



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0710225-9 B1**



**(22) Data do Depósito: 26/03/2007**

**(45) Data de Concessão: 13/07/2021**

---

**(54) Título:** DERIVADOS E COMPOSIÇÕES DE ESTIRILPIRIDINA COMPREENDENDO OS MESMOS

**(51) Int.Cl.:** C07D 213/16; A61K 51/04.

**(30) Prioridade Unionista:** 30/03/2006 US 60/787,156.

**(73) Titular(es):** THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA.

**(72) Inventor(es):** HANK F. KUNG; MEI-PING KUNG.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2007007400 de 26/03/2007

**(87) Publicação PCT:** WO 2007/126733 de 08/11/2007

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 18/09/2008

**(57) Resumo:** DERIVADOS DE ESTIRILPIRIDINA E SUA UTILIZAÇÃO PARA LIGAR E VISUALIZAR PLACAS AMILÓIDES. Esta invenção diz respeito a um método de visualização de depósitos amilóides e a compostos de estirilpiridina, e métodos de fabricação de compostos de estirilpiridina radiomarcados úteis na visualização de depósitos amilóides. Esta invenção também diz respeito a compostos e métodos de produção de compostos para a inibição da agregação de proteínas amilóides que formam depósitos amilóides e um método de aplicação de um agente terapêutico em depósitos amilóides.

**DERIVADOS E COMPOSIÇÕES DE ESTIRILPIRIDINA COMPREENDENDO OS  
MESMOS**

Dados preliminares da invenção

[001] Esta invenção diz respeito a novos compostos de estirilpiridina, a utilização dos mesmos no diagnóstico por imagens e a inibição da agregação de amilóide- $\beta$  e os métodos de fabricação desses compostos.

[002] O mal de Alzheimer (MA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo, perda de memória irreversível, desorientação e dificuldade de linguagem. O exame postmortem de seções cerebrais com MA revela placas senis abundantes (PSs) compostas de peptídeos amilóides- $\beta$  ( $A\beta$ ) e numerosos emaranhados neurofibrilares (NFTs) formados por filamentos de proteínas tau altamente fosforiladas (para análises recentes e citações adicionais, veja Ginsberg, S.D., et al., "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, Philadelphia, PA (1999), pp. 359-372).

[003] Amiloidose é um quadro caracterizado pelo acúmulo de várias proteínas insolúveis e fibrilares nos tecidos de um paciente. Um depósito amilóide é formado pela agregação de proteínas amilóides, seguida pela combinação adicional de agregados de peptídeos e/ou proteínas amilóides. A formação e acúmulo de agregados de peptídeos amilóides  $\beta$  ( $A\beta$ ) no cérebro são fatores críticos no desenvolvimento e progressão do MA.

[004] Além do papel dos depósitos amilóides no mal de Alzheimer, a presença de depósitos amilóides tem sido constatada em doenças como a febre mediterrânea, a síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatia amilóide, cardiomiopatia amilóide, amiloidose senil sistêmica, polineuropatia amilóide, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, síndrome de Down,

scrapie, doença de Creutzfeldt-Jacob, kuru, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, carcinoma medular da tireóide, amilóide atrial isolada, amilóide  $\beta 2$  microglobulina em pacientes de diálise, miosite por corpos de inclusão, depósitos amilóides  $\beta 2$  na atrofia muscular e insulinoma das ilhotas de Langerhans com diabetes tipo II.

[005] Os agregados fibrilares de peptídeos amilóides,  $A\beta 1-40$  e  $A\beta 1-42$ , são grandes peptídeos metabólicos derivados da proteína precursora amilóide encontrada em placas senis e depósitos amilóides cerebrovasculares em pacientes de MA (Xia, W., et al., J. Proc. Natl. Acad. Sci, USA 97:9299-9304 (2000)). A prevenção e reversão da formação de placas  $A\beta$  estão sendo visadas como um tratamento para essa doença (Selkoe, D., J. JAMA 283:1615-1617 (2000); Wolfe, M.S., et al., J. Méd. Chem. 41:6-9 (1998); Skovronsky, DM, e Lee, VM, Trends Pharmacol. Sci. 21:161-163 (2000)).

[006] O MA familiar (MAF) é causado 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", em Cerebral Córtex: Neurodegenerative and Age-Related Changes in Structure and Function of Cerebral Córtex, 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, Philadelphia, PA(1999), pp. 359-372).

[007] Ainda que os exatos mecanismos subjacentes ao MA não sejam totalmente compreendidos, todas as mutações patogênicas estudadas até agora aumentam a produção da forma mais amiloidogênica com 42-43 aminoácidos do peptídeo  $A\beta$ .

[008] Assim, ao menos no MAF, a desregulação da produção de  $A\beta$  parece ser suficiente para induzir uma cascata de eventos levando à neurodegeneração. De fato, a hipótese da cascata amilóide sugere que a formação de agregados  $A\beta$  fibrilares extracelulares no cérebro pode ser um evento central na patogênese do MA (Selkoe, DJ,

"Biology of  $\beta$ -amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease", Alzheimer's Disease, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, PA(1999), pp. 293-310; Selkoe, DJ, J Am. Méd. Assoc. 283:1615-1617 (2000); Naslund, J, et al., J Am Méd Assoc. 283:1571-1577 (2000); Golde, T. E., et al., Biochimica et Biophysica Acta 1502:172-187 (2000)).

[009] Várias abordagens na tentativa de inibir a produção e reduzir o acúmulo de  $A\beta$  fibrilar no cérebro estão atualmente sendo avaliadas como terapias potenciais para o MA (Skovronsky, DM e Lee, VM, Trends Pharmacol. Sci 21:161-163 (2000); Vassar, R, et al., Science 286:735-741 (1999); Wolfe, MS, et al., J. Med. Chem. 41 :6-9 (1998); Moore, CL et al., J Med. Chem. 43 :3434-3442 (2000); Findeis, MA, Biochimica et Biophysica Acta 1502 :76-84 (2000); Kuner, P, Bohrmann, et al., J. Biol. Chem. 275:1673-1678 (2000)). É, portanto, interessante desenvolver ligantes que unam especificamente os agregados  $A\beta$  fibrilares. Visto que as placas senis extracelulares são alvos acessíveis, esses novos ligantes podem ser utilizados como ferramentas diagnósticas in vivo e como sondas para visualizar a deposição progressiva de  $A\beta$  em estudos da amiloidogênese do MA em pacientes vivos.

[0010] Para essa finalidade, várias abordagens interessantes para desenvolver os ligantes específicos para agregados  $A\beta$  fibrilares têm sido relatadas (Ashburn, TT et al., Chem. Biol. 3:351-358 (1996); Han, G., et al., J Am. Chem. Soc. 118:4506-4507(1996); Klunk, WE, et al., Biol. Psychiatry 35:627 (1994); Klunk, WE, et al., Neurobiol. Aging 16:541-548 (1995); Klunk, WE, et al., Society for Neuroscience Abstract 23:1638 (1997); Mathis, CA, et al., Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Suécia: 94-95 (1997); Lorenzo, A e Yankner, BA, Proc. Natl. Acad. Sci., EUA 91:12243-12247 (1994); Zhen, W et al., J. Méd. Chem. 42:2805-2815(1999)). A abordagem mais atraente é baseada na crisamina-G altamente conjugada (CG) e vermelho congo (CR) e o último tem sido utilizado para a marcação fluorescente das placas senis e NFTs em seções cerebrais de MA postmortem(Ashburn, TT, et al., Chem Biol. 3:351-358 (1996); Klunk, WE, et al., J. Histochem.

Cytochem. 37:1273-1281 (1989)). As constantes de inibição ( $K_i$ ) para ligar aos agregados A $\beta$  fibrilares de CR, CG e derivados de 3'-bromo e 3'-iodo do CG são 2.800, 370, 300 e 250 nM, respectivamente (Mathis, CA et al., Proc. XIIth Intl Symp Radiopharm. Chem., Uppsala, Suécia: 94-95 (1997)). Esses compostos mostraram ligar-se seletivamente a agregados de peptídeos A $\beta$  (1-40) in vitro bem como depósitos A $\beta$  fibrilares em seções cerebrais com MA (Mathis, CA et al., Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Suécia:94-95 (1997)).

[0011] Há vários benefícios potenciais na aquisição de imagens de agregados A $\beta$  do cérebro. A técnica de aquisição de imagens melhorará o diagnóstico identificando pacientes potenciais com excesso de placas A $\beta$  no cérebro: portanto, eles têm a possibilidade de desenvolver mal de Alzheimer. Também será útil monitorar a progressão da doença. Quando tratamentos com drogas antiplaquetárias tornam-se disponíveis, a visualização das placas A $\beta$  no cérebro pode oferecer uma ferramenta essencial para monitorar o tratamento. Assim, tem-se buscado ansiosamente por um método simples e não invasivo para detectar e quantificar os depósitos amilóides em um paciente. Atualmente, a detecção de depósitos amilóides envolve a análise histológica de materiais de biopsia e autópsia. Ambos os métodos possuem desvantagens. Por exemplo, uma autópsia pode ser utilizada somente para o diagnóstico postmortem.

[0012] A aquisição direta de imagens de depósitos amilóides in vivo é difícil, pois os depósitos têm muitas das mesmas propriedades físicas (p.ex., densidade e teor de água) que os tecidos normais. Tentativas de visualizar depósitos amilóides utilizando ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) têm sido frustrantes e têm detectado depósitos amilóides somente sob certas condições favoráveis. Além disso, os esforços de marcar os depósitos amilóides com anticorpos, proteína P amilóide sérica ou outras moléculas de sondagem têm oferecido certa seletividade na periferia dos tecidos, mas têm resultado em imagens pobres dos interiores teciduais.

[0013] Os ligantes potenciais para a detecção de agregados A $\beta$  no cérebro vivo devem ultrapassar a barreira intacta sangue-cérebro. Assim, a absorção no cérebro pode ser aprimorada utilizando ligantes com tamanho molecular relativamente menor (em comparação com o vermelho congo) e lipofilicidade aumentada. Tioflavinas altamente conjugadas (S e T) são comumente utilizadas como corantes para a coloração dos agregados A $\beta$  no cérebro com MA (Elhaddaoui, A, et al, Bioespectroscopia 1:351-356 (1995)).

[0014] Um marcador altamente lipofílico, [F]FDDNP, para ligar tanto emaranhados (principalmente compostos de proteína tau hiperfosforilada) quanto placas (contendo agregados de proteína A $\beta$ ) tem sido relatado. (Shoghi-Jadid K, et al., Am J Geriatr Psychiatry, 2002; 10:24-35). Utilizando tomografia de emissão de pósitrons (TEP), foi relatado que este marcador marcava especificamente depósitos de placas e emaranhados em 9 pacientes com MA e 7 sujeitos utilizados para comparação (Nordberg A. Lancet Neurol. 2004; 3:519-27). Utilizando um novo procedimento de análise farmacocinética chamado de tempo relativo de residência da região de interesse do cérebro versus a ponte, diferenças entre pacientes com MA e sujeitos usados para comparação foram demonstradas. O tempo relativo de residência foi significativamente mais alto em pacientes com MA. Isso é complicado ainda mais pelo achado intrigante de que o FDDNP compete com alguns AINEs para se ligar com fibrilas A $\beta$  in vitro e com placas A $\beta$  ex vivo (Agdeppa ED, et al. 2001; Agdeppa ED, et al., Neuroscience, 2003; 117:723-30).

[0015] A visualização do beta-amilóide no cérebro de pacientes com MA através de um derivado de benzotiazol anilina [11C]6-OH-BTA-1 (também chamado de [11C]PIB), foi recentemente relatado. (Mathis CA, et al., Curr Pharm Des. 2004; 10:1469-92; Mathis CA, et al., Arch. Neurol. 2005, 62 :196-200). Contrário ao que foi observado para [18F]FDDNP, o [11C]6-OH-BTA-1 liga-se especificamente ao A $\beta$  in vivo. Pacientes com MA leve diagnosticado mostraram uma retenção pronunciada de [11C]6-OH-BTA-1 no córtex, que é sabido conter grandes quantidades de depósitos amilóides no

MA. No grupo de pacientes com MA, a retenção do [11C]6-OH-BTA-1 foi aumentada mais proeminentemente no córtex frontal. Grandes aumentos também foram observados nos córtices parietal, temporal e occipital e no corpo estriado. A retenção de [11C]6-OH-BTA-1 foi equivalente nos pacientes com MA e em sujeitos usados para comparação em áreas relativamente não afetadas pela deposição amilóide (como a matéria branca subcortical, a ponte e o cerebelo). Recentemente, uma outra sonda direcionada para placas A $\beta$  marcadas com 11C, um derivado do estilbeno [11C]SB-13, vem sendo estudada. A união in vitro utilizando [3H]SB-13 sugere que o composto mostrou excelente afinidade de união e a união pode ser claramente medida na matéria cinzenta cortical, mas não na matéria branca dos casos com MA (Kung M-P, et al., Brain Res. 2004;1025:89-105. Havia uma união específica muito fraca nos homogeneizados do tecido cortical dos cérebros controle. Os valores Kd de [3H]SB-13 em homogeneizados corticais foram 2,4+0,2 nM. Uma alta capacidade de união e valores comparáveis foram observados (14-45 pmol/mg de proteína) (id.). Como esperado, em pacientes com MA, [11C]SB-13 exibiu uma elevada acumulação no córtex frontal (presumivelmente uma área contendo uma alta densidade de placas A $\beta$ ) em pacientes com MA de leve a moderado, mas não em sujeitos controle combinados por faixa etária. (Verhoeff NP, et al., Am J Geriatr Psychiatry. 2004;12:584-95).

[0016] Seria útil ter uma técnica não invasiva para visualizar e quantificar os depósitos amilóides em um paciente. Além disso, seria útil ter compostos que inibam a agregação de proteínas amilóides, a qual forma depósitos amilóides, e um método para determinar a habilidade de um composto de inibir a agregação de proteínas amilóides.

#### RESUMO DA INVENÇÃO

[0017] A presente invenção proporciona novos compostos da Fórmula I, Ia, II e III.

[0018] A presente invenção também proporciona composições diagnósticas compreendendo um composto radiomarcado da Fórmula I, Ia, II e III, um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

[0019] A invenção também fornece um método de visualização de depósitos amilóides, o método compreendendo a introdução em um paciente de uma quantidade detectável de um composto marcado da Fórmula I, Ia, II e III ou um sal, éster, amido ou pródroga do mesmo farmacologicamente aceitável.

[0020] A presente invenção também fornece um método para inibir a agregação de proteínas amilóides, o método compreendendo a administração em um mamífero de uma quantidade inibitória de amilóide de um composto da Fórmula I, Ia, II e III, ou um sal, éster, amido ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitável.

[0021] Um outro aspecto desta invenção é voltado para métodos e intermediários úteis na sintetização da inibição do amilóide e visualização dos compostos da Fórmula I, Ia, II e III aqui descritos.

#### DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0022] A Fig. 1 descreve uma película resultante da aquisição de imagem de um composto da presente invenção.

[0023] A Fig. 2 descreve a absorção pelo cérebro e ossos da estirilpiridina 2 em comparação ao análogo de estilbeno.

[0024] A fig. 3 descreve uma auto-radiografia em filme comparando a estirilpiridina 2 em comparação com um análogo de estilbeno.

[0025] A Fig. 4 descreve uma curva de saturação da estirilpiridina 2 em homogeneizados do cérebro com MA.

[0026] A Fig. 5 descreve vários compostos da presente invenção e seus dados de ligação respectivos.

[0027] A Fig. 6 descreve a auto-radiografia in vitro de seções cerebrais em um macroconjunto.

[0028] A Fig. 7 descreve a estabilidade in vitro dos traçadores marcados com F-18 em direção a frações microssômicas do fígado humano reunidas. Traçadores em PBS sem frações microssômicas serviram como controle. Os valores (% do composto original inalterado) eram a média das duplicatas.

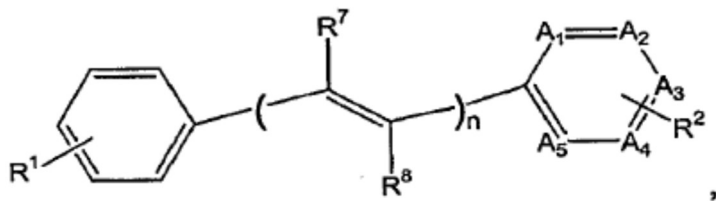
[0029] A Fig. 8 descreve a união específica do [18F] com os homogeneizados teciduais reunidos do cérebro controle e com MA. As

matérias cinzenta e branca foram dissecadas a partir das regiões corticais. A união específica elevada foi detectada principalmente na matéria cinzenta. Os valores apresentados são a média + SEM de seis medições. Uma união relativamente baixa foi observada em homogeneizados da matéria branca. Em contraste, os homogeneizados do cérebro controle, a matéria cinzenta ou branca, mostrou uma união específica significativamente menor do [18F]2.

[0030] A Fig. 9 descreve: (topo) o perfil HPLC do composto [18F]2; (fundo) traço UV do composto de referência não radioativo 2, (350 nm). Condição do HPLC: série Agilent 1100 s; coluna Phenomenex Gemini C-18 5m 250 x 4,6 mm, tampão de CH3CN/ formato de amônio (1 mM) 8/2 v/v, 1 mL/min. Rt. 6,34 min (radioativo), 6,05 min (UV). A lacuna do tempo de retenção deveu-se à configuração do detector.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0031] Um composto da fórmula I,



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que n é um número inteiro de 1 a 6, ao menos um, não mais do que três, entre A1, A2, A3, A4 e A5 é N, os outros são -CH ou -CR2 conforme permitido; R 1 é selecionado a partir do grupo consistindo em:

a. -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRaRb, em que Ra e Rb são independentemente hidrogênio, C1-4 alquil, hidróxi(C1-4)alquil ou halo(C1-4)alquil, e p é um número inteiro de 0 a 5;

b. hidróxi,

c. C1-4 alcóxi,

d. hidróxi(C1-4)alquil

e. halogênio

f. ciano

g. hidrogênio

h. nitro

i. (C1-C4) alquil

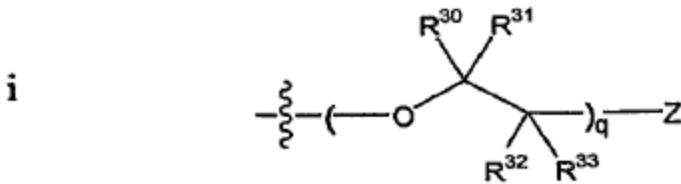
j. halo (C1-C4) alquil

k. formil

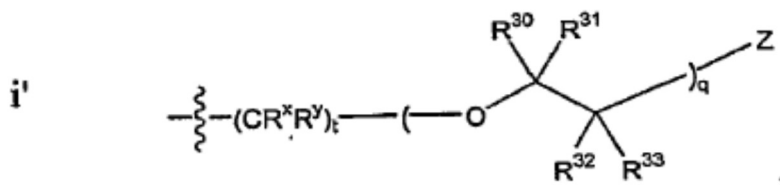
l. -NHCO (C1-4 alquil), e

m. -OCO (C1-4 alquil);

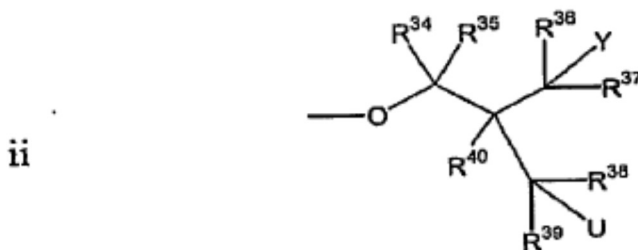
R2 é selecionado a partir do grupo consistindo em:



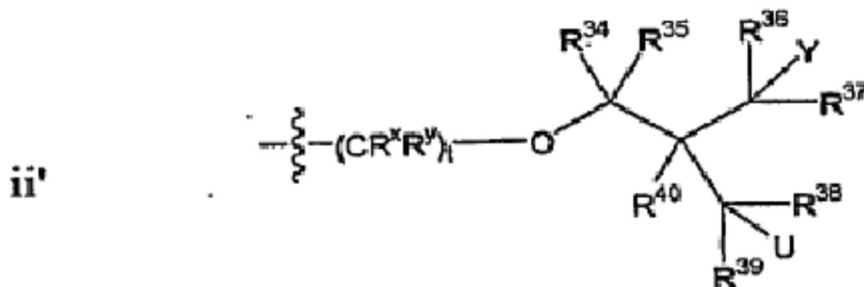
em que q é um número inteiro de 1 a 10; Z é selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, benzilóxi substituído por halogênio, benzilóxi substituído por halogênio, fenil (C1-4) alquil substituído por halogênio, arilóxi substituído por halogênio e um C6-10 aril substituído por halogênio, ou z também pode ser hidróxi; e R30, R31, R32 e R33 estão em cada instância selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi (C1-4) alquil; ou Z é hidróxi;



em que q é um número inteiro de 1 a 10, Rx e Ry são hidrogênio, hidróxi ou C1-4 alquil; t é 0, 1, 2 ou 3; e Z, R30, R31, R32 e R33 são conforme descrito acima;



em que Y é selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, benzilóxi substituído por halogênio, fenil(c1-4)alquil substituído por halogênio, arilóxi substituído por halogênio e C6-10 aril substituído por halogênio; U é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, halogênio, benzilóxi substituído por halogênio, fenil(C1-4)alquil substituído por halogênio, arilóxi substituído por halogênio e C6-10 aril substituído por halogênio; e R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são em cada instância independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi (C1-4)alquil;



em que Rx e Ry são hidrogênio, hidróxi ou C1-4 alquil; t é 0, 1, 2 ou 3, e Y, U, R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são conforme descrito acima;

iii. NR'R'', em que ao menos um de R' e R'' é (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>X, em que X é halogênio, preferivelmente F ou <sup>18</sup>F, e d é um número inteiro de 1 a 4; o outro de R' e R'' é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, C1-4, alquil, halo(C1-4)alquil e hidróxi(C1-4)alquil;

iv. NR'R''-(C1-4)alquil, em que ao menos um de R' e R'' é (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>X, onde X é halogênio, preferivelmente F ou <sup>18</sup>F, e d é um número inteiro de 1 a 4; o outro de R' e R'' é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, C1-4 alquil, halo(C1-4)alquil e hidróxi(C1-4)alquil;

v. halo(C1-4)alquil; e

vi. um éter (R-O-R) com a mesma estrutura: [halo(C1-4)alquil-O-(C1-4)alquil]; e R7 e R8 são em cada caso selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio,

hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil.

