halogéneo, em cada caso, é seleccionado de I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br , ^{77}Br , F e ^{18}F .

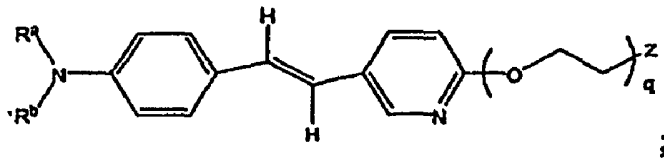
Os compostos especialmente preferidos são aqueles que contêm ^{18}F . Os compostos que contêm ^{123}I são também especialmente preferidos.

Em formas de realização preferidas, R^1 está na posição meta ou para em relação à respectiva ponte. Um valor preferido de R^1 é NR^aR^b , em que R^a e R^b são independentemente hidrogénio ou alquilo C_{1-4} . Nesta forma de realização, é preferível que o alquilo C_{1-4} seja metilo. Preferencialmente um de R^a e R^b é hidrogénio, o outro é alquilo C_{1-4} , tal como metilo. Mais preferencialmente, tanto R^a como R^b são metilo. São também preferidos quaisquer pró-fármacos que depois da administração produzem um valor preferido de R^1 . Tais pró-fármacos são bem conhecidos na técnica.

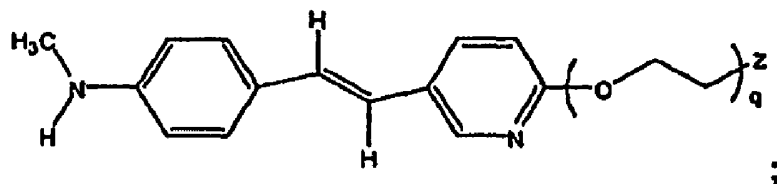
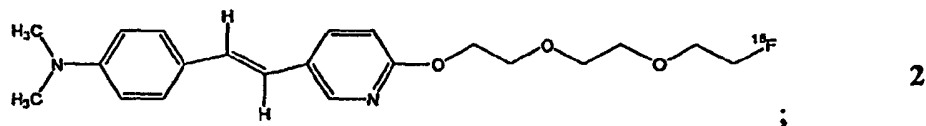
Em formas de realização preferidas de Fórmula I, R^2 está na posição meta ou para em relação à respectiva ponte. Mais preferencialmente, q é 1 a 4, especialmente 3 ou 4.

Os compostos úteis incluem aqueles compostos em que pelo menos um, não mais de três de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 e A_5 é N, os outros são $-CH$ ou $-CR^2$ como permitido. É mais preferido que N esteja na posição A_4 .

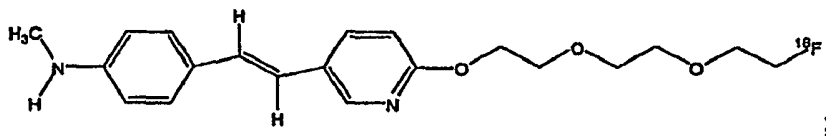
Os compostos preferidos de Fórmula I incluem aqueles compostos em que A_4 é N, com a seguinte fórmula:



em que R^a de R^b são independentemente seleccionados de hidrogénio ou alquilo C_{1-4} , Z é conforme descrito acima e q é um número inteiro de 1 a 5. Exemplos de compostos preferidos incluem:



em que q é um número inteiro de 1 a 4, tal como,



Os compostos da presente invenção também podem conter um isótopo radioactivo de carbono como o rádio-marcador. Este refere-se a um composto que compreende um ou mais átomos de carbono radioactivo, de preferência ^{11}C , com uma actividade específica acima do nível de fundo para este átomo. É bem sabido, a este respeito, que elementos que ocorrem naturalmente estão presentes na forma de isótopos variados, alguns dos quais são isótopos radioactivos. A radioactividade dos elementos que ocorrem naturalmente é um resultado da distribuição natural ou abundância desses isótopos, e é geralmente referida como um nível de fundo. Os compostos marcados com carbono da presente invenção têm uma actividade específica que é maior do que a abundância natural, e, portanto, acima do nível de fundo. A composição aqui reivindicada que compreende um composto marcado com carbono da presente invenção terá uma quantidade do composto tal que a composição pode ser utilizada para rastreamento, obtenção de imagens, radioterapia, e outros.

Em certas formas de realização dos compostos divulgados neste documento, um halogéneo, de preferência ^{18}F , é ligado à estrutura de base da estililpiridina através de uma cadeia PEG, com um número variável de grupos etoxi. A estililpiridina fluorada, **2**, apresenta alta afinidade de ligação ($K_i = 2,5 \pm 0,4$ nM). O análogo de dimetilamino apresentou a maior afinidade. Isto está em contraste com os

análogos de estilbeno, que tendem a possuir maior afinidade quando substituídos por monometilamino. Como mostrado nos Esquemas 1-3 deste documento, a rádio-marcação foi realizada com sucesso dados os compostos-alvo. A síntese do composto **2** no Esquema 5 resultou num tempo de preparação de cerca de 60 mins; rendimento de radioquímica de ~35% (decaência corrigida); pureza radioquímica de >98%; e actividade específica de cerca de 1.000 a cerca de 1.500 Ci/mmol. A biodistribuição *in vivo* de uma estirilpiridina peguilada ^{18}F em murganhos normais exibiu excelentes penetrações no cérebro e lavagens rápidas após uma injeção iv. A auto-radiografia de secções de cérebro com AD *post mortem* de **2** confirmou a ligação específica relacionada com a presença de placas $\text{A}\beta$.

Valores preferíveis no âmbito de arilo C_{6-10} incluem fenilo, naftilo ou tetra-hidronaftilo. Valores preferíveis no âmbito de heteroarilo incluem tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, piridinilo, indolilo e imidazolilo. Valores preferíveis no âmbito de heterociclo incluem piperidinilo, pirrolidinilo e morfolinilo. Uma forma de realização preferida de um arilo C_{6-10} , heteroarilo, heterociclo, heterociclo alquilo (C_{1-4}) ou cicloalquilo C_{3-6} , contém um anel substituído por um dos seguintes: alquiltio C_{1-4} , alquil C_{1-4} sulfonilo, metoxi, hidroxi, dimetilamino ou metilamino.

Os compostos de Fórmula I também podem ser solvatados, especialmente hidratados. A hidratação pode ocorrer durante a preparação dos compostos ou composições que compreendem os compostos, ou a hidratação pode ocorrer ao longo do tempo devido à natureza higroscópica dos compostos. Além disso, os

compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas bem como solvatadas com solventes farmacêuticamente aceitáveis, tais como água, etanol, e outros. De um modo geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os fins da presente invenção.

Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou na Fórmula I, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em cada outra ocorrência. São também permissíveis combinações de substituintes e/ou variáveis apenas se tais combinações resultam em compostos estáveis.

O termo "alquilo" como utilizado neste contexto, por si só ou como parte de outro grupo refere-se tanto a radicais de cadeia linear como ramificada de até 8 carbonos, preferencialmente 6 carbonos, mais preferencialmente 4 carbonos, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo e isobutilo.

O termo "alcoxi" é utilizado neste contexto para significar um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada, conforme definido acima, a menos que o comprimento da cadeia seja limitado ao mesmo, ligado a um átomo de oxigênio, incluindo mas não limitado a metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, e outros. Preferencialmente, a cadeia alcoxi tem de 1 a 6 átomos de carbono de comprimento, mais preferencialmente 1 a 4 átomos de carbono de comprimento.

O termo "monoalquilamina" como utilizado neste contexto, por si só ou como parte de outro grupo refere-se a um grupo amino que é substituído por um grupo alquilo como definido acima.

O termo "dialquilamina" como utilizado neste contexto, por si só ou como parte de outro grupo refere-se a um grupo amino que é substituído por dois grupos alquilo como definido acima.

O termo "halo" ou "halogéneo" utilizado neste contexto, por si só ou como parte de outro grupo refere-se a cloro, bromo, flúor, ou iodo e seus isótopos. O termo "rádio-halogéneo" refere-se especificamente aos isótopos radioactivos de halogéneo.

O termo "haloalquilo" como utilizado neste contexto, refere-se a qualquer dos grupos alquilo acima referidos substituído por um ou mais cloro, flúor, bromo ou iodo com flúor e cloro sendo preferidos, tal como clorometilo, iodometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, e 2-cloroetilo.

O termo "alquiltio" como utilizado neste contexto, por si só ou como parte de outro grupo refere-se a um tioéter da estrutura: R-S, onde R é um C₁₋₄ alquilo como definido acima.

O termo "alquilsulfonilo" como utilizado neste contexto, por si só ou como parte de outro grupo refere-se a

uma sulfona da estrutura: $R-SO_2$, em que R é um C_{1-4} alquilo, tal como definido acima.

O termo "arilo" como utilizado neste contexto, por si só ou como parte de outro grupo refere-se a grupos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos contendo 6 a 12 átomos de carbono na porção do anel, preferencialmente 6-10 carbonos na porção do anel, tal como fenilo, naftilo ou tetra-hidronaftilo.

O termo "heterociclo" ou "anel heterocíclico", como utilizado neste contexto, excepto onde indicado, representa um sistema de anel mono-heterocíclico estável de 5 a 7 membros que pode ser saturado ou insaturado, e que consiste em átomos de carbono e de um a três heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em N, O e S, e em que o heteroátomo de azoto e de enxofre opcionalmente pode estar oxidado. Especialmente úteis são os anéis que contêm um azoto combinado com um oxigénio ou enxofre, ou dois heteroátomos de azoto. Exemplos de tais grupos heterocíclicos incluem piperidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, piridazinilo, pirazolilo, e pirazolidinilo, mais preferencialmente tiamorfolinilo, piperazinilo, e morfolinilo.

O termo "heteroátomo" é utilizado neste contexto para significar um átomo de oxigénio ("O"), um átomo de enxofre ("S") ou um átomo de azoto ("N"). Será reconhecido que quando

o heteroátomo é azoto, pode formar uma unidade NRR, onde os grupos R independentemente um do outro podem ser hidrogénio ou alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₂₋₄, halo alquilo C₁₋₄, halo benzilo, ou R¹ e R² são tomados em conjunto para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros opcionalmente tendo O, S ou NR^c no referido anel, onde R^c é hidrogénio ou alquilo C₁₋₄.

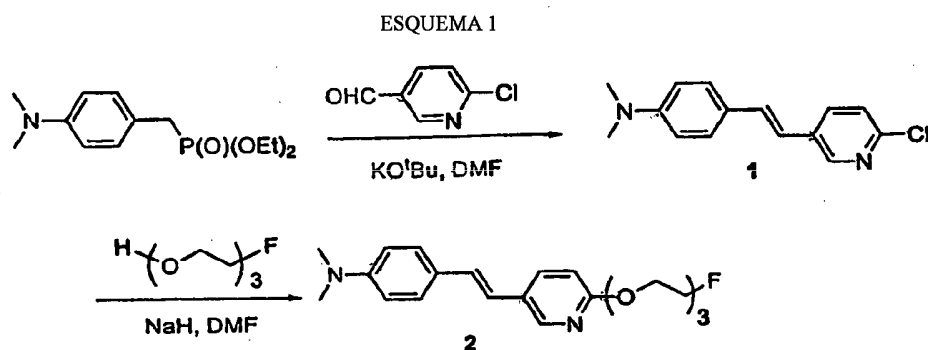
O termo "heteroarilo" como utilizado neste contexto refere-se a grupos que têm de 5 a 14 átomos no anel; 6, 10 ou 14 electrões H compartilhados num arranjo cíclico; e que contêm átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos de oxigénio, azoto ou de enxofre (onde exemplos de grupos heteroarilo são: grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinalizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, α , β , ou γ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo e fenoxazinilo).

O termo "aralquilo" ou "arilalquilo" como utilizado neste contexto, por si só ou como parte de outro grupo refere-se a grupos C₁₋₆ alquilo, como discutido acima, que têm um substituinte arilo, tal como benzilo, 2-feniletilo ou naftilmetilo.

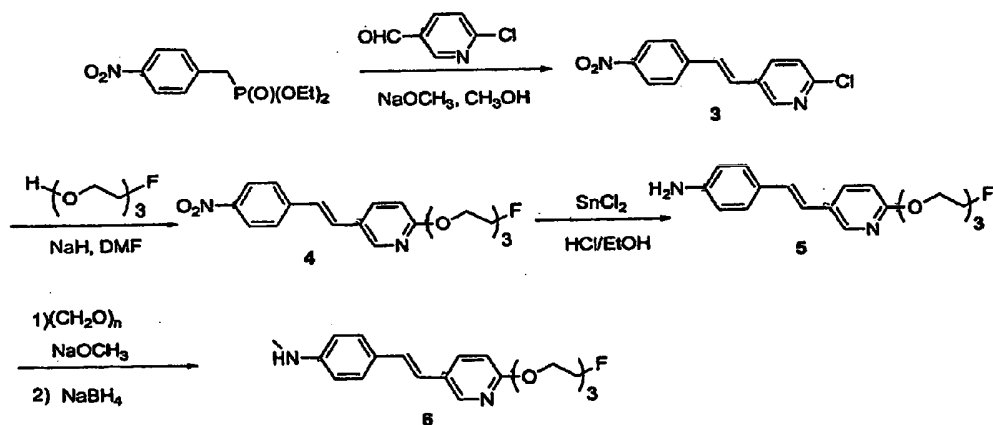
São igualmente divulgados neste documento métodos de preparação dos compostos de Fórmula I e III.

