



Organización

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-59256

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE ACETILENO Y SU USO PARA LA UNIÓN A
PLACAS AMILOIDES Y SU DUAGNÓSTICO POR IMÁGENES

SOLICITANTE: THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

DIRECCIÓN: 3160 Chestnut Street, Suite 200 Philadelphia, Pennsylvania
19104-6238, E.U.A.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 8 de Junio de 2009

991



No. 09-059256- -00000-0000

Fecha: 2009-06-08 16:39:20 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEÍYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000113

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: THE TRUSTEES OF THE
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

Dirección: 3160 Chestnut Street, Suite 200,
Philadelphia, PA 19104 6238 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
America

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Hank F. KUNG, 2) Mei Ping KUNG

Dirección: 525 Foxglove Lane, Wynnewood, PA 19096 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/025177

Fecha Diciembre 7, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/073350

Fecha Junio 19, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE ACETILENO Y SU USO PARA LA UNIÓN A PLACAS
AMILOIDES Y SU DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Clasificación Internacional (51) A61P 25/28, A61K 31/36, C07C 43/178, C07C
43/225, C07C 219/34, C07D 213/64

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 7, 2006

Diciembre 6, 2007

(31) Número de Solicitud

60/873,249

11/951,612

9

Comprobante de pago No. 09-40,854

Fecha Junio 3, 2009

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-072.289

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

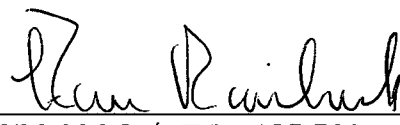
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: 
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,854
FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-059256- -00000-0000

Fecha: 2009-06-08 16:39:20 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800030	03/06/2009	8,684,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ACTUACION NOTARIAL



N 008304573

FOLIO 390.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CIENTO TRECE.

SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER. Dagmar a favor de

OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del poder otorgado por THE TRUSTEES OF

THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA.-----

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día

DIECISIETE de SEPTIEMBRE del año DOS MIL SIETE, ante mí María Silvina

Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1788,

COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,

hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento

Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria

27-20383892-7, domiciliada legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso

10º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.-

INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA:

PRIMERO: Que la Sociedad "THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF

PENNSYLVANIA", con domicilio en 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia,

Pennsylvania 19104-6238, Estados Unidos de América, le confirió en dicho país, el

día 30 de agosto de 2.007, un PODER, el cual mediante escritura número 112, del día

de la fecha, pasada ante mí, al folio 387, protocolo corriente, de este Registro Notarial

Número 1.788, a mi cargo, fue incorporado y transcrito al mismo, cuya primera

copia, tengo para este acto a la vista, doy fe, y en lo pertinente transcribiré en la

presente.- SEGUNDO: La compareciente manifiesta bajo juramento que el poder

invocado, se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,

suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia

DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el

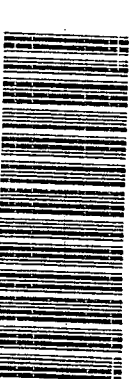
poder mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian

LEGALIZACION
070918442699



\$20.00
18/09/2007
10:47:58

070918061508



\$39.00
18/09/2007
10:48:02



N 008304573

RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad
"THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA", con
domicilio en 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, Pennsylvania 19104-6238,
Estados Unidos de América y actuando en forma individual, indistinta y/o
alternadamente, se presenten exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA,
que correspondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las
facultades que surgen del mismo, el que transcrito en lo pertinente dice: "FOLIO
387.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CIENTO DOCE.- ...- En la
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día
DIECISIETE de SEPTIEMBRE del año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana
Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, ..., domiciliada legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso
10º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.-
INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: Que a los
efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y
TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que le fuera conferido en Filadelfia,
Pennsylvania, Estados Unidos de América, el día 30 de agosto de 2.007, por la Sociedad
"THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA", con domicilio
en 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, Pennsylvania 19104-6238, Estados
Unidos de América, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.-
Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y
transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en
idioma castellano, certificada la firma y la representación por notaria en idioma inglés,



[Handwritten signature]

N. 008304574

1 debidamente legalizado en idioma inglés (Sello de Apostilla de la Convención de La
2 Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
3 Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo
4 manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace
5 entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su
6 respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto
7 dice: "MOELLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER - Los abajo
8 firmante/s THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA
9 domiciliados en 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, Pennsylvania 19104-
10 6238, EE.UU. declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general
11 amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que
12 correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de
13 marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a
14 cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones
15 necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones,
16 oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos,
17 justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir
18 documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades
19 administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en
20 su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que
21 actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica,
22 Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio,
23 patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que
24 actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier
25 jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los

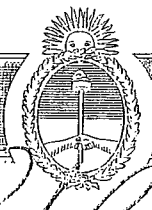


N 008304574

falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que
infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u
otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán
presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier
autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir
pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver
posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar,
recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar
cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y
firmado en. Hay una firma ilegible (Aclarado:) Jennifer Langenberger (Sigue
aclaración del cargo y fecha en idioma inglés)."- ES COPIA FIEL, doy fe. - En hojas
adjuntas consta: a) La certificación notarial de la firma obrante en el poder y de la
representación invocada, en idioma inglés, efectuada por la Escribana del Estado de
Pensilvania, Estados Unidos de América, Teresa M. Dunn; y b) La legalización de la
firma y sello de la nombrada notaria, en idioma inglés, efectuada por el Secretario del
Estado de Pensilvania (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de
octubre de 1961).- En hoja adjunta sigue la referida traducción al idioma nacional la
que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PÚBLICA (Sobre papel con
membrete de MOELLER & CO., América Latina, Agentes de la Propiedad



ACREDITACION NOTARIAL



[Handwritten signature]

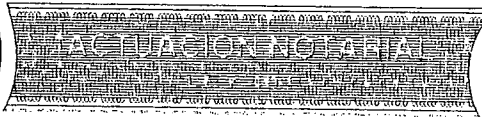
N 008304575

1 Intelectual, aparece un PODER en idioma nacional, otorgado por THE TRUSTEES
2 OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (DIRECTIVOS DE LA
3 UNIVERSIDAD DE PENSILVANIA), en Filadelfia, Pensilvania, EE.UU., a
4 continuación del que aparecen los siguientes textos que traducidos dicen: (Firmado y
5 aclarado:) Jennifer Langenberger, Directora del Departamento de Propiedad
6 Intelectual. Fechado el 30-08-2007 – La versión en inglés es para su información
7 únicamente.- Certificado Notarial – El 30 de agosto, ante mi, el Escribano Público
8 para el Estado de Pensilvania, comparareció personalmente la Sra. Jennifer
9 Langenberger, de quien me consta es la persona que firmó el documento adjunto,
10 teniendo suficiente autoridad para otorgar el mismo en nombre de The Trustees of the
11 University of Pennsylvania, de acuerdo con las normas de la Sociedad y sus
12 Estatutos.- (Firma ilegible de la Escribana y sello:) ESTADO DE PENSILVANIA
13 SELLO NOTARIAL - Teresa M. Dunn, Escribana Pública – Ciudad de Filadelfia,
14 Condado de Filadelfia - Mi mandato vence el 12 de agosto de 2011 – APOSTILLA
15 (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) – País: Estados Unidos de
16 América – Este instrumento público fue firmado por TERESA M. DUNN, quien actúa
17 en su carácter de Escribana Pública, y lleva el sello de TERESA M. DUNN, Escribana
18 Pública del Condado de Filadelfia, Estado de Pensilvania.- Certificado en Harrisburg,
19 Pensilvania, a 10 de setiembre de 2007, por Pedro A. Cortés, Secretario del Estado de
20 Pensilvania.- N° 200733420 – Sello (Hay un sello aplicado:) Secretaría del Estado de
21 Pensilvania – Firma: (firmado y aclarado:) Pedro A. Cortés.- ES TRADUCCIÓN
22 FIEL de su original, que en idioma inglés tengo a la vista y he vertido al idioma
23 nacional, en Buenos Aires, a 14 de setiembre de 2007.- Hay una firma ilegible y un
24 sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRICULA DE TRADUCTORES
25 ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 008304575

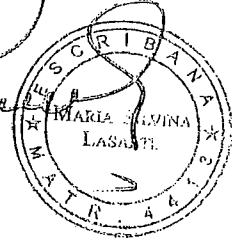
INGLÉS - Tomo III: Folio 14 (Cap.) - Tomo III Folio 329 (La Plata) - COLEGIO
DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173".- ES COPIA FIEL. doy fe.- A
continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T6-
10407/07. Sigue una firma ilegible: Fabiana C. Pomilio".- ES COPIA FIEL, doy fe.-
En el margen lateral hay un sello timbrador ...- A continuación sigue la legalización
de la firma de la nombrada traductora, ...- En este estado la compareciente DICE: que
en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el
Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida
primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.-
Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código
Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta
escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma
ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE.
Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al
folio 387 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA APODERADA
expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial
numerados correlativamente desde el número N 008304570 al presente inclusive, que
sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue mi firma y mi
sello notarial."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de
referencia, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el
presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas;
y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en
ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente
(Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la



N 008304576

1 Autorizante.- Yo, la Escribana Autorizante advierto a la compareciente, a tenor de lo
2 dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404,
3 respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del
4 derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la compareciente, quien
5 así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar
6 MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello.
7 CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 390 del Registro
8 Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente
9 PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados
10 correlativamente desde el número N 008304573 al presente inclusive, que sello y
11 firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25





N 008304576

COL
SCI
le la
26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50



L 007805792

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES

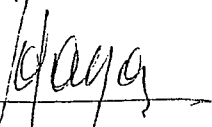
EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma
y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

obstantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo
el N° **070918442699/C** La presente legalización no juzga sobre
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 18 de Septiembre de 2007




ESC. HECTOR ENRIQUE LANZANI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00138603

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por HECTOR ENRIQUE LANZANI

3. Quién actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 18/09/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070918061508

9. Sello / Timbre

10. Firma



COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO
(Convenio 02/09/2003)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 June 2008 (19.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/073350 A3

(51) International Patent Classification:

A61P 25/28 (2006.01) C07C 43/225 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) C07C 219/34 (2006.01)
C07C 43/178 (2006.01) C07D 213/64 (2006.01)

(74) Agents: **CHERRY, David, A.** et al.; Woodcock Washburn
LLP, Cira Centre, 12th Floor, 2929 Arch Street, Philadel-
phia, PA 19104-3891 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/025177

(22) International Filing Date:

7 December 2007 (07.12.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(30) Priority Data:

60/873,249 7 December 2006 (07.12.2006) US
11/951,612 6 December 2007 (06.12.2007) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): **THE
TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENN-
SYLVANIA** [US/US]; 3160 Chestnut Street, Suite 200,
Philadelphia, PA 19104-6283 (US).

(72) Inventors; and

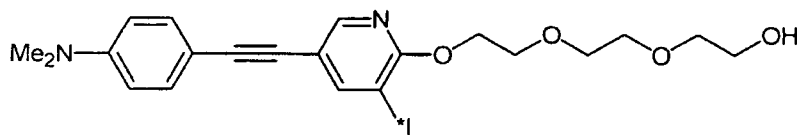
(75) Inventors/Applicants (for US only): **KUNG, Hank, F.**
[US/US]; 525 Foxglove Lane, Wynnwood, PA 19096
(US). **KUNG, Mei, Ping** [US/US]; 525 Foxglove Lane,
Wynnwood, PA 19096 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

[Continued on next page]

(54) Title: **ACETYLENE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR BINDING AND IMAGING AMYLOID PLAQUES**



B4b-1

Fig. 3

WO 2008/073350 A3

(57) Abstract: The invention relates to radiolabeled compounds and their use in methods of imaging amyloid deposits, as well as to methods of their manufacture. The invention also relates to compounds for inhibiting the aggregation of amyloid proteins that form amyloid deposits, methods for delivering therapeutic agents to amyloid deposits, as well as methods of making compounds that inhibit the aggregation of amyloid proteins.

11

ACETYLENE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR BINDING AND IMAGING AMYLOID PLAQUES

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This applications claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/873,249, filed December 7, 2006, which is incorporated herein by reference, in its entirety.

GOVERNMENT RIGHTS

Pursuant to 35 U.S.C. § 202(c), it is acknowledged that the United States Government may have rights in the invention described herein, which was made in part with funding from the National Institutes of Health through Grants AG-21868 and AG-22559.

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to novel bioactive compounds, methods of diagnostic imaging using radiolabeled compounds, and methods of making radiolabeled compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline, irreversible memory loss, disorientation, and language impairment. Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease of the brain. It is a significant medical problem with a high prevalence in millions of elder people. Major neuropathology observations of postmortem AD brains depict the presence of senile plaques (containing β -amyloid ($A\beta$) aggregates) and neurofibrillary tangles (highly phosphorylated tau proteins). Currently, there is no definitive imaging method to diagnose AD, except by postmortem biopsy

and staining of the brain tissue which demonstrates the senile plaques containing predominantly A β aggregates.

Several genomic factors have been linked to AD. Familial AD (or early onset AD) has been reported to have mutations in genes encoding β -amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PS1) and presenilin 2 (PS2) (Berezovska, O, A Lleo, LD Herl, *et al.* "Familial Alzheimer's disease presenilin 1 mutations cause alterations in the conformation of presenilin and interactions with amyloid precursor protein." *J Neurosci* 25:3009 (2005); Deng, Y, L Tarassishin, V Kallhoff, *et al.* "Deletion of presenilin 1 hydrophilic loop sequence leads to impaired gamma-secretase activity and exacerbated amyloid pathology." *J Neurosci* 26:3845 (2006); Hardy, J, DJ Selkoe "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics." *Science* 297:353 (2002); Selkoe, DJ "Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy." *Physiol Rev* 81:741 (2001)). The exact mechanisms of these mutations which lead to the development of AD are not fully understood; however, the formation of A β plaques in the brain is a pivotal event in the pathology of Alzheimer's disease.

Amyloidosis is a condition characterized by the accumulation of various insoluble, fibrillar proteins in the tissues of a patient. An amyloid deposit is formed by the aggregation of amyloid proteins, followed by the further combination of aggregates and/or amyloid proteins. Formation of soluble and diffusible A β and A β aggregates in the brain are now considered the critical events, which produce various toxic effects in neuronal cells leading to the formation of neuritic plaques (Catalano, SM, EC Dodson, DA Henze, *et al.* "The Role of Amyloid-Beta Derived Diffusible Ligands (ADDLs) in Alzheimer's Disease." *Curr Top Med Chem* 6:597 (2006); Hardy, (2002); Jicha, GA, JE Parisi, DW Dickson, *et al.* "Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia." *Arch Neurol* 63:674 (2006); Rosenberg, RN "Explaining the cause of the amyloid burden in Alzheimer disease." *Arch Neurol* 59:1367 (2002); Thal, DR, E Capetillo-Zarate, K Del Tredici, *et al.* "The development of amyloid beta protein deposits in the aged brain." *Sci Aging Knowledge Environ* 2006:re1, (2006)). Recent reports have suggested that β -amyloid aggregates, *i.e.* A β plaques, in the brain play a key role in a cascade of events leading to AD. Postmortem examination of AD brain sections reveals abundant senile plaques (SPs) composed of amyloid- β (A β) peptides and numerous neurofibrillary tangles (NFTs) formed by filaments of highly phosphorylated tau proteins (for recent reviews and additional citations see Ginsberg, S. D., *et al.*, "Molecular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders," in *Cerebral Cortex: Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex*, Kluwer Academic/Plenum, NY (1999), pp. 603-654; Vogelsberg-Ragaglia, V., *et al.*, "Cell

Biology of Tau and Cytoskeletal Pathology in Alzheimer's Disease," *Alzheimer's Disease*, Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), pp. 359-372).