[0032] Os compostos preferidos incluem aqueles nos quais o halogênio, em uma ou mais ocorrências na estrutura, é um halogênio radiomarcado. Também são preferidos compostos em que o halogênio é selecionado a partir do grupo consistindo em I,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , Br,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ , F ou  $^{18}\text{F}$ . São especialmente preferidos os compostos que contêm  $^{18}\text{F}$ . Os compostos contendo  $^{123}\text{I}$  também são especialmente preferidos.

[0033] Os valores úteis de R1 estão listados acima. Os valores preferidos são hidróxi ou  $\text{NRaRb}(\text{CH}_2)_p-$ , em que p é um número inteiro de 0 a 5 e Ra e Rb são independentemente hidrogênio, C1-4 alquil ou  $(\text{CH}_2)_d\text{X}$ , onde X é halogênio, e d é um número inteiro de 1 a 4. Os valores úteis de p incluem números inteiros de 0 a 5. Preferivelmente, p é 0, 1 ou 2. Mais preferivelmente, p é 0 de modo que R1 representa NRaRb. Nas incorporações preferidas, R1 encontra-se na posição meta ou para em relação à ponte respectiva. Um valor preferido de R1 é NRaRb, em que Ra e Rb são independentemente hidrogênio ou C1-4 alquil. Nessa incorporação, é preferível que o C1-4 alquil seja metil. Preferivelmente um de Ra e Rb é hidrogênio, o outro é C1-4 alquil, tal como metil. Mais preferivelmente, tanto Ra quanto Rb são metil. Um outro valor preferido de R1 é hidróxi. Também são preferidos quaisquer grupos de pró-drogas que após a administração produzam um valor preferido de R1.

[0034] Tais grupos de pró-drogas são bem conhecidos na arte.

[0035] Os valores úteis de n incluem números inteiros de 1 a 6. Preferivelmente, o valor de n é de 1 a 4. Mais preferivelmente, o valor de n é de 1 a 3. Prefere-se especialmente que n seja um.

[0036] Os valores úteis de R7 e R8 são em cada caso selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil. O valor de n determina o número dos grupos R7 e R8 presentes no composto. Se presente mais de uma vez em um composto específico, em cada ocorrência do R7 e R8 o valor poderá

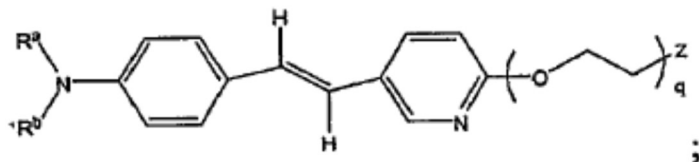
ser diferente de qualquer outro valor de R7 e R8. Nas incorporações preferidas, R7 e R8 são hidrogênio em todos os casos.

[0037] Os valores úteis de R2 incluem as subestruturas i, i', ii', iii, iv, v e vi, como descrito acima. Nas incorporações preferidas da Fórmula I, R2 encontra-se ou na posição meta ou na posição para em relação à ponte respectiva. Preferivelmente, R2 é a subestrutura i ou ii. Também são preferidas as subestruturas i' e ii'. Nessas incorporações, os valores úteis de q incluem números inteiros de 1 a 10. Preferivelmente, em um composto em que R2 é i ou i', q é um número inteiro de 1 a 5. Mais preferivelmente, q é 1 a 4, especialmente 3 ou 4. Na subestrutura i ou i', os valores úteis de R30, R31, R32 e R33 incluem independentemente hidrogênio, hidróxi, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil. Os compostos preferidos incluem aqueles onde um ou mais de R30, R31, R32 e R33 é hidrogênio. Os compostos mais preferidos incluem aqueles onde R30, R31, R32 e R33 cada um é hidrogênio.

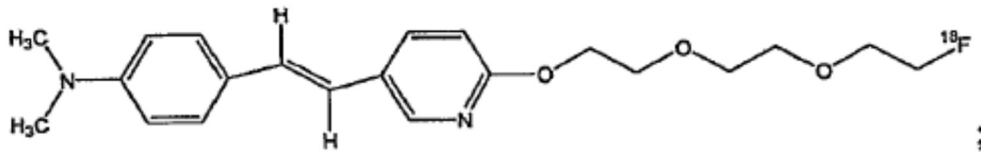
[0038] Na subestrutura ii ou ii', os valores úteis de Y, U e R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são descritos acima. Os compostos preferidos incluem aqueles onde U é hidróxi.

[0039] Os compostos úteis incluem aqueles compostos onde ao menos um, não mais do que três, de A1, A2, A3, A4 e A5 é N, e os outros são -CH ou CR2 conforme permitido. Prefere-se mais que N esteja na posição A4.

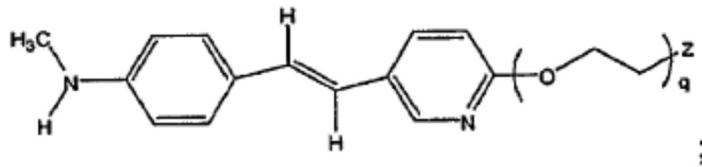
[0040] Os compostos preferidos da Fórmula I incluem aqueles compostos em que A4 é N, tendo a seguinte fórmula:



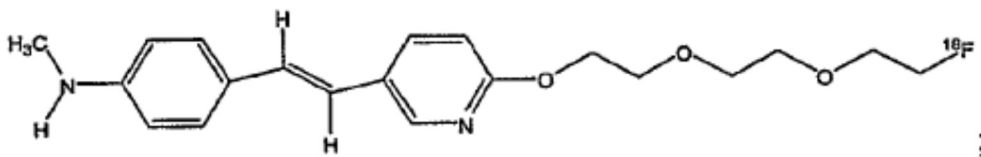
em que Ra e Rb são selecionados independentemente a partir do hidrogênio ou C1-C4 alquil, Z é descrito acima e q é um número inteiro de 1 a 5. Os exemplos dos compostos preferidos incluem:



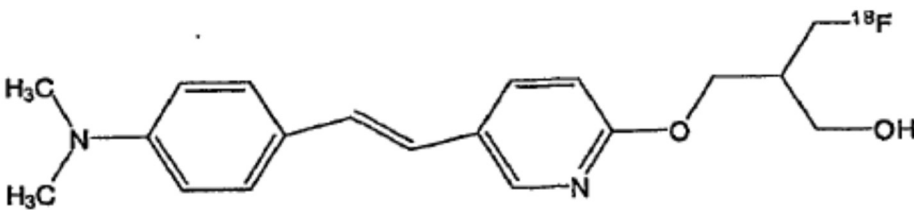
2



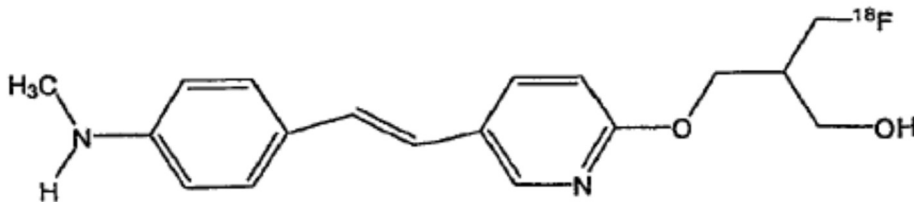
em que  $q$  é um número inteiro de 1 a 4, tal como



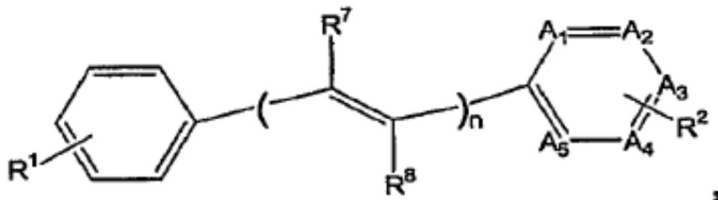
[0041] Outros compostos preferidos da Fórmula I, onde  $R_2$  é ii, incluem:



e

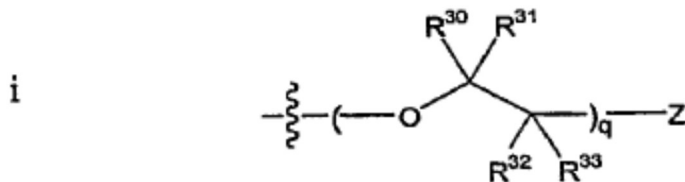


[0042] Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada para compostos da Fórmula I, tendo a seguinte estrutura:



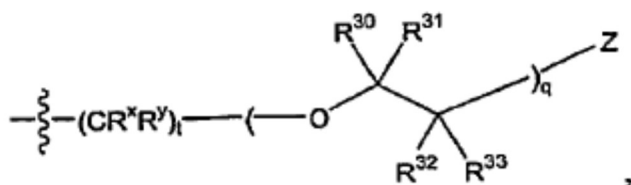
ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, em que: ao menos um, não mais do que três, de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$  e  $A_5$  é N, os outros são -CH, ou Cr2 conforme permitido;  $n$  é um número inteiro de 1 a 6;  $R_1$  inclui todos os valores úteis descritos acima,

preferivelmente hidróxi ou  $\text{NRaRb}(\text{CH}_2)_p$ , em que  $p$  é um número inteiro de 0 a 5, e  $\text{Ra}$  e  $\text{Rb}$  são independentemente hidrogênio, C1-4 alquil ou  $(\text{CH}_2)_d\text{X}$ , onde  $\text{X}$  é halogênio, e  $d$  é um número inteiro de 1 a 6;  $\text{R}_2$  é selecionado a partir do grupo consistindo em:



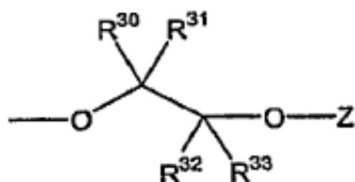
em que  $q$  é um número inteiro de 2 a 10;  $\text{Z}$  é  $-\text{Ch}$ ;

**i'**



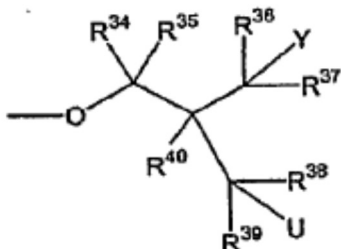
em que  $q$  é um número inteiro de 1 a 10,  $\text{Rx}$  e  $\text{Ry}$  são hidrogênio, hidróxi ou C1-4 alquil;  $t$  é 0, 1, 2 ou 3; e  $\text{Z}$ ,  $\text{R}_{30}$ ,  $\text{R}_{31}$ ,  $\text{R}_{32}$  e  $\text{R}_{33}$  são conforme descrito; e  $\text{Z}$  é  $-\text{Ch}$ ;

**ii**



em que  $\text{Z}$  é  $-\text{Ch}$ ,  $\text{R}_{30}$ ,  $\text{R}_{31}$ ,  $\text{R}_{32}$  e  $\text{R}_{33}$  são conforme descrito acima, e

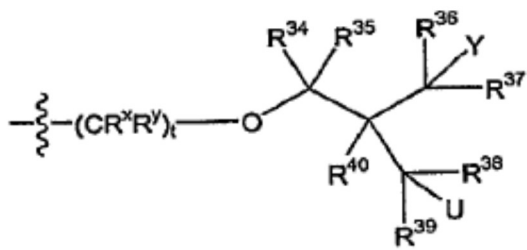
**Iii**



Em que  $\text{Y}$  é  $-\text{Ch}$ ;  $\text{U}$  é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, halogênio, benzoilóxi substituído por halogênio o, fenil(C1-4)alquil substituído por halogênio, arilóxi

substituído por halogênio e C6-10 aril substituído por halogênio; e R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são em cada caso selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi (C1-4) alquil;

**Iii'**



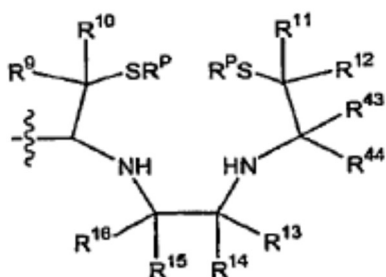
em que Rx e Ry são hidrogênio, hidróxi ou C1-4 alquil; t é 0, 1, 2 ou 3; e Y, U, R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são conforme descrito acima;

iv.  $-(CH_2)_w-O-Ch$ , em que w é um número inteiro de 1 a 10;

v.  $-Ch$ ; e

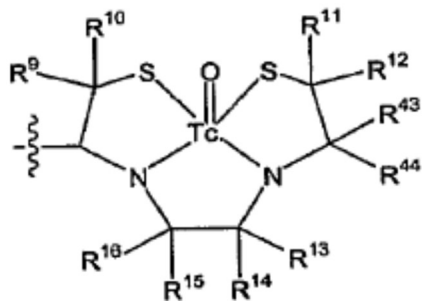
vi.  $-(CH_2)_w-Ch$ , em que w é um número inteiro de 1 a 10;

em que o grupo  $-Ch$  é um ligante de quelação capaz de unir-se a uma metal para formar um quelato metálico. Muitos ligantes são conhecidos na arte e são adequados para utilização como grupo de marcação para os compostos da presente invenção. Aqueles habilitados na arte compreenderão que esses ligantes oferecem uma maneira de marcar compostos e a invenção não se limita a ligantes específicos, muitos dos quais são intercambiáveis. Preferivelmente, esse ligante é um ligante tri ou tetradentado, tal como N3, N2S, NS2, N4 e aqueles do tipo N2S2, representados pela seguinte estrutura, mas não limitados a ela:



em que Rp é hidrogênio ou um grupo protetor de sulfidril, e R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R43 e R44 são em cada ocorrência

selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil. Quando unido com um metal como  $^{99m}\text{Tc}$ , -Ch tem a seguinte estrutura: (consta figura).



[0043] Além disso, um radioisótopo de rênio pode ser unido com o ligante tetradentado, ao invés do tecnécio. Quando o grupo quelante não é unido a um metal,  $R_p$  é hidrogênio ou pode ser qualquer variedade dos grupos protetores disponíveis para o enxofre, incluindo metoximetil, metoxietoximetil, p-metoxibenzil ou benzil. Os grupos protetores de enxofre são descritos em detalhe em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, segunda edição, John Wiley and Sons, Inc. Nova Iorque (1991). O grupo protetor  $R_p$  pode ser removido por meio de métodos apropriados bem conhecidos na arte da síntese orgânica, tal como o ácido trifluoroacético, cloreto mercúrico ou sódio em amônia líquida. No caso dos grupos instáveis de ácido de Lewis, incluindo acetamidometil e benzamidometil,  $R_p$  pode ser deixado intacto. A marcação do ligante com tecnécio nesse caso irá partir o grupo protetor, tornando o diaminoditiol protegido equivalente à forma desprotegida.

[0044] Além disso, vários ligantes do tipo geral  $N_2S_2$  são conhecidos e podem ser utilizados de forma intercambiável sem alterar o escopo da invenção; e  $R_7$  e  $R_8$  são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, c1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil.

[0045] Os valores preferidos de  $R_1$  são hidróxi ou  $N\text{RaRb}(\text{CH}_2)_p-$ , em que  $p$  é um número inteiro de 0 a 5 e  $R_a$  e  $R_b$  são

independentemente hidrogênio, C1-4 alquil ou (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>X, onde X é halogênio e d é um número inteiro de 1 a 4. Valores úteis de p incluem números inteiros de 0 a 5. Preferivelmente, p é 0, 1 ou 2. Mais preferivelmente, p é 0 de modo que R1 representa NRaRb. Nas incorporações preferidas, R1 encontra-se ou na posição meta ou na posição para em relação à ponte respectiva. Um valor preferido de R1 é NRaRb, em que Ra e Rb são independentemente hidrogênio ou C1-4 alquil. Nessa incorporação, é preferível que o C1-4 alquil seja metil. Preferivelmente ou Ra ou Rb é hidrogênio, o outro sendo C1-4 alquil, como metil, ou tanto Ra quanto Rb são metil. Um outro valor preferido de R1 é hidróxi. Também são preferidos para R1 quaisquer grupos que após a administração no corpo metabolizem-se ou degradem-se até os valores preferidos de R1 listados acima. Tais grupos são conhecidos na arte por consistirem em uma pró-droga e os grupos capazes de formar as pró-drogas são bem conhecidos por quem é habilitado na arte.

[0046] Os valores úteis de n incluem números inteiros de 1 a 6. Preferivelmente, o valor de n é de 1 a 4. Mais preferivelmente, o valor de n é de 1 a 3. Prefere-se especialmente que n seja um.

[0047] Os valores úteis de R7 e R8 são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil. O valor de n determina o número de grupos R7 e R8 presentes no composto. Se presentes mais de uma vez em um composto específico, em cada ocorrência de R7 e R8 o valor pode ser diferente de qualquer outro valor de R7 e R8. Nas incorporações preferidas, R7 e R8 são cada um hidrogênio em todas as ocorrências.

[0048] Os valores úteis de R2 incluem as subestruturas i, i', ii, iii e iii' como descrito acima. Nas incorporações preferidas da Fórmula I, R2 encontra-se na posição meta ou para em relação à ponte respectiva. Preferivelmente, em um composto onde R2 é i ou i', q é um número inteiro de 2 a 5. Mais preferivelmente, q é 3 ou 4. Na subestrutura i ou i', os valores úteis de R30, R31, R32 e R33 independentemente incluem hidrogênio, hidróxi, C1-4 alcóxi,

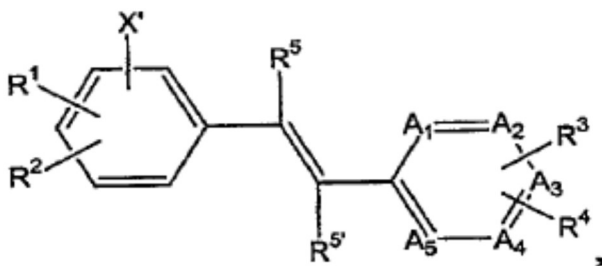
C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil. Os compostos preferidos incluem aqueles onde um ou mais de R30, R31, R32 e R33 são hidrogênio. Os compostos mais preferidos incluem aqueles onde R30, R31, R32 e R33 são cada um hidrogênio.

[0049] Na subestrutura iii ou iii', os valores úteis de U e R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são descritos acima. Os compostos preferidos incluem aqueles onde U é hidróxi.

[0050] Os compostos úteis incluem aqueles compostos onde um, não mais do três, de A1, A2, A3, A4 e A5 é N, e os outros são -CH ou -CR2 conforme permitido. Prefere-se que apenas um de A1, A2, A3, A4 e A5 seja N, que é A4.