A síntese de derivado de estirilpiridina **1** substituído por dimetilamino e seu composto **2** fluoropeguilado está apresentada no esquema 1. O composto **1** foi obtido por uma reacção de Wittig entre dietil 4-(dimetilamino)benzilfosfonato e 6 cloronicotinaldeído na presença de *terc*-butóxido de potássio em DMF (rendimento de 62%). Uma alquilação directa do composto **1** com 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol² utilizando hidreto de sódio em THF obteve o composto fluoropeguilado **2** (rendimento de 33%), que pode ser utilizado como padrão frio padrão para a rádio-marcação. A preparação do derivado **6** substituído por monometil amino foi realizada através de uma via apresentada no Esquema 2. Uma reacção de Wittig entre 4-nitrobenzilfosfonato e 6-cloronicotinaldeído na presença de metóxido de sódio em metanol sob condição de refluxo obteve o composto **3** num alto rendimento (88%). O composto **3** pode ser facilmente filtrado após a reacção e utilizado directamente para a etapa seguinte; nenhuma purificação adicional é necessária. A alquilação de **3** com 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol utilizando hidreto de sódio em THF obteve o composto **4** (rendimento de 30%). O grupo nitro do composto **4** foi reduzido com a utilização de cloreto estanoso em etanol para obter o composto **5** (rendimento de 58%). A monometilação de **5** foi realizada com paraformaldeído, metóxido de sódio e boro-hidreto de sódio para obter o composto **6** num rendimento relativamente alto (73%).

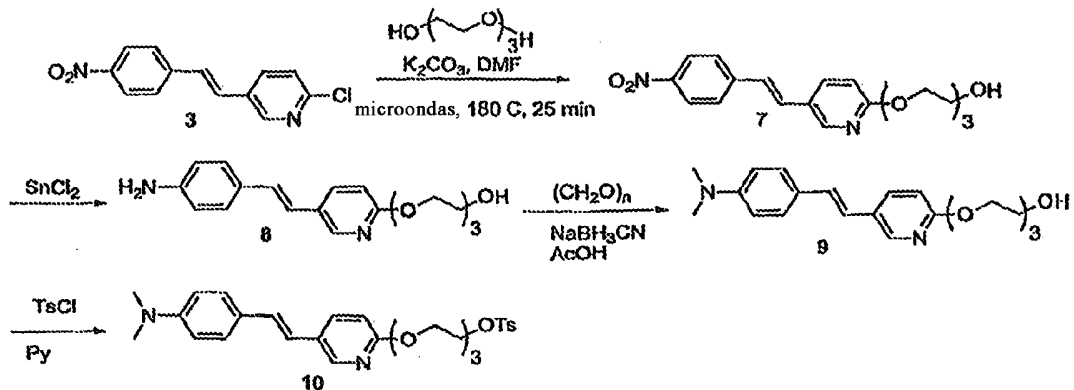
Para fazer o desejado derivado de estirilpiridina [^{18}F]2 substituído por dimetilamino marcado com F-18, o tosilato **10** (Esquema 3) foi utilizado como precursor. A preparação de **10** começou com uma alquilação assistida por microondas de **3** com trietileno glicol em DMF para obter composto **7** (rendimento de 77%). O grupo nitro de **7** foi então reduzido a amina utilizando cloreto estanoso para dar o composto **8** (rendimento de 76%) depois seguido de uma dimetilação utilizando paraformaldeído, cianoboro-hidreto de sódio em ácido acético para obter o composto **9** num alto rendimento (95%). A mesilação de **9** foi tentada primeiro, no entanto, o mesilato de **9** era muito instável e decompôs-se durante a preparação. A tosilação de **9** foi realizada com sucesso usando cloreto de tosilo em piridina para dar o tosilato desejado **10** (rendimento de 41%) como o precursor para fazer o [^{18}F]2 rádio-marcado.



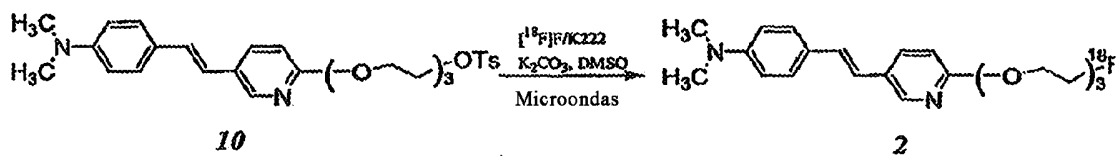
ESQUEMA 2



ESQUEMA 3



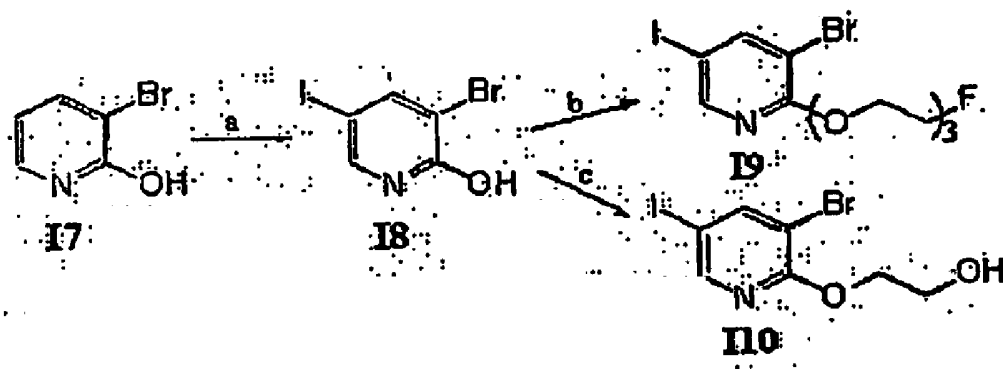
ESQUEMA 4



A título de referência, os Esquemas 5-7 representam uma via sintética para os compostos de Fórmula III. O Esquema 5 representa uma síntese de vários intermediários úteis na

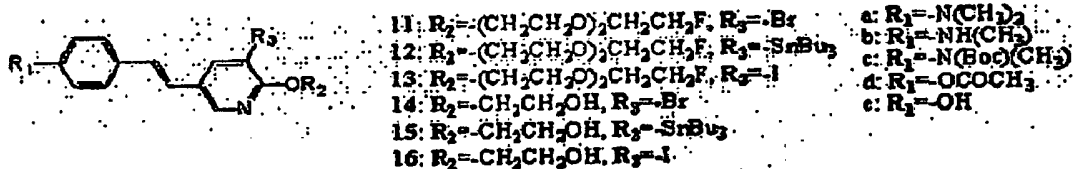
preparação dos compostos. Os Esquemas 6 e 7 representam a síntese de compostos rádio-marcados e não rádio-marcados. Nos compostos 17.I10, "I" no nome do composto significa "intermediário".

ESQUEMA 5



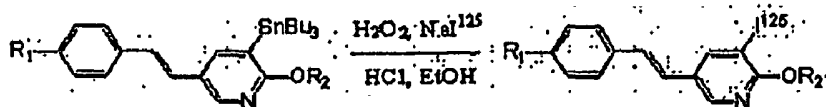
Reagentes e condições: (a) NIS, CH₃CN, refluxo, 1 hora;
 (b) F(CH₂CH₂O)₃H, Ph₃P, DIAD; THF, -5 °C à TA, 2 horas; (c)
 (1) HOCH₂CH₂OTBDMS, Ph₃P, DIAD, THF, -5 °C à TA, 2 horas; (2)
 1% HCl em 95% ETOH, TA, 1 hora.

ESQUEMA 6



Reagentes e condições: (a) estirenos 4-substituídos, K_2CO_3 , BuNBr, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DMF, 55-65 °C; (b) $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tolueno, 110 °C; (c) K_2CO_3 EtOH/THF, TA, 2 kc (d) I_2 , THF, 0 °C à TA; TMSOTf, 2,6-1 utidina; DCM; -38 °C a TA.

ESQUEMA 7



12a

12b

15a

15b

15e

[125] 13a: $R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ [125] 13b: $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_3)$, $R_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ [125] 16a: $R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ [125] 16b: $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_3)$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ [125] 16e: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Os complexos Tc-99m podem ser preparados como se segue. Uma pequena quantidade de composto não rádio-marcado (1-2 mg) é dissolvido em 100 μ L de EtOH e misturado com 200 μ L de HCl (1 N) e 1 mL de solução de Sn-gluco-heptonato (contendo 8-32 μ g de SnCl₂ e 80-320 μ g de Na-gluco-heptonato, pH 6,67) e 50 μ L de solução de EDTA (0,1 N). Solução salina de [^{99m}Tc]pertechnetato (100-200 μ L; variação de 2-20 mCi) é então adicionada. A reação é aquecida por 30 min a 100 °C, em seguida resfriada à temperatura ambiente.

A mistura de reação é analisada por TLC (EtOH: NH₃ conc. 9:1) para a formação do produto e verificação da pureza. A mistura pode ser neutralizada com tampão fosfato ao pH 5,0.

Adicionalmente divulgado neste documento é um método de preparação de um complexo de tecnécio-99m fazendo reagir tecnécio-99m na forma de pertechnetato na presença de um agente redutor e, opcionalmente, um quelante adequado com um composto contendo Ch apropriado.

O agente redutor serve para reduzir o pertechnetato Tc-99m, que é eluído de um gerador de molibdênio-tecnécio numa solução salina fisiológica. Agentes redutores adequados são, por exemplo, ditionito, ácido formamídina sulfínico, dissulfinato de diaminometano ou agentes redutores metálicos apropriados tais como Sn(II), Fe(II), Cu(I), Ti(III) ou Sb(III). O Sn (II) demonstrou ser particularmente adequado.

Para a reacção de formação de complexo acima mencionada, tecnécio-99m é feito reagir com um composto apropriado da invenção como um sal ou na forma de tecnécio ligado a quelantes comparativamente fracos. No último caso, o complexo tecnécio-99m desejado é formado por troca de ligando. Exemplos de quelantes apropriados para o radionuclídeo são ácidos dicarboxílicos, tais como ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maléico, ácido ortoftálico, ácido málico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido salicílico ou derivados destes ácidos; compostos de fósforo, tais como pirofosfatos; ou enolatos. O ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido gluco-heptónico ou um derivado dos mesmos são quelantes particularmente adequados para este fim, porque um quelato de tecnécio-99m com um destes quelantes sofre a troca de ligando desejada de forma particularmente fácil.

O procedimento mais frequentemente utilizado para preparar complexos $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}]^{+3}\text{N}_2\text{S}_2$ é baseado na redução de $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}]$ pertecnetato com cloreto estanoso (II), o material de partida comum. O procedimento de marcação, normalmente depende de uma reacção de troca de ligando entre $\text{Tc-99m}(\text{Sn})$ -gluco-heptonato e o ligante N_2S_2 . A preparação de cloreto de estanho (II) e a preservação do mesmo numa forma estanosa (II) consistente é criticamente importante para o sucesso da reacção de marcação. Estabilizar o ião estanoso sensível ao ar é uma prática comum na medicina nuclear para utilizar um kit liofilizado, em que o ião estanoso é em forma de pó liofilizado misturado com uma quantidade em excesso de gluco-

heptonato sob um gás inerte como o azoto ou árgon. A preparação dos kits liofilizados de cloreto de estanho glucoheptonato de sódio garante que a reacção de marcação é reprodutível e previsível. Os ligandos N_2S_2 são geralmente sensíveis ao ar (os tióis são facilmente oxidados pelo ar) e há reacções subsequentes que levam à decomposição dos ligandos. O método mais conveniente e previsível para preservar os ligantes é produzir kits liofilizados contendo 100-500 μg dos ligandos sob árgon ou azoto.

Quando os compostos desta invenção são utilizados como agentes de obtenção de imagem, os mesmos devem ser marcados com isótopos radioactivos de halogénio adequados. Embora os isótopos ^{125}I sejam úteis para análises laboratoriais, em geral os mesmos não serão úteis para fins de diagnóstico real por causa da semivida relativamente longa (60 dias) e da baixa emissão de gama (30-65 Kev) de ^{125}I . O isótopo ^{123}I tem uma semivida de treze horas e energia gama de 159 KeV, e por isso é esperado que a marcação de ligantes para serem utilizados para fins de diagnóstico seria com esse isótopo. Outros isótopos que podem ser utilizados incluem ^{131}I (semivida de 2 horas). Isótopos de bromo adequados incluem ^{77}Br e ^{76}Br .

Os compostos rádio-halogenados desta invenção prestam-se facilmente à formação a partir de materiais que poderiam ser fornecidos aos utilizadores em kits. Kits para formar os agentes de obtenção de imagens podem conter, por exemplo, um frasco que contém uma solução fisiologicamente adequada de um intermediário da Fórmula **I**, numa concentração e a um pH

adequado para a condição óptima de complexação. O utilizador deve adicionar ao frasco uma quantidade adequada do radioisótopo, por exemplo, Na ^{123}I , e um oxidante, como peróxido de hidrogénio. O ligando marcado resultante pode então ser administrado por via intravenosa a um doente, e imagens serão obtidas dos receptores no cérebro por meio da medição do raio gama ou foto emissões a partir do mesmo.

Uma vez que a composição rádio-farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser preparada facilmente e simplesmente, a preparação pode ser realizada prontamente pelo usuário. Desse modo, a presente invenção também se refere a um kit, composto por:

(1) um composto não rádio-marcado da invenção, o composto opcionalmente numa condição seca; e também opcionalmente tendo um veículo inerte, farmacologicamente aceitáveis e/ou substâncias auxiliares adicionados aos mesmos; e

(2) um agente redutor e, opcionalmente, um quelante; em que os ingredientes (1) e (2) podem ser opcionalmente combinados, e

ainda em que podem opcionalmente ser incluídas instruções para utilização com uma receita para a realização do método acima descrito fazendo reagir os ingredientes (1) e (2) com tecnécio-99m na forma de uma solução de pertecnetato.

Exemplos de agentes redutores adequados e quelantes para o kit acima foram listados acima. A solução de

pertecnetato pode ser obtida pelo usuário a partir de um gerador de molibdênio-tecnécio. Tais geradores estão disponíveis em várias instituições que realizam procedimentos de radiodiagnóstico. Como observado acima dos ingredientes (1) e (2) podem ser combinadas, desde que sejam compatíveis. Tal kit monocomponente, em que os ingredientes combinados são de preferência liofilizados, é excelentemente adequado para ser feito reagir pelo utilizador com a solução de pertecnetato de uma maneira simples.