While the exact mechanisms underlying AD are not fully understood, all pathogenic familial AD (FAD) mutations studied thus far increase production of the more amyloidogenic 42-43 amino-acid long form of the A β peptide. Thus, at least in FAD, dysregulation of A β production appears to be sufficient to induce a cascade of events leading to neurodegeneration. Indeed, the amyloid cascade hypothesis suggests that formation of extracellular fibrillar A β aggregates in the brain may be a pivotal event in AD pathogenesis (Selkoe, D. J., "Biology of β -amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease," *Alzheimer's Disease*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (1999), pp. 293-310; Selkoe, D. J., *J. Am. Med. Assoc.* 283:1615-1617 (2000); Naslund, J., *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 283:1571-1577, (2000); Golde, T. E., *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta* 1502:172-187 (2000)).

Significant circumstantial evidence suggests that fibrillary A β plaques consisting predominately of aggregates of A β_{40} and A β_{42} peptides play a major role in AD pathogenesis - "Amyloid Cascade Hypothesis" (Armstrong, RA "Plaques and tangles and the pathogenesis of Alzheimer's disease." *Folia Neuropathol* 44:1 (2006); Golde, TE "The Abeta hypothesis: leading us to rationally-designed therapeutic strategies for the treatment or prevention of Alzheimer disease." *Brain Pathol* 15:84 (2005); Hardy, J "Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved?" *Curr Alzheimer Res* 3:71 (2006); Hardy (2002); Marchesi, VT "An alternative interpretation of the amyloid Abeta hypothesis with regard to the pathogenesis of Alzheimer's disease." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9093 (2005)). ApoE4 expression appears to increase the risk of AD (Fryer, JD, JW Taylor, RB DeMattos, *et al.* "Apolipoprotein E markedly facilitates age-dependent cerebral amyloid angiopathy and spontaneous hemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice." *J Neurosci* 23:7889 (2003)). It is likely that amyloid precursor protein (APP) is degraded by several proteases, among which the catabolism reactions of β - and β -secretases on APP lead to the production of excess A β . The excessive burden of A β , produced by various normal or abnormal mechanisms, may represent the starting point of neurodegenerative events. The fibrillar aggregates of amyloid peptides, A β_{40} and A β_{42} , are major metabolic peptides derived from amyloid precursor protein found in senile plaques and cerebrovascular amyloid deposits in AD patients (Xia, W., *et al.*, *J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97:9299-9304, (2000)). Prevention and reversal of A β plaque formation are being targeted as a treatment for this disease (Selkoe, D., J. *JAMA* 283:1615-1617 (2000); Wolfe, M.S., *et al.*, *J. Med. Chem.* 41:6-9, 1998; Skovronsky, D.M., and Lee, V.M., *Trends Pharmacol. Sci.* 21:161-163 (2000)).

Early appraisal of clinical symptoms for diagnosis of AD is often difficult and unreliable (Boss, MA "Diagnostic approaches to Alzheimer's disease." *Biochim Biophys Acta* 1502:188 (2000)). Positron emission tomography (PET) and single photon emission tomography (SPECT) imaging of regional cerebral blood flow (rCBF) for diagnosis and monitoring of patients with AD have been reported (Ishii, K, S Minoshima "PET is better than perfusion SPECT for early diagnosis of Alzheimer's disease -- for." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1463 (2005); Mega, MS, ID Dinov, L Lee, *et al.* "Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:209 (2000a); Mega, MS, L Lee, ID Dinov, *et al.* "Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:167 (2000b); Tang, BN, S Minoshima, J George, *et al.* "Diagnosis of suspected Alzheimer's disease is improved by automated analysis of regional cerebral blood flow." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1487 (2004)). Diagnosis of AD based on regional glucose metabolism in the brain has been evaluated using PET imaging with [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxyglucose (FDG). The overall performance of FDG/PET is favorable for routine clinical evaluation of suspected AD (Frey, KA, S Minoshima, DE Kuhl "Neurochemical imaging of Alzheimer's disease and other degenerative Dementias." *Q J Nucl Med* 42:166 (1998); Hoffman, JM, KA Welsh-Bohmer, M Hanson, *et al.* "FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia." *J Nucl Med* 41:1920 (2000); Minoshima, S "Imaging Alzheimer's disease: clinical applications." *Neuroimaging Clin N Am* 13:769 (2003); Minoshima, S, B Giordani, S Berent, *et al.* "Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease." *Ann Neurol* 42:85 (1997); Phelps, ME "PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging." *J Nucl Med* 41:661 (2000); Silverman, DHS, ME Phelps "Invited Commentary: Evaluating Dementia Using PET: How Do We Put into Clinical Perspective What We Know to Date?" *J Nucl Med* 41:1929 (2000)). While imaging rCBF and glucose metabolism may have some use in AD patients, none of these modalities provide any information on the presence or quantity of A β aggregates in the brain.

Various approaches in trying to inhibit the production and reduce the accumulation of fibrillar A β in the brain are currently being evaluated as potential therapies for AD (Skovronsky, D. M. and Lee, V. M., *Trends Pharmacol. Sci.* 21:161-163 (2000); Vassar, R., *et al.*, *Science* 286:735-741, 1999; Wolfe, M. S., *et al.*, *J. Med. Chem.* 41:6-9, 1998; Moore, C. L., *et al.*, *J. Med. Chem.* 43:3434-3442 (2000); Findeis, M. A., *Biochimica et Biophysica Acta* 1502:76-84, 2000; Kuner, P., Bohrmann, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275:1673-1678 (2000)). It is therefore of interest to develop ligands that specifically bind fibrillar A β aggregates. Since

extracellular SPs are accessible targets, these new ligands could be used as *in vivo* diagnostic tools and as probes to visualize the progressive deposition of A β in studies of AD amyloidogenesis in living patients. Development of A β plaque-specific imaging agents has been reported previously (for review see Blennow, K, H Zetterberg "Pinpointing plaques with PIB." *Nat Med* 12:753 (2006b); Huddleston, DE, SA Small "Technology Insight: imaging amyloid plaques in the living brain with positron emission tomography and MRI." *Nat Clin Pract Neurol* 1:96 (2005); Mathis, CA, Y Wang, WE Klunk "Imaging b-amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the aging human brain." *Curr Pharm Des* 10:1469 (2004); Nichols, L, VW Pike, L Cai, *et al.* "Imaging and in vivo quantitation of beta-amyloid: an exemplary biomarker for Alzheimer's disease?" *Biol Psychiatry* 59:940 (2006); Schmidt, B, HA Braun, R Narlawar "Drug development and PET-diagnostics for Alzheimer's disease." *Curr Med Chem* 12:1677 (2005)).

Potential ligands for detecting A β aggregates in the living brain must cross the intact blood-brain barrier. Thus brain uptake can be improved by using ligands with relatively smaller molecular size and increased lipophilicity. Highly conjugated thioflavins (S and T) are commonly used as dyes for staining the A β aggregates in the AD brain (Elhaddaoui, A., *et al.*, *Biospectroscopy* 1:351-356 (1995)). To this end, several interesting approaches for developing fibrillar A β aggregate-specific ligands have been reported (Ashburn, T. T., *et al.*, *Chem. Biol.* 3:351-358 (1996); Han, G., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 118:4506-4507 (1996); Klunk, W. E., *et al.*, *Biol. Psychiatry* 35:627 (1994); Klunk, W. E., *et al.*, *Neurobiol. Aging* 16:541-548 (1995); Klunk, W. E., *et al.*, *Society for Neuroscience Abstract* 23:1638 (1997); Mathis, C. A., *et al.*, *Proc. XIIth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Sweden*:94-95 (1997); Lorenzo, A. and Yankner, B. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:12243-12247 (1994); Zhen, W., *et al.*, *J. Med. Chem.* 42:2805-2815 (1999); Klunk, W. E., *et al.*, *J. Histochem. Cytochem.* 37:1273-1281 (1989)).

The approach has been based on highly conjugated dyes, such as Congo Red and Chrysamine G (CG) (Dezutter, NA, RJ Dom, TJ de Groot, *et al.* "^{99m}Tc-MAMA-chrysamine G, a probe for beta-amyloid protein of Alzheimer's disease." *Eur J Nucl Med* 26:1392 (1999); Klunk, WE, ML Debnath, AM Koros, *et al.* "Chrysamine-G, a lipophilic analogue of Congo red, inhibits A β -induced toxicity in PC12 cells." *Life Sci* 63:1807 (1998); Klunk, WE, ML Debnath, JW Pettegrew "Small-molecule beta-amyloid probes which distinguish homogenates of Alzheimer's and control brains." *Biol Psychiatry* 35:627 (1994)). Thioflavin S and T have also been used in fluorescent staining of plaques and tangles in postmortem AD brain sections (Elhaddaoui, A, E Pigorsch, A Delacourte, *et al.* "Competition of congo red and thioflavin S binding to amyloid sites in Alzheimer's diseased tissue." *Biospectroscopy* 1:351 (1995)). More abbreviated forms of

Chrysamine G (CG), such as styrylbenzenes, have been reported as fluorescent dyes for staining amyloid aggregates (Link, CD, CJ Johnson, V Fonte, *et al.* "Visualization of fibrillar amyloid deposits in living, transgenic *Caenorhabditis elegans* animals using the sensitive amyloid dye, X-34." *Neurobiol Aging* 22:217 (2001); Styren, SD, RL Hamilton, GC Styren, *et al.* "X-34, a fluorescent derivative of Congo Red: a novel histochemical stain for Alzheimer's disease pathology." *J Histochem Cytochem* 48:1223 (2000)). They are useful research tools but these charged and bulky agents do not cross intact blood-brain barrier.

A highly lipophilic tracer, [^{18}F]FDDNP, for binding both tangles (mainly composed of hyperphosphorylated tau protein) and plaques (containing A β protein aggregates) has been reported. (Shoghi-Jadid K, *et al.*, *Am J Geriatr Psychiatry*. 10:24-35 (2002); Barrio, JR, S-C Huang, G Cole, *et al.* "PET imaging of tangles and plaques in Alzheimer's disease with a highly hydrophobic probe." *J Lab Compds Radiopharm* 42 Suppl. 1:S194, (1999a); Barrio, JR, SC Huang, GM Cole, *et al.* "PET imaging of tangles and plaques in Alzheimer's disease." *J Nucl Med* 40:70P, (1999b)). Preliminary studies in humans suggested that [^{18}F]FDDNP showed a higher retention in regions of brain suspected of having tangles and plaques (Kepe, V, JR Barrio, SC Huang, *et al.* "Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:702 (2006); Shoghi-Jadid, K, JR Barrio, V Kepe, *et al.* "Exploring a mathematical model for the kinetics of beta-amyloid molecular imaging probes through a critical analysis of plaque pathology." *Mol Imaging Biol* 8:151 (2006); Shoghi-Jadid, K, JR Barrio, V Kepe, *et al.* "Imaging beta-amyloid fibrils in Alzheimer's disease: a critical analysis through simulation of amyloid fibril polymerization." *Nucl Med Biol* 32:337 (2005); Shoghi-Jadid, K, GW Small, ED Agdeppa, *et al.* "Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease: Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer disease." *Am J Geriatr Psychiatry* 10:24, (2002)). Using positron-emission tomography (PET), it was reported that this tracer specifically labeled deposits of plaques and tangles in nine AD patients and seven comparison subjects. (Nordberg A. *Lancet Neurol*. 3:519-27 (2004)). Using a novel pharmacokinetic analysis procedure called the relative residence time of the brain region of interest versus the pons, differences between AD patients and comparison subjects were demonstrated. The relative residence time was significantly higher in AD patients. This is further complicated by an intriguing finding that FDDNP competes with some NSAIDs for binding to A β fibrils in vitro and to A β plaques *ex vivo* (Agdeppa ED, *et al.* 2001; Agdeppa ED, *et al.*, *Neuroscience*. 2003;117:723-30).

A neutral and lipophilic thioflavin derivative, [^{11}C]6-OH-BTA-1 (PIB), showed excellent brain penetration and initial brain uptake, and displayed a high binding affinity to A β plaques ($K_d = 2.8 \text{ nM}$) (Klunk, WE, Y Wang, G-f Huang, *et al.* "Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain." *Life Sci* 69:1471 (2001); Mathis, CA, BJ Bacskai, STBMC Kajdasz, *et al.* "A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography (PET) imaging of amyloid in brain." *Bioorg Med Chem Lett* 12:295 (2002a); Mathis, CA, Y Wang, WE Klunk "Imaging b-amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the aging human brain." *Curr Pharm Des* 10:1469 (2004); (Mathis CA, *et al.*, *Curr Pharm Des*. 10:1469-92 (2004); Mathis CA, *et al.*, *Arch. Neurol.* 62:196-200 (2005)). Contrary to that observed for [^{18}F]FDDNP, [^{11}C]6-OH-BTA-1 binds specifically to fibrillar A β in vivo. Patients with diagnosed mild AD showed marked retention of [^{11}C]6-OH-BTA-1 in the cortex, known to contain large amounts of amyloid deposits in AD. In the AD patient group, [^{11}C]6-OH-BTA-1 retention was increased most prominently in the frontal cortex. Large increases also were observed in parietal, temporal, and occipital cortices and in the striatum. [^{11}C]6-OH-BTA-1 retention was equivalent in AD patients and comparison subjects in areas known to be relatively unaffected by amyloid deposition (such as subcortical white matter, pons, and cerebellum). Fluorinated PIB and related neutral thioflavin derivatives, such as BTA-1, have also been reported (Mathis, CA, DP Holt, Y Wang, *et al.* " ^{18}F -labeled thioflavin-T analogs for amyloid assessment." *J Nucl Med* 43:166P, (2002b)).

In the past few years, successful PET imaging studies in AD patients with [^{11}C]PIB has been reported (Klunk, WE, BJ Lopresti, MD Ikonovic, *et al.* "Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain." *J Neurosci* 25:10598, (2005); Lopresti, BJ, WE Klunk, CA Mathis, *et al.* "Simplified Quantification of Pittsburgh Compound B Amyloid Imaging PET Studies: A Comparative Analysis." *J Nucl Med* 46:1959 (2005); Mathis, CA, WE Klunk, JC Price, *et al.* "Imaging technology for neurodegenerative diseases: progress toward detection of specific pathologies." *Arch Neurol* 62:196 (2005); Price, JC, WE Klunk, BJ Lopresti, *et al.* "Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B." *J Cereb Blood Flow Metab* 25:1528 (2005)). Recently, [^{11}C]PIB has been used in testing a limited number of patients with mild cognitive impairment (MCI) (Buckner, RL, AZ Snyder, BJ Shannon, *et al.* "Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory." *J Neurosci* 25:7709 (2005); Nordberg, A "PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease." *Lancet Neurol* 3:519 (2004); Price, JC, WE Klunk, BJ Lopresti, *et al.*

"Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B." *J Cereb Blood Flow Metab* 25:1528, (2005)). Using PIB/PET to study the relationship between A β plaque burden and AD neurological measurements, the results seem to suggest that there are some MCI cases that convert to AD, while those with lower PIB uptake in the cortex appear to have less propensity to convert to AD (Engler, H, A Forsberg, O Almkvist, *et al.* "Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease." *Brain* (2006); Mintun, MA, GN Larossa, YI Sheline, *et al.* "[¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease." *Neurology* 67:446 (2006); Price, JC, SK Ziolkowski, LA Weissfeld, *et al.* "[O-15] Water and PIB PET imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." *J Nucl Med*:75p (abstract) (2006); Rentz, DM, JA Becker, E Moran, *et al.* "Amyloid imaging in AD, MCI, and highly intelligent older adults with Pittsburgh Compound-B (PIB)." *J Nucl Med*:289p (abstract) (2006); Villemagne, VL, S Ng, SJ Gong, *et al.* "¹¹C-PIB PET imaging in the differential diagnosis of dementia." *J Nucl Med*:74p (abstract), (2006)).

Recently, another ¹¹C labeled A β plaque-targeting probe, a stilbene derivative, [¹¹C]SB-13, has been studied. In vitro binding using the [³H]SB-13 suggests that the compound showed excellent binding affinity and binding can be clearly measured in the cortical gray matter, but not in the white matter of AD cases. (Kung M-P, *et al.*, *Brain Res.* 1025:98-105 (2004). There was a very low specific binding in cortical tissue homogenates of control brains. The K_d values of [³H]SB-13 in AD cortical homogenates were 2.4 $\pm$ 0.2 nM. High binding capacity and comparable values were observed (14-45 pmol/mg protein) (*Id.*). As expected, in AD patients [¹¹C]SB-13 displayed a high accumulation in the frontal cortex (presumably an area containing a high density of A β plaques) in mild to moderate AD patients, but not in age-matched control subjects. (Verhoeff NP, *et al.*, *Am J Geriatr Psychiatry.* 12:584-95, (2004)).