[0051] Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada para um composto da Fórmula II, tendo a seguinte estrutura:

## II



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: ao menos um, não mais do que três, de A1, A2, A3, A4 e A5 é N, os outros são -CH, -CR3 ou -CR4 conforme permitido; R5 e R5' são independentemente hidrogênio ou C1-4 alquil; R1 e R2, em cada ocorrência, são selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C1-4 alquil, ciano, carboxil (C1-5) alquil, trifluorometil, nitro, halo(C1-4)alquil, formil e NR6R7(CH2)p-, em que p é um número inteiro de 0 a 5, e R6 e R7 são independentemente hidrogênio, C1-4 alquil ou (CH2)dX, onde X é halogênio e d é um número inteiro de 1 a 4; além dos valores listados acima para R1 e R2, R1 e/ou R2 pode também ser independentemente hidróxi; R3 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C1-4 alquil, ciano, carboxi(C1-5)alquil, trifluorometil, nitro, halo(C1-4)alquil, formil, NR6R7(CH2)p-, onde p é um número inteiro de 0 a 5, e R6 e R7 são independentemente hidrogênio, C1-4 alquil ou (CH2)dX, onde

X é halogênio, e d é um número inteiro de 1 a 4, 18fluorometil, 18fluoroetil, 18fluoropropil e Sn(alquil)3; R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

- a. C1-4alquiltio,
- b. C1-4 alquilsulfonil,
- c. hidróxi,
- d. C1-4 alcóxi,
- e. NR6R7(CH2)p-, em que p é um número inteiro de 0 a 5 e R6 e R7 são independentemente hidrogênio, C1-4 alquil ou (CH2)dX, onde X é halogênio e d é um número inteiro de 1 a 4,
- f. fenil(C1-4)alquil,
- g. C6-10 aril,
- h. heteroaril,
- i. heterociclo,
- j. heterociclo(C1-4)alquil, e
- k. C3-6 cicloalquil,

em que o dito fenil(C1-4)alquil, C6-10 aril, heteroaril, heterociclo, heterociclo(C1-4)alquil ou C3-6 cicloalquil é substituído por um dos seguintes: C1-4 alquiltio, C1-4 alquil sulfonil, metóxi, hidróxi, dimetilamino ou metilamino; e X' é hidrogênio, 18fluorometil, 18fluoroetil, 18fluoropropil, 125I, 123I, 131I, 18F, 76Br, 77Br ou Sn(alquil)3; desde que um de R1, R2, R3 ou R4 seja NR6R7(CH2)p-. Em outra incorporação, também se estabelece que um de R1, R2 ou R4 é hidróxi.

Os valores úteis de R5 e R5' incluem todos os valores listados acima. Preferivelmente, R5 e R5' são independentemente hidrogênio ou um C1-4 alquil tal como metil. Também é preferido que R1 e R2 sejam independentemente hidróxi, monometilamina ou dimetilamina.

Os valores úteis de R3 incluem todos aqueles valores enumerados acima. Mais preferivelmente, R3 é hidrogênio, 18fluorometil, 18fluoroetil, 18fluoropropil, 125I, 123I, 131I ou 18F.

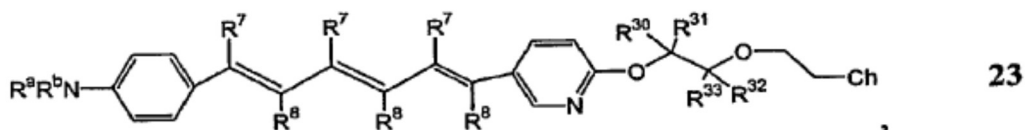
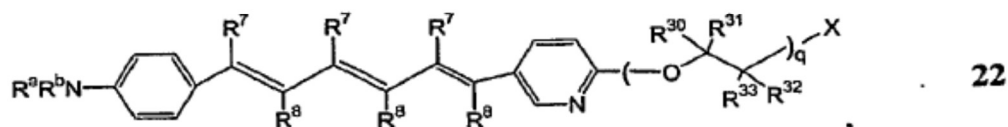
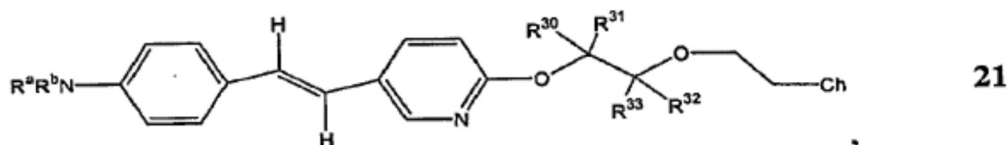
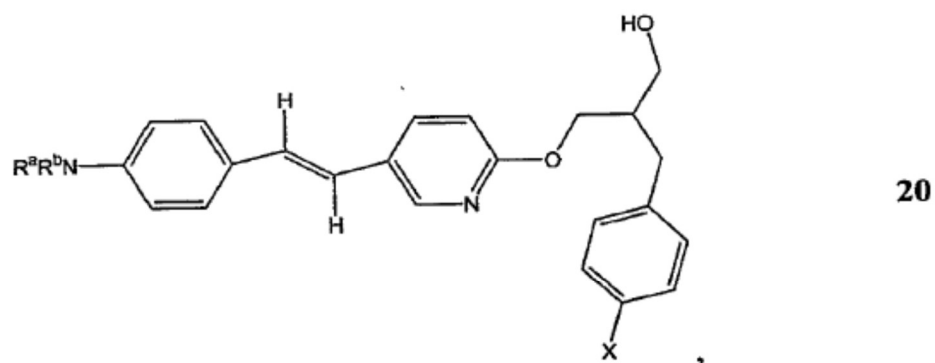
[0052] Os valores úteis de R1 e R2 incluem todos os valores listados acima. Preferivelmente, R1 e R2 são independentemente hidrogênio ou um C1-4 alquil como o metil.

[0053] Os valores úteis de R4 incluem todos aqueles valores enumerados acima. Preferivelmente R4 é metiltio, metilsulfonil, hidróxi, metóxi ou NR6R7(CH2)p-.

[0054] Os valores úteis de X' incluem todos aqueles enumerados acima. Os valores preferidos incluem hidrogênio, 18fluorometil, 18fluoroetil ou 18fluoropropil, 125I, 13I, 131I e 18F.

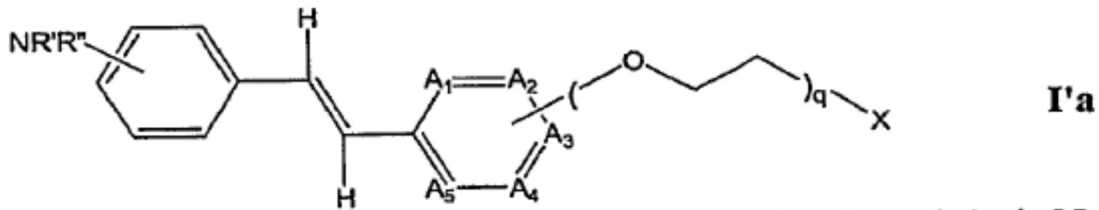
[0055] Em todos os compostos da presente invenção em que somente um de A1, A2, A3, A4 e A5 é N, prefere-se mais que A4 seja N.

[0056] Os compostos representativos da presente invenção incluem:

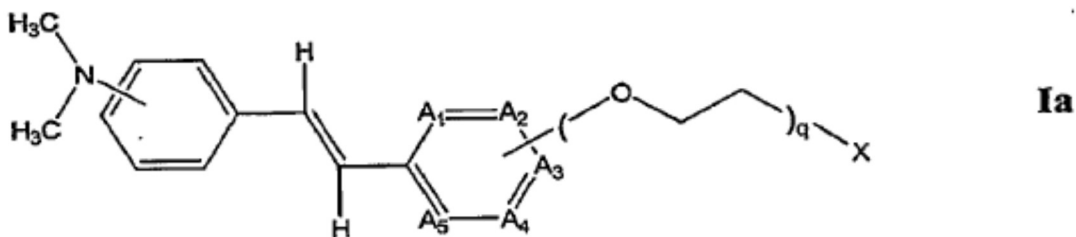


em que -Ch é um grupo quelante do tipo N2S2, X, q, Ra, Rb, R7, R8, R30, R31, R32 e R33 são conforme descrito acima. Mais preferivelmente, Ra e Rb são ambos metil.

[0057] Em outra incorporação, os compostos da Fórmula I'a têm a seguinte estrutura geral:

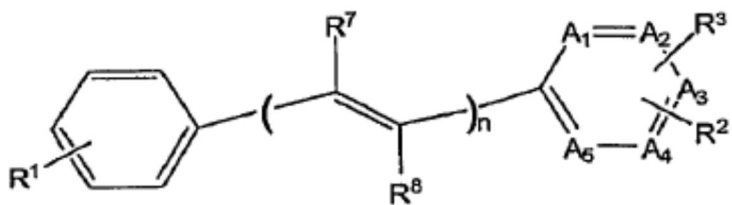


em que ao menos um, não mais do que três, de A1, A2, A3, A4 e A5 é N, os outros são -CH; q é um número inteiro de 1 a 10; R' e R'' são cada um independentemente hidrogênio ou C1-4 alquil e X é um halogênio radiomarcado ou grupo -Ch. Um exemplo desses compostos inclui compostos da Fórmula Ia com a seguinte estrutura:



em que ao menos um, não mais do que três, de A1, A2, A3, A4 e A5 é N, os outros são -CH; q é um número inteiro de 1 a 10; e X é um halogênio radiomarcado ou grupo -Ch. Preferivelmente, um mono ou di C1-4 alquilamino, mais preferivelmente monometilamino ou dimetilamino e substituintes PEG encontram-se na posição para em relação à ponte de etileno. Também é preferido que A4 seja N e A1, A2, A3 e A5 sejam cada um -CH. Os valores preferidos de q são números inteiros de 2 a 5; e os valores especialmente preferidos são 3 e 4. Os valores preferidos de X incluem <sup>123</sup>I e <sup>18</sup>F. O valor mais preferido de X é <sup>18</sup>F.

[0058] Em uma outra incorporação da presente invenção há compostos da Fórmula III com a seguinte estrutura:

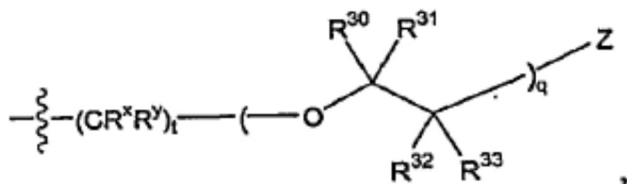


ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, em que n é um número inteiro de 1 a 6; ao menos um, não mais do que três, de A1,

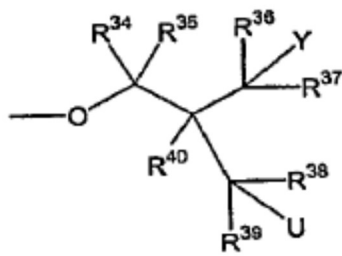
A2, A3, A4 e A5 é N, os outros são -CH, -CR<sub>2</sub> ou -CR<sub>3</sub> conforme permitido; R1 inclui todos os valores úteis enumerados acima sob a Fórmula I, preferivelmente hidróxi ou NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, em que p é um número inteiro de 0 a 5, e R<sub>a</sub> e R<sub>b</sub> são independentemente hidrogênio, C1-4 alquil ou (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>X, onde X é halogênio e d é um número inteiro de 1 a 4, R<sub>3</sub> é selecionado a partir do grupo de <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>18</sup>F, <sup>18</sup>F(C1-C4)alquil, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br ou Sn(alquil)<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> é selecionado a partir do grupo consistindo em:



em que q é um número inteiro de 1 a 10; Z é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, halogênio, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil, e R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub> e R<sub>33</sub> são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil;

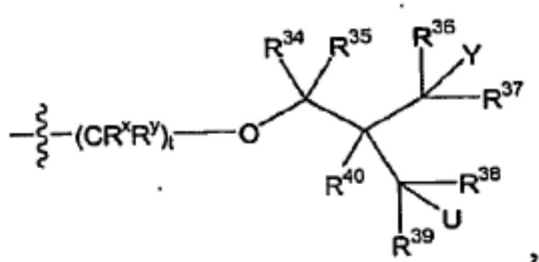


em que q é um número inteiro de 1 a 10, R<sub>x</sub> e R<sub>y</sub> são hidrogênio, hidróxi ou C1-4 alquil; t é 0, 1, 2 ou 3; e Z, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub> e R<sub>33</sub> são conforme descrito;



em que Y e U são selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxil, halogênio, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil; U é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, halogênio, benzoilóxi

substituído por halogênio, fenil substituído por halogênio (C1-4)alquil, arilóxi substituído por halogênio e C6-10 aril substituído por halogênio; e R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil;



em que Rx e Ry são hidrogênio, hidróxi ou C1-4 alquil; t é 0, 1, 2 ou 3; e Y, U, R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são conforme descrito acima;

iii. NR'R'', em que ao menos um de R' e R'' é (CH2)dX, onde X é halogênio, preferivelmente F ou 18F, e d é um número inteiro de 1 a 4; o outro de R' e R'' é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, C1-4 alquil, halo(C1-4) e hidróxi(C1-4)alquil;

iv. NR'R''-(C1-4)alquil, em que ao menos um de R' e R'' é (CH2)dX, onde X é halogênio, preferivelmente F ou 18F, e d é um número inteiro de 1 a 4; o outro de R' e R'' é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, C1-4 alquil, halo(C1-4)alquil e hidróxi(C1-4)alquil;

v. halo(C1-4)alquil; e

vi. um éter (R-O-R) tendo a seguinte estrutura: [halo(C1-4)alquil-O-(C1-4)alquil]-; e R7 e R8 são em cada ocorrência selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil.

[0059] Os compostos preferidos incluem aqueles onde o halogênio, em uma ou mais ocorrência na estrutura, é um halogênio radiomarcado. Também são preferidos os compostos em que o halogênio é selecionado a partir do grupo consistindo em I, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, F ou <sup>18</sup>F. São especialmente preferidos os compostos

que contêm  $^{18}\text{F}$ . Compostos contendo  $^{123}\text{I}$  também são especialmente preferidos.

[0060] Os valores úteis de R1 estão listados acima. Os valores preferidos são hidróxi ou  $\text{NR}^a\text{R}^b(\text{CH}_2)_p-$ , em que p é um número inteiro de 0 a 5, e Ra e Rb são independentemente hidrogênio, C1-4 alquil ou  $(\text{CH}_2)_d\text{X}$ , onde X é halogênio, e d é um número inteiro de 1 a 4. Os valores úteis de p incluem números inteiros de 0 a 5. Preferivelmente, p é 0, 1 ou 2. Mais preferivelmente, p é 0 de modo que R1 representa  $\text{NR}^a\text{R}^b$ . Nas incorporações preferidas, R1 encontra-se ou na posição meta ou na posição para em relação à ponte respectiva. Um valor preferido de R1 é  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , em que Ra e Rb são independentemente hidrogênio ou C1-4alquil. Nessa incorporação, é preferível que o C1-4 alquil seja metil. Preferivelmente um de Ra e Rb é hidrogênio, o outro é C1-4 alquil, tal como metil. Mais preferivelmente, tanto Ra quanto Rb são metil. Um outro valor preferido de R1 é hidróxi. Também são preferidos para R1 quaisquer grupos que após a administração no corpo metabolizam-se ou degradam-se até os valores preferidos de R1 listados acima. Sabe-se na arte que esses grupos constituem uma pró-droga e os grupos capazes de formar pró-drogas são bem conhecidos pelo indivíduo habilitado na arte.

[0061] Os valores úteis de n incluem números inteiros de 1 a 6. Preferivelmente, o valor de n é de 1 a 4. Mais preferivelmente, o valor de n é de 1 a 3. É especialmente preferido que n seja um.

[0062] Os valores úteis de R7 e R8 são em cada ocorrência independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil. O valor de n determina o número de grupos R7 e R8 presentes no composto. Se presente mais de uma vez em um composto particular, em cada ocorrência de R7 e R8 o valor pode ser diferente de qualquer outro valor de R7 e R8. Nas incorporações preferidas, R7 e R8 são cada um hidrogênio em todas as ocorrências.

[0063] Os valores úteis de R2 incluem as subestruturas i, i', ii, iii, iv, v e vi, como descrito acima. Nas incorporações

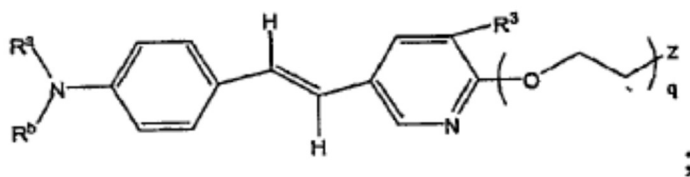
preferidas da Fórmula I, R2 encontra-se ou na posição meta ou na posição para em relação à ponte respectiva. Preferivelmente, R2 é a subestrutura i ou ii. Também são preferidas as estruturas i' e ii'. Nessas incorporações, os valores úteis de q incluem números inteiros de um a 10. Preferivelmente, em um composto onde R2 é i ou i', q é um número inteiro de 1 a 5. Mais preferivelmente, q é 1 a 4, especialmente 3 ou 4. Na subestrutura i ou i', os valores úteis de R30, R31, R32 e R33 independentemente incluem hidrogênio, hidróxi, C1-4 alcóxi, C1-4 alquil e hidróxi(C1-4)alquil. Os compostos preferidos incluem aqueles onde um ou mais de R30, R31, R32 e R33 são hidrogênio. Mais compostos preferidos incluem aqueles onde cada um de R30, R31, R32 e R33 é hidrogênio.

[0064] Na subestrutura ii ou ii', os valores úteis de Y, U e R34, R35, R36, R37, R38, R39 e R40 são descritos acima. Os compostos preferidos incluem aqueles onde U é hidróxi.

[0065] Os compostos úteis incluem compostos onde ao menos um, não mais do que três, de A1, A2, A3, A4 e A5 é N, e os outros são -CH ou -CR2 conforme permitido. É mais preferido que N esteja na posição A4.

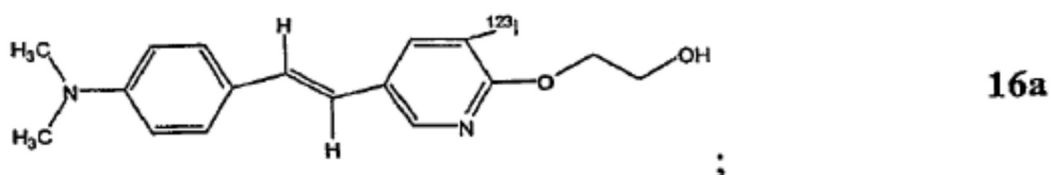
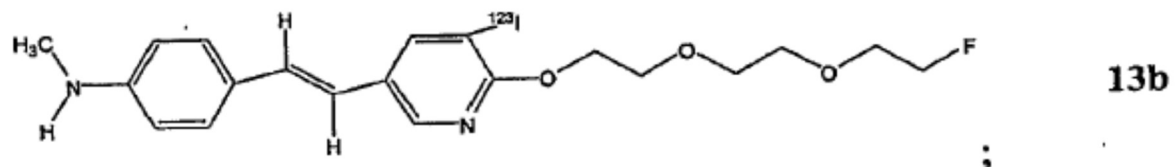
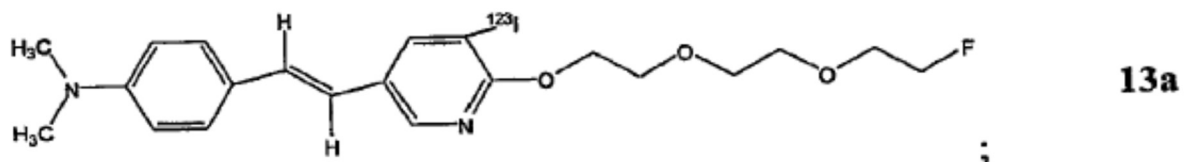
[0066] Particularmente os compostos úteis da Fórmula III incluem aqueles compostos onde A4 é N e os outros são -CH, -CR2 ou -CR3 conforme permitido.

[0067] Os compostos especialmente preferidos da Fórmula III em que A4 é N incluem o seguinte:

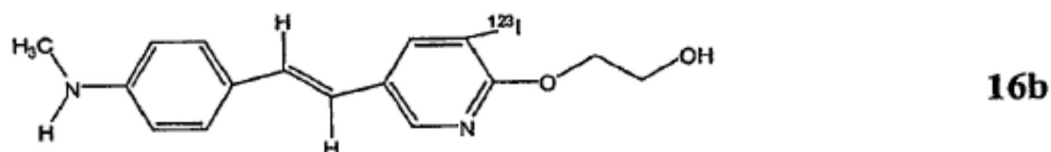


em que Ra e Rb são selecionados independentemente a partir do hidrogênio ou C1-C4 alquil e q é um número inteiro de 1 a 4 e R3 é preferivelmente  $^{123}\text{I}$  ou  $^{18}\text{F}$ .