Quando desejado, o agente radioactivo de diagnóstico pode conter qualquer aditivo, tal como agentes de controle de pH (por exemplo, ácidos, bases, tampões), estabilizadores (por exemplo, ácido ascórbico) ou agentes isotonzantes (por exemplo, cloreto de sódio).

O termo "sal farmacologicamente aceitável" como utilizado neste contexto refere-se àqueles sais carboxilato ou sais de adição de ácido dos compostos da presente invenção que são, no âmbito do julgamento médico sólido, adequados para utilização em contacto com os tecidos de doentes sem indevida toxicidade, irritação, reacção alérgica, e similares, compatíveis com uma relação risco/benefício razoável e eficaz para a utilização pretendida, bem como as formas zwitteriônicas, sempre que possível, dos compostos da invenção. O termo "sais" refere-se aos sais de adição de ácido inorgânicos e orgânicos, relativamente atóxicos dos compostos da presente invenção. Igualmente incluídos estão aqueles sais derivados de ácidos orgânicos atóxicos tais como ácidos mono e dicarboxílicos, por exemplo, ácido acético,

ácidos alcónicos substituídos por fenilo, ácidos hidroxialcanóico e alcanodióico, ácidos aromáticos, e ácidos sulfónicos alifáticos e aromáticos. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos ou por fazendo reagir separadamente o composto purificado na sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e isolando o sal assim formado. Outros sais representativos incluem os sais bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato mesilato, sais glucoheptonato, lactiobionato e Laurilsulfonato, propionato, pivalato, ciclamato, isetionato, e outros. Estes podem incluir catiões com base em metais alcalinos e alcalino terrosos, como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e outros, bem como, amónio atóxico, amónio quaternário e catiões de amina, incluindo mas não limitado a amónio, tetrametilamónio, tetraetilamónio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, e outros. (Ver, por exemplo, Berge S. M. *et al.*, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977), que é aqui incorporados por citação).

Na primeira etapa do presente método de obtenção de imagem, um composto marcado de Fórmula I é introduzido num tecido ou um doente numa quantidade detectável. O composto é geralmente parte de uma composição farmacêutica e é administrado ao tecido ou ao doente por meio de métodos conhecidos dos especialistas na técnica.

A administração do composto marcado a um doente pode ser por uma via de administração geral ou local. Por exemplo, o composto pode ser administrado por via oral, rectal, parentérica (por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea), intracisternal, intravaginal, por via intraperitoneal, intravesical, localmente (pós, pomadas ou gotas), ou como um spray bucal ou nasal. O composto marcado pode ser administrado ao doente de tal modo que é administrado por todo o corpo. Alternativamente, o composto marcado pode ser administrado a um órgão específico ou tecido de interesse. Por exemplo, é desejável localizar e quantificar os depósitos de amilóide no cérebro a fim de diagnosticar ou acompanhar o progresso da doença de Alzheimer num doente. Uma das características mais desejáveis de um agente de obtenção de imagens *in vivo* do cérebro é a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica intacta após uma injeção intravenosa em bolus.

Numa forma de realização preferida da invenção, o composto marcado é introduzido num doente numa quantidade detectável e depois de passado tempo suficiente para o composto para tornar-se associado com os depósitos de amilóide, o composto marcado é detectado de forma não invasiva dentro do doente. Em outra forma de realização da invenção, um composto radioactivo da Fórmula I é introduzido num doente, tempo suficiente é permitido para o composto tornar-se associado com os depósitos de amilóide, e depois uma amostra de tecido do doente é removida e o compostos marcado no tecido é detectado fora do doente. Numa terceira forma de realização da invenção, uma amostra de tecido é

removida de um doente e um composto marcado de Fórmula I, é introduzido na amostra de tecido. Depois de uma quantidade suficiente de tempo para o composto para tornar-se ligado aos depósitos de amilóide, o composto é detectado.

O termo "tecido" significa uma parte do corpo de um doente. Exemplos de tecidos incluem o cérebro, coração, fígado, vasos sanguíneos e artérias. Uma quantidade detectável é uma quantidade de composto marcado necessária para ser detectada pelo método de detecção escolhido. A quantidade de um composto marcado a ser introduzida num doente, a fim de proporcionar a detecção pode ser facilmente determinada pelos especialistas na técnica. Por exemplo, quantidades crescentes do composto marcado podem ser dadas a um doente até que composto seja detectado pelo método de detecção de eleição. Um marcador é introduzido nos compostos para proporcionar a detecção dos compostos.

O termo "doente" significa seres humanos e outros animais. Os especialistas na técnica também estão familiarizados com a determinação da quantidade de tempo suficiente para um composto ficar associado com os depósitos de amilóide. A quantidade de tempo necessária pode ser facilmente determinada através da introdução de uma quantidade detectável de um composto marcado de Fórmula I, num doente e, em seguida, detectar o composto marcado em vários momentos após a administração.

O termo "associado", significa uma interacção química entre o composto marcado e o depósito amilóide. Exemplos de

associações incluem ligações covalentes, ligações iónicas, interacções hidrofílicas-hidrofílicas interacções hidrofóbicas-hidrofóbicas, e complexos.

Os especialistas na técnica estão familiarizados com as várias maneiras de detectar os compostos marcados. Por exemplo, a ressonância magnética (MRI), tomografia por emissão de positrões (PET), ou tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT) podem ser utilizadas para detectar os compostos radioactivos. O marcador que é introduzido no composto dependerá do método de detecção desejado. Por exemplo, se PET é seleccionado como método de detecção, o composto deve possuir um átomo emissor de positrões, como ^{11}C ou ^{18}F .

O agente de diagnóstico radioactivo deve ter suficiente radioactividade e concentração de radioactividade que possa garantir o diagnóstico confiável. Por exemplo, no caso do metal radioactivo ser tecnécio-99m, o mesmo pode ser incluído normalmente numa quantidade de 0,1-50 mCi em cerca de 0,5 a 5,0 mL no momento da administração. A quantidade de um composto de Fórmula I pode ser tal que seja suficiente para formar um composto quelato estável com o metal radioactivo.

O composto quelato assim formado como um agente radioactivo de diagnóstico é suficientemente estável e, portanto, pode ser administrado imediatamente como tal ou armazenado até a sua utilização. Quando desejado, o agente radioactivo de diagnóstico pode conter qualquer aditivo, tal como agentes de controle de pH (por exemplo, ácidos, bases,

tampões), estabilizadores (por exemplo, ácido ascórbico) ou agentes isotonzantes (por exemplo, cloreto de sódio).

A obtenção de imagens de depósitos de amilóide também pode ser realizada quantitativamente, de modo que a quantidade de depósitos de amilóide possa ser determinada.

Os compostos preferidos para a obtenção de imagens incluem um radioisótopo como ^{11}C , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F , ^{76}Br ou ^{77}Br .

Outro aspecto da invenção é um composto da Fórmula I para utilização na inibição da agregação da placa de amilóide. A presente invenção também proporciona uma quantidade inibidora de amilóide de um composto da Fórmula I acima mencionada para inibir a agregação de proteínas amilóides para formar depósitos de amilóide.

Os especialistas na técnica são prontamente capazes de determinar uma quantidade inibidora de amilóide simplesmente pela administração de um composto de Fórmula I a um doente em quantidades cada vez maiores até que o crescimento dos depósitos de amilóide seja reduzido ou parado. A taxa de crescimento pode ser avaliada por meio da utilização de imagens como descrito acima ou tomando uma amostra de tecido de um doente e observando os depósitos de amilóide na mesma. Os compostos da presente invenção podem ser administrados a um doente em níveis de dosagem na gama de cerca de 0,1 a cerca de 1.000 mg por dia. Para um adulto humano normal que tem um peso corporal de cerca de 70 kg, uma dosagem na gama

de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg por quilo de peso corporal por dia é suficiente. A dosagem específica utilizada, no entanto, pode variar. Por exemplo, a dosagem pode depender de uma série de factores, incluindo as necessidades do doente, a gravidade da patologia a ser tratada, e a actividade farmacológica do composto a ser utilizado. A determinação das dosagens óptimas para um doente em particular é bem conhecida dos especialistas na técnica.

Os seguintes exemplos são ilustrativos, mas não limitativos, do método e composições da presente invenção. Outras modificações e adaptações adequadas à variedade de condições e parâmetros normalmente encontrados e óbvias para os especialistas na técnica estão dentro do espírito e do âmbito da invenção.

Todos os reagentes utilizados na síntese eram produtos comerciais e foram usados sem purificação adicional salvo indicação em contrário. Os espectros de ^1H RMN foram obtidos num espectrómetro Bruker DPX (200 MHz) em CDCl_3 . Os deslocamentos químicos são relatados como valores δ (partes por milhão) em relação ao TMS interno. Constantes de acoplamento são relatados em hertz. A multiplicidade é definida por s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), br (amplo), m (multiplete). Análises elementares foram realizadas por Atlantic Microlab INC. Para cada procedimento, "processamento padrão" refere-se às seguintes etapas: adição dos solventes orgânicos indicados, lavagem da fase orgânica com água, em seguida, salmoura, separação da camada orgânica da camada aquosa, secagem das camadas orgânicas com sulfato

de sódio anidro, separação por filtração do sulfato de sódio e remoção do solvente orgânico sob pressão reduzida.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Síntese do Composto 2

(E)-2-cloro-5-(4-dimetilaminostiril)piridina (1)

Potássio terc-butóxido (99 mg, 0,89 mmol) foi adicionado a uma solução de dietil-(4-dimetilamino-benzil)-fosfonato (80 mg, 0,30 mmol) em DMF anidro (5,0 mL) a 0 °C. 2-Cloro-5-piridil aldeído (42 mg, 0,30 mmol) foi então adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 4 h. Água foi adicionado e a mistura foi extraída com MeOH/DCM (1:9, v/v). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (hexanos 20% em DCM como solvente de desenvolvimento) para dar um produto **1** (48 mg, Rendimento: 62%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,77 (1H, d, d, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,77 (3H, m), HRMS 4(EI) m/z calculada para [C₁₃H₉ClN₂O₂]⁺ 260,0353.

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

Hidreto de sódio (95%, 10 mg, 0,39 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol (39 mg, 0,26 mmol) em DMF anidro (5,0 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 20 min, o composto **5** (35 mg, 0,13 mmol) foi adicionado e a mistura de reacção foi aquecida a 100 ° C por 2 h. Após arrefecimento à temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC. (MeOH 4% em DCM como solvente de desenvolvimento) para dar o produto **2** (16 mg, rendimento: 32,9%): ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,76 (1H, d, d, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (2H, m), 6,76 (3H, m), 4,53 (2H, d, t, J = 47,6 Hz, J₂ = 4,2 Hz), 4,50 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,85 (3H, m), 3,70 (5H, m), 2,99 (6H, s). HRMS (EI) m/z calculada para [C₂₁H₂₈N₂O₄]⁺ 372,2049.

EXEMPLO 2

Síntese do Composto 6

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

Metóxido de sódio (1 M em metanol, 5,0 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de dietil-(4-nitrobenzil)-fosfonato (546 mg, 2,0 mmol) e 2-cloro-5-piridil aldeído (283 mg, 2,0 mmol) em metanol (5,0 mL). A mistura foi então levada a refluxo por 1 h. Depois de resfriado a 0 ° C, o precipitado amarelo foi filtrado e lavado com metanol frio

para obter o produto **3** (458 mg, Rendimento: 88%), que foi utilizado directamente para a próxima etapa sem purificação adicional. **3**: ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,53 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,25 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (1H, d, d, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,19 (2H, s), HRMS (EI) m/z calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2]^+$ 260,0353.

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

Sob a protecção de atmosfera de azoto, 2-(2-(2-fluoroetoxi)-etoxi)-etanol^a (60 mg, 0,39 mmol) foi adicionado a uma mistura de hidreto de sódio (26,4 mg, dispersão em óleo mineral a 60%, 0,66 mmol) em DMF anidro (5 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por meia hora e o composto **3** (85,7 mg, 0,33 mmol) foi adicionado. A mistura foi então aquecida a 100 °C por 2 horas e arrefecido. Foram adicionados acetato de etilo e água, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (MeOH 2% em DCM como solvente de desenvolvimento) para dar o produto **4** (37 mg, Rendimento: 30%): ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (3H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84 (1H, d, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,53 (2H, d, t, $J_1 = 47,6$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz), 4,52 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,85 (3H, m), 3,70 (5H, m); HRMS (EI) m/z calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_5]^+$ 376,1435.

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

O composto **4** (34 mg, 0,09 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL), seguido pela adição de cloreto de estanho (51,4 mg, 0,27 mmol) e HCl concentrado (0,25 mL). A mistura foi levada a refluxo por 2 horas e arrefecida. NaOH 2 N foi usado para ajustar o pH a 10. Diclorometano foi adicionado e a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (MeOH 3% em DCM como solvente de desenvolvimento) para dar o produto **5** (18 mg, Rendimento: 58%): ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,76 (1H, d, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) 5 6,80 (5H, m), 4,53 (2H, d, t, $J_1 = 47,6$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz), 4,49 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,85 (3H, m), 3,70 (5H, m), 1,8-3,0 (2H, br); HRMS (EI) m/z calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3]^+$ 376,1693.

(E)-2-(2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-metilaminoestiril)piridina (6)

Metóxido de sódio (1 M em metanol, 0,23 mL) foi adicionado a uma solução do composto **5** (15,8 mg, 0,046 mmol) em metanol (5 mL), seguido pela adição de paraformaldeído (6,6 mg, 0,23 mmol). A mistura foi levada a refluxo por 1,5 horas, em seguida, resfriada a 0 °C com um banho de gelo. Boro-hidreto de sódio (10,4 mg, 0,27 mmol) foi adicionado com cautela. A mistura foi levada a refluxo novamente por uma hora e arrefecida. Diclorometano e água foram adicionados. A

camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (MeOH 3% em DCM como solvente de desenvolvimento) para dar o produto **6** (12 mg, Rendimento: 73%): ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,76 (1H, d, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 16,4$ Hz) , 6,80 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,53 (2H, d, t, $J_1 = 47,6$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz), 4,49 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,85 (3H, m), 3,70 (5H, m), 2,88 (3H, s). HRMS (EI) m/z calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3]^+$ 360,1849.