Recently, there have been reports on using an *in vivo* multiphoton optical imaging technique for invasive imaging of senile plaques in transgenic mice (by opening the skull) (Bacskai, BJ, ST Kajdasz, RH Christie, *et al.* "Imaging of amyloid-beta deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy." *Nat Med* 7:369, (2001)). Additional improvements on developing near-infrared optical imaging agents have been reported (Bacskai, BJ, GA Hickey, J Skoch, *et al.* "Four-dimensional multiphoton imaging of brain entry, amyloid binding, and clearance of an amyloid-beta ligand in transgenic mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:12462 (2003); Hintersteiner, M, A Enz, P Frey, *et al.* "In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe." *Nat Biotechnol* 23:577 (2005); Nesterov, EE, J Skoch, BT Hyman, *et al.* "In vivo optical

imaging of amyloid aggregates in brain: design of fluorescent markers." *Angew Chem Int Ed Engl* 44:5452 (2005)).

There are several potential benefits of imaging A β aggregates in the brain. The imaging technique will improve diagnosis by identifying potential patients with excess A β plaques in the brain; therefore, they may be likely to develop Alzheimer's disease. It will also be useful to monitor the progression of the disease. When anti-plaque drug treatments become available, imaging A β plaques in the brain may provide an essential tool for monitoring treatment. Thus, a simple, noninvasive method for detecting and quantitating amyloid deposits in a patient has been eagerly sought. Presently, detection of amyloid deposits involves histological analysis of biopsy or autopsy materials. Both methods have drawbacks. For example, an autopsy can only be used for a postmortem diagnosis.

In addition to the role of amyloid deposits in Alzheimer's disease, the presence of amyloid deposits has been shown in diseases such as Mediterranean fever, Muckle-Wells syndrome, idiopathic myeloma, amyloid polyneuropathy, amyloid cardiomyopathy, systemic senile amyloidosis, amyloid polyneuropathy, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Down's syndrome, Scrapie, Creutzfeldt-Jacob disease, Kuru, Gerstmann-Strausler-Scheinker syndrome, medullary carcinoma of the thyroid, Isolated atrial amyloid, β_2 -microglobulin amyloid in dialysis patients, inclusion body myositis, β_2 -amyloid deposits in muscle wasting disease, and Islets of Langerhans diabetes Type II insulinoma.

The direct imaging of amyloid deposits *in vivo* is difficult, as the deposits have many of the same physical properties (e.g., density and water content) as normal tissues. Attempts to image amyloid deposits using magnetic resonance imaging (MRI) and computer-assisted tomography (CAT) have been disappointing and have detected amyloid deposits only under certain favorable conditions. In addition, efforts to label amyloid deposits with antibodies, serum amyloid P protein, or other probe molecules have provided some selectivity on the periphery of tissues, but have provided for poor imaging of tissue interiors.

It would be useful to have a noninvasive technique for imaging and quantitating amyloid deposits in a patient. In addition, it would be useful to have compounds that inhibit the aggregation of amyloid proteins to form amyloid deposits and a method for determining a compound's ability to inhibit amyloid protein aggregation.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides novel compounds of Formulas I and II.

The present invention also provides diagnostic compositions comprising a radiolabeled compound of Formula I or II and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention further provides a method of imaging amyloid deposits, the method comprising introducing into a mammal a detectable quantity of a labeled compound of Formula I or II or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide or prodrug thereof.

The present invention also provides a method for inhibiting the aggregation of amyloid proteins, the method comprising administering to a mammal an amyloid inhibiting amount of a compound Formulas I and II or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, or prodrug thereof.

A further aspect of this invention is directed to methods and intermediates useful for synthesizing the amyloid inhibiting and imaging compounds of Formula I or II described herein.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 depicts K_i binding data of preferred compounds of the present invention.

Fig. 2 depicts *in vivo* brain penetration of a preferred compound of the present invention. The presence of the compound was evaluated after *iv* injection in normal mice.

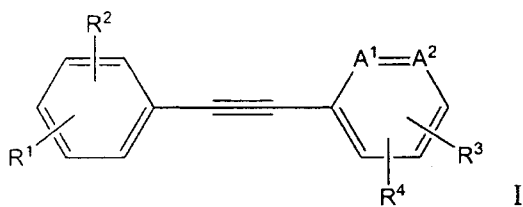
Fig. 3 depicts an *ex vivo* autoradiograph of a preferred compound of the present invention.

Figures 4A, 4B, 5 and 6 depict K_i *in vitro* binding data of several compounds of the invention.

Figures 7-10 depict biodistribution in mouse of preferred compounds of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF ILLUSTRATIVE EMBODIMENTS

In a first aspect, the present invention is directed to compounds of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

A^1 and A^2 are independently CH or N;

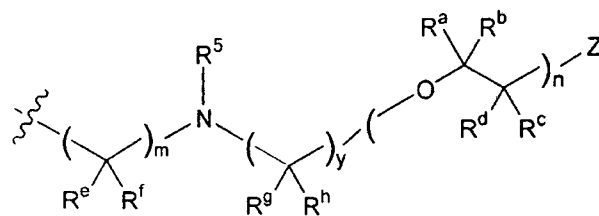
R^1 and R^2 are each independently:

- a. $NR'R''$, wherein R' and R'' are independently hydrogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl or halo(C_{1-4})alkyl,
- b. hydroxy,

- c. C₁₋₄ alkoxy,
- d. hydroxy(C₁₋₄)alkyl,
- e. halogen,
- f. cyano,
- g. hydrogen,
- h. nitro,
- i. (C₁₋₄)alkyl,
- j. halo(C₁₋₄)alkyl,
- k. formyl,
- l. -O-CO(C₁₋₄ alkyl),
- m. -COO(C₁₋₄ alkyl),
- n. -NHCO(C₁₋₄ alkyl), or
- o. radiohalogen;

R³ is fragment i, ii or iii, wherein:

fragment i is:

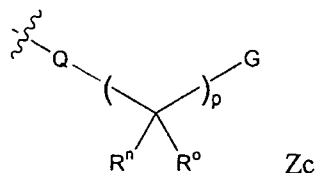


wherein n is an integer from 1 to 10; m is an integer from 0 to 5; y is an integer from 0 to 5; R⁵ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, or hydroxy(C₁₋₄)alkyl; R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g and R^h are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkyl, or hydroxy(C₁₋₄)alkyl; and Z is:

a) X, wherein X is hydrogen, hydroxy, halogen, radiohalogen, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, halo(C₁₋₄)alkyl, radiohalo(C₁₋₄)alkyl or NR^xR^y, wherein R^x and R^y are independently hydrogen, C₁₋₄ alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, radiohalo(C₁₋₄)alkyl or halo(C₁₋₄)alkyl;

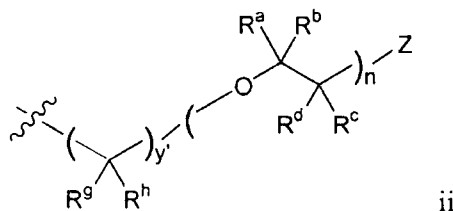
b) one of the following groups, each of which contains X as a substituent:
benzoyloxy, phenyl(C₁₋₄)alkyl, aryloxy or C₆₋₁₀ aryl;
or

c) Zc, having the following structure:



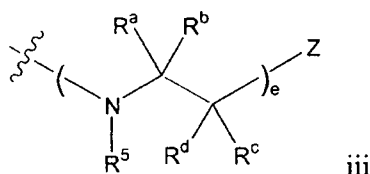
wherein p is an integer from 1 to 4, Q is O or NR⁵ and G is
-C=C-(R^G)X or -C≡C-X, wherein R^G is hydrogen or C₁₋₄ alkyl, and Rⁿ
and R^o are independently hydrogen, hydroxyl or C₁₋₄ alkyl;

fragment ii is:



wherein y' is an integer from 0 to 5;

and fragment iii is:



wherein e is 0 or 1;

R⁴ is hydrogen, halogen, hydroxy, radiohalogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy(C₁₋₄)alkyl or NR'R'';

provided that,

if X is not or does not contain F or ¹⁸F, then R⁴ is selected from the group consisting of F, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br and Br.

In preferred embodiments, R¹ is hydroxy, C₁₋₄alkoxy, -NHCO(C₁₋₄ alkyl),
-O-CO(C₁₋₄ alkyl), -COO(C₁₋₄alkyl) or NR'R''. More preferably, R¹ is hydroxy or NR'R'',
wherein R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₄alkyl, with C₁₋₄alkyl being even more
preferred and methyl being particularly preferred.

In other embodiments, R² is hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, -NHCO(C₁₋₄ alkyl),

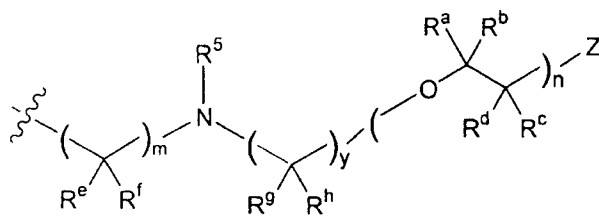
-O-CO(C₁₋₄ alkyl), -COO(C₁₋₄ alkyl) or NR'R". Preferably, R¹ and R² are different. Most preferably, R² is hydrogen.

In still other embodiments, R⁴ is hydrogen, halogen or radiohalogen. In compounds of the present invention, if X is not or does not contain a halogen or radiohalogen, then R⁴ is a halogen or radiohalogen. For example, if X is not or does not contain F or ¹⁸F, then R⁴ is preferably F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br or ⁷⁷Br.

In preferred embodiments, at least one of A¹ and A² is CH. In those embodiments wherein A¹ is N, it is preferred that A², which is in the meta position relative to the alkyne bridge, is also N.

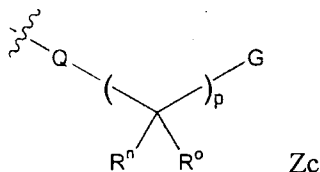
Each of fragments i, ii, and iii of R³ contains a Z group which, in some preferred embodiments, contains an X moiety. The X moiety is hydrogen, hydroxy, halogen, radiohalogen, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, halo(C₁₋₄)alkyl, radiohalo(C₁₋₄)alkyl or NR^xR^y, wherein R^x and R^y are independently hydrogen, C₁₋₄alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, radiohalo(C₁₋₄)alkyl or halo(C₁₋₄)alkyl.

As shown above, fragment i is:



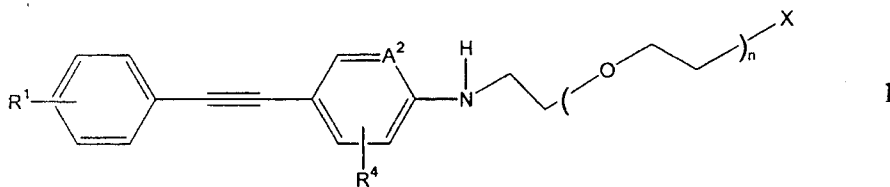
In compounds of the present invention, n is an integer from 1 to 10. Preferably, n is an integer from 1 to 6. More preferably, n is an integer from 2 to 6, and most preferably, n is 3. In all embodiments, m is an integer from 0 to 5. Preferably, m is an integer from 0 to 3. More preferably, m is 0 or 1, and most preferably, m is 0. In compounds of the present invention, y is an integer from 1 to 5. Preferably, y is an integer from 1 to 3. More preferably, y is 1 or 2 and most preferably, y is 2. In preferred compounds of the present invention, R⁵ is hydrogen, C₁₋₄alkyl or hydroxy(C₁₋₄)alkyl. More preferably, R⁵ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl. Most preferably, R⁵ is hydrogen. In the compounds of the present invention, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g and R^h are independently hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄ alkyl or hydroxy(C₁₋₄)alkyl. Preferably, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g and R^h are independently hydrogen, hydroxy, hydroxy(C₁₋₄)alkyl or C₁₋₄ alkyl. More preferably, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g and R^h are independently hydrogen, hydroxy(C₁₋₄)alkyl or C₁₋₄ alkyl, and most preferably, hydroxy(C₁₋₄)alkyl or hydrogen. In those embodiments where a hydroxy(C₁₋₄)alkyl is present, it is especially preferred that it be in the R^c or R^d position.

In compounds of the present invention, Z is a) X, wherein X is hydrogen, halogen, radiohalogen, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, halo(C₁₋₄)alkyl, radiohalo(C₁₋₄)alkyl or NR^xR^y, wherein R^x and R^y are as described above; b) one of the following groups, each of which contains X as a substituent: benzyloxy, phenyl(C₁₋₄)alkyl, aryloxy, such as phenoxy, or C₆₋₁₀ aryl; or c) Zc, having the following structure:

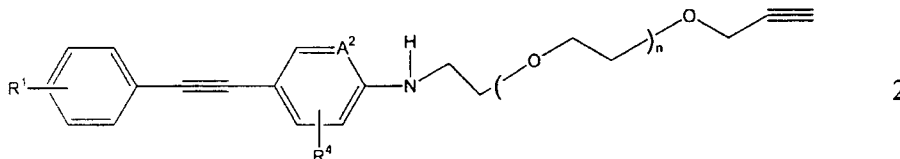


wherein p is an integer from 1 to 4, preferably 2, Q is O or NR⁵, G is -C=C-(R^G)X or -C≡C-X, wherein R^G is hydrogen or C₁₋₄alkyl, X and R⁵ are as described above, and Rⁿ and R^o are each independently hydrogen, hydroxy or C₁₋₄alkyl.

Structures of Formula I wherein R³ is fragment i include:

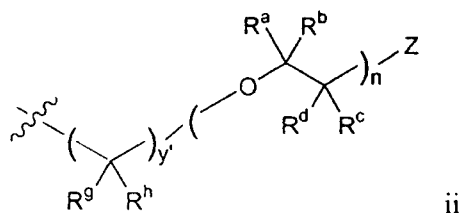


and



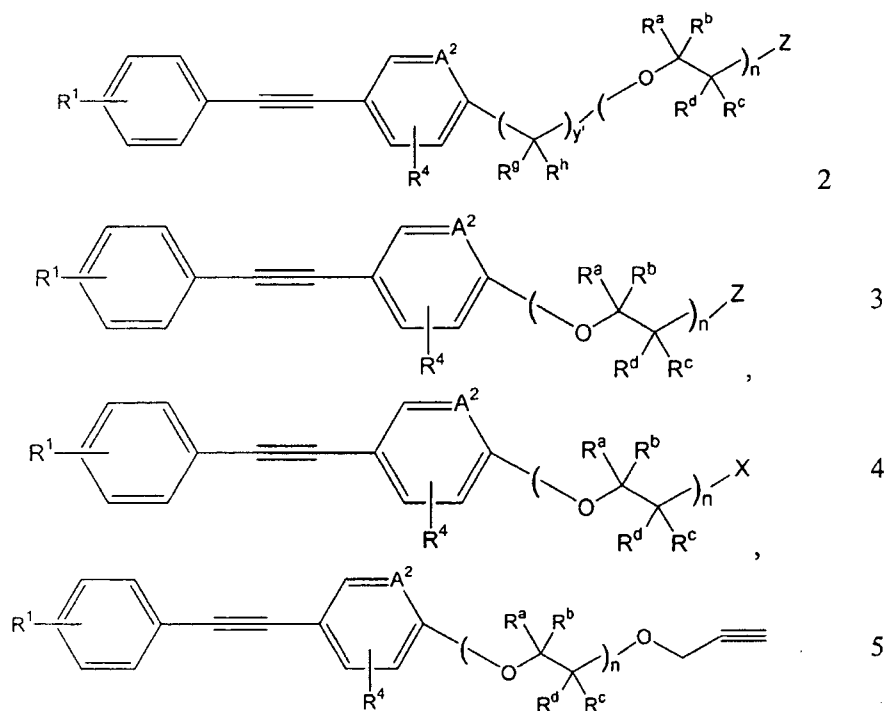
More preferably, compounds of structure 1 are those where n is an integer from 1 to 6; R¹ is hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, -NHCO(C₁₋₄ alkyl) or NR'R'', wherein R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl; R⁴ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen or radiohalogen; and X is hydrogen, halogen, radiohalogen, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy or NR^xR^y, wherein R^x and R^y are as described above; provided that X is or contains F or ¹⁸F, preferably ¹⁸F, and if X is not or does not contain F or ¹⁸F, then R⁴ is F, ¹⁸F, Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, I, ¹²³I, ¹²⁵I or ¹³¹I. The most preferred compounds of structure 1 include those of the above proviso and those where n is 3; R¹ is hydroxy or -NR'R'', wherein R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl; R⁴ is hydrogen, halogen or radiohalogen; and X is hydroxy, halogen or radiohalogen.