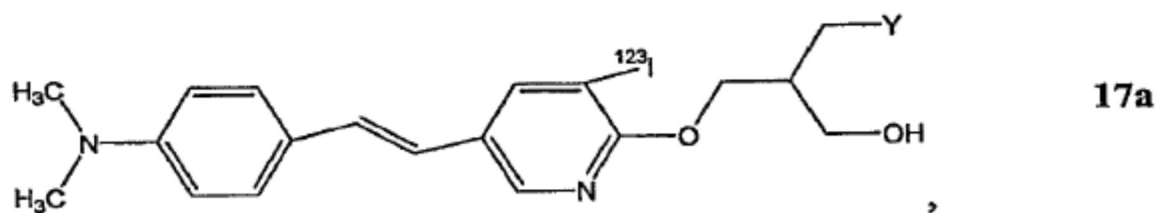
[0068] Os exemplos dos compostos mais preferidos da Fórmula III incluem o seguinte:



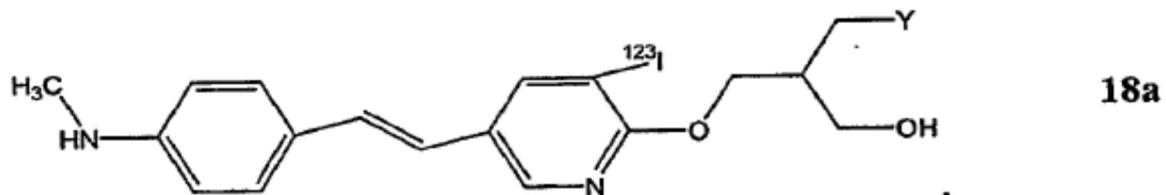
e



Outros compostos preferidos da Fórmula III, quando R2 é ii, incluem:

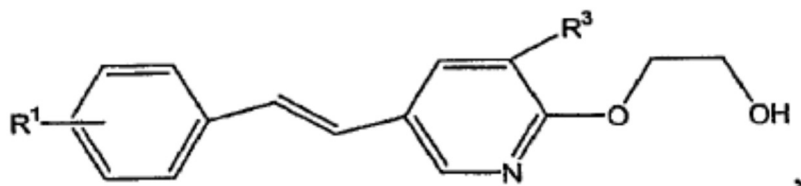


e



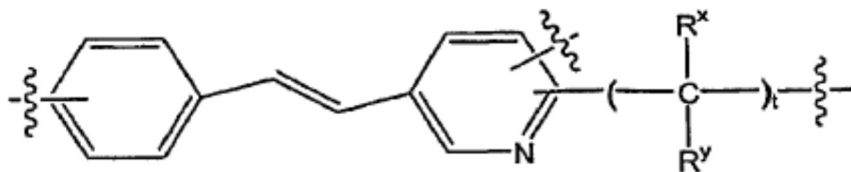
em que Y é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio e F.

[0069] Os compostos da Fórmula III quando R2 é i, ou i' quando t é 0, incluem hidróxiéteres como



em que R1 e R3 são conforme descrito acima sob a Fórmula III.

[0070] Em todas as incorporações das Fórmulas I e III contendo  $-(CR_xR_y)_t$  onde  $t$  é diferente de zero, os compostos têm a seguinte estrutura geral em que há ao menos uma união carbono-carbono entre um substituinte e o anel contendo nitrogênio:



[0071] Os compostos da presente invenção também podem conter um isótopo radioativo do carbono como material radiomarcado. Isso se refere a um composto que compreende um ou mais átomos de carbono radioativos, preferivelmente  $^{11}C$ , com uma atividade específica acima daquela do nível de fundo daquele átomo. É bem conhecido, nesse aspecto, que elementos que ocorrem naturalmente estão presentes na forma de isótopos variáveis, alguns dos quais são isótopos radioativos. A radioatividade dos elementos que ocorrem naturalmente é um resultado da distribuição natural ou abundância desses isótopos e é comumente referido como nível de fundo. Os compostos marcados com carbono da presente invenção têm uma atividade específica que é superior à abundância natural e, portanto, acima do nível de fundo. A composição reivindicada aqui compreendendo compostos marcados com carbono da presente invenção terá uma quantidade do composto para que a composição possa ser utilizada para detecção, visualização, radioterapia, e afins.

[0072] Em certas incorporações dos compostos aqui revelados, um halogênio, preferivelmente  $^{18}F$ , ou um agente quelante é ligado à estrutura da estirilpiridina através de uma cadeia PEG, tendo um número variável de grupos etóxi. A estirilpiridina fluorada 2 exibiu uma alta afinidade de união ( $K_i = 2,5 \pm 0,4$  nM). O análogo de dimetilamino mostrou a maior afinidade. Isso contrasta com os

análogos de estilbeno, os quais tendem a possuir uma maior afinidade quando substituídos por monometilamino. Como mostrado nos Esquemas 1-3 aqui, a radiomarcagem foi efetuada de forma bem sucedida, produzindo os compostos almejados. A síntese do composto 2 no Esquema 5 resultou em um tempo de preparação de cerca de 60 min; um rendimento radioquímico de ~35% (corrigido para a decadência); pureza radioquímica >98%; e atividade específica de cerca de 1.000 até cerca de 1.500 Ci/mmol. A biodistribuição in vivo de uma estirilpiridina pegilada 18F em camundongos normais exibiu excelentes penetrações cerebrais e rápidas remoções após uma injeção intravenosa. A autorradiografia de seções cerebrais de MA postmortem confirmaram a união específica em relação à presença de placas A $\beta$ .

[0073] Os valores preferidos sob o escopo de C6-10 aril incluem fenil, riaftil ou tetrahidronaftil. Os valores preferíveis sob o escopo de heteroaril incluem tienil, furil, piranil, pirrolil, piridinil, indolil e imidazolil. Os valores preferíveis sob o escopo do heterociclo incluem piperidinil, pirrolidinil e morfolinil. Uma incorporação preferida de um C6-10 aril, heteroaril, heterociclo, heterociclo(C1-4)alquil ou C3-6 cicloalquil contém um anel substituído por um dos seguintes: C1-4 alquiltio, C1-4 alquil sulfonil, metóxi, hidróxi, dimetilamino ou metilamino.

[0074] Os compostos das Fórmulas I, Ia, II e III também podem ser solvatados, especialmente hidratados. Pode ocorrer hidratação durante a fabricação dos compostos ou das composições incluindo os compostos, ou a hidratação pode ocorrer no decorrer 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 farmacologicamente aceitáveis como a água, etanol e assemelhados. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os fins da presente invenção.

[0075] Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou na Fórmula I, Ia, II ou III, sua definição

em cada ocorrência é independente de sua definição em todas as outras ocorrências. Além disso, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[0076] O termo "alquil" conforme aqui empregado sozinho ou como parte de outro grupo refere-se tanto a radicais de cadeia reta quanto ramificada de até 8 carbonos, preferivelmente 6 carbonos, mais preferivelmente 4 carbonos, tais como metil, etil, propil, isopropil, butil, t-butil e isobutil.

[0077] O termo "alcóxi" é utilizado aqui significando um radical de alquil de cadeia reta ou ramificada, como definido acima, a não ser que o comprimento da cadeia seja limitado até ali, ligado a um átomo de oxigênio, incluindo, mas não limitado a, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e assemelhados. Preferivelmente a cadeia alcóxi tem 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono.

[0078] O termo "monoalquilamina" conforme empregado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a um grupo amina que é substituído por um grupo alquil conforme definido acima.

[0079] O termo "diaquilamina" conforme empregado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a um grupo amina que é substituído por dois grupos alquil conforme definido acima.

[0080] O termo "halo" ou "halogênio" empregado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se ao cloro, bromo, flúor ou iodo e seus isótopos. O termo "rádiohalogênio" refere-se especificamente a isótopos radioativos de halogênio.

[0081] O termo "haloalquil", conforme empregado aqui, refere-se a qualquer um dos grupos alquil acima substituídos por um ou mais cloro, bromo, flúor ou iodo, com flúor e cloro sendo preferidos, como clorometil, iodometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluorometil e 2-cloroetil.

[0082] O termo "alquiltio" como empregado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a um tioéter da estrutura: R-S, em que R é C1-4 alquil conforme definido acima.

[0083] O termo "alquilsulfonil" conforme empregado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a uma sulfona da estrutura: R-SO<sub>2</sub>, em que R é C1-4 alquil conforme definido acima.

[0084] O termo "aril" conforme empregado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a grupos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos contendo de 6 a 12 carbonos na porção do anel, preferivelmente 6-10 carbonos na porção do anel, como fenil, naftil ou tetrahidronaftil.

[0085] O termo "heterociclo" ou "anel heterocíclico", como aqui utilizado, exceto onde indicado, representa o sistema do anel mono-heterocíclico de 5 a 7 membros que pode ser saturado ou não saturado e que consiste em átomos de carbono e de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de um grupo consistindo em N, O e S, e em que o heteroátomo de nitrogênio e enxofre pode opcionalmente ser oxidado. São especialmente úteis os anéis que contêm um nitrogênio combinado com um oxigênio ou enxofre, ou dois heteroátomos de nitrogênio. Exemplos de tais grupos heterocíclicos incluem piperidinil, pirrolil, pirrolidinil, imidazolil, imidazinil, imidazolidinil, piridil, pirazinil, pirimidinil, oxazolil, oxazolidinil, isoxazolil, isoxazolidinil, tiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, homopiperidinil, homopiperazinil, piridazinil, pirazolil e pirazolidinil, mais preferivelmente tiamorfolinil, piperazinil e morfolinil.

[0086] O termo "heteroátomo" é utilizado aqui significando um átomo de oxigênio ("O"), um átomo de enxofre ("S") ou um átomo de nitrogênio ("N"). Será reconhecido que quando o heteroátomo é nitrogênio, ele poderá formar um grupo NRR, em que os grupos R independentemente uns dos outros podem ser hidrogênio ou C1-4 alquil, C2-4 aminoalquil, C1-4 haloalquil, halobenzil, ou R1 e R2 são colocados juntos para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros tendo O, S ou NR<sub>c</sub> em tal anel, onde R<sub>c</sub> é hidrogênio ou C1-4 alquil.

[0087] O termo "heteroaril" conforme empregado aqui se refere a grupos com átomos de 5 a 14 anéis; 6, 10 ou 14 elétrons □ distribuídos em uma fileira cíclica, e contendo átomos de carbono

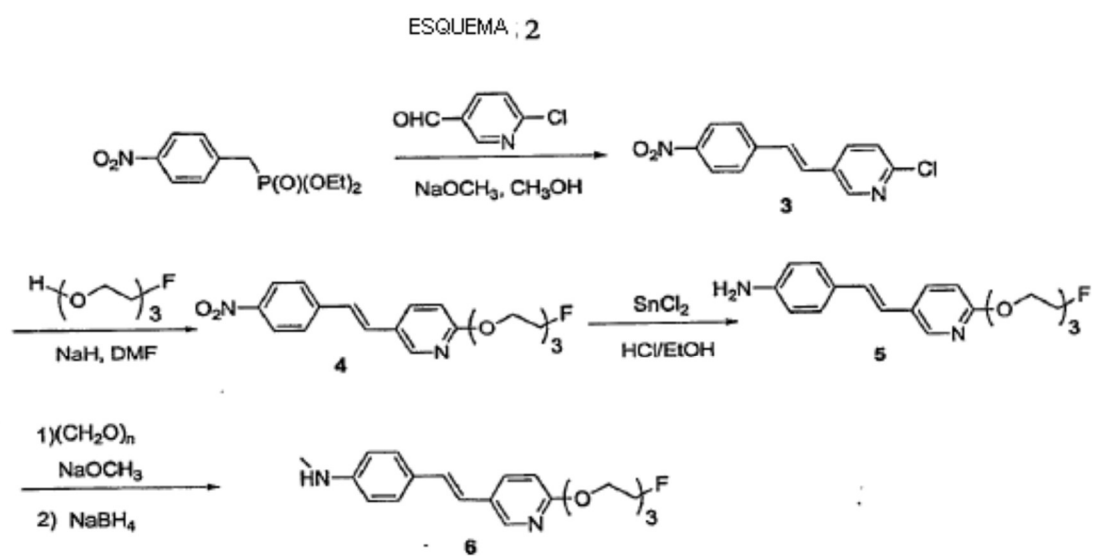
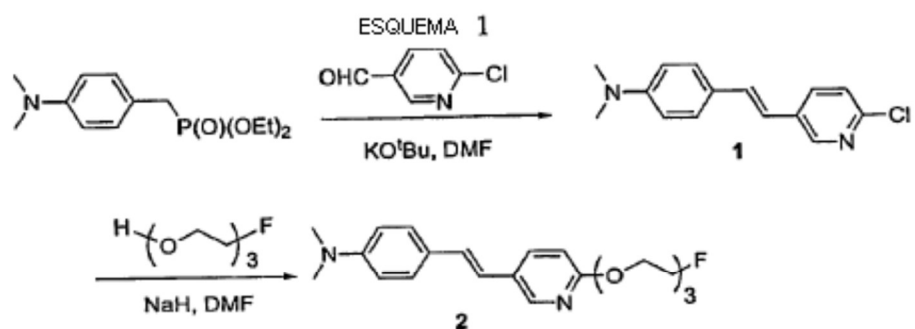
e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre (onde os exemplos de grupos heteroaril são: tienil, benzo[b]tienil, nafto[2,3-b]tienil, tiantrenil, furil, piranil, isobenzofuranil, benzoxazolil, cromenil, xantenil, fenoxatiinil, 2H-pirrolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolizininil, isoindolil, 3H-indolil, indolil, indazolil, purinil, 4H-quinolizininil, isoquinolil, quinolil, ftalazinil, naftiridinil, quinazolínil, cinolinil, pteridinil, 4aH-carbazolil, carbazolil,  $\alpha$ ,  $\beta$ , ou  $\gamma$ -carbolínil, fenantridinil, acridinil, perimidinil, fenantrolínil, fenazinil, isotiazolil, fenotiazinil, isoxazolil, furazanil e grupos fenoxazinil).

[0088] O termo "aralquil" ou "arilalquil" conforme empregado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a grupos C1-6 alquil conforme discutido acima tendo um substituinte aril, tal como benzil, feniletíl ou 2-naftilmetíl. Um outro aspecto desta invenção é relacionado aos métodos de preparação dos compostos das Fórmulas I, Ia, II e III.

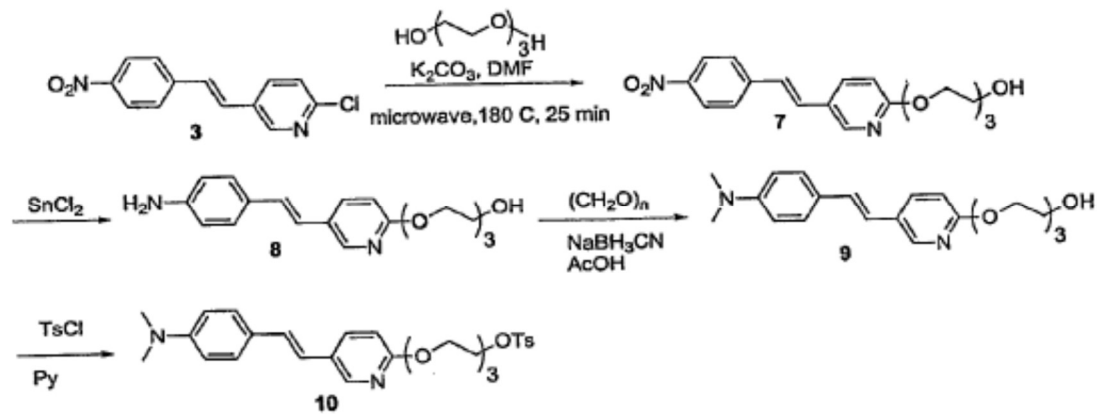
[0089] A síntese do derivado de estirilpiridina substituída por dimetilamino 1 e seu composto fluoropegilado 2 é mostrada no esquema 1. O composto 1 foi obtido através de uma reação de Wittig entre dietil 4-(dimetilamino)benzilfosfonato e 6-cloronicotinaldeído na presença de potássio terc-butóxido em DMF (rendimento de 62%). A alquilação direta do composto 1 com 2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi) etanol utilizando hidreto de sódio em THF obteve o composto fluoropegilado 2 (rendimento de 33%), o qual pode ser usado como padrão frio para a radiomarcagem. A preparação do derivado 6 substituído por monoetil amino foi realizada através de uma rota mostrada no Esquema 2. Uma reação de Wittig entre 4-nitrobenzilfosfonato e 6-cloronicotinaldeído na presença de metóxido de sódio em metanol sob condição de refluxo obteve o composto 3 com um alto rendimento (88%). O composto 3 pode ser facilmente filtrado após a reação e usado diretamente na próxima etapa; nenhuma purificação adicional é necessária. A alquilação do 3 com 2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi) etanol utilizando hidreto de sódio

em THF obteve o composto 4 (rendimento de 30%). O grupo nitro do composto 4 foi reduzido utilizando cloreto de estanho em etanol para obter o composto 5 (rendimento de 58%). A monometilação de 5 foi obtida utilizando o paraformaldeído, metóxido de sódio e borohidreto de sódio para obter o composto 6 em um rendimento relativamente alto (73%).

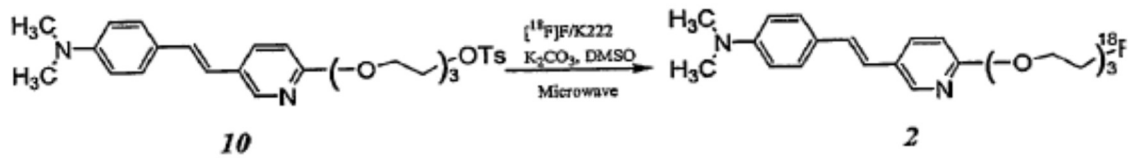
[0090] Para produzir o derivado de estirilpiridina substituída por dimetilamino marcado com F-18 [18F]2, o tosilato 10 (Esquema 3) foi utilizado como o precursor. A preparação de 10 começou com a alquilação auxiliada por microondas de 3 com trietileno glicol em DMF para obter o composto 7 (rendimento 77%). O grupo nitro de 7 foi então reduzido a amina utilizando cloreto de estanho para produzir o composto 8 (rendimento 76%) então seguido por dimetilação usando paraformaldeído, cianoborohidreto de sódio em ácido acético para obter o composto 9 com alto rendimento (95%). A mesilação de 9 foi tentada primeiro, contudo, o mesilato de 9 era muito instável, sendo decomposto durante a preparação. A tosilação de 9 foi realizada de forma bem sucedida utilizando tosilcloreto em piridina para produzir o tosilato desejado 10 (rendimento 41%) como o precursor para fabricar o [18F]2 radiomarcado.



ESQUEMA 3

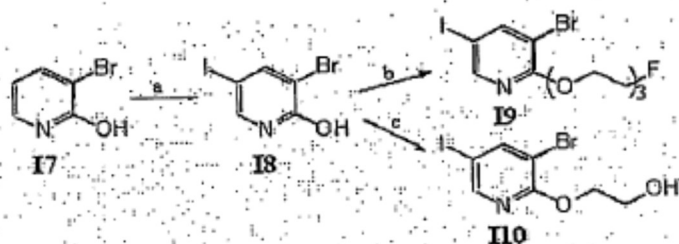


ESQUEMA 4



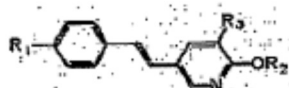
[0091] Os esquemas 5-7 descrevem a rota sintética dos compostos da Fórmula III. O Esquema 5 descreve a síntese de vários intermediários úteis para preparar os compostos da invenção. O Esquema 6 e 7 descreve a síntese de compostos radiomarcados e não radiomarcados da invenção. Nos compostos 17-110, "I" no nome do composto significa "intermediário".

ESQUEMA 5



Reagents and conditions: (a) NIS, CH<sub>3</sub>CN, reflux, 1 h; (b) F(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>H, Ph<sub>3</sub>P, DIAD, THF, -5 °C to rt, 2 h; (c) (1) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBDMS, Ph<sub>3</sub>P, DIAD, THF, -5 °C to rt, 2 h; (2) 1% HCl in 95% EtOH, rt, 1 h.