EXEMPLO 3

Síntese do Composto 10

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

A mistura de carbonato de potássio (158,7 mg, 1,15 mmol), composto **3** (100 mg, 0,38 mmol) e trietileno glicol (576 mg, 3,8 mmol) em DMF anidro (5,0 mL) foi vedada num frasco que pode ir ao microondas (da Biotage) e submetida à irradiação de microondas (Biotage Initiator System) a 180 °C por 25 min. Após o resfriamento à temperatura ambiente, água foi adicionado e a mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado com PTLC (MeOH 4% em DCM como solvente de desenvolvimento) e deu o produto **7** (110 mg, Rendimento: 77%): ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (3H, m), 7,83 (1H, d, d,

$J_1 = 8,6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$), 7,61 (2H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$), 7,10 (2H, m) 6,84 (1H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 4,53 (2H, t, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 3,88 (2H, t, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 3,71 (6H, m), 3,61 (2H, m), 2,10 (1H, b), HRMS (EI) m/z calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6]^+$ 374,1478.

(E)-2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-aminoestiril)piridina (8)

Cloreto estanoso (202,8 mg, 1,07 mmol) foi adicionado a uma solução do composto **7** (100 mg 0,27 mmol) em etanol (10 mL), seguido pela adição de HCl concentrado (0,5 mL). A mistura foi levada a refluxo por 1,5 h e depois resfriada a 0 °C. O precipitado amarelo foi colectado através de filtração e, em seguida, suspenso em acetato de etilo. NaHCO_3 saturado foi adicionado para ajustar o pH a 9. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (MeOH 5% em DCM como solvente de desenvolvimento) para dar de produto **8** (70 mg, Rendimento: 76%): ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (1H, d, $J = 2,4 \text{ Hz}$), 7,73 (1H, d, d, $J_1 = 8,6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$), 7,29 (2H, d, $J = 8,5 \text{ Hz}$), 6,84 (2H, m), 6,75 (1H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 6,69 (2H, d, $J = 8,5 \text{ Hz}$), 4,48 (2H, t, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 3,86 (2H, t, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 3,71 (6H, m), 3,60 (2H, m), 3,32 (3H, b), HRMS (EI) m/z calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ 344,1736.

(E)-2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-dimetilaminoestiril) piridina (9)

Cianoboro-hidreto de sódio (36 mg, 0,57 mmol) foi adicionado a uma solução do composto **8** (65 mg, 0,19 mmol) e

paraformaldeído (57 mg, 1,9 mmol) em ácido acético (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e vertida sobre gelo. Bicarbonato de sódio foi utilizado para ajustar o pH a 9. A mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado com PTLC (MeOH 5% em DCM como solvente em desenvolvimento) para dar o produto **9** (67 mg, Rendimento: 95%): ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,76 (1H, d, d, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,87 (2H, m), 6,76 (3H, m), 4,50 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,87 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,70 (6H, m), 3,61 (2H, m), 2,98 (6H, s), 2,49 (1H, b), HRMS (EI) m/z calculada para $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ 372,2049.

(E)-2-(2-(2-(2-tosiloxietoxi)etoxi)etoxi)-5-(4-dimetilaminoestiril)piridina (10)

Cloreto de tosilo (52 mg, 0,27 mmol) foi adicionado a uma solução do composto **9** (43 mg, 0,116 mmol) em piridina (5,0 mL) a 0 °C. A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 1 h e depois aquecida até à temperatura ambiente e agitada por 3 h. Água foi adicionada e a mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (MeOH 4% em DCM como solvente de desenvolvimento) para dar o produto **10** (25 mg, Rendimento: 41%): ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,76 (3H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,87 (2H, m), 6,75 (3H, m), 4,46 (2H, t,

J = 4,6 Hz), 4,16 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,81 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,66 (6H, m), 2,99 (6H, s), 2,43 (3H, s), HRMS (EI) m/z calculada para [C₂₈H₃₄N₂O₆S]⁺ 526,2138.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4

Síntese do Composto 11a

a. Síntese dos intermediários I8 e I9

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

Seguindo um método previamente relatado (Meana A, *et al.*, *Synlett* 2003, 1678-1682) o composto **I8** foi preparado a partir de N-iodosuccinimida (2,48 g, 11,0 mmol) e 3-bromo-2-hidroxipiridina **I7** (1,74 g, 10,0 mmol) como um sólido castanho pálido (2,55 g, 85%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,27 (br s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

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

Para uma suspensão em agitação de **I8** (0,393 g, 1,3 mmol), 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etanol (0,200 g, 1,3 mmol) e PPh₃ (0,511 g, 1,95 mmol) em 10 mL de THF a -10 °C foi adicionado gota a gota azodicaboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,394 g, 1,95 mmol) em 5 mL de THF. O banho de gelo-sal foi retirado e a reacção foi mantida à temperatura ambiente (TA) por 2 h. A solução de reacção foi concentrada e purificada por FC (MeOH/CHCl₃, 1/99) para produzir I9, um líquido

viscoso incolor (0,423 g, 75%). ^1H RMN δ 8,21 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 4,66 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz), 4,50-4,39 (m, 3H), 3,89-3,64 (m, 8H). ^{13}C RMN δ 159,4, 151,2, 148,5, 108,5, 84,9, 81,6, 81,5, 71,1, 71,0, 70,8, 70,4, 69,3, 66,9. HRMS calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrFINO}_3(\text{M}^+)$, 432,9186, encontrado, 432,9173.

b. Síntese do composto 11a

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

Uma mistura de 4-dimetilaminoestireno (0,110 g, 0,75 mmol), **19** (0,217 g, 0,5 mmol), K_2CO_3 (0,173 g, 1,25 mmol), brometo de tetrabutilamónio (TBAB, 0,322 g, 1,0 mmol) e acetato de paládio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,006 g, 0,025 mmol) em 2 mL de DMF foi desoxigenado por purga em azoto por 15 min e, em seguida, aquecida a 65 °C por 2 h. A mistura foi resfriada até à TA (temperatura ambiente) e submetida ao processamento padrão com acetato de etilo (AcOEt). O produto bruto foi purificado por FC (AcOEt/hexano, 30/70) e resultou em **11a** como um sólido amarelo claro (0,178 g, 79%). ^1H RMN δ 8,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,72 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,55 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,94-3,68 (m, 8H), 3,00 (s, 6H). ^{13}C RMN δ 158,3, 150,4, 143,5, 138,0, 129,6, 129,5, 127,7, 125,2, 118,8, 112,5, 107,5, 85,0, 81,6, 71,2, 71,0, 70,8, 70,4, 69,6, 66,7, 40,5. HRMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrFN}_2\text{O}_3(\text{M}^+)$, 452,1111, encontrado, 452,1099.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 5

Síntese do composto 11b

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

O composto **11b** foi preparado a partir de 4-metilaminoestireno (0,073 g, 0,55 mmol) e **19** (0,217 g, 0,50 mmol) como um líquido viscoso amarelo claro (0,113 g, rendimento de 52%). ¹H RMN δ 8,07 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,91 (d, J = 16,3 1H, Hz), 6,74 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 6,60 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 4,55 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,45 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 3,94-3,68 (m, 8H), 2,88 (s, 3H). ¹³C RMN δ 158,4, 149,5, 143,6, 138,0, 129,8, 129,5, 127,9, 126,1, 118,9, 112,6, 107,5, 85,0, 81,7, 71,2, 71,1, 70,8, 70,4, 69,6, 66,8, 30,7. HRMS calculada para C₂₀H₂₄BrFN₂O₃ (M⁺), 438,0954, encontrado, 438,0967.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 6

Síntese do Composto 11e

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

O composto **11c** foi preparado a partir de 4-N-metil-4-IV-(terc-butiloxicarbonil)aminoestireno (0,219 g, 0,94 mmol)

e **19** (0,273 g, 0,63 mmol) como um líquido branco viscoso (0,319 g, 94 % de rendimento). ^1H RMN δ 8,12 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 2,1$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,56 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,94–3,68 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). ^{13}C RMN δ 158,8, 154,5, 144,0, 143,5, 138,2, 133,6, 128,5, 128,4, 126,8, 126,6, 125,4, 122,9, 107,4, 84,8, 81,4, 80,4, 71,0, 70,9, 70,6, 70,2, 69,4, 66,7, 53,5, 37,1, 28,4. HRMS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BrFN}_2\text{O}_5$ (M^+), 538,1479, encontrado, 538,1476.

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

O composto **11d** foi preparado a partir de 4-acetoxiestireno (0,122 g, 0,75 mmol) e **19** (0,217 g, 0,5 mmol) como um líquido viscoso branco (0,181 g, 77% de rendimento). ^1H RMN δ 8,12 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,50 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,10 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 4,56 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,94–3,68 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). ^{13}C RMN δ 169,3, 158,9, 150,3, 144,1, 138,2, 134,5, 128,24, 128,16, 127,4, 123,4, 121,9, 107,5, 84,8, 81,5, 71,0, 70,9, 70,6, 70,3, 69,4, 66,7, 21,1. HRMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrFNO}_5$ (M^+), 467,0744, encontrado, 467,0731.

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

O acetato **11d** (0,145 g, 0,31 mmol) e K₂CO₃ (0,064 g, 0,465 mmol) foram colocados em EtOH/THF (5 mL/5 mL) e a mistura de reação foi agitada à TA por 2 h. Após processamento padrão com AcOEt, o produto bruto foi purificado por PTLC para dar **11e** como um sólido branco (0,128 g, 97%). ¹H RMN δ 8,07 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,96-6,74 (m, 4H), 5,22 (br s, 1H), 4,69 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 4,54 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,45 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 3,94-3,68 (m, 8H). ¹³C RMN δ 158,5, 156,4, 143,6, 138,2, 129,2, 129,0, 127,9, 120,7, 116,0, 107,6, 84,9, 81,6, 71,1, 71,0, 70,8, 70,4, 69,6, 66,8. HRMS calculada para C₁₉H₂₁BrFNO₄ (M⁺), 425,0638, encontrado, 425,0651.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 7

Síntese do composto 12b

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

O composto **12b** foi preparado a partir de **11b** (0,069 g, 0,156 mmol) como um óleo amarelo claro (0,068 g de rendimento, 68%). ¹H RMN δ 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 6,61 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 4,45 (t, 3H, J = 5,1 Hz), 3,83 (t, 3H, J = 4,4 Hz), 3,71-3,66 (m, 5H), 2,88 (s, 3H), 1,68-1,48 (m, 6H), 1,43-1,25 (m, 6H), 1,15-1,02 (m, 6H), 0,91 (t, 9H, J = 7,1 Hz). ¹³C RMN δ 166,8, 149,1, 145,4, 143,6, 127,8,

127,7, 127,0, 123,8, 121,2, 112,6, 85,0, 81,6, 71,1, 70,9, 70,8, 70,5, 70,1, 65,0, 30,8, 29,5, 29,3, 29,1, 28,1, 27,5, 26,9, 13,9, 13,4, 13,3, 9,9, 6,6, 6,4. HRMS calculada para $C_{32}H_{51}FN_2O)Sn$ (M^+), 650,2906, encontrado, 650,2894.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 8

Síntese do Composto 12e

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

O composto **12e** foi preparado a partir de **11e** (0,032 g, 0,075 mmol) como um líquido viscoso branco (0,040 g, 84% de rendimento). 1H RMN δ 8,11 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,98-6,74 (m, 4H), 5,19 (s br, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 3H), 3,90-3,62 (m, 8H), 1,70-1,02 (m, 18H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). ^{13}C RMN δ 166,9, 156,0, 145,4, 144,0, 130,1, 127,9, 127,6, 127,4, 124,3, 123,0, 115,9, 85,0, 81,6, 71,0, 70,9, 70,7, 70,5, 70,0, 65,2, 29,5, 29,3, 29,1, 28,0, 27,5, 26,9, 13,9, 13,4, 13,3, 9,9, 6,6, 6,4. HRMS calculada para $C_{31}H_{48}FNO_4Sn$ (M^+), 637,2589, encontrado, 637,2573.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 9

Síntese do composto 13a

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

Uma mistura de **11a** (0,052 g, 0,115 mmol), bis(tributylestanho) ((Bu₃Sn)₂, 0,333 g, 0,57 mmol), e paládio tetrakis(trifenilfosfina) (Pd (PPh₃)₄, 0,013 g, 10% mol) em tolueno foi aquecido a 110 °C por 18 h. A solução de reacção foi resfriada até à TA e tratada com 5 mL de KF 10%. Após vigorosa agitação por 0,5 h adicional, o processamento padrão com AcOEt e depois FC (AcOEt/hexano, 25/75) produziu **12a** como um óleo amarelo claro (0,052 g, 68%). ¹H RMN δ 8,11 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 4,46 (t, 3H, J = 4,9 Hz), 3,83 (t, 3H, J = 4,8 Hz), 3,71-3,66 (m, 5H), 3,00 (s, 6H), 1,68-1,48 (m, 6H), 1,43-1,21 (m, 6H), 1,15-1,02 (m, 6H), 0,91 (t, 9H, J = 7,1 Hz). ¹³C RMN δ 166,7, 150,2, 145,4, 143,6, 127,8, 127,7, 127,5, 126,0, 123,7, 121,2, 112,6, 85,0, 81,6, 71,0, 70,8, 70,7, 70,4, 70,0, 65,0, 40,6, 29,5, 29,3, 29,1, 28,1, 27,5, 26,9, 13,9, 13,4, 13,3, 9,9, 6,6, 6,4. HRMS calculada para C₃₃H₅₃FN₂O₃Sn (M⁺), 664,3062, encontrado, 664,3037.