As shown above, fragment ii is as follows:



Preferably, y' is an integer from 0 to 5, preferably 0 to 3, and most preferably 0 or 1. In preferred embodiments of Formula I wherein R^3 is fragment ii, n is an integer from 1 to 10; y' is an integer from 0 to 3; R^a , R^b , R^c , R^d , R^e and R^h are each independently as described above; and Z is as described above; provided that X is or contains F or ^{18}F , preferably ^{18}F , and if X is not or does not contain F or ^{18}F , then R^4 is F, ^{18}F , Br, ^{76}Br , ^{77}Br , I, ^{123}I , ^{125}I or ^{131}I .

Structures of Formula I wherein R^3 is fragment ii include:

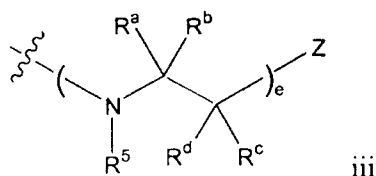


In preferred embodiments where R^3 is fragment ii, y' is 1 or 0. Also preferred are those compounds where n is an integer from 2 to 6; R^1 is hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ or $\text{NR}'\text{R}''$, wherein R' and R'' are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^4 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen or radiohalogen; and X is hydroxy, halogen, radiohalogen, halo(C_{1-4})alkyl or radiohalo(C_{1-4})alkyl, provided that X is or contains F or ^{18}F , preferably ^{18}F , and if X is not or does not contain F or ^{18}F , then R^4 is F, ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br , ^{77}Br or Br.

In other preferred embodiments of the present invention, including but not limited to structures of 3, 4 and 5, A^2 is N, n is 3 and R^a , R^b , R^c and R^d are each hydrogen. In other preferred embodiments, A^2 is N, n is 1 and R^a , R^b , and R^c are each hydrogen, R^d is

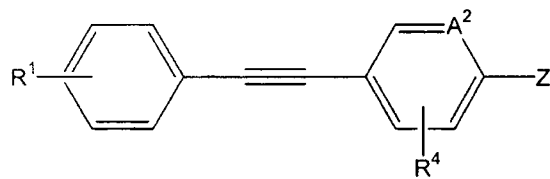
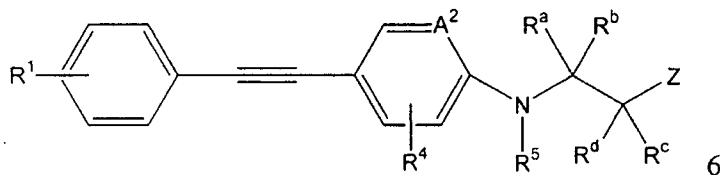
hydroxy(C₁₋₄)alkyl, and Z is X, wherein X is a halo(C₁₋₄)alkyl or, more preferably, radiohalo(C₁₋₄)alkyl.

As shown above, fragment iii is as follows:



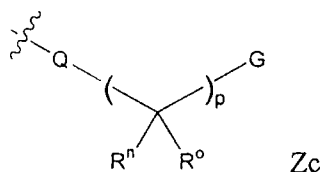
wherein e is 0 or 1. In preferred embodiments wherein R³ is fragment iii, R⁵, R^a, R^b, R^c and R^d are each independently as described above and Z is as described above; provided that if X is or contains F or ¹⁸F, preferably ¹⁸F, then R⁴ is F, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br or Br.

Structures of Formula I containing fragment iii include:



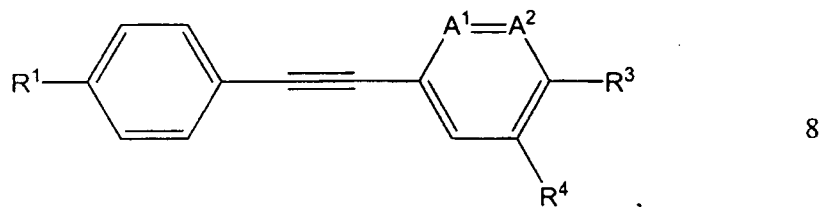
In preferred embodiments of the present invention that are of structure 6, Z is X, wherein X is hydrogen, halogen, radiohalogen, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy or NR^xR^y, wherein R^x and R^y are as described above; or

Zc, having the following structure:

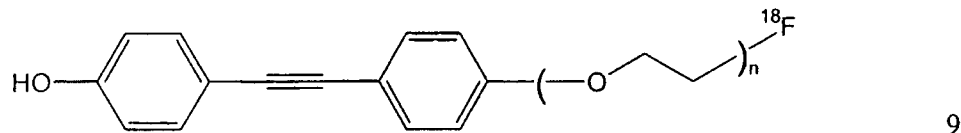


wherein p is an integer from 1 to 4, Q is O or NR⁵, G is -C=C-(R^G)X or -C≡C-X, wherein R^G is hydrogen or C₁₋₄ alkyl, Rⁿ and R^o are independently hydrogen, hydroxyl or C₁₋₄ alkyl, and X and R⁵ are as described above.

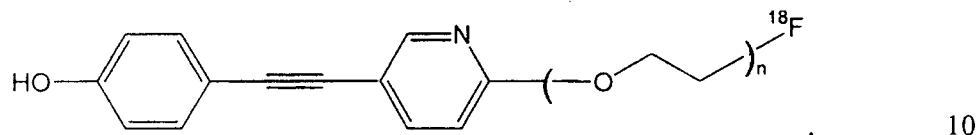
Other preferred compounds of Formula I have the following structures:



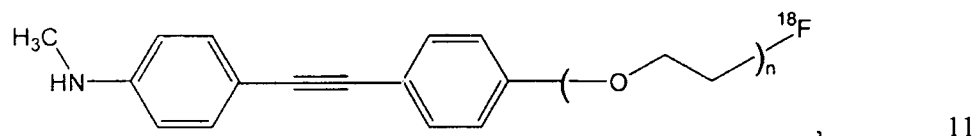
8



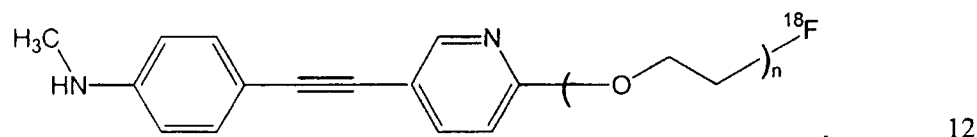
9



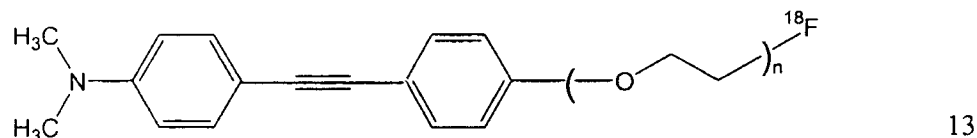
10



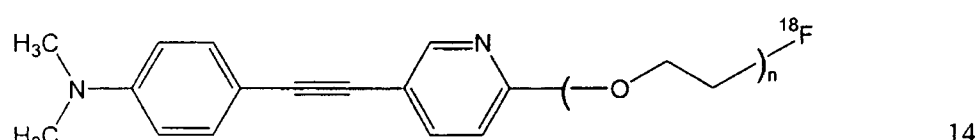
11



12



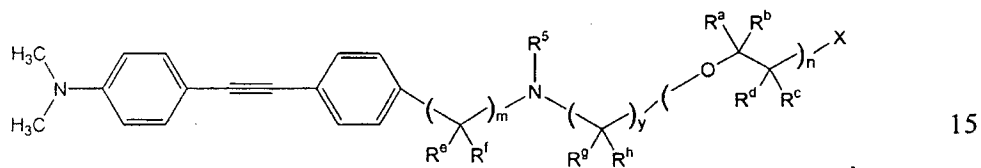
13



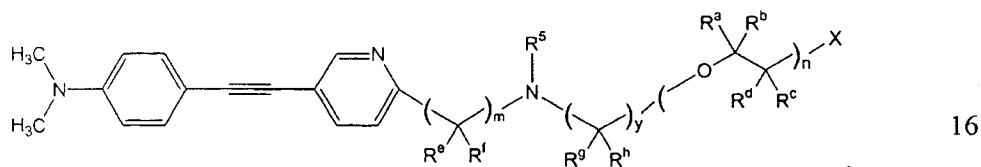
14

In compounds 9, 10, 11, 12, 13, and 14, n is preferably an integer from 1 to 6. More preferably, n is an integer from 2 to 6. Most preferably, n is 3.

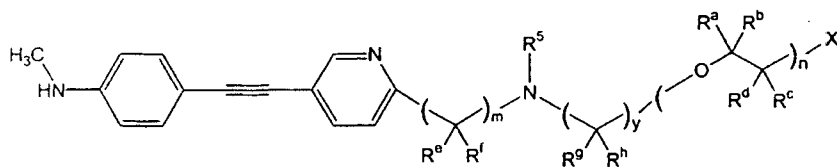
Still other preferred compounds of Formula I include



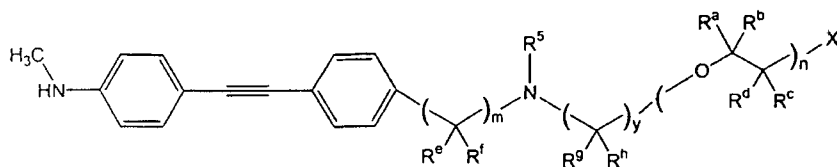
15



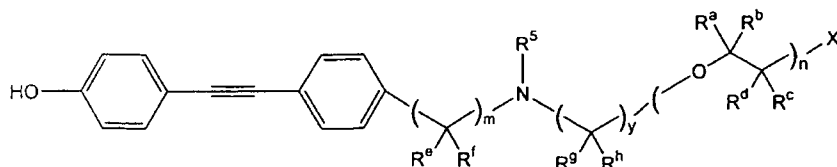
16



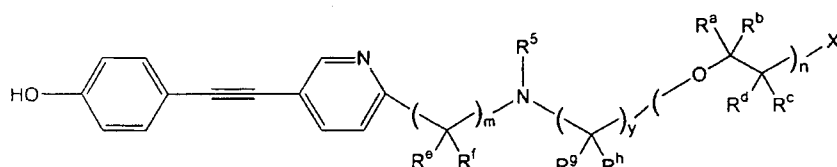
17



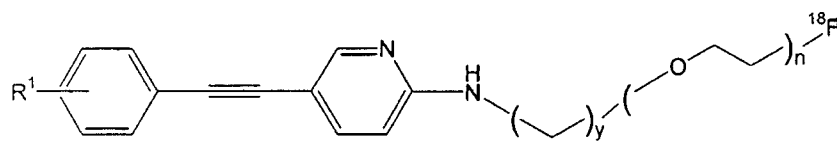
18



19

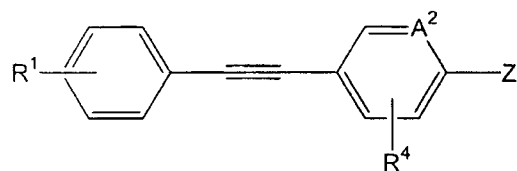


20



21

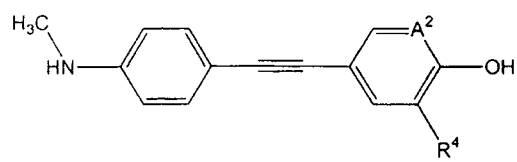
Other embodiments include compounds of structure 22:



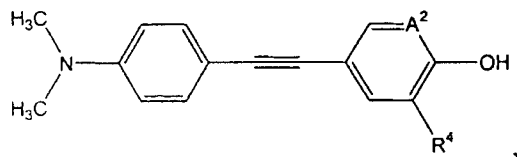
22

wherein R^1 is hydroxy or $NR'R''$, wherein R' and R'' are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl, A^2 is CH or N, Z is X, wherein X is hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkoxy, and R^4 is I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br .

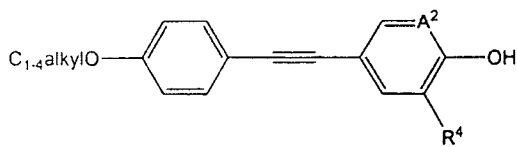
Yet other embodiments include:



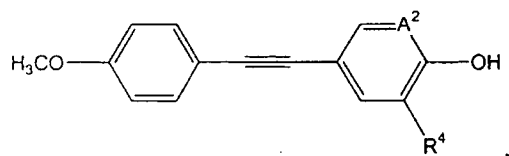
23



24



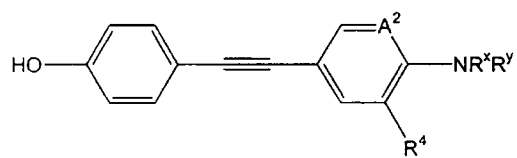
25



26

wherein R^4 is I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br , more preferably R^4 is ^{123}I , ^{76}Br or ^{77}Br .

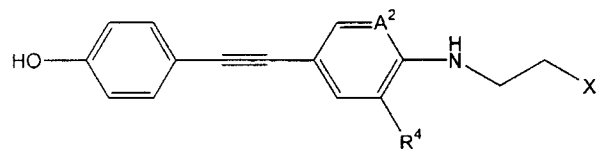
In other embodiments of the present invention, compounds of Formula I are those of structure 27:



27

wherein R^x and R^y are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl, and R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br , more preferably, R^4 is ^{123}I , ^{76}Br or ^{77}Br .

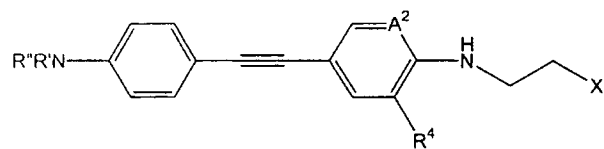
In other embodiments, compounds of Formula I include



28

wherein R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br , more preferably R^4 is ^{123}I , ^{76}Br or ^{77}Br , and X is hydroxy, F or ^{18}F .

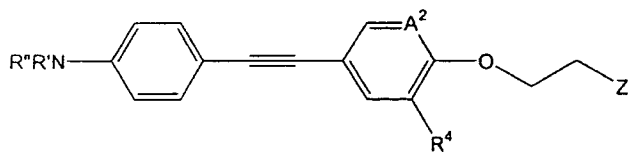
In yet other embodiments, compounds of Formula I include



29

wherein R' and R'' are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl, R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br , more preferably R^4 is ^{123}I , ^{76}Br or ^{77}Br , and X is hydroxy, F or ^{18}F .

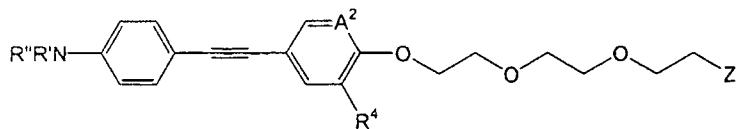
In still other embodiments, compounds of Formula I include



30

wherein R' and R'' are each independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl, A² is CH or N, R⁴ is F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br or ⁷⁷Br, more preferably R⁴ is ¹²³I, ⁷⁶Br or ⁷⁷Br, and Z is X, wherein X is hydroxy, F or ¹⁸F.