ESQUEMA 6



11: R<sub>1</sub> = -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, R<sub>3</sub> = -Br

12: R<sub>1</sub> = -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, R<sub>3</sub> = -SnBu<sub>3</sub>

13: R<sub>1</sub> = -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, R<sub>3</sub> = -I

14: R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sub>3</sub> = -Br

15: R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sub>3</sub> = -SnBu<sub>3</sub>

16: R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sub>3</sub> = -I

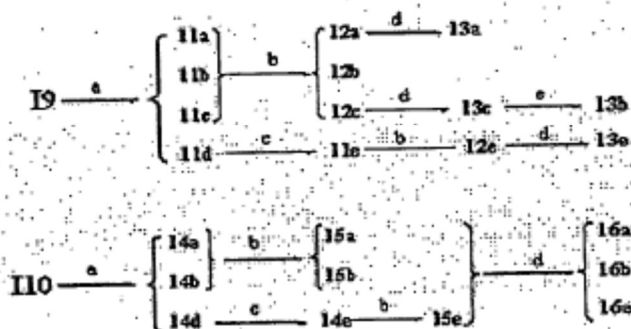
a: R<sub>1</sub> = -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

b: R<sub>1</sub> = -NH(CH<sub>3</sub>)

c: R<sub>1</sub> = -N(Boc)(CH<sub>3</sub>)

d: R<sub>1</sub> = -OCOCH<sub>3</sub>

e: R<sub>1</sub> = -OH

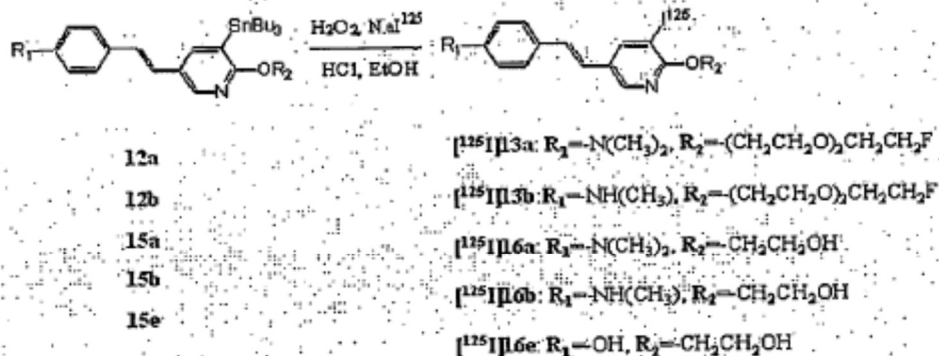


Reagents and conditions: (a) 4-substituted styrenes, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr, Pd(OAc)<sub>2</sub>, DMF, 55-65 °C;

(b) (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> Pd(PPh)<sub>4</sub>, toluene, 110 °C; (c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH/THF, rt, 2 h; (d) I<sub>2</sub>, THF, 0 °C to rt;

(e) TMSOTf, 2,6-lutidine; DCM, -78 °C to rt.

## ESQUEMA 7



[0092] Os complexos de Tc-99m podem ser preparados conforme a seguir. Uma pequena quantidade de composto não radiomarcado (1-2 mg) é dissolvido em 100  $\mu\text{l}$  de EtOH e misturado com 200  $\mu\text{l}$  de HCl (1 N) e 1 mL de solução de Sn-glicoheptonato (contendo 8-32  $\mu\text{g}$  de  $\text{SnCl}_2$  e 80-320 ng de Na-glicoheptonato, pH 6.67) e 50  $\mu\text{l}$  de solução de EDTA (0,1 N). A solução salina de  $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$  pertecnetato (100-200  $\mu\text{L}$ ; variando de 2-20 mCi) é então adicionada. A reação é aquecida por 30 min a 100°C, então resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação é analisada no TLC (EtOH: concentração de  $\text{NH}_3$  9:1) para a formação do produto e verificação da pureza. A mistura pode ser neutralizada com tampão de fosfato até pH 5.0.

[0093] A presente invenção também diz respeito a um método de preparação de um complexo de tecnécio 99 m de acordo com a presente invenção reagindo o tecnécio 99 m na forma de um pertecnetato na presença de um agente redutor e opcionalmente um quelador adequado com um composto apropriado contendo Ch.

[0094] O agente redutor serve para reduzir o pertecnetato Tc-99m que é eluído de um gerador de molibdênio-tecnécio em uma solução de salina fisiológica. Os agentes redutores adequados são, por exemplo, ditionita, ácido sulfínico de formamidina,

diaminoetano dissulfinato ou agentes redutores metálicos adequados tais como Sn(II), Fe(H), Cu(I), Ti(ni) ou Sb(III). Sn(II) provou ser particularmente adequado.

[0095] Para a reação de formação de complexo mencionada acima, o tecnécio 99m é reagido com um composto apropriado da invenção como um sal ou na forma de tecnécio unido a queladores comparativamente fracos. No último caso, o complexo desejado de tecnécio 99m é formado pela troca de ligantes. Exemplos de queladores adequados para o radionuclídeo são os ácidos dicarboxílicos, tais como o ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido ortoftálico, ácido málico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido salicílico ou derivados desses ácidos; os compostos fosfóricos tais como pirofosfatos ou enolatos. Ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido glicohéptônico ou um derivado dos mesmos são particularmente queladores adequados para esse fim, pois um quelato de tecnécio 99m com um desses queladores passa pela troca desejada de ligantes de forma particularmente fácil.

[0096] O procedimento comumente mais usado para preparar os complexos  $[Tc^{v}O]^{+3}N_2S_2$  é baseado na redução do cloreto de estanho (II) do pertecnetato  $[99mTc]$ , o material de partida comum. O procedimento de marcação normalmente se baseia na reação de troca de ligantes Tc-99m entre o ligante do (Sn)-glicohéptonato Tc-99 e o ligante do  $N_2S_2$ . A preparação do cloreto de estanho (II) e sua preservação em forma de estanho (II) consistente é crucialmente importante para o sucesso da reação de marcação. Para estabilizar o íon de estanho sensível ao ar, é uma prática comum na

medicina nuclear utilizar um kit liofilizado no qual o íon do estanho encontra-se em forma de pó liofilizado com quantidade excessiva de glicohéptonato sob um gás inerte como o nitrogênio ou argônio. A preparação dos kits de glicohéptonato de sódio/ cloreto de estanho liofilizado assegura que a reação de marcação seja reproduzível e previsível. Os ligantes de  $N_2S_2$  são geralmente sensíveis ao ar (os tióis são facilmente oxidados pelo ar) e há reações subseqüentes que levam à decomposição dos ligantes. O

método mais conveniente e previsível para preservar os ligantes é produzir kits liofilizados contendo 100-500 µg dos ligantes sob argônio ou nitrogênio.

[0097] Quando os compostos desta invenção forem utilizados como agentes de visualização, devem ser marcados com isótopos radioativos de halogênio apropriados. Embora os isótopos  $^{125}\text{I}$  sejam úteis para testagem laboratorial, eles geralmente não serão úteis para fins diagnósticos efetivos por causa da meia vida relativamente longa (60 dias) e baixa emissão gama (30-65 keV) de  $^{125}\text{I}$ . O isótopo  $^{123}\text{I}$  tem uma meia vida de treze horas e energia gama de 159 KeV e espera-se portanto que a marcação dos ligantes a serem utilizados para fins diagnósticos seja com esse isótopo. Outros isótopos que podem ser utilizados incluem o  $^{131}\text{I}$  (meia vida de 2 horas). Os isótopos de bromo adequados incluem  $^{77}\text{Br}$  e  $^{76}\text{Br}$ .

[0098] Os compostos radiohalogenados desta invenção podem facilmente ser formados com materiais que podem ser fornecidos aos usuários em kits. Os kits para a formação dos agentes de visualização poderão conter, por exemplo, um frasco contendo uma solução fisiologicamente adequada de um intermediário da Fórmula I, Ia, II ou III com uma concentração e pH adequados para as condições ideais de formação de complexos. O usuário adicionaria ao frasco uma quantidade apropriada do radioisótopo, por exemplo,  $\text{Na}^{123}\text{I}$  e um oxidante, tal como peróxido de hidrogênio. O ligante marcado resultante pode então ser administrado intravenosamente em um paciente e os receptores no cérebro serão visualizados por meio da medição do raio gama ou emissões de fótons a partir do mesmo.

[0099] Visto que a composição radiofarmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser preparada de maneira fácil e simples, a preparação pode ser efetuada prontamente pelo usuário. Portanto, a presente invenção também diz respeito a um kit, compreendendo:

[00100] Um composto não radiomarcado da invenção, o composto estando opcionalmente em forma seca; e também opcionalmente tendo um veículo inerte, farmacologicamente aceitável, e/ou substâncias auxiliares acrescidas ao mesmo; e

(1) Um agente redutor e opcionalmente um quelador, em que os ingredientes (1) e (2) podem ser opcionalmente combinados, e em que instruções de uso com uma prescrição para realizar o método descrito acima através de ingredientes reagentes (1) e (2) com tecnécio 99m na forma de uma solução de pertecnetato podem ser opcionalmente incluídas.

[00101] Exemplos de agentes redutores e queladores adequados para o kit acima já foram enumerados acima. A solução de pertecnetato pode ser obtida pelo usuário a partir de um gerador de molibdênio-tecnécio. Tais geradores estão disponíveis em algumas instituições que realizam procedimentos radiodiagnósticos. Como notado acima, os ingredientes (1) e (2) podem ser combinados, desde que sejam compatíveis. Tal kit monocomponente, no qual os ingredientes combinados são preferivelmente liofilizados, é excelentemente adequado para ser reagido pelo usuário com a solução de pertecnetato de maneira simples.

[00102] Quando desejado, o agente radioativo diagnóstico pode conter qualquer aditivo como os agentes controladores de pH (p.ex., ácidos, bases, tampões), estabilizadores (p.ex., ácido ascórbico) ou agentes isotonzantes (p.ex., cloreto de sódio).

[00103] O termo "sal farmacologicamente aceitável" como utilizado aqui se refere àqueles sais de carboxilato ou sais de adição de ácido dos compostos da presente invenção que são, dentro do escopo de um sólido julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de pacientes sem toxidez indevida, irritação, resposta alérgica, e assemelhados, proporcionais a uma relação de risco/benefício razoável e eficazes em seu uso pretendido, bem como as formas zwitteriônicas, onde possível, dos compostos da invenção. O termo "sais" refere-se a sais de adição de ácido orgânicos e inorgânicos, relativamente não tóxicos, dos compostos da presente invenção. Também são incluídos aqueles sais derivados de ácidos orgânicos não tóxicos como os ácidos alifáticos mono e dicarboxílicos, por exemplo, o ácido acético, os ácidos alcanóicos substituídos por fenil, os ácidos hidroxialcanóicos e alcanodióicos, ácidos aromáticos e ácidos sulfônicos alifáticos e

aromáticos. Esses sais podem ser preparados in situ durante o isolamento final e a purificação dos compostos ou separadamente reagindo o composto purificado em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e isolando o sal assim formado. Outros sais representativos incluem o hidrobrometo, hidrocloreto, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glicohexptonato, lactiobionato e sais laurilsulfonato, propionato, pivalato, ciclamato, isetionato e assemelhados. Estes podem incluir cátions baseados em metais alcalinos e alcalinos terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e assemelhados, bem como cátions de amônio não tóxico, amônio quaternário e amina incluindo, mas não limitado a, amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, e assemelhados. (Veja, por exemplo, Berge S.M., et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 66:1-19(1977) que é aqui incorporado por referência).

[00104] Na primeira etapa do presente método de visualização, um composto marcado da Fórmula I, Ia, II ou III é introduzido em um tecido ou paciente em uma quantidade detectável. O composto é tipicamente parte de uma composição farmacêutica e é administrado no tecido ou paciente por métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na arte.

[00105] A administração do composto marcado em um paciente pode ser através de via de administração geral ou local. Por exemplo, o composto pode ser administrado por via oral, retal, parenteral (intravenosa, por via intramuscular ou subcutânea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, localmente (pós, pomadas ou gotas), ou como um spray bucal ou nasal. O composto marcado pode ser administrado no paciente de forma que seja distribuído através do corpo inteiro.

[00106] Alternativamente, o composto marcado pode ser administrado em um órgão específico ou tecido de interesse. Por

exemplo, é desejável localizar e quantificar os depósitos amilóides no cérebro a fim de diagnosticar ou rastrear o progresso da doença de Alzheimer em um paciente. Uma das características mais desejáveis de um agente de visualização in vivo do cérebro é a capacidade de cruzar a barreira intacta sangue-cérebro após uma injeção intravenosa em bolus.

[00107] Em uma incorporação preferida da invenção, o composto marcado é introduzido em um paciente em uma quantidade detectável e após ter se passado um tempo suficiente para o composto tornar-se associado aos depósitos amilóides, o composto marcado é detectado de forma não invasiva dentro do paciente. Em outra incorporação da invenção, um composto radiomarcado da Fórmula I, Ia, II ou III é introduzido em um paciente, dá-se tempo suficiente para o composto tornar-se associado aos depósitos amilóides e então uma amostra de tecido é removida do paciente e o composto marcado no tecido é detectado à parte do paciente. Em uma terceira incorporação da invenção, uma amostra tecidual é removida de um paciente e um composto marcado da Fórmula I, Ia, II ou III é introduzido na amostra tecidual. Após uma quantidade suficiente de tempo para o composto tornar-se ligado aos depósitos amilóides, o composto é detectado.

[00108] O termo "tecido" significa um pedaço do corpo de um paciente. Exemplos de tecidos incluem o cérebro, coração, fígado, sangue, vasos 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 em um paciente a fim de possibilitar a detecção pode prontamente ser determinada por aqueles habilitados na arte. Por exemplo, quantidades crescentes do composto marcado podem ser dadas a um paciente até que o composto seja detectado pelo método de detecção escolhido. Um marcador é introduzido nos compostos para possibilitar a detecção dos compostos.

[00109] O termo "paciente" significa humanos e outros animais. Aquelles habilitados na arte também estão familiarizados com a determinação da quantidade de tempo suficiente para um composto

tornar-se associado aos depósitos amilóides. A quantidade de tempo necessária pode ser facilmente determinada introduzindo-se uma quantidade detectável de um composto marcado da Fórmula I, Ia, II ou III no paciente e então detectando o composto marcado várias vezes após a administração.

[00110] O termo associado significa uma interação química entre o composto marcado e o depósito amilóide. Exemplos de associações incluem ligações covalentes, ligações iônicas, interações hidrófilas-hidrófilas, interações hidrófobas-hidrófobas e complexos.

[00111] Aqueles habilitados na arte estão familiarizados com as várias maneiras de detectar os compostos marcados. Por exemplo, ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de pósitrons (TEP) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) pode ser empregada para detectar compostos radiomarcados. O marcador que é introduzido no composto irá depender do método de detecção desejado. Por exemplo, se o TEP for selecionado como um método de detecção, o composto deverá possuir um átomo de emissão de pósitron, tal como  $^{11}\text{C}$  ou  $^{18}\text{F}$ .

[00112] O agente diagnóstico radioativo deve ter uma radioatividade e concentração de radioatividade suficientes que assegurem um diagnóstico confiável. Por exemplo, no caso do metal radioativo ser o tecnécio 99m, o mesmo poderá ser incluído geralmente em uma quantidade de 0,1 a 50 mCi em cerca de 0,5 a 5,0 ml no momento da administração. A quantidade de um composto da Fórmula I, Ia, II ou III pode ser suficiente a ponto de formar um composto de quelato estável com o metal radioativo. O composto de quelato assim formado enquanto agente diagnóstico radioativo é suficientemente estável, e portanto pode ser imediatamente administrado como tal ou armazenado até sua utilização. Quando desejado, o agente diagnóstico radioativo poderá conter qualquer aditivo, tal como agentes controladores do pH (p.ex., ácidos, bases, tampões), estabilizadores (p.ex., ácido ascórbico) ou agentes isotonzantes (p.ex., cloreto de sódio).

[00113] A visualização dos depósitos amilóides pode também ser realizada de forma quantitativa para que a quantidade de depósitos amilóides possa ser determinada.

[00114] Os compostos preferidos para a visualização incluem um radioisótopo tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{76}\text{Br}$  ou  $^{77}\text{Br}$ .

[00115] Um outro aspecto da invenção é um método para a inibição da agregação de placas amilóides. A presente invenção também oferece um método para inibir a agregação de proteínas amilóides que forma depósitos amilóides ao administrar em um paciente uma quantidade inibidora de amilóides de um composto da Fórmula I, Ia, II ou III acima.

[00116] Aqueles habilitados na arte são prontamente capazes de determinar uma quantidade inibitória de amilóides simplesmente administrando um composto da Fórmula I, Ia, II ou III em um paciente em quantidades crescentes até que o crescimento de depósitos amilóides seja reduzido ou interrompido. A taxa de crescimento pode ser avaliada utilizando a visualização conforme acima descrito ou retirando uma amostra tecidual de um paciente e observando os depósitos amilóides no local. Os compostos da presente invenção podem ser administrados em um paciente em níveis de dosagem na faixa de cerca de 0,1 até cerca de 1.000 mg por dia. Para um adulto humano normal com um peso corporal de cerca de 70 kg, a dosagem na faixa de cerca de 0,01 até cerca de 100 mg por kg de peso corporal por dia é insuficiente.

[00117] A dosagem específica utilizada, contudo, pode variar. Por exemplo, a dosagem pode depender de certo número de fatores incluindo os requisitos do paciente, a severidade do quadro sendo tratado e a atividade farmacológica do composto sendo utilizado. A determinação das dosagens ideais para um paciente em particular é bem conhecida para aqueles habilitados na arte.

[00118] Os seguintes exemplos são ilustrativos, mas não limitativos, do método e das composições da presente invenção. Outras modificações adequadas e adaptações da variedade de condições e parâmetros normalmente encontrados e óbvios para

aqueles habilitados na arte estão dentro do espírito e escopo da invenção.

[00119] Todos os reagentes utilizados na síntese eram produtos comerciais e eram utilizados sem purificação adicional a não ser que indicado de outra forma. Espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1 foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX (200 MHz) em CDCl<sub>3</sub>. As alterações químicas são relatadas como valores  $\gamma$  (parte por milhão) em relação ao TMS interno. As constantes de acoplamento são relatadas em hertz. A multiplicidade é definida por s (singlet), d (doublet), t (triplet), br (amplo), m (multiplet). As análises elementares foram realizadas pelo Atlantic Microlab INC. Para cada procedimento, o "workup padrão" refere-se aos seguintes passos: adição do solvente orgânico indicado, lavagem da camada orgânica com água e então salmoura, separação da camada orgânica da camada aquosa, secagem das camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio anídrico, filtração do sulfato de sódio e remoção do solvente orgânico sob pressão reduzida.

#### EXEMPLOS

##### EXEMPLO 1

##### Síntese do composto 2

(E)-1-cloro-5-(4-dimetilaminoestiril)piridina(1)

[00120] Terc-butóxido de potássio (99mg, 0.89 mmol) foi adicionado a uma solução de dietil-(4-dimetilamino-benzil)-fosfonato (80mg, 0.30 mmol) em DMF anídrico (5,0 ml) a 0°C. 2-cloro-5-piridil aldeído (42mg, 0.30 mmol) foi então adicionado. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 4 h. A água foi adicionada e a mistura foi extraída com MeOH/DCM (1:9, v/v). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (20% de hexanos em DCM como solvente de desenvolvimento) para produzir o produto 1 (48 mg, rendimento: 62%). RMN H<sup>1</sup>(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.8.42 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.77 (1H, d, d,  $J_j = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.4$ Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz),

7.08 (1H, d,  $J= 16.4$  Hz), 6.77 (3H, m), HRMS (ET)  $m/z$  calculado para  $[C_{13}H_9ClN_2O_2]^+$  260.0353.

(E)-2-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)-5dimetilaminoestiril)piridina (2)

[00121] Hidreto de sódio (95%, 10mg, 0.39 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etanol (39 mg, 0.26 mmol) em DMF anídrico (5,0 ml). Após agitação em temperatura ambiente por 20 min, o composto 5 (35 mg, 0.13 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida até 100°C por 2 horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anídrico e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (4% de MeOH em DCM como solvente de desenvolvimento) para produzir o produto 2 (16 mg, rendimento: 32,9%): RMN H1 (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.8.14 (1H, d,  $J= 2.4$  Hz), 7.76 (1H, d, d,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J= 8.8$ Hz), 6.87 (2H, m), 6.76 (3H, m), 4.53 (2H, d, t,  $J, = 47.6$  Hz,  $J_2 = 4.2$  Hz), 4.50 (2H, t,  $J= 4.8$  Hz), 3.85 (3H, m), 3.70 (5H, m), 2.99 (6H, s). HRMS (EI)  $m/z$  calculado para  $[C_{21}H_{28}N_2O_4]^+$  372.2049.

## EXEMPLO 2

### Síntese do Composto 6

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

[00122] Metóxido de sódio (1 M em metanol, 5,0 ml) foi adicionado lentamente a uma solução de dietil-(4-nitro-benzil)-fosfonato (546mg, 2,0 mmol) e 2-cloro-5-piridil aldeído (283 mg, 2.0 mmol) em metanol (5,0 ml). A mistura de reação foi então submetida a refluxo por 1 h. Após resfriado até 0°C, o precipitado amarelo foi filtrado e lavado com metanol frio para obter o produto 3 (458 mg, rendimento: 88%), o qual foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação adicional. 3: RMN H1 (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.8.53 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.25 (2H, d,  $J= 8.8$  Hz), 7.85 (1H, d, d,  $J, = 8.4$  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)  $m/z$  calculado para  $[C_{13}H_9ClN_2O_2]^+$  260.0353.

(E)-2-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)-5-(4-nitroestiril)piridina (4)

[00123] Sob a proteção da atmosfera de nitrogênio, 2-(2-(2-fluoroetóxi)-etóxi)-etanol (60 mg, 0.39 mmol) foi adicionado a uma mistura de hidreto de sódio (26,4 mg, 60% de dispersão em óleo mineral, 0.66 mmol) em DMF anídrico (5 ml) a 0°C. A mistura foi agitada sob temperatura ambiente por meia hora e o composto 3 (85,7 mg, 0.33 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi então aquecida até 100°C por 2 horas e resfriado. Acetato de etila e água foram adicionados, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secado sobre sulfato de sódio anídrico e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (2% de MeOH em DCM como solvente de desenvolvimento) para produzir o produto 4 (37 mg, rendimento: 30%): RMN H1 (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  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)  $m/z$  calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 376.1435.