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

Uma solução de iodo (I₂, 0,063 g, 0,24 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução resfriado com banho de gelo de **12a** (0,114 g, 0,172 mmol) em THF (3 mL). Após a adição, a reacção foi agitada a 0 °C por 1 h. Após processamento padrão com CH₂Cl₂, o produto bruto foi purificado por FC (AcOEt/hexano, 25/75) para dar um sólido amarelo claro **13a** (0,037 g, 48%). ¹H RMN δ 8,22 (d, 1H, J =

2,1 Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,71 (d, $J = 8,8$ 2H5 Hz), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 3H), 3,93-3,69 (m, 8H), 3,00 (s, 6H). ^{13}C RMN δ 160,4, 150,5, 144,6, 144,55, 129,8, 129,5, 127,8, 125,3, 118,8, 112,6, 85,1, 81,7, 80,6, 71,3, 71,1, 70,8, 70,5, 69,6, 67,1, 40,6. HRMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FIN}_2\text{O}_3$ (M^+), 500,0972, encontrado, 500,0959.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 10

Síntese do composto 13b

(E)-5-tri-Butilstanil-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-2-[4-*N*-metil-4-*N*-(terc-butiloxicarbonil)aniinofenil]-etileno (12c)

O composto **12c** foi preparado a partir de **11c** (0,072 g, 0,133 mmol) como um líquido viscoso branco (0,077 g, 77% de rendimento). ^1H RMN δ 8,14 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,96 (s, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 3H), 3,86-3,66 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 1,80-1,02 (m, 27H), 0,90 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). ^{13}C RMN δ 167,3, 146,1, 143,8, 143,2, 134,6, 127,0, 126,8, 126,6, 125,7, 125,4, 124,1, 85,0, 81,6, 80,6, 71,1, 70,9, 70,8, 70,5, 70,0, 65,1, 37,4, 29,5, 29,3, 29,1, 28,1, 27,5, 26,9, 13,9, 13,4, 9,9, 6,4. HRMS calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Sn}$ (M^+), 750,343; encontrado, 750,3425.

(E)-(5-iodo-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}
piridina-3-il)-2-[4-N-metil-4-N-(terc-butiloxicarbonil)
aminofenil]-etileno (13c)

O composto **13c** foi preparado a partir **12c** (0,024 g, 0,032 mmol) como um líquido viscoso branco (0,018 g, 98%). ¹H RMN δ 8,25 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,4 Hz) 5 6,97 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 4,1 Hz), 4,53 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,45 (t, 1H, J = 4,1 Hz), 3,94-3,69 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). ¹³C RMN δ 161,0, 154,8, 145,3, 144,9, 143,7, 133,9, 128,9, 128,6, 126,8, 125,7, 123,1, 85,1, 81,7, 80,7, 77,4, 71,3, 71,1, 70,9, 70,5, 69,6, 67,2, 37,4, 28,6. HRMS calculada para C₂₁H₂₆FIN₂O₃ (M+), 500,0972, encontrado, 500,0959.

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

A uma solução em agitação de **13c** (0,014 g, 0,024 mmol) e 2,6-lutidina (28 µL, 0,24 mmol) em 2 mL CH₂Cl₂ a 0 °C foi adicionado triflato de trimetilsililo (34 µL, 0,19 mmol). Após 15 min, a solução de reacção foi submetida a processamento padrão com CH₂Cl₂. O produto bruto foi purificado por PTLC para dar um líquido amarelo viscoso **13b** (0,010 g, 88%). ¹H RMN δ 8,22 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 6,60 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 3H), 3,94-3,69 (m, 9H), 2,88 (s, 3H). ¹³C RMN δ 160,5, 149,5, 144,6, 129,8,

129,7, 128,0, 126,3, 118,9, 112,6, 85,1, 81,7, 80,6, 77,4, 71,3, 71,2, 70,9, 70,5, 69,7, 67,2, 30,8. HRMS calculada para $C_{20}H_{24}FIN_2O_3$ (M^+), 486,0816, encontrado, 486,0818.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 11

Síntese do composto 13e

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

O composto **12e** foi preparado a partir de **11e** (0,032 g, 0,075 mmol) como um líquido viscoso branco (0,040 g, 84% de rendimento). 1H RMN δ 8,11 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,98-6,74 (m, 4H), 5,19 (br s, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 3H), 3,90-3,62 (m, 8H), 1,70-1,02 (m, 18H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). ^{13}C RMN δ 166,9, 156,0, 145,4, 144,0, 130,1, 127,9, 127,6, 127,4, 124,3, 123,0, 115,9, 85,0, 81,6, 71,0, 70,9, 70,7, 70,5, 70,0, 65,2, 29,5, 29,3, 29,1, 28,0, 27,5, 26,9, 13,9, 13,4, 13,3, 9,9, 6,6, 6,4. HRMS calculada para $C_{31}H_{48}FNO_4Sn$ (M^+), 637,2589, encontrado, 637,2573.

(E)-(5-iodo-6-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridina-3-il)-2-(4-hidroxifenil)-etileno (13e)

O composto **13e** foi preparado a partir **12e** (0,012 g, 0,019 mmol) como um sólido branco (0,008 g, 90%). 1H RMN δ 8,21 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,94-6,69 (m, 4H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,53-

4,43 (m, 3H), 3,94-3,69 (m, 8H). HRMS calculada para $C_{19}H_{21}FINO_4$ (M⁺), 473,0499, encontrado, 473,0498.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 12

Síntese do Composto 14a

2-hidroxietoxi-3-bromo-5-iodopiridina (9b)

A uma suspensão em agitação de **18** (ver Exemplo 4 acima) (0,906 g, 3,0 mmol), 2-(terc-butil-dimetil-silaniiloxi)etanol (0,554 g, 3,15 mmol) e PPh₃ (0,944 g, 3,6 mmol) em 20 mL de THF a -10 °C foi adicionado gota a gota de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) (0,728 g, 3,6 mmol) em 10 mL de THF. O banho de gelo-sal foi retirado e a reacção foi mantida à TA por 2 h. A solução de reacção foi concentrada e purificada por FC (AcOEt/hexano, 5/95) para produzir 2-(terc-butil-dimetil-silaniiloxi)etoxi-3-bromo-5-iodopiridina, um líquido viscoso incolor (0,995 g, 72%). ¹H RMN δ 8,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,42 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 3,98 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). HRMS calculada para $C_{12}H_{18}BrINO_2Si$ (M-CH₃⁺), 441,9335, encontrado, 441,9312.

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

O composto **14a** foi preparado a partir de 4 dimetilaminoestireno (0,031 g, 0,212 mmol) e **110** (0,073 g, 0,212 mmol) como um sólido amarelo claro (0,022 g, rendimento

de 29%). ^1H RMN δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,78-6,69 (m, 3H), 4,57-4,52 (m, 2H), 3,99 (t, 2H, $J = 4,3$ Hz), 3,21 (s br, 1H), 3,00 (s, 6H). ^{13}C RMN δ 158,3, 150,4, 143,0, 138,2, 129,9, 129,8, 127,6, 124,9, 118,3, 112,3, 107,5, 69,6, 62,1, 40,3. HRMS calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M^+). 362,063; encontrados, 362,0629.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 13

Síntese do Composto 14b

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

O composto **14b** foi preparado a partir de 4 metilaminoestireno (0,140 g, 1,05 mmol) e **110** (0,241 g, 0,7 mmol) como um líquido viscoso amarelo claro (0,149 g, 61% de rendimento). ^1H RMN δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,61 (d, $J = 8,6$ 2H, Hz), 4,57-4,52 (m, 2H), 3,99 (br s, 2H), 3,18 (s br, 1H), 2,88 (s, 3H). ^{13}C RMN δ 149,6, 143,3, 138,5, 130,1, 130,0, 128,0, 126,0, 118,6, 112,6, 107,7, 69,8, 62,2, 30,7. HRMS calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M^+), 348,0473, encontrado, 348,0468.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 14

Síntese do Composto 14d

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

O composto **14d** foi preparado a partir de 4 acetoxiestireno (0,130 g, 0,80 mmol) e 10 (0,244 g, 0,7 mmol) como um líquido viscoso branco (0,031 g, 12% de rendimento). ^1H RMN δ 8,12 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,50 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,11 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,01 (br s, 2H), 3,08 (s br, 1H), 2,32 (s, 3H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 15

Síntese do Composto 14e

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

Num procedimento semelhante ao descrito na preparação de **11e**, o composto **14e** foi preparado a partir de acetato de **14d** (0,031 g, 0,082 mmol) como um sólido branco (0,020 g, 73%). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,60 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,39 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 6,94 (d, $J = 16,6$ 1H, Hz) 56,77 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 4,35 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 3,73 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz). ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 157,9, 157,4, 143,7, 138,1, 129,2, 129,0, 127,8, 119,8, 115,6, 106,7, 68,4, 59,2. HRMS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (M^+), 335,0157, encontrado, 335,0165.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 16

Síntese do Composto 15e

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

O composto **15e** foi preparado a partir de **14e** (0,031 g, 0,092 mmol) como um líquido viscoso branco (0,012 g, 24% de rendimento). ^1H RMN δ 8,07 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,99-6,80 (m, 4H), 5,97 (br s, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 3,98-3,94 (m, 2H), 1,69-1,01 (m, 18H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). ^{13}C RMN δ 167,2, 156,0, 144,9, 144,7, 144,5, 130,1, 128,0, 127,96, 124,7, 122,8, 116,0, 69,9, 63,4, 29,9, 29,5, 29,3, 29,1, 28,1, 27,5, 26,9, 13,9, 13,6, 13,5, 10,1, 6,7, 6,6. HRMS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Sn}$ (M^+), 547,2108, encontrado, 547,2112.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 17

Síntese do Composto 16a

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

O composto **15a** foi preparado a partir de **14a** (0,100 g, 0,275 mmol) como um óleo amarelo claro (0,105 g, 66% de rendimento). ^1H RMN δ 8,10 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 6,73 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 1,68-1,01

(m, 18H), 0,92 (t, 9H, J = 7,2 Hz). ^{13}C RMN δ 166,6, 150,1, 144,5, 144,1, 128,2, 128,1, 127,4, 125,6, 124,0, 120,5, 112,4, 69,4, 63,0, 40,4, 29,0, 27,2, 13,6, 9,8. HRMS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$ (M^+), 574,2581, encontrado, 574,2584.

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

O composto **16a** foi preparado a partir de **15a** (0,011 g, 0,019 mmol) como um sólido amarelo claro (0,004 g, 50%). ^1H RMN δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 6,76-6,70 (m, 3H), 4,51 (t, 2H, J = 4,2 Hz), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 3,00 (s, 6H). HRMS calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_2$ (M^+), 410,0491, encontrado, 410,0489.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 18

Síntese do Composto 16b

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

O composto **15b** composto foi preparado a partir **14b** (0,052 g, 0,15 mmol) como um óleo amarelo claro (0,059 g, 64% de rendimento). ^1H RMN δ 8,08 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 6,61 (d, J = 8,6 2H5 Hz), 4,48-4,43 (m, 2H), 3,95-3,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H),

1,69-1,01 (m, 18H), 0,91 (t, 9H, $J = 7,1$ Hz). ^{13}C RMN δ 166,9, 149,2, 144,7, 144,3, 128,4, 128,3, 127,8, 126,7, 124,2, 120,7, 112,6, 69,6, 63,2, 30,8, 29,5, 29,3, 29,1, 28,0, 27,5, 26,9, 13,9, 13.5, 13.4, 10.0, 6.6, 6,5. HRMS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$ (M^+), 560,2425, encontrado, 560,2419.

(E)-[5-iodo-6-(2-hidroxiétoxi)piridina-3-il]-2-(4-metilaminofenil)-etileno (16b)

O composto **16b** foi preparado a partir **15b** (0,032 g, 0,057 mmol) como um sólido amarelo claro (0,005 g, 21%). ^1H RMN δ 8,24 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 6,76-6,64 (m, 3H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,89 (s, 3H). HRMS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}_2$ (M^+), 396,0335, encontrado, 396,0335.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 19

Radioiodinação

Os compostos radioiodinados, [^{125}I] **13a**, **13b**, **16a**, **16b** e **16e**, foram preparados através de reacções de iododesestanição dos precursores tributilestanho correspondentes de acordo com o método descrito anteriormente (ref. peróxido de hidrogénio (50 μL , 3% w/v) foi adicionado a uma mistura de 50 μL do precursor tributilestanho (4 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de EtOH), 50 μL de HCl 1 N e [^{125}I] NaI (1-5 inCi adquirido da Perkin Elmer) num frasco lacrado. A reacção foi deixada prosseguir por 5-10 minutos à temperatura ambiente e foi

terminada pela adição de 100 µL de NaHSO₃ saturado. A mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (3 x 1 mL) após a neutralização com 1,5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Os extractos combinados foram evaporados até à secura. Os resíduos foram dissolvidos em 100 µL de EtOH e purificados por HPLC utilizando uma coluna de fase reversa (Phenomenex Gemini C18 coluna analítica, 4,6 x 250 mm, 5 µm, tampão CH₃CN/formiato de amónio (1 mM) 8/2 ou 7/3; taxa de fluxo 0,5-1,0 mL/min). Os produtos sem transportador adicionado foram evaporados até à secura e redissolvidos em 100 % EtOH (1 µCi/µL) para serem armazenados a 20 °C até 6 semanas para estudos com animais e auto-radiografia.