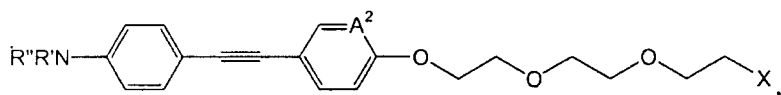
In yet other embodiments, compounds of Formula I include



31

wherein R' and R'' are each independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl, and R⁴ is F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br or ⁷⁷Br, more preferably R⁴ is ¹²³I, ⁷⁶Br or ⁷⁷Br. More preferably Z is X, wherein X is hydroxy, F, ¹⁸F or Zc, wherein Zc is -OCH₂C≡CH.

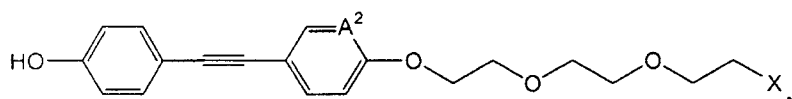
And in other embodiments, compounds of Formula I include



33

wherein one of R' and R'' is C₁₋₄ alkyl, preferably methyl, the other of R' and R'' is hydrogen or C₁₋₄ alkyl, A² is preferably CH, and X is F or ¹⁸F, preferably ¹⁸F.

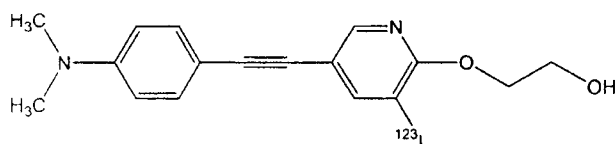
Still other embodiments of the present invention include



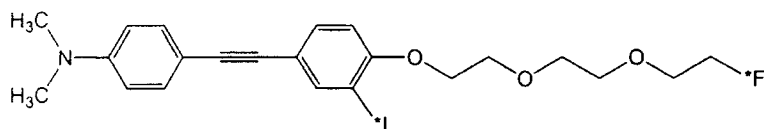
33a

wherein A² is preferably CH and X is F or ¹⁸F, preferably ¹⁸F.

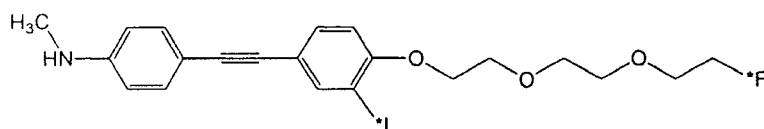
Most preferably, compounds of Formula I are



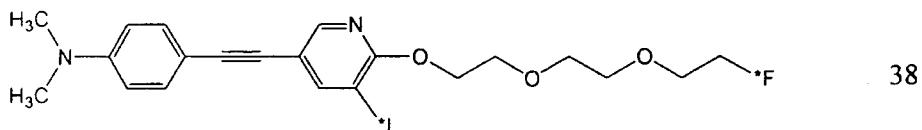
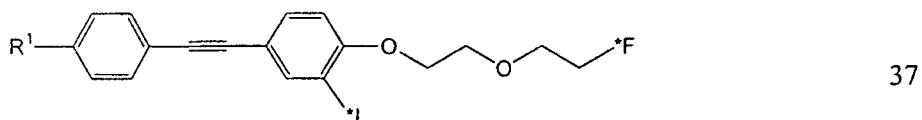
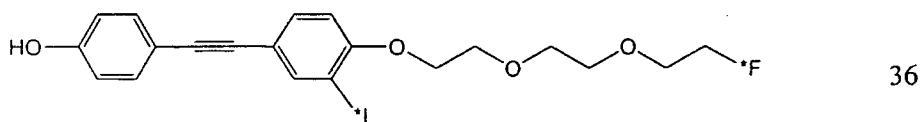
32



34

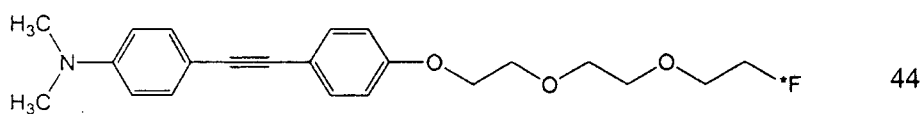
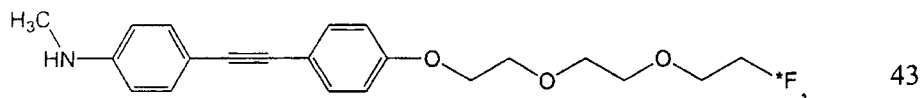
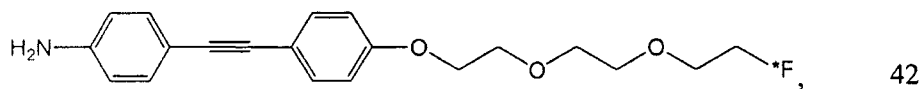
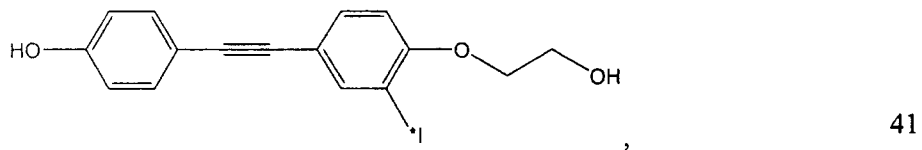
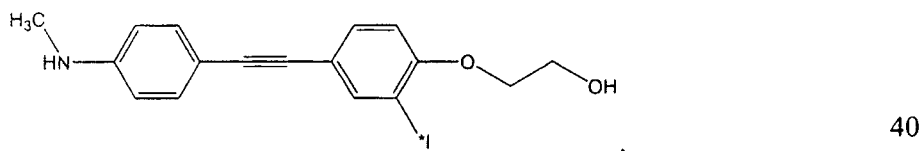
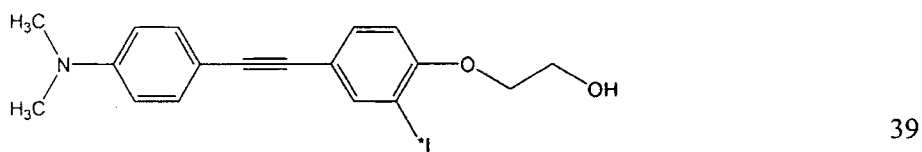


35



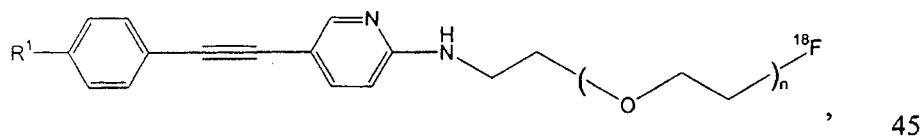
wherein *I and *F are non-radiolabeled or radiolabeled. Preferably, one of *I and *F is radiolabeled, for example, ^{123}I or ^{18}F . Most preferably, *I is ^{123}I and *F is non-radiolabeled F.

Also preferred are the following compounds:



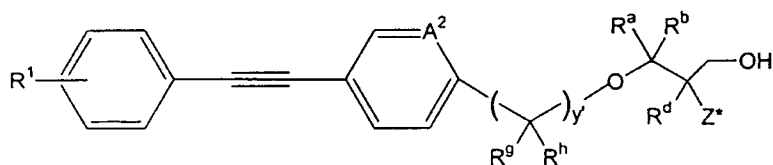
wherein *I is radiolabeled or non-radiolabeled. Preferably, *I is radiolabeled. Most preferably, *I is ^{123}I and wherein *F is radiolabeled or non-radiolabeled. Preferably, *F is ^{18}F .

Other preferred compounds of Formula I include



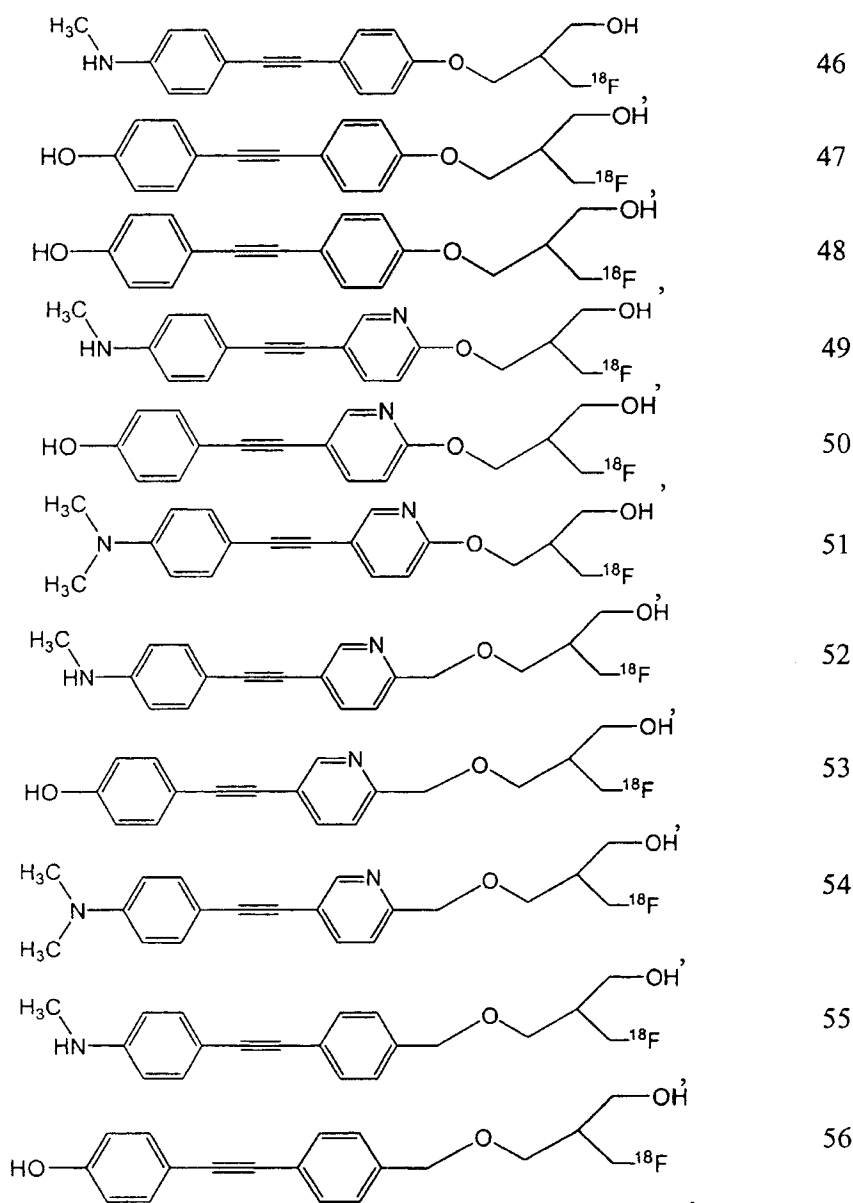
wherein R^1 is $-N(Me)_2$, $-NHMe$ or hydroxy and n is 1, 2 or 3.

Other compounds of the present invention include hydroxy-branched derivatives such as, for example,

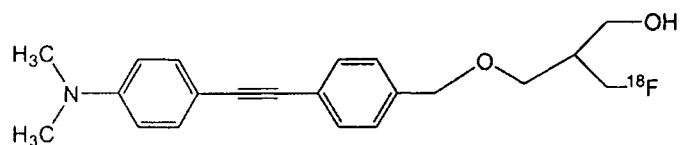


wherein R^1 is as described above, A^2 is CH or N, y' is an integer from 0 to 5, R^a , R^b , R^c , R^d , R^g and R^h are as described above, and Z^* is Z or Z' , which is described fully below.

Especially preferred compounds include those where Z^* is a radiohalo(C_{1-4})alkyl, for example, ^{18}F fluoromethyl:

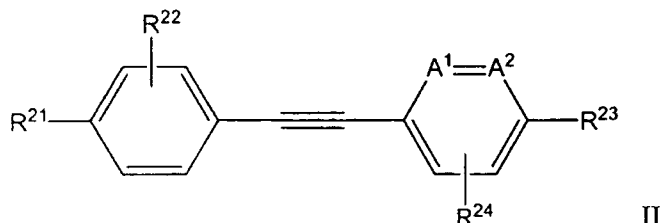


and



57

The present invention is also directed to compounds of Formula II:



II

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

A^1 and A^2 are independently CH or N;

R^{21} and R^{22} are each independently:

a. $\text{NR}'\text{R}''$, wherein R' and R'' are independently hydrogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl or halo(C_{1-4})alkyl;

b. hydroxy,

c. C_{1-4} alkoxy,

d. hydroxy(C_{1-4})alkyl,

e. halogen,

f. cyano,

g. hydrogen,

h. nitro,

i. $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl,

j. halo($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl,

k. formyl,

l. $-\text{O}-\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$,

m. $-\text{COO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$,

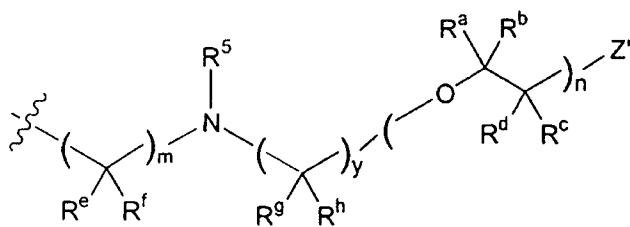
n. $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, or

o. radiohalogen;

R^{24} is hydrogen, hydroxy, halogen, radiohalogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy(C_{1-4})alkyl or $\text{NR}'\text{R}''$, wherein R' and R'' are independently hydrogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl or halo(C_{1-4})alkyl;

R^{23} is fragment i, ii, iii or iv, wherein:

fragment i is:



i

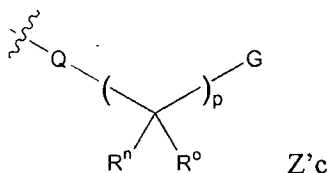
wherein n is an integer from 1 to 10; m is an integer from 0 to 5; y is an integer from 1 to 5; R^5 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, or hydroxy(C_{1-4})alkyl; R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g and R^h are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or hydroxy(C_{1-4})alkyl; and Z' is:

a) -Ch;

b) one of the following groups, each of which contains a -Ch directly bound to the aromatic ring: benzyloxy, phenyl(C_{1-4})alkyl, aryloxy or C_{6-10} aryl;

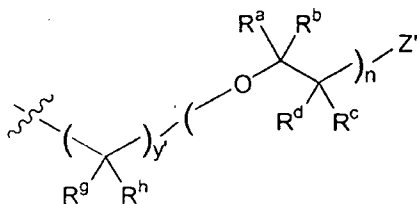
or

c) Z' c, having the following structure:



wherein p is an integer from 1 to 4, Q is O or NR^5 and G is $-C=C-(R^G)Ch$ or $-C\equiv C-Ch$, wherein R^G is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^n and R^o are independently hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkyl, R^5 is as described herein and Ch is as described below;

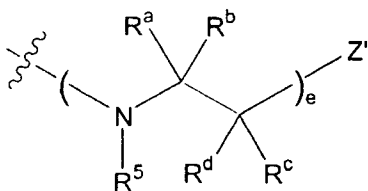
fragment ii is:



ii

In preferred embodiments, y' is an integer from 0 to 5, preferably 0 to 3, and most preferably 0 or 1;

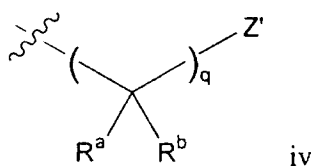
fragment iii is:



iii

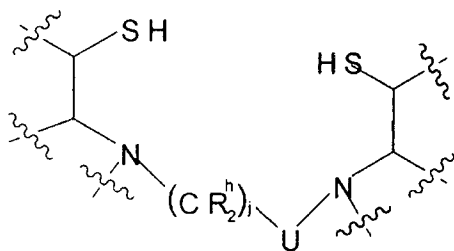
wherein e is 0 or 1, and Z' , R^a , R^b , R^c , R^d and R^5 are as described above;

and fragment iv is:



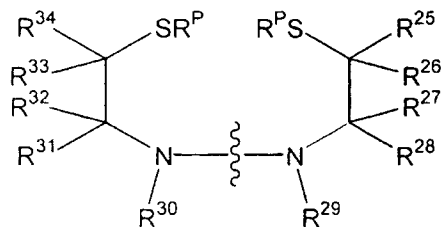
wherein Z' , R^a and R^b are as described above, and q is an integer from 1 to 10;
or R^{23} and R^{24} taken together form -Ch.