(E)-2-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)-5-(4-aminoestiril)piridina (5)

[00124] 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 de reação foi submetida a refluxo por 2 horas e resfriada. 2N de NaOH foram usados para ajustar o pH até 10. Diclorometano foi adicionado e a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anídrico e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (3% de MeOH em DCM como solvente de desenvolvimento) para produzir o produto 5 (18 mg, rendimento: 58%): RMN H1 (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  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), 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)  $m/z$  calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 376.1693.

(E)-2-(2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etóxi)-5-(4-metilaminoestiril)piridina (6)

[00125] Metóxido de sódio (1M em metanol, 0,23 ml) foi adicionado à solução de um 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 de reação passou por refluxo por 1,5 hora e então foi resfriada até 0°C com um banho de gelo. Borohidreto de sódio (10,4 mg, 0.27 mmol) foi adicionado com cuidado. A mistura passou por refluxo outra vez por 1 hora, sendo resfriada. Diclorometano e água foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anídrico e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (3% de MeOH em DCM como solvente de desenvolvimento) para produzir o produto 6 (12 mg, rendimento: 73%): RMN H1 (200 MHz, CDC13):  $\delta$ .8.14 (1H, d,  $J$ = 2.2 Hz), 7.76 (1H, d, d,  $J$ , = 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,  $J_j$  = 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)  $m/z$  calculado para  $[C_{20}H_{25}FN_2O_3]^+$  360.1849.

### EXEMPLO 3

#### Síntese do Composto 10

(E)-2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)etóxi)etóxi)5-(4-nitroestiril)piridina(7)

[00126] 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 anídrico (5,0 ml) foi vedada em um frasco passível de tratamento com microondas (da Biotage) e submetida à irradiação com microondas (sistema Biotage Initiator) a 180°C por 25 min. Após se resfriar até a temperatura ambiente, foi adicionada água e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anídrico e evaporada. O resíduo foi purificado com PTLC (4% de MeOH em DCM como solvente de desenvolvimento) e produziu o produto 7 (110 mg, rendimento: 77%): RMN H1 (200 MHz, CDC13):  $\delta$ .8.20 (3H, m), 7.83 (1H, d, d,  $J_1$  = 8.6 Hz,  $J_2$  = 2.4 Hz), 7.61

(2H, d,  $J= 8.8$  Hz), 7.10 (2H, m) 6.84 (1H, d,  $J= 8.6$  Hz), 4.53 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.88 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.71 (6H, m), 3.61 (2H, m), 2.10 (1H, b), HRMS (EI)  $m/z$  calculado para  $[C_{19}H_{22}N_2O_6]^+$  374.1478.

(E)-2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)etóxi)etóxi)-5-(4-aminoestiril)piridina(8)

[00127] Cloreto de estanho (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 de reação foi submetida a refluxo por 1,5 h e então resfriada até 0°. O precipitado amarelo foi coletado por filtração e então suspenso em acetato de etila. O NaHCO<sub>3</sub> foi adicionado para ajustar o pH até 9. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio anídrico e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (5% de MeOH em DCM como solvente de desenvolvimento) para produzir o produto 8 (70 mg, rendimento: 76%): RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.12 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.73 (1H, d, d,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.84 (2H, m), 6.75 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.69 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.48 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.86 (2H, t,  $J= 4.8$  Hz), 3.71 (6H, m), 3.60 (2H, m), 3.32 (3H, b), HRMS (EI)  $m/z$  calculado para  $[C_{19}H_{24}N_2O_4]^+$  344.1736.

(E)-2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)etóxi)etóxi)-5-(4-dimetilaminoestiril)piridina (9)

[00128] Cianoborohidreto de sódio (36 mg, 0.57 mmol) foi adicionado a uma solução do composto 8 (65mg, 0.19 mmol) e paraformaldeído (57 mg, 1.9 mmol) em ácido acético (10 ml). A mistura de reação foi agitada sob temperatura ambiente da noite para o dia e derramada sobre gelo. Bicarbonato de sódio foi utilizado para ajustar o pH até 9. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anídrico e evaporada. O resíduo foi purificado com PTLC (5% de MeOH em DCM como o solvente de desenvolvimento) para produzir o produto 9 (67 mg, rendimento: 95%): RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.8.14 (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)  $m/z$  calculado para  $[C_{21}H_{28}N_2O_4]^+$  372.2049.

(E)-2-(2-(2-(2-tosiloxietóxi)etóxi)etóxi)-5-(4-dimetilaminoestiril)piridina (10)

[00129] Cloreto de tosila (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 reação foi agitada a 0°C por 1 h e então aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 3 h. água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi purificado por PTLC (4% MeOH em DCM como solvente de desenvolvimento) para produzir o produto 10 (25 mg, rendimento: 41%): RMN H1 (200 MHz, CDCl3): 8.8.14 (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)  $m/z$  calculado para  $[C_{28}H_{34}N_2O_6S]^+$  526.2138.

#### EXEMPLO 4

Síntese do Composto 11a

Síntese dos intermediários I8 e I9

2-hidróxi-3-bromo-5-iodopiridina (I8)

[00130] 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 marrom pálido (2,55 g, 85%). RMN H1 (DMSO-d6)  $\delta$  12.27 (BR S, 1H), 8.09 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz).

{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}-3-bromo-5-iodopiridina (I9)

[00131] Foi adicionado em gotas a uma suspensão sob agitação de I8 (0,393 g, 1.3 mmol), 2-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)etanol (0,200 g, 1.3 mmol) e PPh3 (0,511 g, 1.95 mmol) em 10 mL de THF a -10°C de diisopropil azodicarboxilato (DIAD, 0,394 g, 1.95 mmol) em 5 mL de THF. O banho de gelo e sal foi removido e a reação foi mantida em

temperatura ambiente (r.t) por 2 h. A solução de reação foi concentrada e purificada por FC (MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 1/99) para produzir I9, um líquido viscoso incolor (0,423 g, 75%). RMN H<sup>1</sup> δ 8.21 (d, IH, *J*= 2.0 Hz), 8.02 (d, IH, *J*= 2.0 Hz), 4.66 (t, IH, *J*= 4.1 Hz), 4.50-4.39 (m, 3H), 3.89-3.64 (m, 8H). <sup>13</sup>C NMR 5159.4, 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 calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrFINO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>), 432.9186; encontrado, 432.9173.

b. Síntese do composto 11a

(E)-(5-bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4-dimetilaminofenil)-etileno (11a)

[00132] Uma mistura de 4-dimetilaminoestireno (0,110 g, 0.75 mmol), I9 (0,217 g, 0.5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,173 g, 1.25 mmol), brometo de tetrabutilamônio (TBAB, 0,322 g, 1.0 mmol) e acetato de paládio (Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0,006 g, 0,025 mmol) em 2 mL de DMF foi desoxigenado através de purgação em nitrogênio por 15 min e então aquecido até 65°C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e submetida a um workup padrão com acetato de etila (EtOAc). O produto cru foi purificado por FC (EtOAc/hexanos, 30/70) e resultou em 11a como um sólido amarelo claro (0,178 g, 79%). RMN H<sup>1</sup> δ 8.08 (d, IH, *J*= 2.1 Hz), 8.00 (d, IH, *J*= 2.1 Hz), 7.39 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 6.92 (d, IH, *y* = 16.3 Hz), 6.74 (d, IH, *J* = 16.3 Hz), 6.72 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 4.69 (t, IH, *J*= 4.2 Hz), 4.55 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz), 4.45 (t, IH, *J*= 4.2 Hz), 3.94-3.68 (m, 8H), 3.00 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR 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 calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>), 452.1111; encontrado, 452.1099.

EXEMPLO 5

Síntese do Composto 11b

(E)-(5-bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4-metilaminofenil)-etileno (11b)

[00133] O composto 11b foi preparado a partir de 4-metilaminoestireno (0,073 g, 0,55 mmol) e I9 (0,217 g, 0.50 mmol) como um líquido viscoso amarelo claro (0,113 g, 52% de rendimento).

RMN H1  $\delta$  8.07 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 8.00 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.91 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz), 6.74 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz), 6.60 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 4.69 (t, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 4.55 (t, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 4.45 (t, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 3.94-3.68 (m, 8H), 2.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrFN}_2\text{O}_3$  (M+), 438.0954; encontrado, 438.0967.

## EXEMPLO 6

Síntese do Composto 11e

(E)-(5-bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-[4-N-metil-4-N-(tercbutiloxicarbonil)aminofenil]-etileno (11c)

[00134] O Composto 11c foi preparado a partir de 4-N-metil-4-N-(tercbutiloxicarbonil) aminoestireno (0,219 g, 0.94 mmol) e I9 (0,273 g, 0.63 mmol) como um líquido viscoso branco (0,319 g, 94% de rendimento). RMN H1  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BrFN}_2\text{O}_5$  (M+), 538.1479; encontrado, 538.1476.

(E)-(5-bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi] etóxi}piridin-3-il)-2-(4-acetoxifenil)-etileno (11d)

[00135] O composto 11d foi preparado a partir de 4-acetoxiestireno (0,122 g, 0.75 mmol) e I9 (0,217 g, 0.5 mmol) como um líquido viscoso branco (0,181 g, 77% de rendimento). RMN H1  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  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 calculado para  $C_{21}H_{23}BrFN_5$  (M+), 467.0744; encontrado, 467.0731.

(E)-5(bromo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4-hidroxifenil)-etileno

(11e)

[00136] Acetato 11d (0,145g, 0,31 mmol) e  $K_2CO_3$  (0,064g, 0.465 mmol) forma colocados em EtOH/THF (5 mL/5 mL) e a mistura de reação foi agitada sob temperatura ambiente por 2 h. Após o workup padrão com EtOAc, o produto cru foi purificado por PTLC para produzir 11e como um sólido branco (0,128 g, 97%). RMN H1  $\delta$  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).  $^{13}C$  NMR  $S$  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 calculado para  $C_{19}H_{21}BrFN_4$  (M+), 425.0638; encontrado, 425.0651.

#### EXEMPLO 7

Síntese do Composto 12b

(E)-(5-tributilestanil-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4-metilaminoenil)-etileno (12b)

[00137] O Composto 12b foi preparado a partir do 11b (0,069 g, 0.156 mmol) como um óleo amarelo claro (0,068 g, 68% de rendimento). RMN H1  $\delta$  8.10 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.80 (d, 1H,  $J= 2.5$  Hz), 7.36 (d, 2H,  $J= 8.6$  Hz), 6.92 (d, 1H,  $J= 16.3$  Hz), 6.80 (d, 1H,  $J= 16.3$  Hz), 6.61 (d, 2H,  $J= 8.6$  Hz), 4.69 (t, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 4.45 (t, 3H,  $J= 5.1$  Hz), 3.83 (t, 3H,  $J= 4.4$  Hz), 3.71-3.66 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 1.68-1.48 (m, 6H), 1.43-1.25 (m, 6H), 1.15-1.02 (m, 6H), 0.91 (t, 9H,  $J= 7.1$  Hz).  $^{13}C$  NMR  $S$  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 calculado para  $C_{32}H_{51}FN_2O_3Sn$  (M+), 650.2906; encontrado, 650.2894.

#### EXEMPLO 8

## Síntese do Composto 12e

(E)-(5-tributylestanil-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4-hidroxifenil)-etileno (12e)

[00138] O Composto 12e foi preparado a partir de 11e (0,032 g, 0.075 mmol) como um líquido viscoso branco (0,040g, 84% de rendimento). RMN H1  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  NMR 5166.9, 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 calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{FNO}_4\text{Sn}$  (M+), 637.2589; encontrado, 637.2573.

## EXEMPLO 9

## Síntese do Composto 13a

(E)-(5-tributylestanil-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4dimetilamonofenil)-etileno (12a)

[00139] Uma mistura de 11a (0,052 g, 0.115 mmol), bis(tributylestanho) ((Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>, 0,333 g, 0.57 mmol) e tetraquistrifenilfosfina (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0,013 g, 10 mol%) em tolueno foi aquecido a 110°C por 18h. A solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e tratada com 5 mL de 10% de KF. Após agitação vigorosa por mais 0,5 h, o workup padrão com EtOAc e FC seguinte (EtOAc/hexanos, 25/75) produziu o 12<sup>a</sup> como um óleo amarelo claro (0,052g, 68%). RMN H1  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  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 calculado para  $C_{33}H_{53}FN_2O_3Sn$  (M<sup>+</sup>), 664.3062; encontrado, 664.3037.

(E)-(5-iodo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4-dimetilaminofenil)-etileno

(13a)

[00140] Uma solução de iodo (I<sub>2</sub>, 0063 g, 0.24 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado em gotas a uma solução resfriada em banho com gelo de 12<sup>a</sup> (0,114 g, 0,172 mmol) em THF (3 mL). Após a adição, a reação foi agitada a 0°C por 1 h. Após o workup padrão com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, o produto cru foi purificado por FC (EtOAc/hexanos, 25/75) para produzir um sólido amarelo claro 13a (0,037 g, 48%). RMN H<sup>1</sup> δ 8.22 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.38 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J= 16.3 Hz), 6.72 (d, 1H, J= 16.3 Hz), 6.71 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 3.93-3.69 (m, 8H), 3.00 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR 5 160.4, 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 calculado para  $C_{21}H_{26}FIN_2O_3$  (M<sup>+</sup>), 500.0972; encontrado, 500.0959.

#### EXEMPLO 10

##### Síntese do Composto 13b

(E)-(5-tributilestanil-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-[4-N-metil-4-N-(terc-butiloxicarbonil)aminofenil]-etileno (12c)

[00141] O composto 12c foi preparado a partir de 11c (0,072g, 0.133 mmol) como um líquido viscoso branco (0,077 g, 77% de rendimento). RMN H<sup>1</sup> 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). <sup>13</sup>C NMR 5167.3, 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 calculado para  $C_{37}H_{59}FN_2O_5Sn$  (M<sup>+</sup>), 750.343; encontrado, 750.3425.

(E)-(5-Iodo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-[4-N-metil-4-N-(tercbutiloxicarbonil)aminofenil]-etileno (13c)

[00142] O composto 13c foi preparado a partir de 12c (0,024g, 0.032 mmol) como um líquido viscoso branco (0,018 g, 98%). RMN H1  $\delta$ 8.25 (d, 1H,  $J$ = 1.6 Hz), 8.13 (d, 1H,  $J$ = 1.6 Hz), 7.44 (d, 2H,  $J$ = 8.4 Hz), 7.24 (d, 2H,  $J$ = 8.4 Hz), 6.97 (d, 1H,  $J$ = 16.4 Hz), 6.86 (d, 1H,  $J$ = 16.4 Hz), 4.69 (t, 1H,  $J$ = 4.1 Hz), 4.53 (t, 2H,  $J$ = 4.8 Hz), 4.45 (t, 1H,  $J$ = 4.1 Hz), 3.94-3.69 (m, 8H), 3.28 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).  $^{13}$ C NMR 5161.0, 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 calculado para  $C_{21}H_{26}FIN_2O_3$  (M+), 500.0972; encontrado, 500.0959.

(E)-(5-Iodo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4metilaminofenil) -etileno

(13b)

[00143] A uma solução de 13C (0,014 g, 0.024 mmol) e 2,6-lutidina (28  $\mu$ L, 0.24 mmol) em 2 $\mu$ L de  $CH_2Cl_2$  sob 0° foi adicionado trimetilsilil triflato (34 L, 0.19 mmol). Após 15 min, a solução de reação foi submetida ao workup padrão com  $CH_2Cl_2$ . O produto cru foi purificado por PTLC para produzir um líquido viscoso amarelo 13b (0,010 g, 88%). RMN H1  $\delta$ 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).  $^{13}$ C RMN  $\delta$  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 calculado para  $C_{20}H_{24}F_1N_2O_3$  (M+), 486.0816; encontrado, 486.0818.

#### EXEMPLO 11

Síntese do Composto 13e

(E)-(5-tributilestanil-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4-hidroxifenil)-etileno (12e)

[00144] O Composto 12e foi preparado a partir do 11e (0,032 g, 0.075 mmol) como um líquido viscoso branco (0,040 g, 84% de

rendimento). RMN H1  $\delta$  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). I3C RMN 5166.9, 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 calculado para C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>FNO<sub>4</sub>Sn (M<sup>+</sup>), 637.2589; encontrado, 637.2573.

(E)-(5-iodo-6-{2-[2-(2-fluoroetóxi)etóxi]etóxi}piridin-3-il)-2-(4-hidroxifenil)-etileno (13e)

[00145] O Composto 13e foi preparado a partir do 12e (0,012 g, 0.019 mmol) como um sólido branco (0,008 g, 90%). RMN H1  $\delta$  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 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FINO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>), 473.0499; encontrado, 473.0498.

#### EXEMPLO 12

Síntese do Composto 14a

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

[00146] A uma suspensão em agitação de I8 (veja o Exemplo 4 acima) (0,906 g, 3.0 mmol), 2-(terc-butil-dimetil-silanylóxi)etanol (0,554 g, 3.15 mmol) e PPh<sub>3</sub> (0,944 g, 3.6 mmol) em 20 mL de THF a -10°C, foi adicionado em gotas diisopropilazodicarboxilato (DIAD) (0,728 g, 3.6 mmol) em 10 mL de THF. O banho de gelo e sal foi removido e a reação foi mantida sob temperatura ambiente por 2 h. A solução de reação foi concentrada e purificada por FC (EtOAc/hexanos, 5/95) para produzir 2-(terc-butildimetil-silanylóxi(etóxi-3-bromo-5-iodopiridina, um líquido viscoso incolor (0,955 g, 72%). RMN H1  $\delta$  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 calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>BrINO<sub>2</sub>Si (M-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 441.9335; encontrado, 441.9312.

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

[00147] O Composto 14a foi preparado a partir de 4-dimetilaminoestireno (0,031 g, 0.212 mmol) e 10 (0,073 g, 0.212 mmol) como um sólido amarelo claro (0,022 g, 29% de rendimento). RMN H1  $\delta$  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 (br s, 1H), 3.00 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ), 362.063; encontrado, 362.0629.

## EXEMPLO 13

## Síntese do Composto 14b

(E)-[5-bromo-6-(2-hidroxietóxi)piridin-3-il]-2-(4-metilaminofenil)-etileno (14b)

[00148] O Composto 14b foi preparado a partir de 4-metilaminoestireno (0,140 g, 1.05 mmol) e I10 (0,241 g, 0.7 mmol) como um líquido viscoso amarelo claro (0,149 g, 61% de rendimento). RMN H1  $\delta$  8.07 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.93 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz), 6.74 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz), 6.61 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 4.57-4.52 (m, 2H), 3.99 (br s, 2H), 3.18 (br s, 1H), 2.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ), 348.0473; encontrado, 348.0468.

## EXEMPLO 14

## Síntese do Composto 14d

(E)-[5-bromo-6-(2-hidroxietóxi)piridin-3-il]-2-(4-acetoxifenil)-etileno (14d)

[00149] 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). RMN H1  $\delta$  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 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H).

## EXEMPLO 15

## Síntese do Composto 14e

(E)-[5-bromo-6-(2-hidroxietóxi)piridin-3-il]-2-(4-hidroxifenil)-etileno (14e)

[00150] Em um procedimento semelhante ao descrito na preparação de 11e, o composto 14e foi preparado a partir de acetato 14d (0,031 g, 0.082 mmol) como um sólido branco (0,020 g, 73%). RMN H1 (DMSO-d6)  $\delta$  9.60 (br s, IH), 8.31 (s, IH), 8.23 (s, IH), 7.39 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz), 7.19 (d, IH,  $J$  = 16.8 Hz), 6.94 (d, IH,  $J$  = 16.6 Hz), 6.77 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz), 4.35 (t, 2H,  $J$  = 5.1 Hz), 3.73 (t, 2H,  $J$  = 5.1 Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO-d6)  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$  ( $\text{M}^+$ ), 335.0157; encontrado, 335.0165.

#### EXEMPLO 16

Síntese do Composto 15e

(E)-[5-tributilestanil-6-(2-hidroxietóxi)piridin-3-il]-2-(4-hidroxifenil)-etileno (15e)

[00151] O Composto 15e foi preparado a partir do 14e (0,031 g, 0.092 mmol) como um líquido viscoso branco (0,012 g, 24% de rendimento). RMN H1  $\delta$  8.07 (d, IH,  $J$  = 2.5 Hz), 7.85 (d, IH,  $J$  = 2.5 Hz), 7.39 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz), 6.99-6.80 (m, 4H), 5.97 (br s, IH), 5.01 (br s, IH), 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).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Sn}$  ( $\text{M}^+$ ), 547.2108; encontrado, 547.2112.