EXEMPLO 20

Estudos de ligação

[¹²⁵I]IMPY com 2.200 Ci/mmol de actividade específica e superior a 95% de pureza radioquímica foi preparado utilizando a reacção de iododesestanição padrão, e purificados por uma mini-coluna C-4 simplificada, como descrito anteriormente em Kung, M.-P.; Hou, C; Zhuang, Z.-P.; Cross, A. J.; Maier, D. L.; Rung, H. F. *"Characterization de IMPY as a potential imaging agent for b-amyloid plaques in double transgenic PSAPP mice"*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004, 31, 1136-1145. Ensaios de competição de ligação foram levados a cabo em tubos de vidro de boro-silicato de 12 x 75 mm. A mistura de reacção continha 50 µL de homogeneizados de cérebro com AD agrupados (20-50 µg), 50 µL de [¹²⁵I]IMPY (0,04-0,06 nM diluído em PBS) e 50 µL de

inibidores (10^{-5} - 10^{-10} M diluídos serialmente em PBS contendo 0,1% de albumina sérica bovina) num volume final de 1 mL. A ligação não específica foi definida na presença de IMPY 600 nM nos mesmos tubos de ensaio. A mistura foi incubada a 37 °C por 2 horas e a ligação e a radioactividade livre foram separados por filtração a vácuo através de filtros Whatman GF/B utilizando uma colheitadeira de células Brandel M-24R seguido por 2 lavagens com 3 mL de PBS em temperatura ambiente. Filtros contendo o ligante 1-125 ligado foram contados num contador gama (Packard 5000) com eficiência de contagem de 70%. Nas condições do ensaio, a fracção especificamente ligada foi inferior a 15% da radioactividade total. Os resultados dos experimentos de inibição foram submetidas à análise de regressão não-linear utilizando análise de dados de equilíbrio de ligação a partir da qual os valores K_i foram calculados. As Figuras 1 e 6 apresentam valores K_i para compostos seleccionados da presente invenção.

EXEMPLO 21

Película de Auto-Radiografia

Marcadores [^{18}F]: secções do cérebro de indivíduos com AD foram obtidas através do congelamento do cérebro em gelo seco em pó e cortadas em secções de 20 micrómetros de espessura.

As secções foram incubadas com marcadores [^{18}F] (200,000-250,000 cpm/200 μL) por 1 hora em temperatura ambiente. As secções foram então mergulhadas em Li_2CO_3 saturada em EtOH 40% (duas lavagens de dois minutos) e lavadas com EtOH 40% (uma

lavagem de dois minutos), seguido de enxágue com água por 30 segundos. Após a secagem, as secções marcadas com ^{125}I foram expostas ao filme Kodak MR de um dia para o outro. Os resultados são apresentados no filme, na Fig. 2.

Marcadores [^{125}I]: Para comparar sondas diferentes utilizando secções similares de tecido cerebral humano, foram montadas secções de macro-arranjo de cérebro humano de 6 casos confirmados e AD um indivíduo de controlo. A presença e localização de placas nas secções foi confirmada com coloração imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais anticorpo A β 4G8 (Sigma). As secções foram incubadas com marcadores [^{125}I] (200,000–250,000 cpm/200 μL) por 1 h à temperatura ambiente. As secções foram então mergulhadas em Li_2CO_3 saturado em EtOH 40% (duas lavagens de dois minutos) e lavadas com EtOH 40% (uma lavagem de dois minutos), seguido de enxágue com água por 30 segundos. Após a secagem, as secções marcadas com ^{125}I foram expostas ao filme Kodak MR Biomax de um dia para o outro.

EXEMPLO 22

Distribuição nos órgãos em ratinhos

Enquanto sob anestesia com isoflurano, 0,15 mL de uma solução a 0,1% de albumina sérica bovina contendo marcadores [^{125}I] (5–10 μCi) foram injectados directamente na veia da cauda de camundongos ICR (22–25 g, do sexo masculino). Os ratinhos (n = 3 para cada ponto de tempo) foram sacrificados por deslocamento cervical em pontos de

tempo indicados pós-injecção. Os órgãos de interesse foram removidos e pesados, e a radioactividade foi contada com um contador gama automático. A dose percentual por órgãos foi calculada através de uma comparação das contagens de tecido com alíquotas devidamente diluídas do material injectado. A actividade total do sangue foi calculada com base no pressuposto de que é de 7% do peso corporal total. A % dose/g das amostras foi calculada pela comparação das contagens da amostra com a contagem da dose diluída inicial.

Quadro 1. Biodistribuição em murganho ICR após injecção iv de [^{18}F] **10** em EtOH a 5% salina (% dose/g, média de 3 murganhos \pm Desvio Padrão)

Órgão	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Sangue	6,05 \pm 0,33	2,65 \pm 0,22	3,48 \pm 0,47	2,15 \pm 0,25
Coração	0,75 \pm 0,14	0,17 \pm 0,03	0,22 \pm 0,03	0,18 \pm 0,08
Músculo	7,03 \pm 1,30	8,58 \pm 0,26	10,62 \pm 2,59	5,96 \pm 0,06
Pulmão	1,07 \pm 0,20	0,30 \pm 0,01	0,35 \pm 0,07	0,20 \pm 0,36
Rim	6,38 \pm 0,95	1,68 \pm 0,11	1,96 \pm 0,21	0,96 \pm 1,58
Baço	0,43 \pm 0,11	0,15 \pm 0,05	0,13 \pm 0,03	0,10 \pm 0,17
Fígado	24,90 \pm 1,49	9,26 \pm 0,83	10,52 \pm 2,18	6,86 \pm 0,59
Pele	2,52 \pm 0,24	3,99 \pm 0,34	4,42 \pm 0,65	2,91 \pm 0,16
Cérebro	3,49 \pm 0,58	0,48 \pm 0,07	0,55 \pm 0,10	0,37 \pm 0,08
Osso	5,97 \pm 0,56	2,52 \pm 0,34	4,39 \pm 0,40	6,49 \pm 0,08

Órgão	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Sangue	3,04 \pm 0,29	1,33 \pm 0,16	1,80 \pm 0,16	1,08 \pm 0,06
Coração	6,00 \pm 1056	1,28 \pm 0,16	1,66 \pm 0,24	1,32 \pm 0,33
Músculo	0,62 \pm 0,10	0,75 \pm 0,04	0,95 \pm 0,18	0,52 \pm 0,08
Pulmão	5,65 \pm 0,89	1,73 \pm 0,17	1,82 \pm 0,31	0,98 \pm 0,08
Rim	14,19 \pm 2,34	3,77 \pm 0,36	4,29 \pm 0,52	2,19 \pm 0,36
Baço	4,65 \pm 0,76	1,57 \pm 0,51	1,56 \pm 0,17	1,14 \pm 0,18

Fígado	17,00 ± 0,69	7,21 ± 0,69	8,13 ± 1,42	4,96 ± 0,90
Pele	0,59 ± 0,03	0,93 ± 0,13	1,06 ± 0,09	0,68 ± 0,16
Cérebro	7,77 ± 1,34	1,03 ± 0,11	1,28 ± 0,20	0,84 ± 0,08
Osso	1,49 ± 0,08	0,63 ± 0,12	1,13 ± 0,01	1,64 ± 0,50

Quadro 2. Biodistribuição em murganhos ICR após injeção iv de traçadores marcados com [¹²⁵I] (% dose/g, média de 3 murganhos ± Desvio Padrão)

[¹²⁵I] **13a** (log P = 2,59)

Órgão	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Sangue	2,70 ± 0,58	2,05 ± 0,18	1,65 ± 0,45	1,45 ± 0,41
Coração	12,76 ± 1,24	1,63 ± 0,03	0,97 ± 0,16	0,73 ± 0,17
Músculo	0,90 ± 0,20	1,00 ± 0,08	0,59 ± 0,13	0,53 ± 0,08
Pulmão	10,08 ± 2,15	2,50 ± 0,14	1,62 ± 0,46	1,33 ± 0,39
Rim	16,62 ± 1,96	3,32 ± 0,11	2,30 ± 0,54	1,71 ± 0,24
Baço	4,47 ± 1,28	1,42 ± 0,05	0,99 ± 0,47	0,79 ± 0,27
Fígado	22,15 ± 4,34	9,54 ± 1,30	5,34 ± 2,22	5,62 ± 1,31
Pele	0,54 ± 0,05	1,47 ± 0,26	1,59 ± 0,68	1,23 ± 0,41
Cérebro	4,03 ± 0,43	1,93 ± 0,18	0,68 ± 0,17	0,26 ± 0,04
Tiróide	3,89 ± 0,67	16,23 ± 11,75	24,19 ± 8,26	60,76 ± 6,09

[¹²⁵I] **13b** (log P = 2,54)

Órgão	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Sangue	4,37 ± 1,07	3,83 ± 1,11	2,88 ± 0,28	2,21 ± 0,73
Coração	9,85 ± 1,78	2,54 ± 0,37	1,75 ± 0,26	1,22 ± 0,28
Músculo	1,04 ± 0,25	1,11 ± 0,34	0,85 ± 0,06	0,44 ± 0,19
Pulmão	6,85 ± 0,27	3,01 ± 0,96	2,37 ± 0,29	1,85 ± 0,74
Rim	9,03 ± 6,81	3,40 ± 0,76	2,81 ± 0,70	1,86 ± 0,36
Baço	4,41 ± 1,05	2,49 ± 0,75	1,75 ± 0,33	1,27 ± 0,24
Fígado	26,24 ± 4,47	11,47 ± 2,10	7,70 ± 1,22	6,25 ± 1,79
Pele	1,48 ± 0,07	2,95 ± 0,81	2,46 ± 0,16	1,32 ± 0,41
Cérebro	6,22 ± 1,01	1,23 ± 0,13	0,62 ± 0,17	0,26 ± 0,01
Tiróide	5,74 ± 0,42	24,09 ± 27,44	38,09 ± 6,37	215,05 ± 74,59

$[^{125}\text{I}]$ **16a** ($\log P = 2,64$)

Órgão	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Sangue	2,71 ± 0,07	2,24 ± 0,38	2,18 ± 0,66	1,01 ± 0,02
Coração	10,24 ± 0,45	1,93 ± 0,27	1,12 ± 0,02	0,62 ± 0,12
Músculo	0,71 ± 0,46	1,05 ± 0,20	0,55 ± 0,03	0,22 ± 0,04
Pulmão	9,41 ± 0,56	3,02 ± 0,38	1,98 ± 0,21	1,00 ± 0,15
Rim	14,25 ± 1,98	4,19 ± 0,45	2,49 ± 0,33	1,48 ± 0,20
Baço	4,40 ± 1,89	1,94 ± 0,19	1,32 ± 0,10	0,80 ± 0,11
Fígado	19,12 ± 2,68	12,38 ± 1,29	6,22 ± 0,96	4,87 ± 0,46
Pele	0,46 ± 0,13	1,18 ± 0,26	1,16 ± 0,00	0,40 ± 0,05
Cérebro	5,43 ± 0,85	3,56 ± 0,32	1,32 ± 0,00	0,46 ± 0,05
Tiróide	4,15 ± 0,43	11,21 ± 7,88	59,13 ± 6,26	24,81 ± 0,62

 $[^{125}\text{I}]$ **16b** ($\log P = 2,20$)

Órgão	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Sangue	4,14 ± 0,41	3,08 ± 0,35	1,81 ± 0,56	1,96 ± 0,14
Coração	7,16 ± 1,16	1,50 ± 0,18	0,88 ± 0,30	0,76 ± 0,03
Músculo	1,15 ± 0,38	0,91 ± 0,06	0,42 ± 0,08	0,38 ± 0,02
Pulmão	7,43 ± 1,21	2,67 ± 0,46	1,76 ± 0,32	1,58 ± 0,10
Rim	11,51 ± 1,48	3,73 ± 0,75	2,16 ± 0,08	1,53 ± 0,20
Baço	4,08 ± 0,68	1,34 ± 0,29	0,87 ± 0,37	1,08 ± 0,15
Fígado	20,84 ± 2,38	12,57 ± 3,03	5,62 ± 0,68	3,41 ± 0,20
Pele	0,95 ± 0,09	1,86 ± 0,50	1,29 ± 0,51	1,43 ± 0,10
Cérebro	8,04 ± 0,82	0,88 ± 0,30	0,26 ± 0,03	0,15 ± 0,02
Tiróide	6,31 ± 1,59	17,23 ± 14,23	36,69 ± 37,17	99,88 ± 69,45

 $[^{125}\text{I}]$ **16e** ($\log P = 1,98$)

Órgão	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Sangue	10,09 ± 1,12	3,92 ± 0,07	1,29 ± 0,05	1,56 ± 0,04
Coração	6,66 ± 0,31	1,35 ± 0,16	0,65 ± 0,21	0,51 ± 0,09
Músculo	1,01 ± 0,34	0,59 ± 0,05	0,21 ± 0,02	0,12 ± 0,01
Pulmão	14,22 ± 0,92	3,10 ± 0,05	1,34 ± 0,11	1,02 ± 0,01
Rim	20,40 ± 2,20	10,03 ± 2,12	2,94 ± 0,17	2,50 ± 1,32
Baço	4,20 ± 0,31	1,28 ± 0,44	0,50 ± 0,03	0,50 ± 0,06

Fígado	18,27 ± 1,29	5,15 ± 0,61	2,38 ± 0,58	2,63 ± 1,30
Pele	0,64 ± 0,20	1,36 ± 0,07	0,62 ± 0,01	0,37 ± 0,08
Cérebro	0,99 ± 0,24	0,26 ± 0,03	0,09 ± 0,01	0,06 ± 0,01
Tiróide	4,38 ± 0,46	3,99 ± 3,56	13,02 ± 8,11	16,02 ± 11,52

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora muito cuidado tenha sido tomado na compilação das referências, erros e omissões não podem ser excluídos e o IEP não assume qualquer responsabilidade neste sentido.