The moiety -Ch is a chelating ligand capable of complexing with a metal to form a metal chelate. Many ligands are known in the art and are suitable for use as a labeling moiety for compounds of Formula II. Those of skill in the art will understand that such ligands provide a convenient way to label compounds and the invention is not limited to particular ligands, many of which are interchangeable. Preferably, this ligand is a tri- or tetradentate ligand, such as N_3 , N_2S , NS_2 , N_4 and those of the N_2S_2 type, such as:



wherein indicates a possible point(s) of attachment of the ligand to the backbone of the amyloid binding structure, j is 0, 1 or 2; and U is two adjacent carbons on the aromatic ring of the backbone or $-C(R^{35}R^{36})C(R^{37}R^{38})-$; wherein each R^h and R^{35} , R^{36} , R^{37} and R^{38} are independently hydrogen, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, or hydroxy(C_{1-4})alkyl. Preferably, each R^h and R^{35} , R^{36} , R^{37} and R^{38} are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl.

The above ligand can be substituted at other positions, if available, for example:

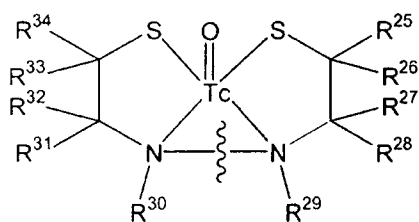


For example, other available positions are represented by R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} and R^{34} . In preferred embodiments, R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} and R^{34} are independently hydrogen, hydroxy, amino, methylamino, dimethylamino, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl,

or hydroxy(C₁₋₄)alkyl. Preferably, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³ and R³⁴ are independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl.

In preferred embodiments, each R^P group is hydrogen or a sulfur protecting group, for example, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, *p*-methoxybenzyl or benzyl. Sulfur protecting groups are described in detail in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley and Sons, Inc., New York (1991). Protecting group R^P can be removed by appropriate methods well known in the art of organic synthesis, for example, by treatment with trifluoroacetic acid, mercuric chloride or sodium in liquid ammonia. In the case of Lewis acid labile groups, for example, acetamidomethyl and benzamidomethyl, R^P can be left intact. Labeling of the ligand with technetium in these embodiments will remove the protecting group, rendering the protected diaminedithiol equivalent to the unprotected form.

In preferred embodiments of the present invention, the metal ligand is capable of complexing with a radiometal, for example, ^{99m}Tc, to form a metal chelate as exemplified by the following structure:



Additionally, other radiometals can be complexed with the ligand, for example, rhenium.

In preferred embodiments, R²¹ is hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, -NHCO(C₁₋₄ alkyl) or NR'R'', wherein R' and R'' are as described above. More preferably, R²¹ is hydroxy or NR'R'', wherein R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl, and in most preferred embodiments, R' and R'' are methyl.

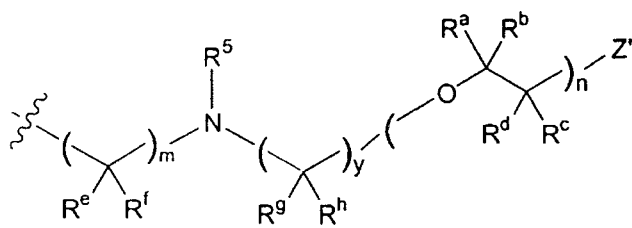
In preferred embodiments, R²² is hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, -NHCO(C₁₋₄ alkyl) or NR'R'', wherein R' and R'' are as described above. Preferably, R²¹ and R²² are different. Most preferably, R²² is hydrogen.

Preferably, R²⁴ is hydrogen, halogen or C₁₋₄ alkyl.

Preferably, one of A¹ and A² is CH and the other of A¹ and A² is CH or N. When A¹ is N, it is preferred that A² is N.

In preferred embodiments, R²³ is fragment i, ii, iii, or iv. Preferably, each of fragment i, ii, iii, and iv contains a Z' group, wherein each Z' group contains a -Ch moiety. The -Ch moiety is a chelating moiety capable of complexing with a metal to form a chelate. Fragments i, ii, iii and iv are discussed more fully below.

Fragment i is as follows:



i

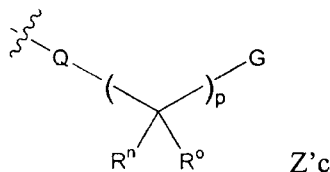
In preferred embodiments, n is an integer from 1 to 6. More preferably, n is an integer from 2 to 6, and most preferably, n is 3. In all embodiments, m is an integer from 0 to 5. Preferably, m is an integer from 0 to 3. More preferably, m is 0 or 1 and most preferably, m is 0. Preferably, y is an integer from 0 to 3. More preferably, y is an integer from 0 to 2, and most preferably, y is 2. In preferred embodiments, R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl. Most preferably, R^5 is hydrogen. In preferred embodiments, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g and R^h are each hydrogen, halogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or hydroxy(C_{1-4})alkyl. Preferably, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g and R^h are each hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkyl. More preferably, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g and R^h are each hydrogen or C_{1-4} alkyl, and most preferably, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g and R^h are each hydrogen. Preferably, Z' is:

a) -Ch, wherein -Ch is as described herein;

b) one of the following groups, each of which contains a -Ch directly bound to the aromatic ring: benzoyloxy, phenyl(C_{1-4})alkyl, aryloxy or C_{6-10} aryl;

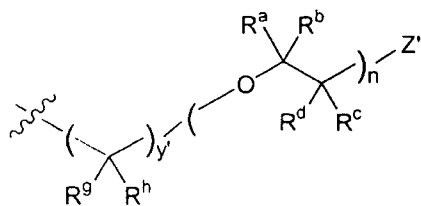
or

c) Z'_c , having the following structure:

 Z'_c

wherein p is an integer from 1 to 4, preferably 2, Q is O or NR^5 , G is $-C=C-(R^G)Ch$ or $-C\equiv C-Ch$, wherein R^G is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^n and R^o are independently hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkyl, and Ch is as described herein.

As shown above, fragment ii is:

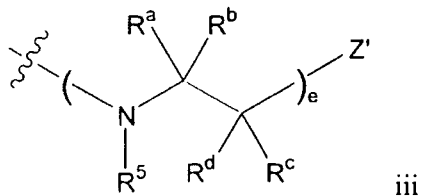


ii

wherein n , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^h , y' and Z' are as described above. In compounds of Formula II, R^a , R^b , R^c and R^d are preferably C_{1-4} alkyl or hydrogen. More preferably, R^a , R^b , R^c

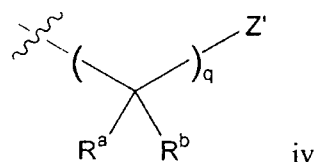
and R^d are hydrogen. In preferred embodiments, y' is an integer from 0 to 3. Most preferably, y' is 0 or 1. Preferably, n is an integer from 2 to 6. Most preferably, n is 3. Preferably, Z' is $-\text{Ch}$. In those embodiments where Z' is $-\text{Ch}$, $-\text{Ch}$ is preferably a N_2S_2 type ligand.

As shown above, fragment iii is:



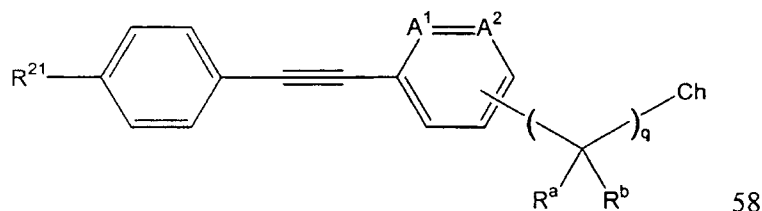
wherein e is 0 or 1, and Z' , R^a , R^b , R^c , R^d and R^5 are as described above. In compounds of Formula II, R^a , R^b , R^c and R^d are preferably C_{1-4} alkyl or hydrogen and are more preferably hydrogen. Preferably, Z' is $-\text{Ch}$, wherein $-\text{Ch}$ is preferably a N_2S_2 type ligand.

As shown above, fragment iv is:



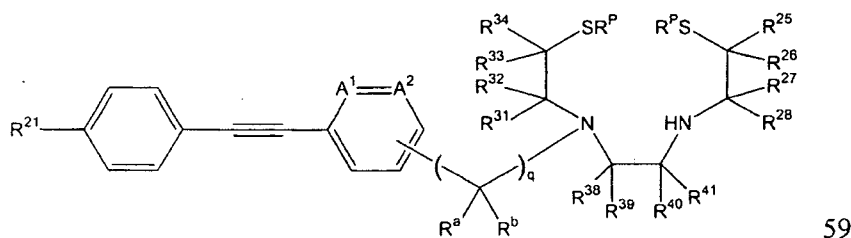
wherein Z' , R^a and R^b are as described above, and q is an integer from 1 to 10; or R^{23} and R^{24} taken together form $-\text{Ch}$. In compounds of Formula II, R^a and R^b are preferably C_{1-4} alkyl or hydrogen, and more preferably are hydrogen. In preferred embodiments, q is an integer from 1 to 6. Preferably, q is an integer from 1 to 4. Preferably, Z' is $-\text{Ch}$. In those embodiments where Z' is $-\text{Ch}$, $-\text{Ch}$ is preferably a N_2S_2 type ligand.

Examples of compounds of Formula II include:



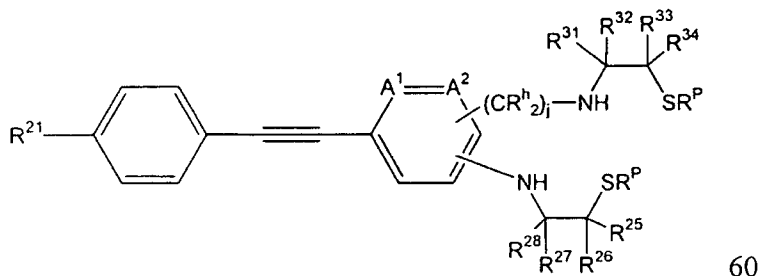
wherein R^{21} is hydroxyl, mono- or di(C_{1-4})amino; R^a and R^b are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl; and q is an integer from 1 to 6.

Another example of compounds of Formula II includes



wherein R^{21} is hydroxyl, mono- or di(C_{1-4})amino; R^a and R^b are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^{25} through R^{34} are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl; and q is an integer from 1 to 6.

Yet another example of compounds of Formula II includes



wherein R^{21} is hydroxyl, mono- or di(C_{1-4})amino; each R^h is hydrogen or C_{1-4} alkyl; j is 1 or 2; and R^{25} through R^{34} are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl. The present invention includes those complexes that include a radiometal such as ^{99m}Tc .

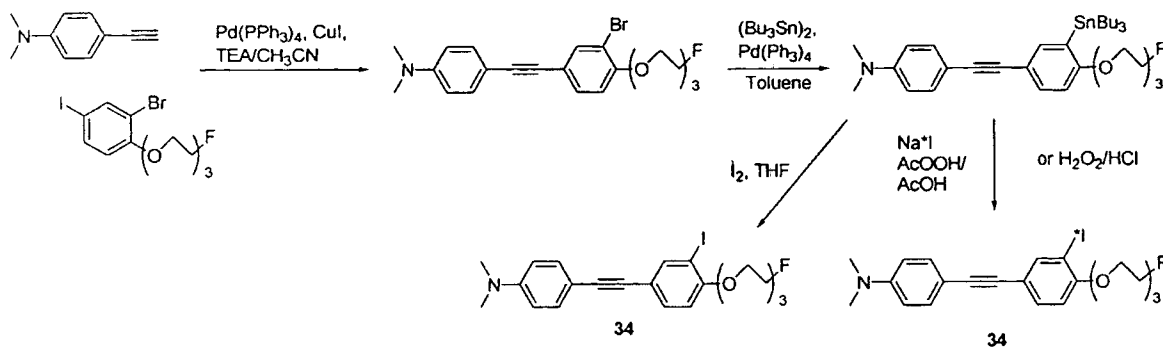
The present invention also includes stereoisomers of compounds of Formulas I and II. Such stereoisomers include optical isomers, *e.g.* mixtures of enantiomers, as well as individual enantiomers and diastereomers, which may arise as a consequence of structural asymmetry in selected compounds of Formula I or II.

When any variable occurs more than one time in any constituent or in Formula I or II, its definition in each instance is independent of its definition at any other instance. Also, combinations of substituents and/or variables is permissible only if such combinations result in stable compounds.

The compounds of Formulas I and II may also be solvated, especially hydrated. Hydration may occur during manufacturing of the compounds or compositions comprising the compounds, or the hydration may occur over time due to the hygroscopic nature of the compounds. In addition, the compounds of the present invention can exist in unsolvated, as well as solvated forms, with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the present invention.

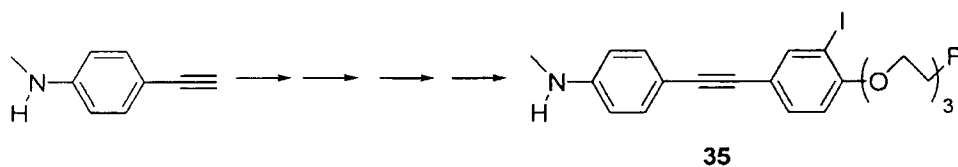
The present invention is further directed to methods of preparing compounds of the above Formulas I and II. Synthetic routes for preparing compounds of the present invention are described in the following schemes.

SCHEME 1

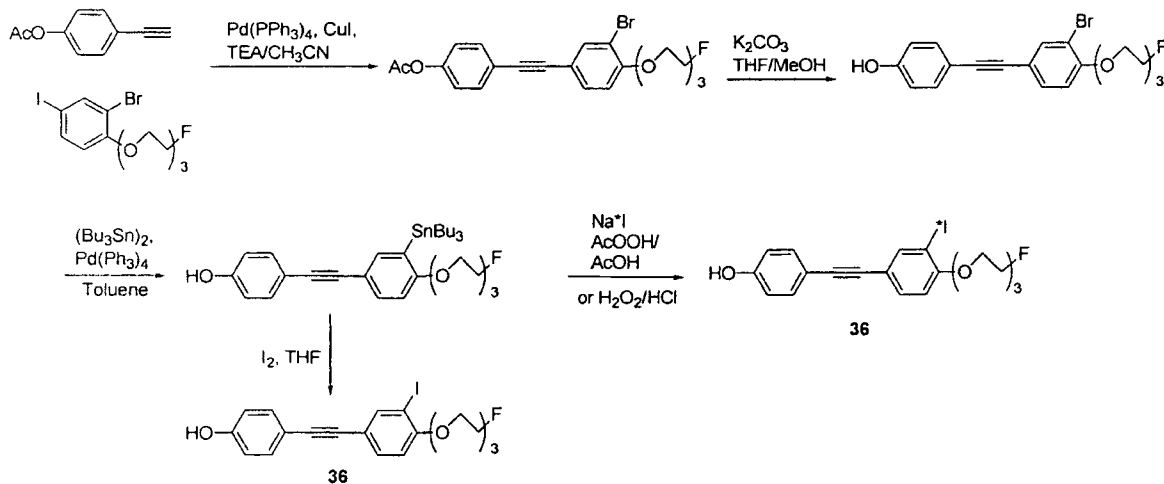


The synthesis strategy in scheme 1 can be used to prepare the monomethylamine compound, 35.