#### EXEMPLO 17

Síntese do Composto 16a

(E)-[5-tributilestanil-6-(2-hidroxietóxi)piridin-3-il]-2-(4-dimetilaminofenil)-etileno (15a)

[00152] O Composto 15a foi preparado a partir do 14a (0,100 g, 0.275 mmol) como um óleo amarelo claro (0,105 g, 66% de rendimento). RMN H1  $\delta$  8.10 (d, IH,  $J$  = 2.5 Hz), 7.85 (d, IH,  $J$  = 2.4 Hz), 7.41 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 6.95 (d, IH,  $J$  = 16.3 Hz), 6.81 (d, IH,  $J$  = 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).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$  ( $\text{M}^+$ ), 574.2581; encontrado, 574.2584.

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

[00153] O Composto 16a foi preparado a partir do 15a (0,011 g, 0.019 mmol) como um sólido amarelo claro (0,004 g, 50%). RMN H1  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ), 410.0491; encontrado, 410.0489.

#### EXEMPLO 18

Síntese do Composto 16b

(E)-[5-tributilestanil-6-(2-hidroxietóxi)piridin-3-il]-2-(4-metilaminofenil)-etileno (15b)

[00154] O Composto 15 b foi preparado a partir do 14b (0,052 g, 0.15 mmol) como um óleo amarelo claro (0,059 g, 64% de rendimento). RMN H1  $\delta$  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, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 4.48-4.43 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.69-1.01 (m, 18H), 0.91 (t, 9H,  $J = 7.1$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$  ( $\text{M}^+$ ), 560.2425; encontrado, 560.2419.

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

[00155] O Composto 16b foi preparado a partir do 15b (0,032 g, 0.057 mmol) como um sólido amarelo claro (0,005 g, 21%). RMN H1  $\delta$  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 calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ), 396.0335; encontrado, 396.0335.

#### EXEMPLO 19

## Radioiodação

[00156] Os compostos radioiodados, [125I]13a, 13b, 16a, 16b e 16e, foram preparados por meio de reações de remoção de estanho com iodo a partir dos precursores de tributil-estanho correspondentes de acordo com o método descrito anteriormente (ref.). Adicionou-se peróxido de hidrogênio (50 µL, 3% p/v) a uma mistura de 50 µL do precursor de tributil-estanho (4 µg/µL de EtOH), 50 µL de 1 N de HCl e [[125I] NaI (1-5 mCi adquirido com Perkin Elmer) em um frasco vedado. Permitiu-se que a reação prosseguisse por 5-10 min sob temperatura ambiente, sendo interrompida pela adição de 100 µL de NaHSO<sub>3</sub> saturado. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 1 mL) após a neutralização com 1,5 mL de solução de bicarbonato de sódio saturado. Os extratos combinados foram evaporados até a secura. Os resíduos foram dissolvidos em 100 µL de EtOH e purificados por HPLC utilizando uma coluna de fase reversa (coluna analítica Phenomenex Gemini C18, 4,6 x 250 mm, 5 µm, tampão de CH<sub>3</sub>CN/formato de amônio [1 mM] 8/2 ou 7/3; taxa de fluxo 0,5-1,0 mL/min). Os produtos sem veículo agregado foram evaporados até a secura e novamente dissolvidos em EtOH a 100% (1 µCi/µL) para ser armazenados a -20°C até 6 semanas para estudos com animais e estudos de auto-radiografia.

## EXEMPLO 20

## Estudos de ligação

[00157] [125I]IMPY com atividade específica de 2.200 Ci/mmol e acima de 95% de pureza radioquímica foi preparado utilizando a reação padrão de remoção de estanho com iodo e purificado por meio de uma mini-coluna C-4 simplificada conforme descrito anteriormente em Kung M.-P.; Hou, C; Zhuang, Z.-P.; Cross, A. J.; Maier, D. L.; Rung, 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, 31,113 6-1145. Os ensaios de ligação por competição foram realizados em tubos de vidro de borosilicato de 12 x 75 mm. A mistura de reação continha 50 µl de homogeneizados reunidos do cérebro com MA (20-50 µg), 50

$\mu\text{l}$  de [ $^{125}\text{I}$ ]IMPY (0,04- 0,06 nM diluído em PBS) e 50 $\mu\text{l}$  de inibidores ( $10^{-5}$ - $10^{-10}$  M diluídos serialmente em PBS contendo 0,1% de albumina de soro bovino) em um volume final de 1 ml. A ligação não específica foi definida na presença de 600 nM de IMPY nas mesmas provetas. A mistura foi incubada a 37°C por 2 h e a radioatividade ligada e livre foram separadas por filtração a vácuo através de filtros Whatman GF/B utilizando um coletor automático de células Brandel M-24R seguido por lavagens com 2 x 3 ml de PBS sob temperatura ambiente. Filtros contendo o ligante I-125 ligado foram contados em um contador gama (Packard 5000) com 70% de eficiência de contagem. Sob as condições de ensaio, a fração especificamente ligada estava abaixo de 15% da radioatividade total. Os resultados dos experimentos de inibição foram submetidos à análise de regressão não linear utilizando análise de dados da ligação em equilíbrio a partir da qual os valores  $K_i$  foram calculados. As Figuras 1 e 6 mostram os valores  $K_i$  dos compostos selecionados da presente invenção.

#### EXEMPLO 21

##### Auto-radiografia com filme

[00158] Traçadores [ $^{18}\text{F}$ ]: seções do cérebro de sujeitos com MA (mal de Alzheimer) foram obtidas através do congelamento do cérebro em gelo seco e cortadas em segmentos de 20  $\mu\text{m}$  de espessura. As seções foram incubadas com [ $^{18}\text{F}$ ]traçadores (200.000 - 250.000 com/200 $\mu\text{l}$ ) por 1 h sob temperatura ambiente. As seções foram então mergulhadas em  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  saturado em 40% de EtOH (duas lavagens de dois minutos) e lavadas com 40% de EtOH (uma lavagem de dois minutos) seguido por enxágüe com água por 30 segundos. Após a secagem, as seções marcadas com  $^{18}\text{F}$  foram expostas ao filme Kodak MR da noite para o dia. Os resultados são descritos no filme da Fig. 2.

[00159] Traçadores [ $^{125}\text{I}$ ]: Para comparar diferentes sondagens utilizando seções semelhantes de tecido cerebral humano, as seções cerebrais em macrofileiras de 6 casos de MA confirmados e de um sujeito controle foram reunidas. A presença e localização das placas nas seções foram confirmadas com marcação imunohistoquímica

utilizando anticorpo monoclonal A $\beta$  4G8 (Sigma). As seções foram incubadas com traçadores [ $^{125}\text{I}$ ] (200.000 - 250.000 com/200  $\mu\text{L}$ ) por 1 h sob temperatura ambiente. As seções foram então mergulhadas em  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  saturado em 40% de EtOH (duas lavagens de dois minutos) e lavadas com 40% de EtOH (uma lavagem de dois minutos) seguida por enxágüe com água por 30 segundos. Após a secagem, as seções marcadas com  $^{125}\text{I}$  foram expostas a filme Kodak Biomax MR da noite para o dia.

#### EXEMPLO 22

##### Distribuição de órgãos em camundongos

[00160] Enquanto sob anestesia de isoflurano, 0,15 mL de uma solução de 1% de albumina de soro bovino contendo traçadores [ $^{125}\text{I}$ ] (5-10  $\mu\text{Ci}$ ) foi injetado diretamente na veia da cauda de camundongos ICR (22-25 g, machos). Os camundongos (n=3 para cada momento) foram sacrificados por deslocamento cervical em momentos designados após a injeção. Os órgãos de interesse foram removidos e pesados e a radioatividade foi contada com um contador gama automático. A dose percentual por órgão foi calculada através de uma comparação das contagens teciduais até alíquotas adequadamente diluídas do material injetado. A atividade total do sangue foi calculada sob a hipótese de que consiste em 7% do peso corporal total. A dose%/g das amostras foi calculada comparando as contagens de amostras com a contagem da dose inicial diluída.

Tabela 1. Biodistribuição em camundongos ICR após a injeção iv de [ $^{18}\text{F}$ ]IO em 5% de EtOH em salina (dose %/g, média de 3 camundongos + desvio-padrão).

ORGÃO	2 min	30 min	1 hr	2 hr
SANGUE	6.05 ±0.33	2.65 ±0.22	3.48 ±0.47	2.15 ±0.25
CORAÇÃO	0.75 ±0.14	0.17 ±0.03	0.22 ±0.03	0.18 ±0.08
MUSCULO	7.03 ±1.30	8.58 ±0.26	10.62 ±2.59	5.96 ±0.06
PULMÃO	1.07 ±0.20	0.30 ±0.01	0.35 ±0.07	0.20 ±0.36
RIM	6.38 ±0.95	1.68 ±0.11	1.96 ±0.21	0.96 ±1.58
BAÇO	0.43 ±0.11	0.15 ±0.05	0.13 ±0.03	0.10 ±0.17
FIGADO	24.90 ±1.49	9.26 ±0.83	10.52 ±2.18	6.86 ±0.59
PELE	2.52 ±0.24	3.99 ±0.34	4.42 ±0.65	2.91 ±0.16
CEREBRO	3.49 ±0.58	0.48 ±0.07	0.55 ±0.10	0.37 ±0.08
OSSO	5.97 ±0.56	2.52 ±0.34	4.39 ±0.40	6.49 ±0.08

ORGÃO	2 min	30 min	1 hr	2 hr
SANGUE	3.04 ±0.29	1.33 ±0.16	1.80 ±0.16	1.08 ±0.06
CORAÇÃO	6.00 ±1056	1.28 ±0.16	1.66 ±0.24	1.32 ±0.33
MUSCULO	0.62 ±0.10	0.75 ±0.04	0.95 ±0.18	0.52 ±0.08
PULMÃO	5.65 ±0.89	1.73 ±0.17	1.82 ±0.31	0.98 ±0.08
RIM	14.19 ±2.34	3.77 ±0.36	4.29 ±0.52	2.19 ±0.36
BAÇO	4.65 ±0.76	1.57 ±0.51	1.56 ±0.17	1.14 ±0.18
FIGADO	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
CEREBRO	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

Tabela 2. Biodistribuição em camundongos ICR após a injeção iv de [<sup>125</sup>I]-traçados rotulados (dose %/g, média de 3 camundongos ± desvio-padrão).

$[^{125}\text{I}]13a$ (log P = 2.59)								
ORGÃO	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
MUSCULO	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
FIGADO	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
CEREBRO	4.03	± 0.43	1.93	± 0.18	0.68	± 0.17	0.26	± 0.04
TIREOIDE	3.89	± 0.67	16.23	± 11.75	24.19	± 8.26	60.76	± 6.09

$[^{125}\text{I}]13b$ (log P = 2.54)								
ORGÃO	2 min		30 min <sup>+</sup>		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
MUSCULO	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
FIGADO	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
CEREBRO	6.22	± 1.01	1.23	± 0.13	0.62	± 0.17	0.26	± 0.01
TIREOIDE	5.74	± 0.42	24.09	± 27.44	38.09	± 6.37	215.05	± 74.59

$[^{125}\text{I}]16a$ (log P = 2.64)								
ORGÃO	2 min		30 min		1 hr <sup>+</sup>		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
MUSCULO	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
FIGADO	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
CEREBRO	5.43	± 0.85	3.56	± 0.32	1.32	± 0.00	0.46	± 0.05
TIREOIDE	4.15	± 0.43	11.21	± 7.88	59.13	± 6.26	24.81	± 0.62

**[<sup>125</sup>I]16b (log P = 2.20)**

ORGÃO	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
MUSCULO	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
FIGADO	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
CEREBRO	8.04	± 0.82	0.88	± 0.30	0.26	± 0.03	0.15	± 0.02
TIREOIDE	6.31	± 1.59	17.23	± 14.23	36.69	± 37.17	99.88	± 69.45

**[<sup>125</sup>I]16e (log P = 1.98)**

ORGÃO	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
MUSCULO	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
FIGADO	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
CEREBRO	0.99	± 0.24	0.26	± 0.03	0.09	± 0.01	0.06	± 0.01
TIREOIDE	4.38	± 0.46	3.99	± 3.56	13.02	± 8.11	16.02	± 11.52

**[<sup>125</sup>I]13a (log P = 2.59)**

ORGÃO	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
MUSCULO	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
FIGADO	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
CEREBRO	4.03	± 0.43	1.93	± 0.18	0.68	± 0.17	0.26	± 0.04
TIREOIDE	3.89	± 0.67	16.23	± 11.75	24.19	± 8.26	60.76	± 6.09

**[<sup>125</sup>I]13b (log P = 2.54)**

ORGÃO	2 min		30 min <sup>+</sup>		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
MUSCULO	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
FIGADO	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
CEREBRO	6.22	± 1.01	1.23	± 0.13	0.62	± 0.17	0.26	± 0.01
TIREOIDE	5.74	± 0.42	24.09	± 27.44	38.09	± 6.37	215.05	± 74.59

**[<sup>125</sup>I]16a (log P = 2.64)**

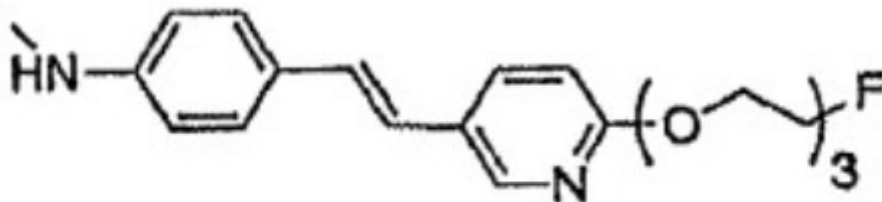
ORGÃO	2 min		30 min		1 hr <sup>+</sup>		2 hr	
SANGUE	2.71	± 0.07	2.24	± 0.38	2.18	± 0.66	1.01	± 0.02
CORAÇÃO	10.24	± 0.45	1.93	± 0.27	1.12	± 0.02	0.62	± 0.12
MUSCULO	0.71	± 0.46	1.05	± 0.20	0.55	± 0.03	0.22	± 0.04
PULMÃO	9.41	± 0.56	3.02	± 0.38	1.98	± 0.21	1.00	± 0.15
RIM	14.25	± 1.98	4.19	± 0.45	2.49	± 0.33	1.48	± 0.20
BAÇO	4.40	± 1.89	1.94	± 0.19	1.32	± 0.10	0.80	± 0.11
FIGADO	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
CEREBRO	5.43	± 0.85	3.56	± 0.32	1.32	± 0.00	0.46	± 0.05
TIREOIDE	4.15	± 0.43	11.21	± 7.88	59.13	± 6.26	24.81	± 0.62

[00161] Será compreendido por aqueles habilitados na arte que é possível realizar a mesma coisa dentro de uma ampla gama equivalente de condições, formulações e outros parâmetros sem afetar o escopo da invenção ou qualquer incorporação da mesma.

[00162] Todas as patentes, solicitações de patentes e publicações citadas aqui são totalmente incorporadas por referência neste texto em sua integralidade.

**Reivindicações**

1. Composto caracterizado por consistir na fórmula



em que F representa flúor ou flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ).

2. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto conforme definido na reivindicação 1.

3. Composição de diagnóstico para imagiologia de depósitos amiloides, caracterizada por compreender um composto radiomarcado de acordo com a reivindicação 1, no qual o fluoreto está na forma de  $^{18}\text{F}$ .

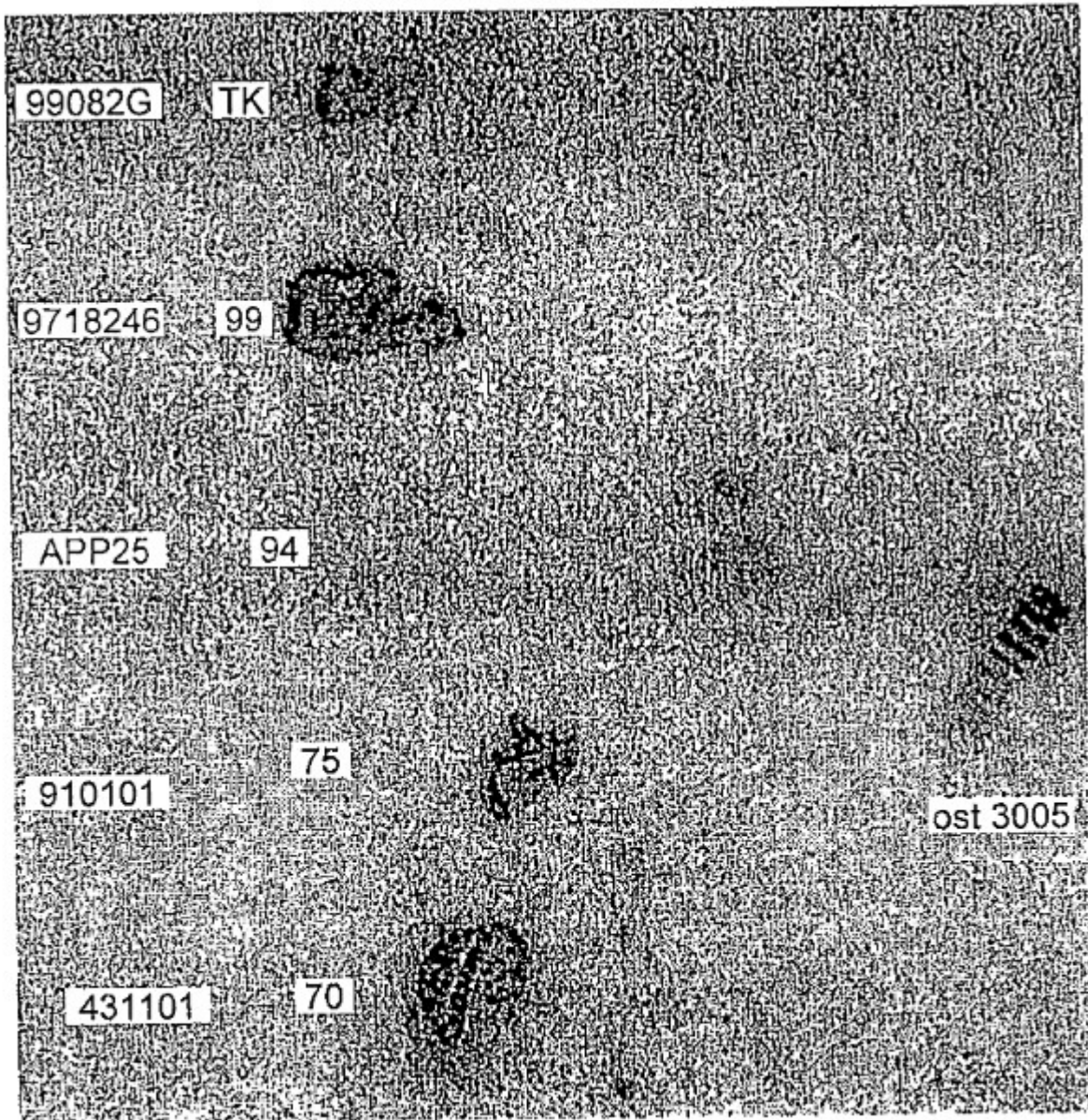


FIG. 1

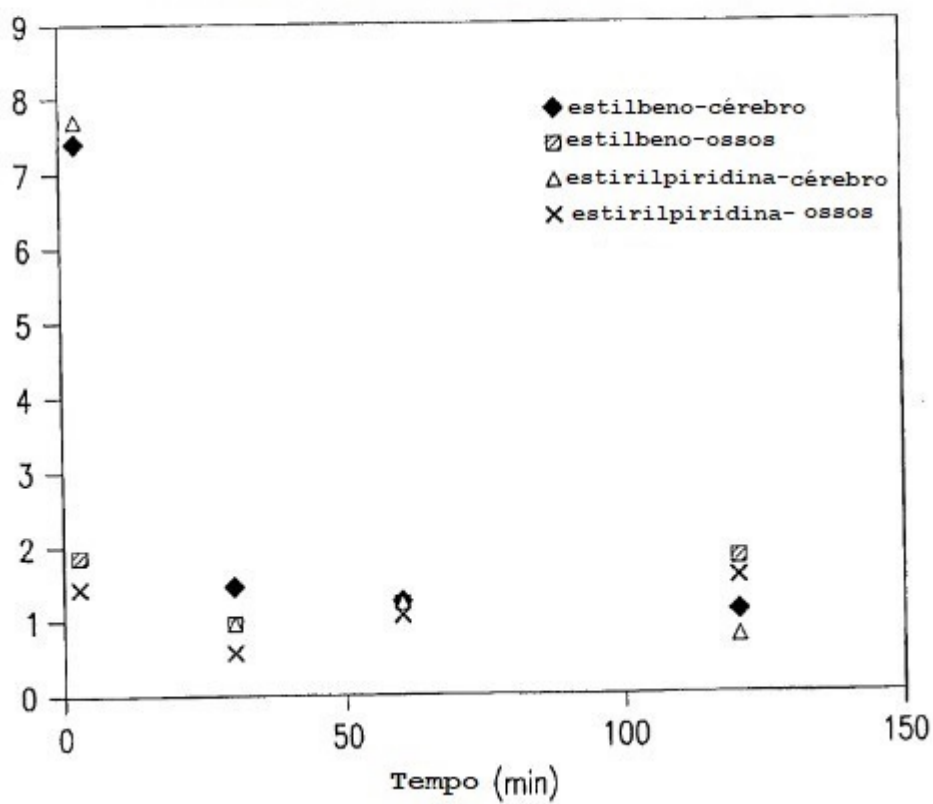
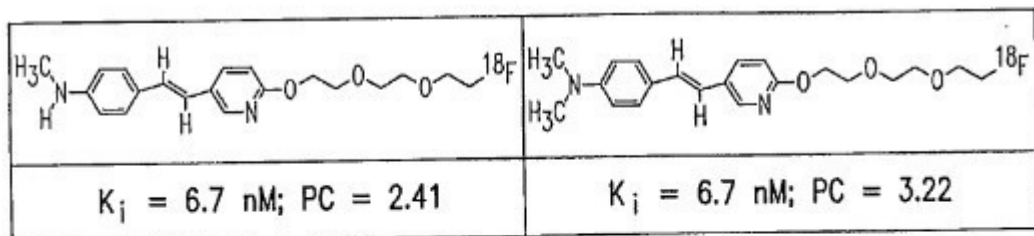