Literatura não relacionada com patentes citada na descrição

- Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders. **GINSBERG, S. D. et al.** Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex. Kluwer Academic/Plenum, 1999, 603-654 [0002] [0006]
- Cell Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease. **VOGELSBERG-RAGAGLIA, V. et al.** Alzheimer's Disease. Lippincot, Williams & Wilkins, 1999, 359-372 [0002] [0006]
- **XIA, W. et al.** J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, vol. 97, 9299-9304 [0005]
- **SELKOE, D. J.** JAMA, 2000, vol. 283, 1615-1617 [0005]
- **WOLFE, M.S. et al.** J. Med. Chem., 1998, vol. 41, 6-9 [0005]
- **SKOVRONSKY, D.M.; LEE, V.M.** Trends Pharmacol. Sci., 2000, vol. 21, 161-163 [0005]
- Biology of β -amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease. **SELKOE, D. J.** Alzheimer's Disease. Lippincot Williams & Wilkins, 1999, 293-310 [0007]
- **SELKOE, D. J.** J. Am. Med. Assoc., 2000, vol. 283, 1615-1617

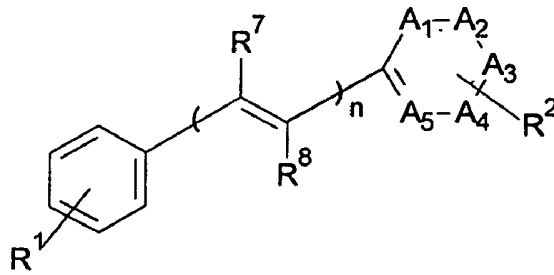
[0007]

- **NASLUND, J. et al.** J. Am. Med. Assoc., 2000, vol. 283, 1571-1577 [0007]
- **GOLDE, T. E. et al.** Biochimica et Biophysica Acta, 2000, vol. 1502, 172-187 [0007]
- **SKOVRONSKY, D. M.; LEE, V. M.** Trends Pharmacol. Sci., 2000, vol. 21, 161-163 [0008]
- **VASSAR, R. et al.** Science, 1999, vol. 286, 735-741 [0008]
- **WOLFE, M. S. et al.** J. Med. Chem., 1998, vol. 41, 6-9 [0008]
- **MOORE, C. L. et al.** J. Med. Chem., 2000, vol. 43, 3434-3442 [0008]
- **FINDEIS, M. A.** Biochimica et Biophysica Acta, 2000, vol. 1502, 76-84 [0008]
- **KUNER, P.; BOHRMANN et al.** J. Biol. Chem., 2000, vol. 275, 1673-1678 [0008]
- **ASHBURN, T. T. et al.** Chem. Biol., 1996, vol. 3, 351-358 [0009]
- **HAN, G. et al.** J. Am. Chem. Soc., 1996, vol. 118, 4506-4507 [0009]
- **KLUNK, W. E. et al.** Biol. Psychiatry, 1994, vol. 35, 627 [0009]
- **KLUNK, W. E. et al.** Neurobiol. Aging, 1995, vol. 16, 541-548 [0009]
- **KLUNK, W. E. et al.** Society for Neuroscience Abstract, 1997, vol. 23, 1638 [0009]
- **MATHIS, C. A. et al.** Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., 1997, 94-95 [0009]
- **LORENZO, A. ; YANKNER, B. A.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1994, vol. 91, 12243-12247 [0009]

- **ZHEN, W. et al.** J. Med. Chem., 1999, vol. 42, 2805-2815 [0009]
- **KLUNK, W. E. et al.** J. Histochem. Cytochem., 1989, vol. 37, 1273-1281 [0009]
- **ELHADDAOUI, A. et al.** Biospectroscopy, 1995, vol. 1, 351-356 [0012]
- **SHOGHI-JADID K et al.** Am J Geriatr Psychiatry., 2002, vol. 10, 24-35 [0013]
- **NORDBERG A.** Lancet Neurol., 2004, vol. 3, 519-27 [0013]
- **AGDEPPA ED et al.** Neuroscience., 2003, vol. 117, 723-30 [0013]
- **MATHIS CA et al.** Curr Pharm Des., 2004, vol. 10, 1469-92 [0014]
- **MATHIS CA et al.** Arch. Neurol., 2005, vol. 62, 196-200 [0014]
- **KUNG M-P et al.** Brain Res., 2004, vol. 1025, 89-105 [0014]
- **VERHOEFF NP et al.** Am J Geriatr Psychiatry, 2004, vol. 12, 584-95 [0014]
- **BERGE S. M. et al.** Pharmaceutical Salts. J. Pharm. Sci., 1977, vol. 66, 1-19 [0068]
- **KUNG, M.-P.; HOU, C; ZHUANG, Z.-P. ; CROSS, A. J.; MAIER, D. L.; KUNG, H. F.** Characterization of IMPY as a potential imaging agent for b-amyloid plaques in double transgenic PSAPP mice. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2004, vol. 31, 1136-1145 [0121]

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I,



I

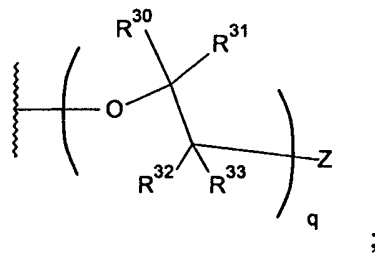
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; em que

n é um;

pelo menos um, não mais que três, de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 e A_5 é N, os outros são $-CH$ ou $-CR^2$ como permitido;

R^1 é $NR^aR^b(CH_2)_p$, onde R^a e R^b são independentemente hidrogénio, ou alquilo C_{1-4} , e p é 0;

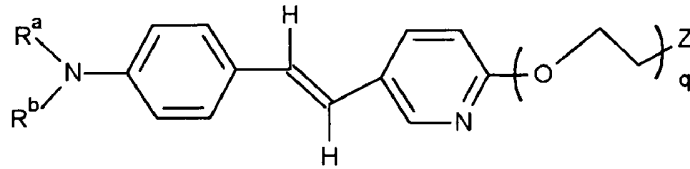
R^2 é



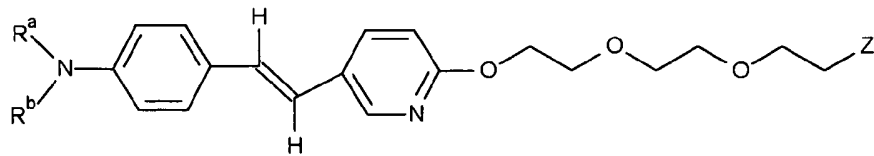
em que q é um número inteiro de 1 a 5; R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} são, em cada caso, hidrogénio; Z é seleccionado de halogéneo, benzoiloxi substituído por halogéneo, benziloxi substituído por halogéneo, fenilalquilo (C_{1-4})

substituído por halogéneo, ariloxi substituído por halogéneo e arilo C₆₋₁₀ substituído por halogéneo;
 R⁷ e R⁸ são cada um hidrogénio;
 e em que o referido halogéneo, em cada caso, é seleccionado de I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, F e ¹⁸F.

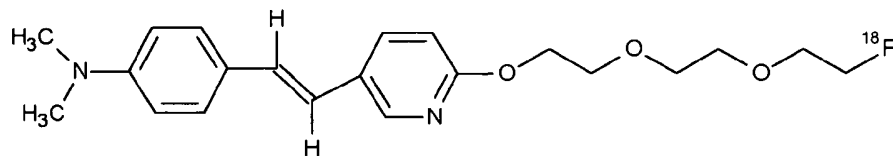
2. Composto de acordo com a reivindicação 1 que tem a fórmula estrutural:



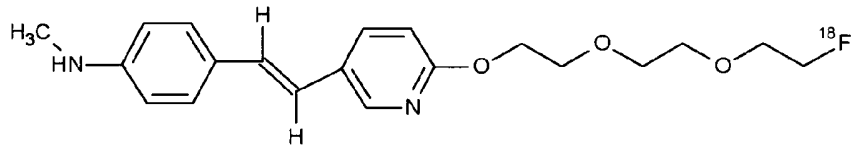
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A₄ é N, e tem a fórmula estrutural:



4. Composto de acordo com a reivindicação 1 que tem a fórmula estrutural:



5. Composto de acordo com a reivindicação 1 que tem a fórmula estrutural:



6. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.
7. Composição de diagnóstico para obtenção de imagens de depósitos de amilóide, que compreende um composto rádio-marcado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.
8. Método de obtenção de imagens de depósitos amilóides, que compreende:
 - a. introduzir num mamífero uma quantidade detectável de uma composição de diagnóstico de acordo com a reivindicação 7;
 - b. permitir tempo suficiente para o composto marcado ficar associado aos depósitos de amilóide; e
 - c. detectar o composto marcado associado a um ou mais depósitos de amilóide.
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 ou uma composição de acordo com a reivindicação 6, para utilização na inibição da agregação de placas amilóides num mamífero.

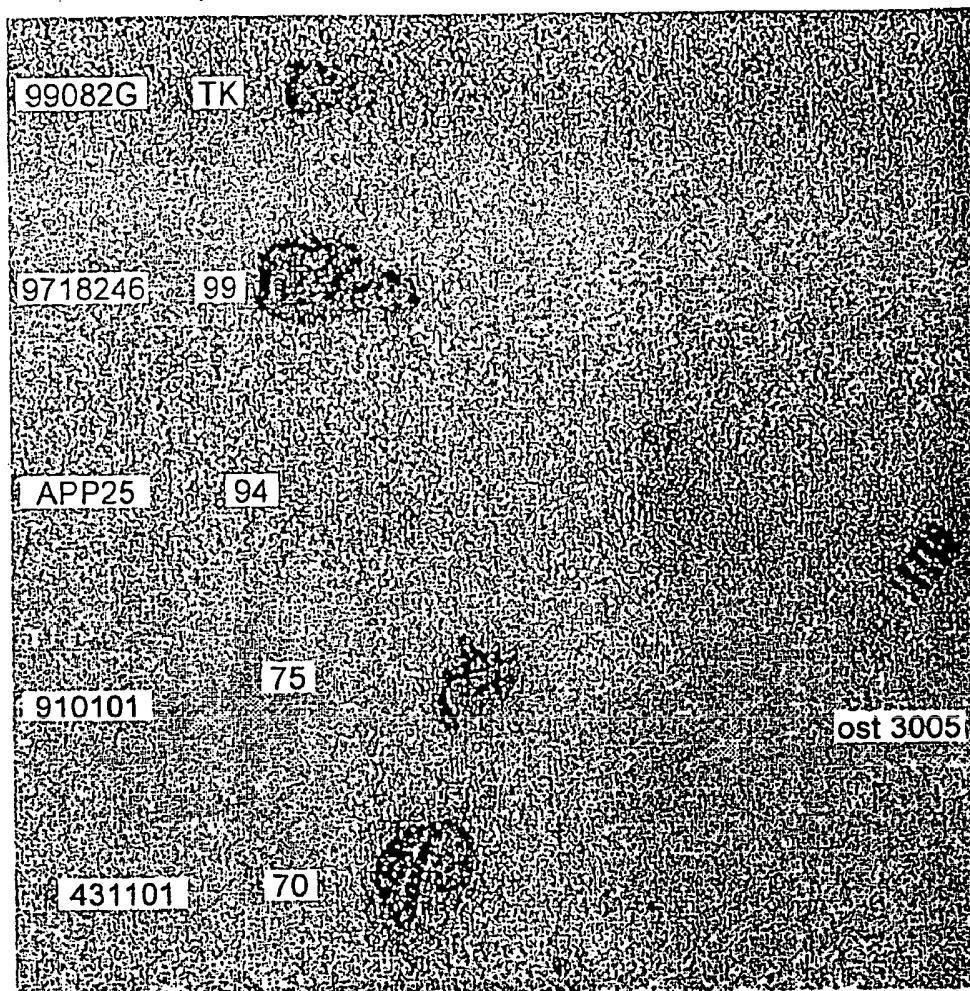
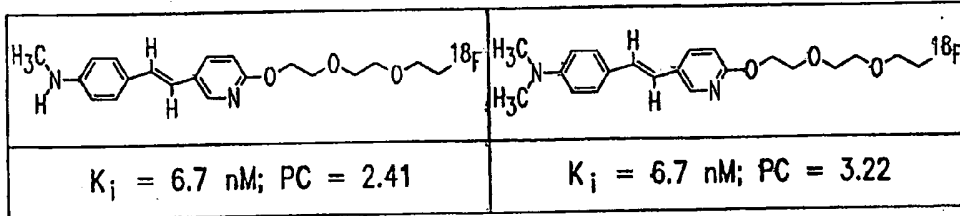


FIG. 1



Homogeneizados de cérebro com AD/IMPY
Absorção do cérebro e ossos em Murganhos Normais