SCHEME 2

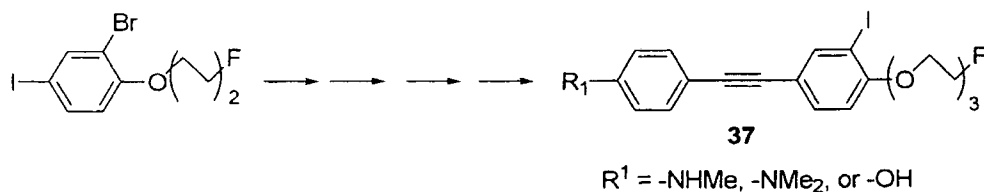


SCHEME 3

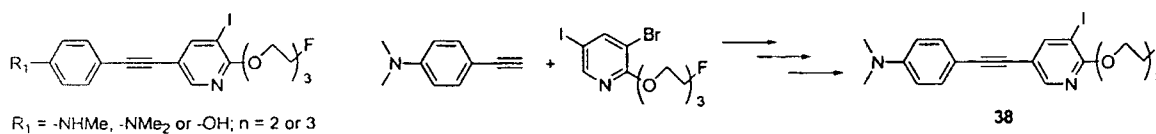


The synthesis strategy in scheme 3 can be used to prepare the derivatives of compounds 37 and 38.

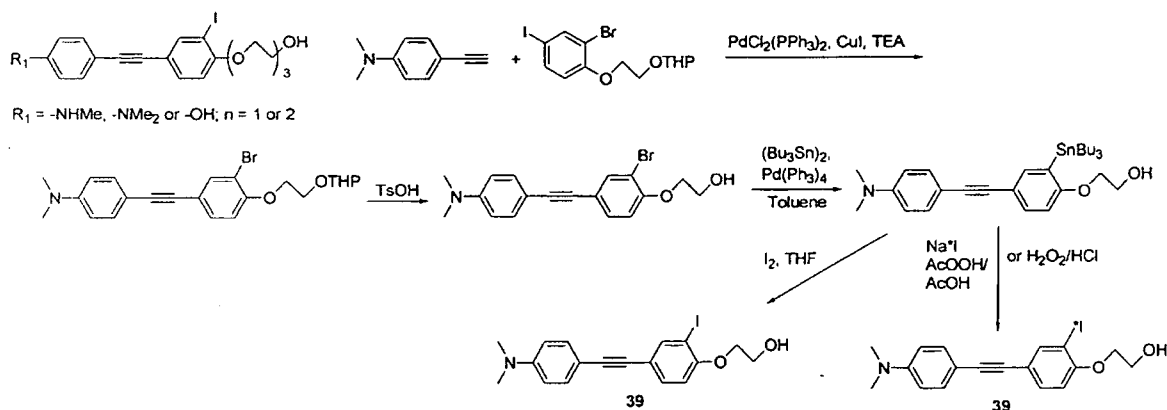
SCHEME 4



SCHEME 5

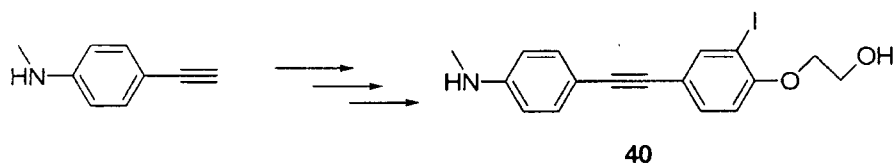


SCHEME 6

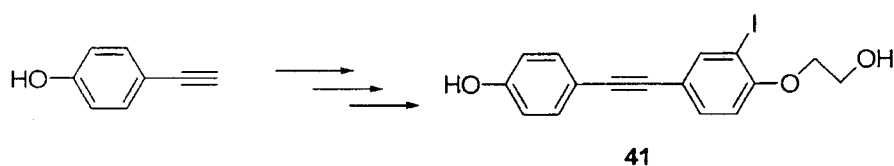


The synthesis strategy in scheme 6 can be used to prepare the monoalkylamine compound, 40, in scheme 7 and the hydroxy compound, 41, in scheme 8.

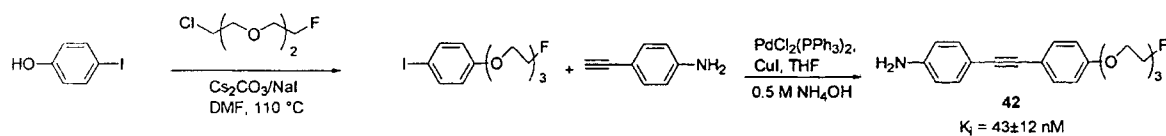
SCHEME 7



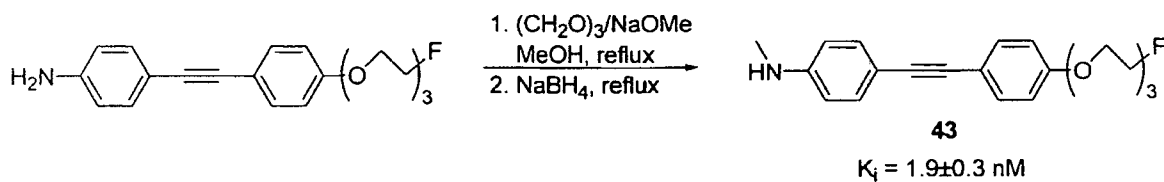
SCHEME 8



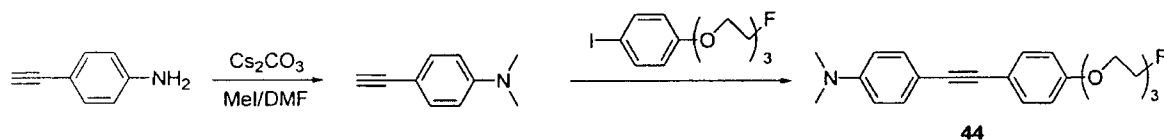
SCHEME 9



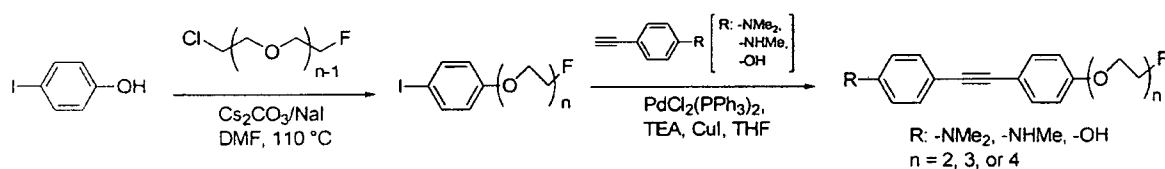
SCHEME 10



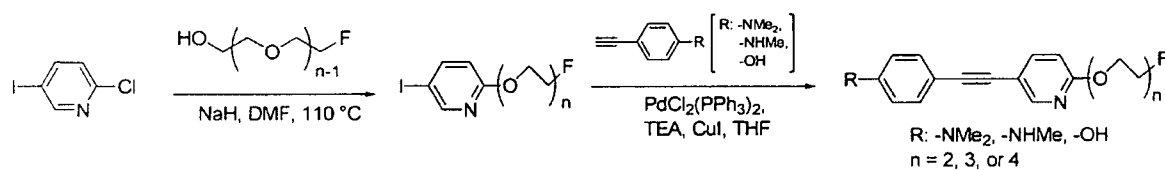
SCHEME 11



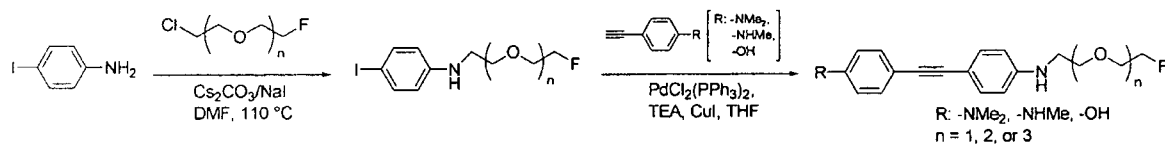
SCHEME 12



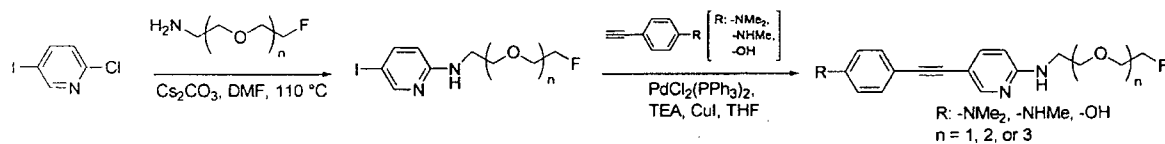
SCHEME 13



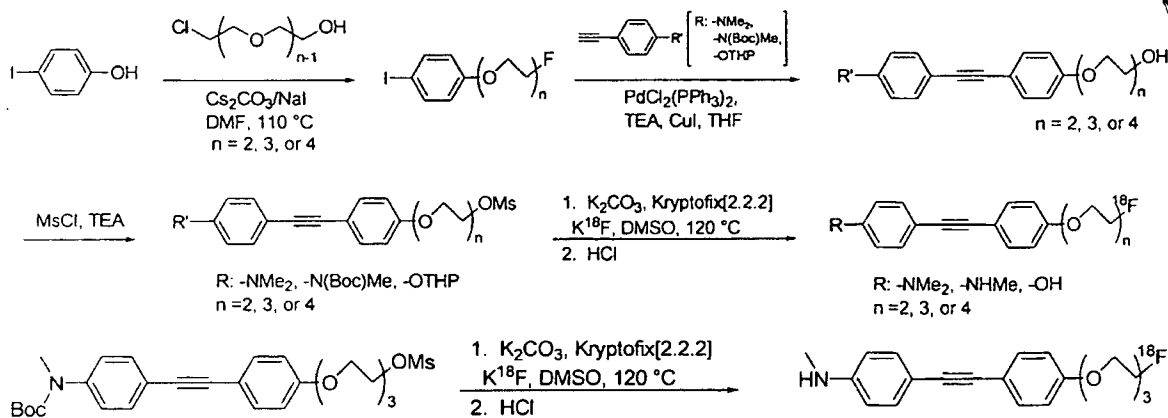
SCHEME 14



SCHEME 15

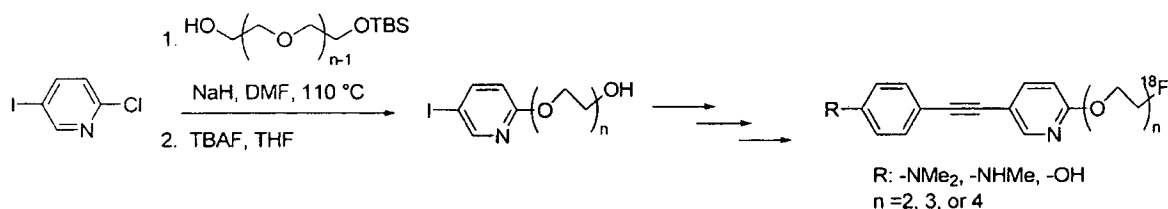


SCHEME 16

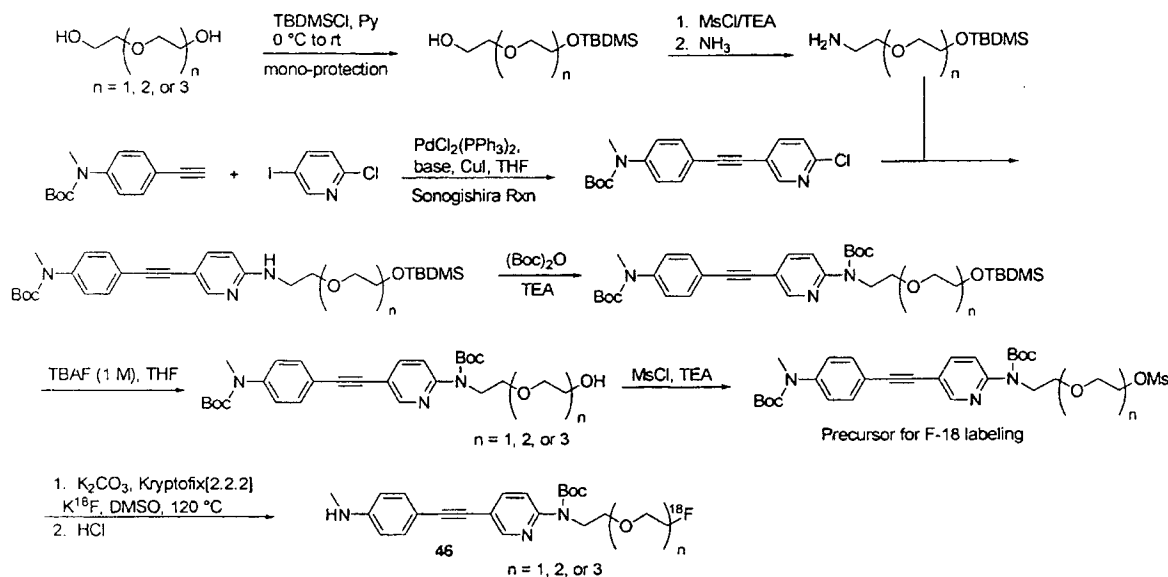


The synthetic strategy of scheme 16 can be used to prepare the pyridine compounds in scheme 17.

SCHEME 17



SCHEME 18



The present invention is also directed at a method of imaging amyloid deposits. When the compounds of this invention are used as imaging agents, they are labeled with suitable

radioactive isotopes, for example, radioactive halogens, radioactive metals and other detectable radioactive atoms such as ^{11}C .

Regarding radiohalogens, ^{125}I isotopes are useful for laboratory testing but they will generally not be useful for diagnostic purposes because of the relatively long half-life (60 days) and low gamma-emission (30-65 Kev) of ^{125}I . The isotope ^{123}I has a half-life of thirteen hours and gamma energy of 159 KeV, and it is therefore expected that labeling of ligands to be used for diagnostic purposes would be with this isotope or with ^{18}F (half-life of 2 hours). Other isotopes which may be used include ^{131}I , ^{77}Br , and ^{76}Br .

In other preferred embodiments, compounds of the present invention also contain a radioactive isotope of carbon as the radiolabel. This refers to a compound that comprises one or more radioactive carbon atoms, preferably ^{11}C , with a specific activity above that of the background level for that atom. It is well known that naturally occurring elements are present in the form of varying isotopes, some of which are radioactive. The radioactivity of the naturally occurring elements is a result of the natural distribution or abundance of these isotopes, and is commonly referred to as a background level. The carbon labeled compounds of the present invention have a specific activity that is higher than the natural abundance, and therefore above the background level. The carbon-labeled compositions of the present invention can be used for tracing, imaging, radiotherapy, and the like.

A particularly preferred radioactive metal for use in the present invention is Tc-99m. Tc-99m complexes can be prepared as follows: A small amount of non-radiolabeled compound (1-2 mg) is dissolved in 100 μL EtOH and mixed with 200 μL HCl (1 N) and 1 mL Sn-glucoseheptonate solution (containing 8-32 μg SnCl_2 and 80-320 μg Na-glucoseheptonate, pH 6.67) and 50 μL EDTA solution (0.1 N). [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Pertechnetate (100-200 μL ; ranging from 2-20 mCi) saline solution are then added. The reaction is heated for 30 min at 100 $^{\circ}\text{C}$, then cooled to room temperature. The reaction mixture is analyzed on TLC (EtOH:conc. NH_3 9:1) for product formation and purity check. The mixture can be neutralized with phosphate buffer to pH 5.0.

The present invention further relates to a method of preparing a technetium-99m complex according to the present invention by reacting technetium-99m in the form of a pertechnetate in the presence of a reducing agent and optionally a suitable chelator with an appropriate Ch-containing compound.

The reducing agent serves to reduce the Tc-99m pertechnetate which is eluted from a molybdenum-technetium generator in a physiological saline solution. Suitable reducing agents include, for example, dithionite, formamidine sulphinic acid, diaminoethane disulphinate and

suitable metallic reducing agents such as Sn(II), Fe(II), Cu(I), Ti(III) and Sb(III). Sn(II) has proven to be particularly suitable.