FIG. 2

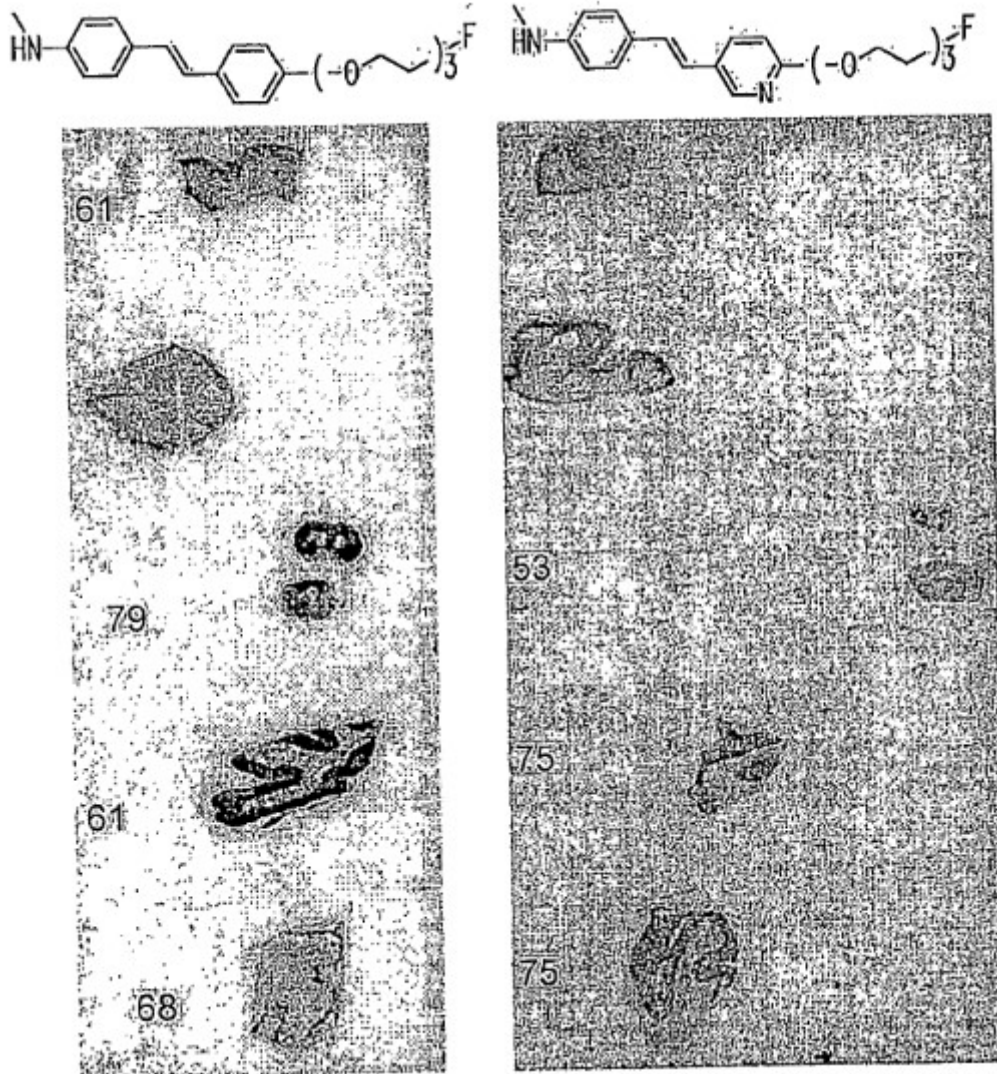


FIG. 3

Curva de saturação em homogeneizados de cérebro com MA

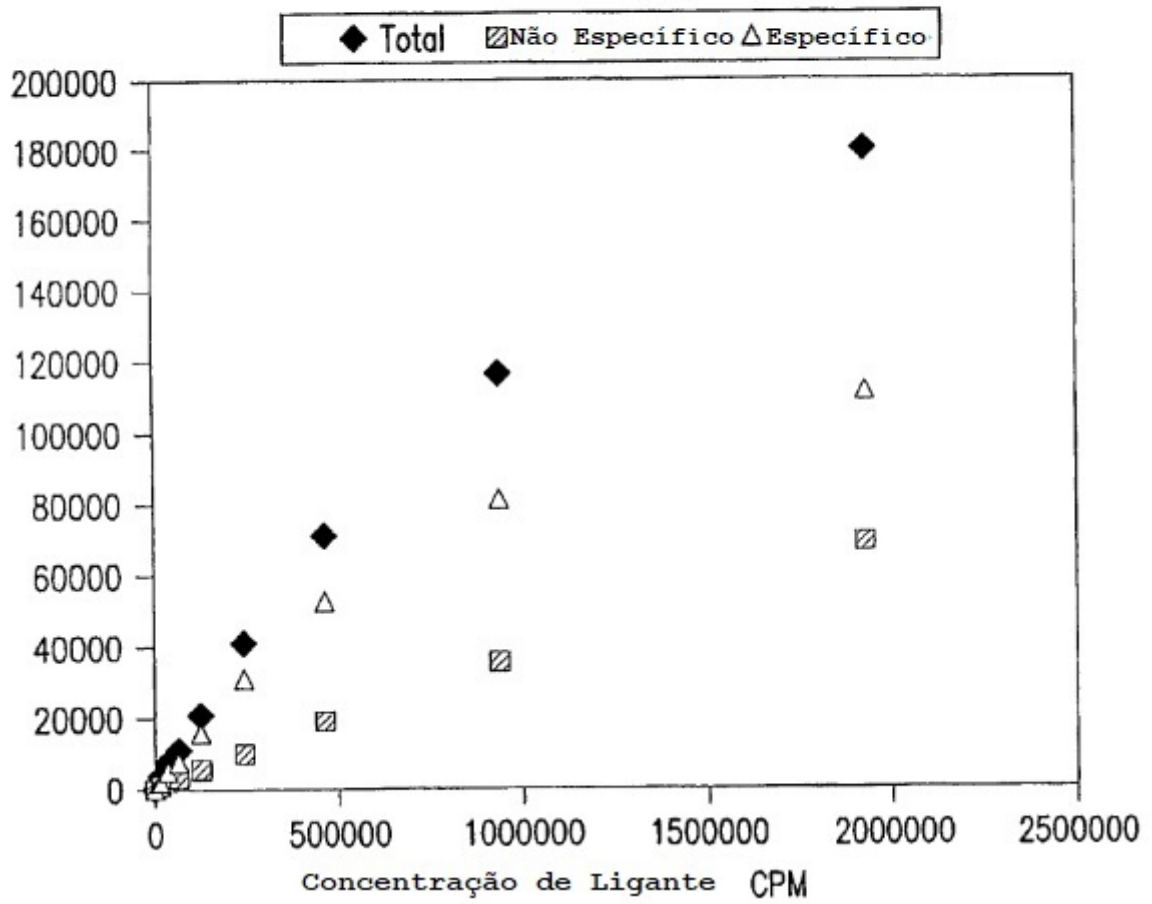
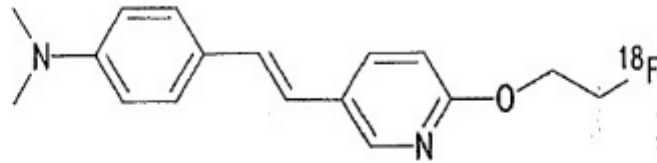
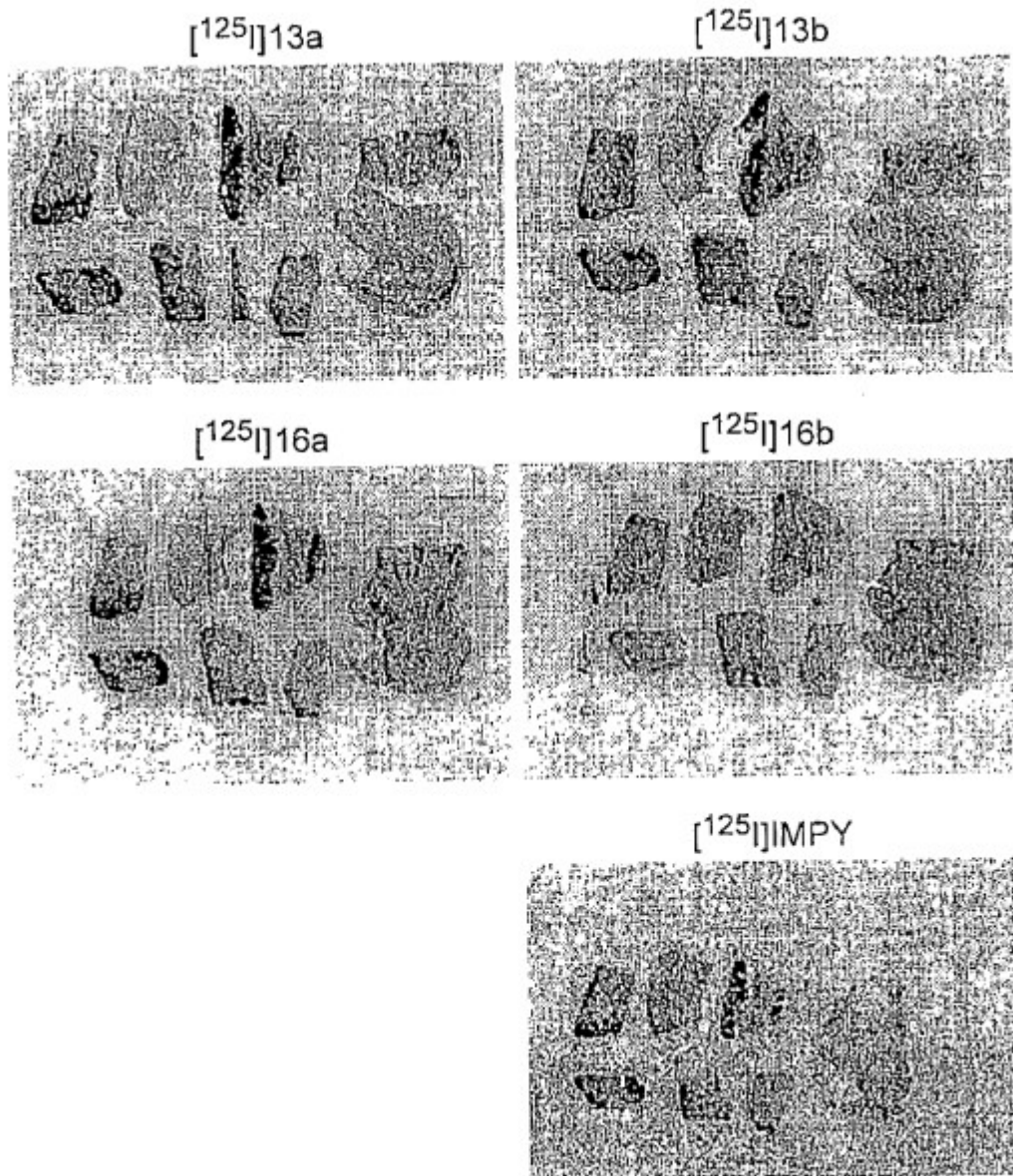


FIG. 4

Composto	$K_i$ (nM $\pm$ SEM)
2	<u>2.5</u> $\pm$ 0.4
5	<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 de ligação de I-125-IMPY a placas amilóides em homogeneizados de cérebro com MA

FIG. 5

**FIG. 6**

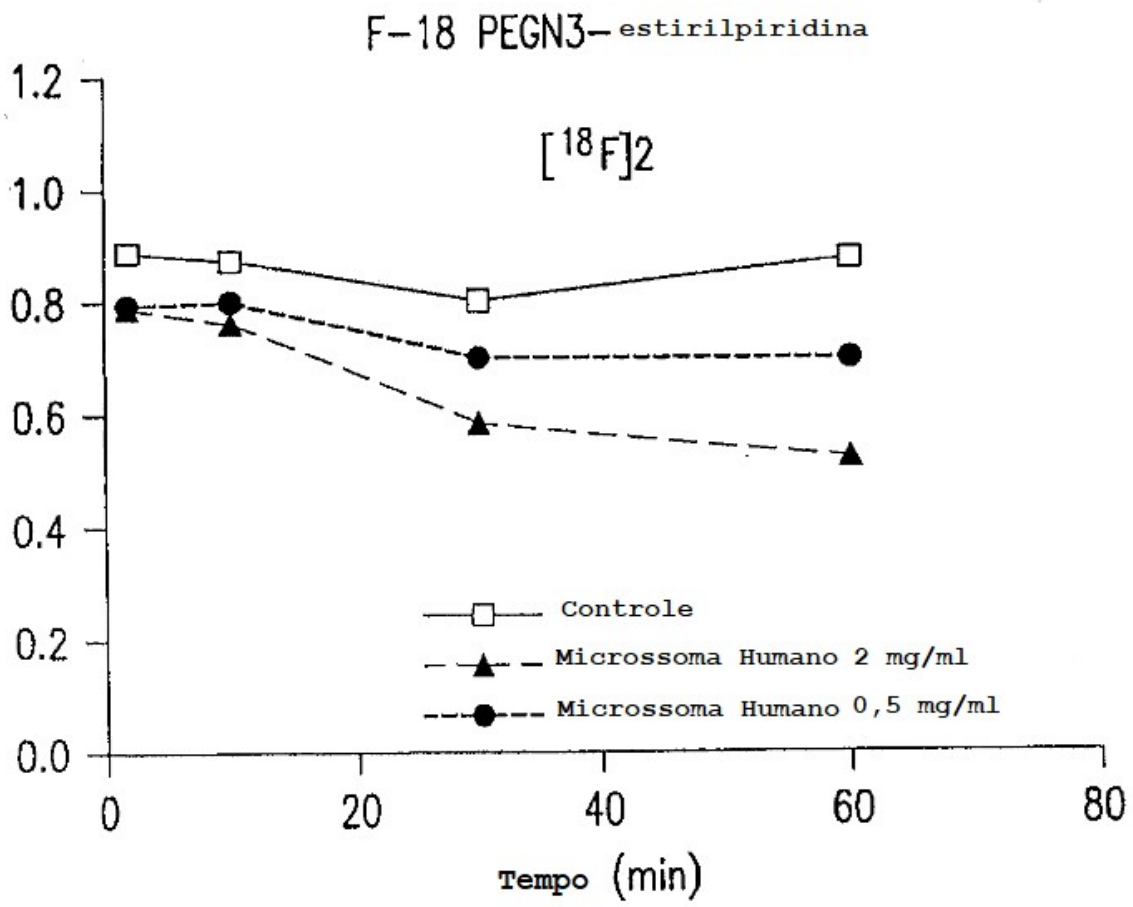


FIG. 7

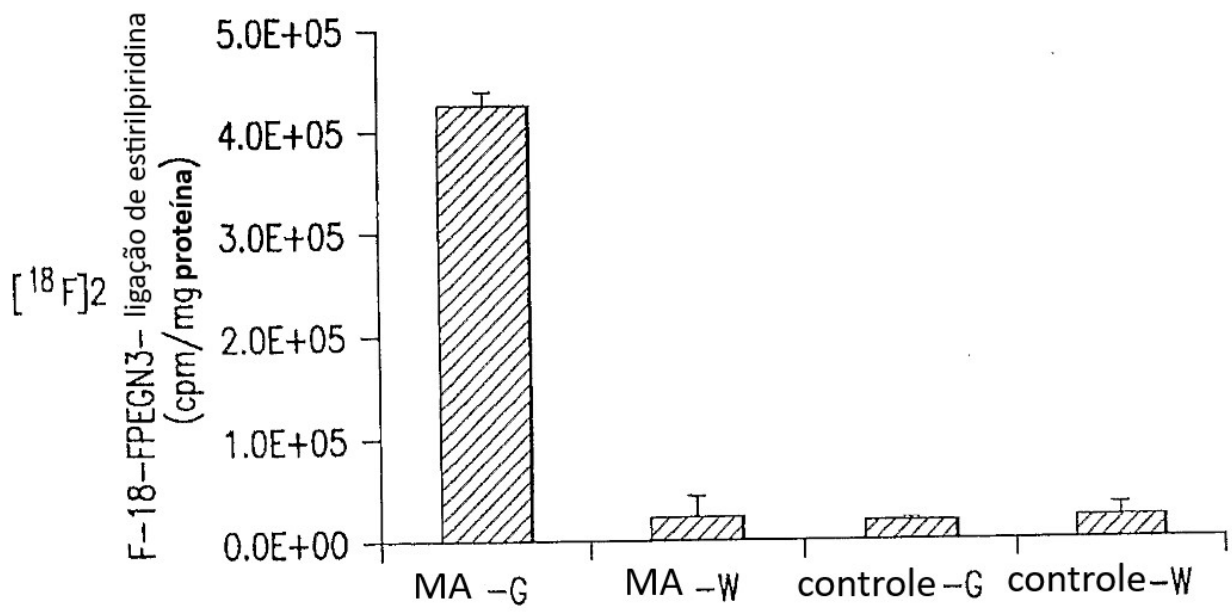


FIG. 8

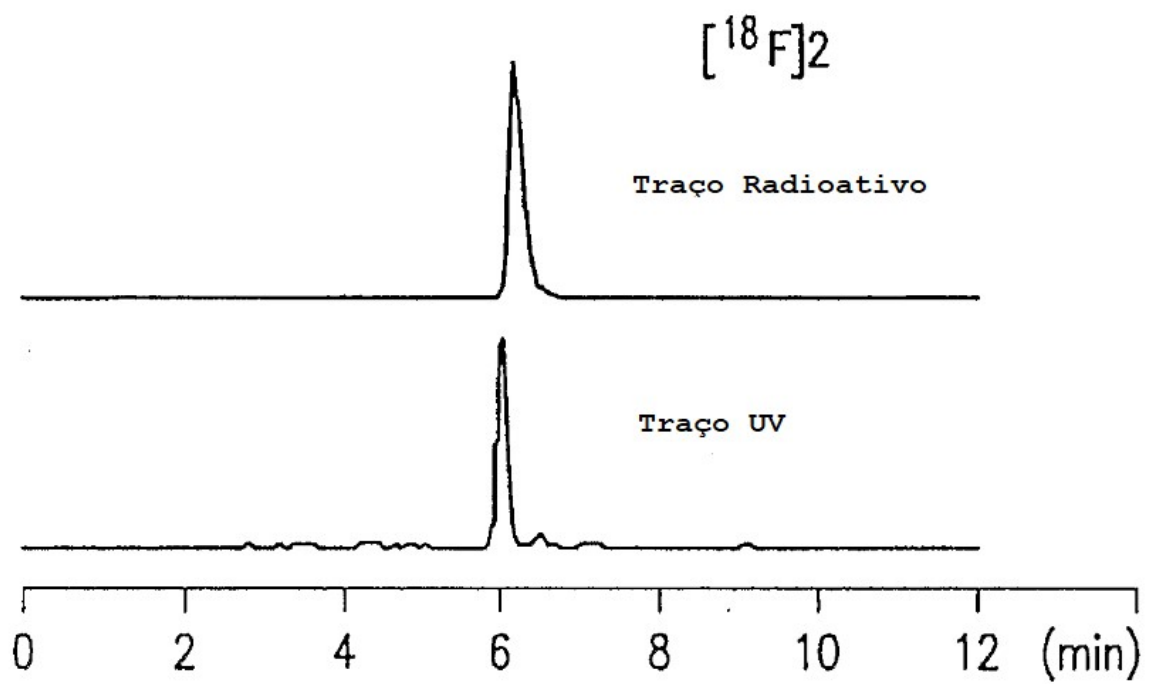


FIG. 9