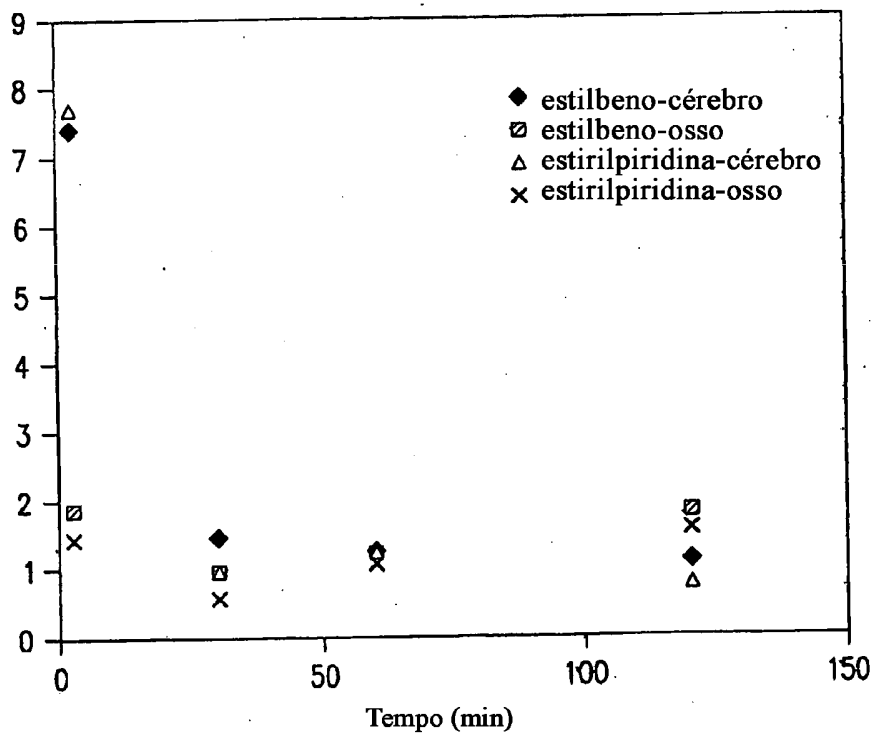


FIG.2

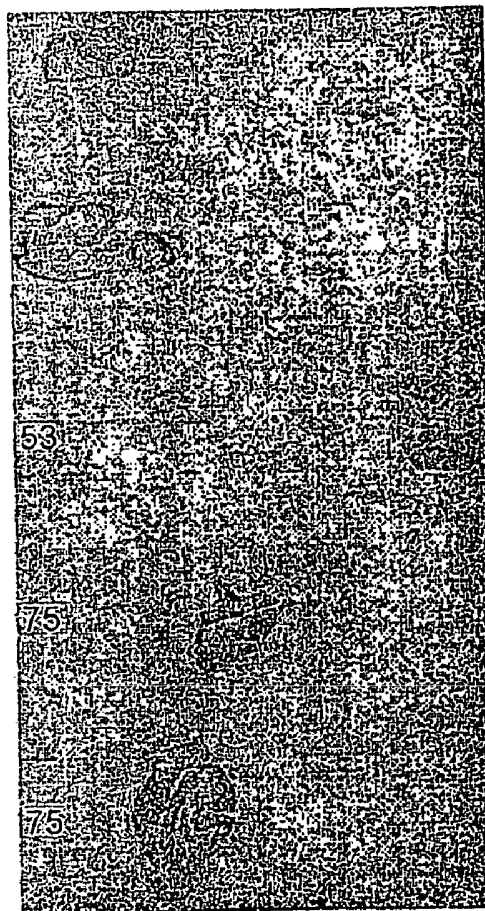
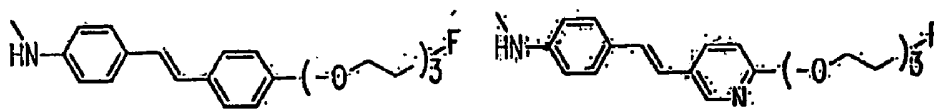


FIG. 3

Curva de Saturação em Homogeneizados de Cérebro

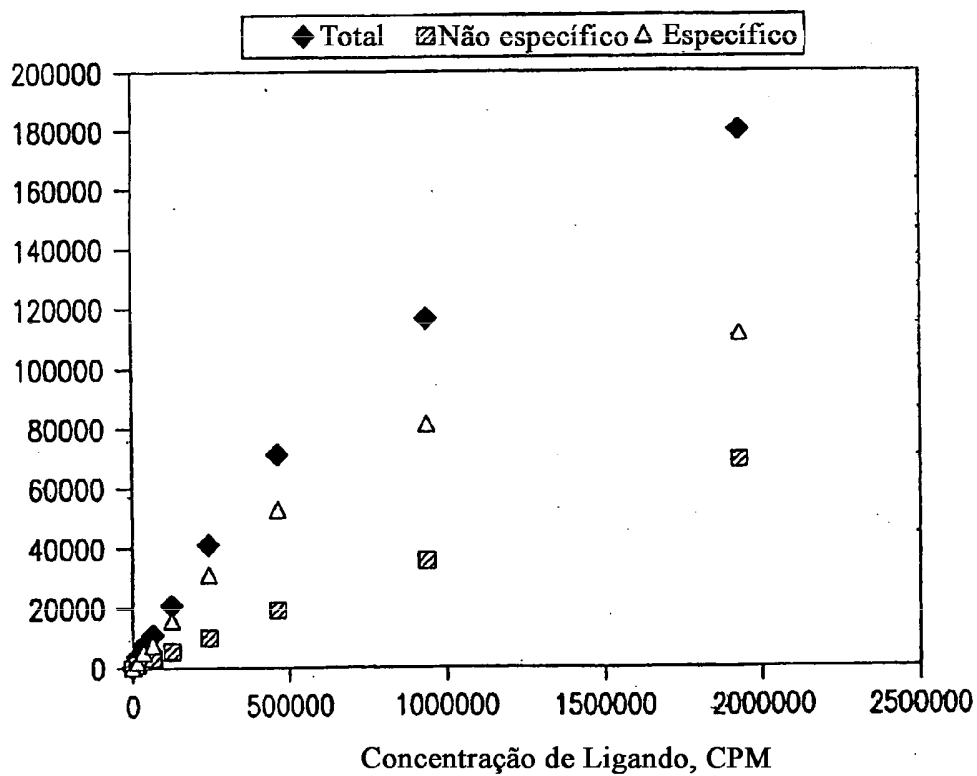
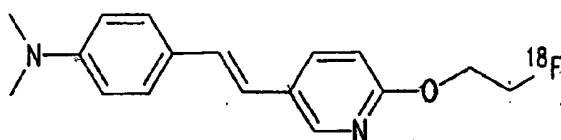


FIG. 4

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

Potências (K_i) de compostos para deslocamento
deligação de I-125-IMPY a placas amilóides em
homogeneizados de cérebro com AD

FIG.5

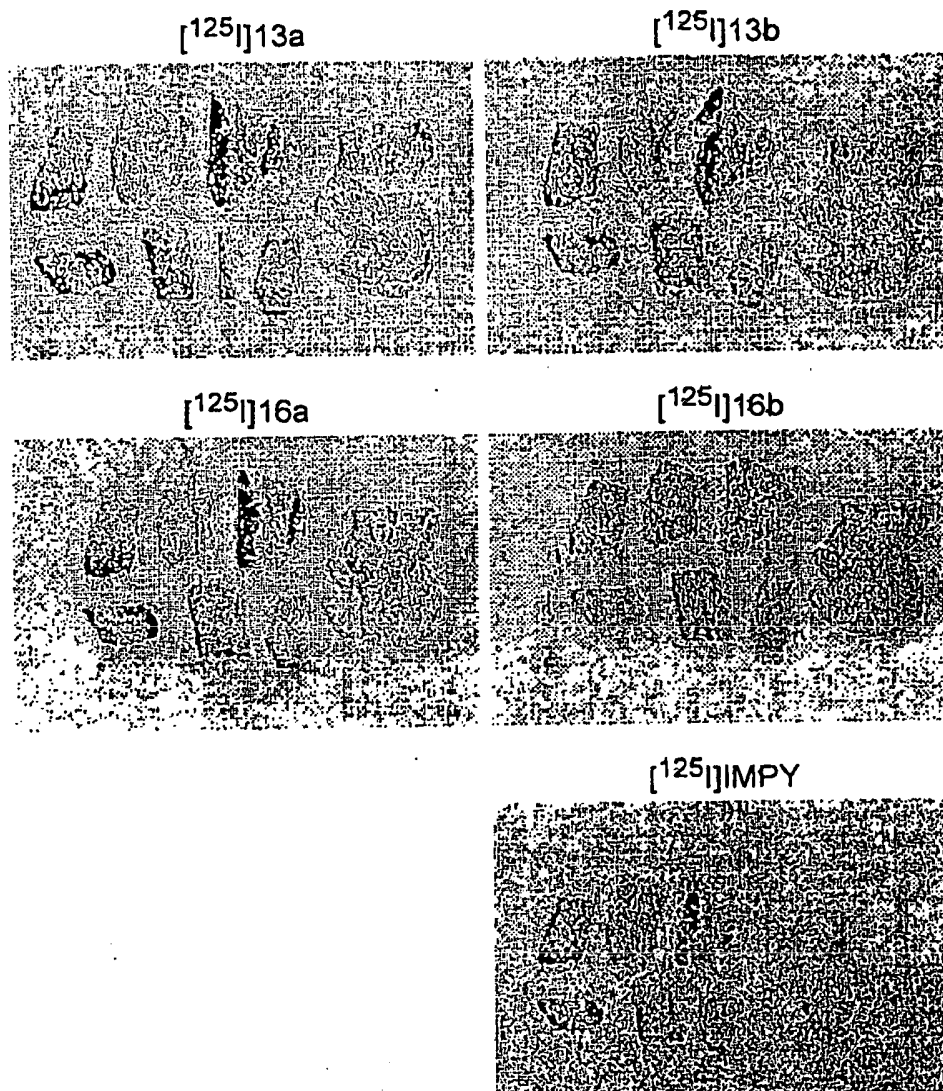


FIG.6

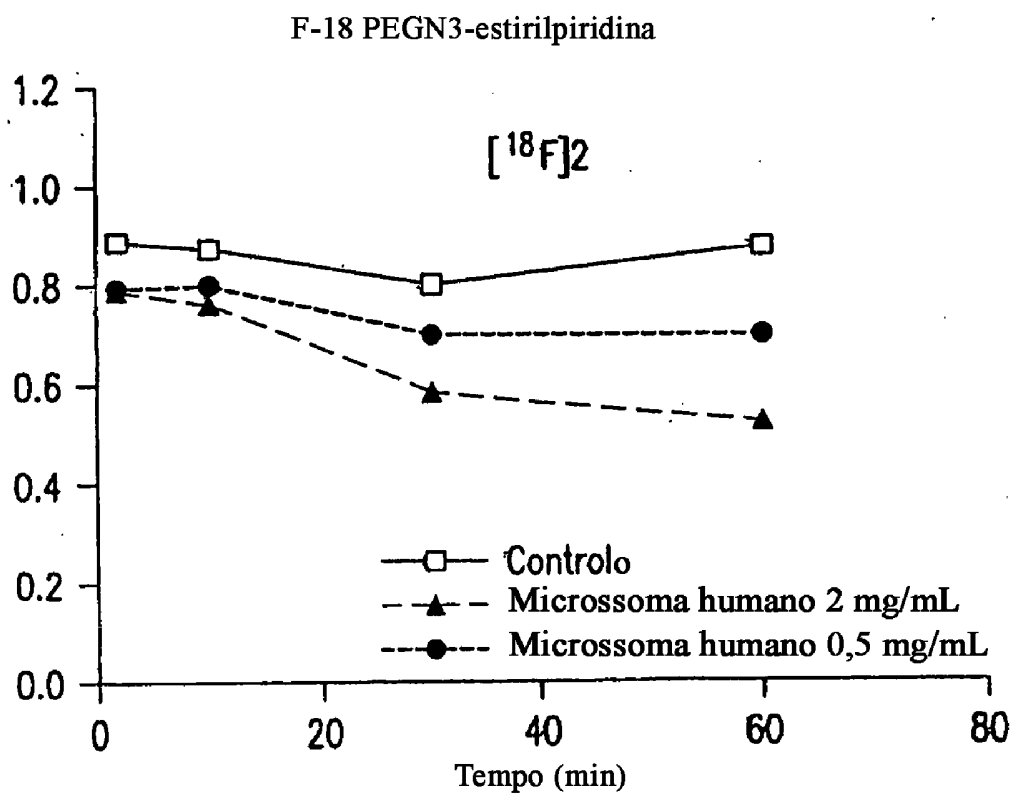


FIG. 7

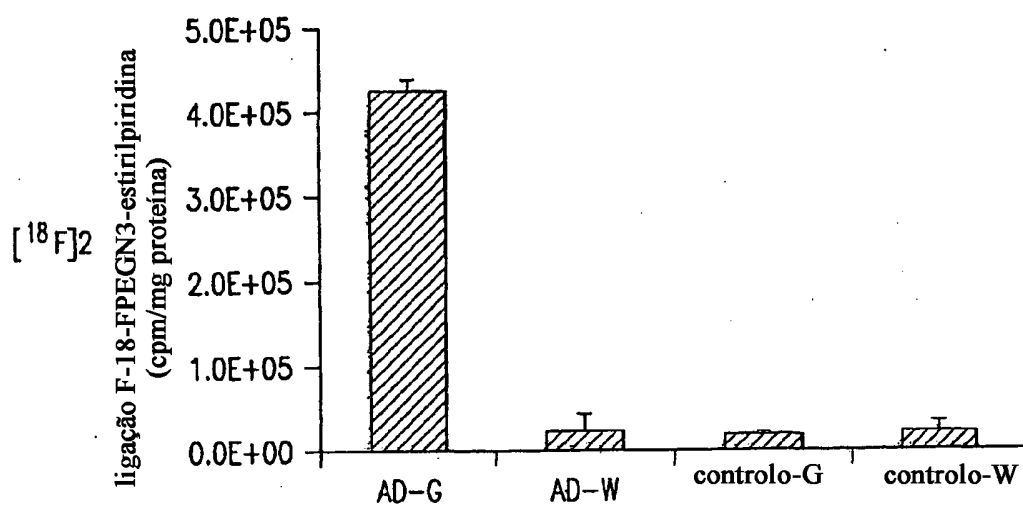


FIG.8

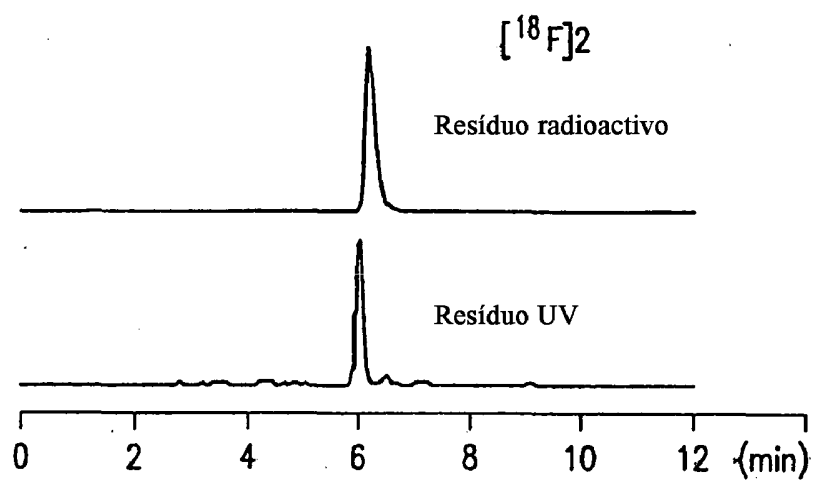


FIG.9