For the above-mentioned complex-forming reaction, technetium-99m is reacted with an appropriate compound of the invention as a salt or in the form of technetium bound to comparatively weak chelators. In the latter case, the desired technetium-99m complex is formed by ligand exchange. Examples of suitable chelators for the radionuclide are dicarboxylic acids, such as oxalic acid, malonic acid, succinic acid, maleic acid, orthophthalic acid, malic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, ascorbic acid, salicylic acid or derivatives of these acids; phosphorus compounds such as pyrophosphates; or enolates. Citric acid, tartaric acid, ascorbic acid, glucoheptonic acid or a derivative thereof are particularly suitable chelators for this purpose, because a chelate of technetium-99m with one of these chelators undergoes the desired ligand exchange particularly easily.

The most commonly used procedure for preparing $[\text{Tc}^{\text{VO}}]^{+3}\text{N}_2\text{S}_2$ complexes is based on stannous (II) chloride reduction of $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}]$ pertechnetate, the common starting material. The labeling procedure normally relies on a Tc-99m ligand exchange reaction between Tc-99m (Sn)-glucoheptonate and the N_2S_2 ligand. Preparation of stannous (II) chloride and preserving it in a consistent stannous (II) form is critically important for the success of the labeling reaction. To stabilize the air-sensitive stannous ion it is a common practice in nuclear medicine to use a lyophilized kit, in which the stannous ion is in a lyophilized powder form mixed with an excess amount of glucoheptonate under an inert gas like nitrogen or argon. The preparation of the lyophilized stannous chloride/sodium glucoheptonate kits ensures that the labeling reaction is reproducible and predictable. The N_2S_2 ligands are usually air-sensitive and in some instances, subsequent reactions lead to decomposition of the ligands. The most convenient and predictable method to preserve the ligands is to produce lyophilized kits containing 100-500 μg of the ligands under argon or nitrogen.

The radiohalogenated compounds of this invention lend themselves easily to formation from materials which could be provided to users in kits. Kits for forming the imaging agents of the present invention can contain, for example, a vial containing a physiologically suitable solution of an intermediate of Formula I or II in a concentration and at a pH suitable for optimal complexing conditions. The user would add to the vial an appropriate quantity of the radioisotope, e.g., Na^{123}I , and an oxidant, such as hydrogen peroxide. The resulting labeled ligand may then be administered intravenously to a patient and receptors in the brain imaged by means of measuring the gamma-ray or photo emissions therefrom.

Since the radiopharmaceutical composition according to the present invention can be prepared easily and simply, the preparation can be carried out readily by the user. Therefore, the present invention also relates to a kit, comprising:

(1) A non-radiolabeled compound of the invention, the compound optionally being in a dry condition; and also optionally having an inert, pharmaceutically acceptable carrier and/or auxiliary substances added thereto; and

(2) a reducing agent and optionally, a chelator;

wherein ingredients (1) and (2) may optionally be combined; and further wherein instructions for use with a prescription for carrying out the above-described method by reacting ingredients (1) and (2) with technetium-99m in the form of a pertechnetate solution may be optionally included.

Examples of suitable reducing agents and chelators for the above kit have been listed above. The pertechnetate solution can be obtained by the user from a molybdenum-technetium generator. Such generators are available in a number of institutions that perform radiodiagnostic procedures. As noted above the ingredients (1) and (2) may be combined, provided they are compatible. Such a monocomponent kit, in which the combined ingredients are preferably lyophilized, is excellently suitable to be reacted by the user with the pertechnetate solution in a simple manner.

When desired, the radioactive diagnostic agent may contain any additive such as pH controlling agents (*e.g.*, acids, bases, buffers), stabilizers (*e.g.*, ascorbic acid) or isotonicizing agents (*e.g.*, sodium chloride).

Those skilled in the art are familiar with the various ways to detect labeled compounds for imaging purposes. For example, positron emission tomography (PET) or single photon emission computed tomography (SPECT) can be used to detect radiolabeled compounds. The label that is introduced into the compound can depend on the detection method desired. Those skilled in the art are familiar with PET detection of a positron-emitting atom, such as ^{18}F . The present invention is also directed to specific compounds described herein where the ^{18}F atom is replaced with a non-radiolabeled fluorine atom. Those skilled in the art are familiar with SPECT detection of a photon-emitting atom, such as ^{123}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$. However, the present invention is also directed to specific compounds described herein where the ^{123}I atom is replaced with a non-radiolabeled iodine atom.

The radioactive diagnostic agent should have sufficient radioactivity and radioactivity concentration which can assure reliable diagnosis. The desired level of radioactivity can be attained by the methods provided herein for preparing compounds of Formula I and II. The

imaging of amyloid deposits can also be carried out quantitatively so that the amount of amyloid deposits can be determined.

One of the key prerequisites for an *in vivo* imaging agent of the brain is the ability to cross the intact blood-brain barrier after a bolus *i.v.* injection. In the first step of the present method of imaging, a labeled compound of Formula I or II is introduced into a tissue or a patient in a detectable quantity. The compound is typically part of a pharmaceutical composition and is administered to the tissue or the patient by methods well known to those skilled in the art.

For example, the compound can be administered either orally, rectally, parenterally (intravenous, by intramuscularly or subcutaneously), intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, intravesically, locally (powders, ointments or drops), or as a buccal or nasal spray.

In preferred embodiments of the invention, the labeled compound is introduced into a patient in a detectable quantity and after sufficient time has passed for the compound to become associated with amyloid deposits, the labeled compound is detected noninvasively. In another embodiment of the invention, a labeled compound of Formula I or II is introduced into a patient, sufficient time is allowed for the compound to become associated with amyloid deposits, and then a sample of tissue from the patient is removed and the labeled compound in the tissue is detected apart from the patient. In a third embodiment of the invention, a tissue sample is removed from a patient and a labeled compound of Formula I is introduced into the tissue sample. After a sufficient amount of time for the compound to become bound to amyloid deposits, the compound is detected.

The administration of the labeled compound to a patient can be by a general or local administration route. For example, the labeled compound may be administered to the patient such that it is delivered throughout the body. Alternatively, the labeled compound can be administered to a specific organ or tissue of interest. For example, it is desirable to locate and quantitate amyloid deposits in the brain in order to diagnose or track the progress of Alzheimer's disease in a patient.

Another aspect of the invention is a method of inhibiting amyloid plaque aggregation. The present invention also provides a method of inhibiting the aggregation of amyloid proteins to form amyloid deposits, by administering to a patient an amyloid inhibiting amount of a compound of Formula I or II.

The compounds of the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of about 0.1 to about 1,000 mg per day. For a normal human adult having a body weight of about 70 kg, a dosage in the range of about 0.01 to about 100 mg per kilogram of body

weight per day is sufficient. The specific dosage used, however, can vary. For example, the dosage can depend on a number of factors including the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the pharmacological activity of the compound being used. The determination of optimum dosages for a particular patient is well known to those skilled in the art.

Those skilled in the art are readily able to determine an amyloid inhibiting amount by simply administering a compound of Formula I or II to a patient in increasing amounts until the growth of amyloid deposits is decreased or stopped. The rate of growth can be assessed using imaging as described above or by taking a tissue sample from a patient and observing the amyloid deposits therein.

The compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, control, amelioration, or reduction of risk of diseases or conditions for which the compounds of the present invention have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Additionally, the compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs that treat, prevent, control, ameliorate, or reduce the risk of side effects or toxicity of the compounds of the present invention. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with the compounds of the present invention. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to the compounds of the present invention. The combinations may be administered as part of a unit dosage form combination product, or as a kit or treatment protocol wherein one or more additional drugs are administered in separate dosage forms as part of a treatment regimen.

Examples of combinations of the compounds of the present invention with other drugs in either unit dose or kit form include combinations with: anti-Alzheimer's agents, for example beta-secretase inhibitors or gamma-secretase inhibitors; HMG-CoA reductase inhibitors; NSAIDs including ibuprofen; vitamin E; anti-amyloid antibodies, including humanized monoclonal antibodies; CB-1 receptor antagonists or CB-1 receptor inverse agonists; antibiotics such as doxycycline and rifampin; N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, such as memantine; cholinesterase inhibitors such as galantamine, rivastigmine, donepezil and tacrine; growth hormone secretagogues such as ibutamoren, ibutamoren mesylate, and capromorelin; histamine H₃ antagonists; AMPA agonists; PDE IV inhibitors; GABA_A inverse agonists; neuronal nicotinic agonists; or other drugs that affect receptors or enzymes that either increase the efficacy, safety, convenience, or reduce unwanted side effects or toxicity of the compounds

of the present invention. The foregoing list of combinations is illustrative only and not intended to be limiting in any way.

The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein refers to those carboxylate salts or acid addition salts of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgement, suitable for use in contact with the tissues of patients without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term "salts" refers to the relatively nontoxic, inorganic and organic acid addition salts of compounds of the present invention. Also included are those salts derived from non-toxic organic acids such as aliphatic mono and dicarboxylic acids, for example acetic acid, phenyl-substituted alkanolic acids, hydroxy alkanolic and alkanedioic acids, aromatic acids, and aliphatic and aromatic sulfonic acids. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds or by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Further representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, oxalate, valerate, oleate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate mesylate, glucoheptonate, lactobionate and laurylsulphonate salts, propionate, pivalate, cyclamate, isethionate, and the like. These may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as, nontoxic ammonium, quaternary ammonium and amine cations including, but not limited to ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. (See, for example, Berge S. M., *et al.*, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) which is incorporated herein by reference.)

The term "alkyl" as employed herein by itself or as part of another group refers to both straight and branched chain radicals of up to 4 carbons, preferably 1 or 2 carbons, more preferably 1 carbon (methyl).

The term "alkoxy" is used herein to mean a straight or branched chain alkyl radical, as defined above, unless the chain length is limited thereto, bonded to an oxygen atom, including, but not limited to, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, and the like. Preferably the alkoxy chain is 1 to 4 carbon atoms in length, more preferably 1 or 2 carbon atoms in length.

The term "monoalkylamine" as employed herein by itself or as part of another group refers to an amino group which is substituted with one alkyl group as defined above. The term

"dialkylamine" refers to an amino group which is substituted with two alkyl groups, which are defined above.

The term "halo" or "halogen" employed herein by itself or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine or iodine, unless defined otherwise in specific uses in the text and/or claims.

The term "radiohalogen" employed herein by itself or as part of another group refers to ^{18}F , ^{19}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br and ^{77}Br .

The term "halo(C_{1-4})alkyl" as employed herein refers to any of the above alkyl groups substituted by one or more chlorine, bromine, fluorine or iodine with fluorine being preferred. Useful groups are chloromethyl, iodomethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, and 2-chloroethyl. Most preferably, the alkyl is substituted with a single halo, such as fluorine, at the distal end of the alkyl. The term "radiohalo(C_{1-4})alkyl" refers to a halo(C_{1-4})alkyl group as defined above that contains a halogen radioisotope. One example of this type of group is ^{18}F -(C_{1-4})alkyl-.

The term "hydroxyalkyl" as employed herein by itself or as part of another group refers to linear or branched alkyl groups containing an -OH substituent.

The term "aryl" as employed herein by itself or as part of another group refers to monocyclic or bicyclic aromatic groups containing from 5 to 14 atoms in the ring portion, preferably 6-10 carbons in the ring portion, such as phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl. As employed herein, each aryl contains X or -Ch as a substituent. Preferable values under the scope of C_{6-10} aryl include the following moieties, each of which contains X or -Ch as a substituent: phenyl, naphthyl and tetrahydronaphthyl. The aryl group can also contain a heteroatom, such as N, S or O to form a "heteroaryl." Preferable values of under the scope of heteroaryl include: thienyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, furyl, pyranal, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indoliziny, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, isoxazolyl, furazanyl and phenoxazinyl groups.

The term "aryloxy" as employed herein refers to an "aryl" group bonded to an oxygen atom, and include benzyloxy and phenoxy and the like. Benzoyloxy refers to an ester.

The term "tissue" means a part of a patient's body. Examples of tissues include the brain, heart, liver, blood vessels, and arteries. A detectable quantity is a quantity of labeled compound



necessary to be detected by the detection method chosen. The amount of a labeled compound to be introduced into a patient in order to provide for detection can readily be determined by those skilled in the art. For example, increasing amounts of the labeled compound can be given to a patient until the compound is detected by the detection method of choice. A label is introduced into the compounds to provide for detection of the compounds.

The term "patient" means humans and other animals. Those skilled in the art are also familiar with determining the amount of time sufficient for a compound to become associated with amyloid deposits. The amount of time necessary can easily be determined by introducing a detectable amount of a labeled compound of Formula I or II into a patient and then detecting the labeled compound at various times after administration.

The term "associated" means a chemical interaction between the labeled compound and the amyloid deposit. Examples of associations include covalent bonds, ionic bonds, hydrophilic-hydrophilic interactions, hydrophobic-hydrophobic interactions, and complexes.

The following examples are illustrative, but not limiting, of the method and compositions of the present invention. Other suitable modifications and adaptations of the variety of conditions and parameters normally encountered and obvious to those skilled in the art are within the spirit and scope of the invention.

Example 1

A β aggregate binding affinities

Alkyne derivatives which can be synthesized according to a method disclosed herein display excellent binding affinities to A β plaques. Examples of core structures containing iodine or bromine atom and their respective binding affinities are shown in Figure 1. The competitive binding assay was performed using [^{125} I]IMPY as the ligand in pooled brain tissue homogenates of confirmed AD patients. Values are the mean $\pm$ SEM of three independent experiments, each in duplicate.

Example 2

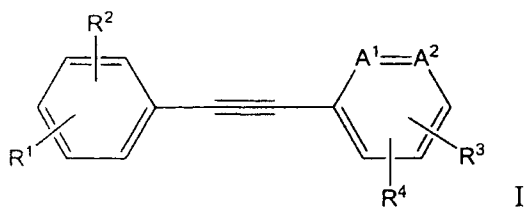
A compound of the present invention is testing in an established *in-vitro* immunoblot assay for its ability to inhibit the formation of A β oligomers and fibrils. (Yang F, Lim GP, Begum AN, et al. *Curcumin inhibits formation of amyloid β oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in-vivo*. *J. Biol. Chem.* 280:5892-5901, 2005). Curcumin, a natural molecule serves as positive control. Acetylene compounds of this invention are able to inhibit the aggregation A β in a manner similar to Curcumin at concentrations of 1-100 μ M.

It will be understood to those of ordinary skill in the art that the same can be performed within a wide and equivalent range of conditions, formulations, and other parameters without affecting the scope of the invention or any embodiment thereof. All patents, patent applications, and publications cited herein are fully incorporated by reference herein in their entirety.



What is Claimed:

1. A compound of Formula I,



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

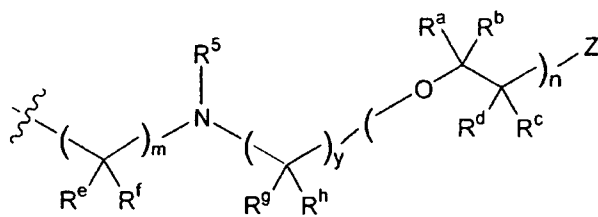
A¹ and A² are independently CH or N;

R¹ and R² are each independently:

- a. NR'R'', wherein R' and R'' are independently hydrogen, C₁₋₄ alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl or halo(C₁₋₄)alkyl,
- b. hydroxy,
- c. C₁₋₄ alkoxy,
- d. hydroxy(C₁₋₄)alkyl,
- e. halogen,
- f. cyano,
- g. hydrogen,
- h. nitro,
- i. (C₁-C₄)alkyl,
- j. halo(C₁-C₄)alkyl,
- k. formyl,
- l. -O-CO(C₁₋₄ alkyl),
- m. -COO(C₁₋₄ alkyl),
- n. -NHCO(C₁₋₄ alkyl), or
- o. radiohalogen;

R³ is fragment i, ii or iii, wherein:

fragment i is:

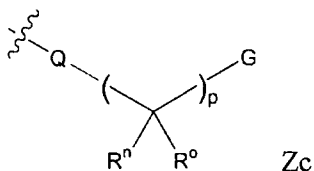


wherein n is an integer from 1 to 10; m is an integer from 0 to 5; y is an integer from 0 to 5; R⁵ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, or hydroxy(C₁₋₄)alkyl; R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g and R^h are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkyl, or hydroxy(C₁₋₄)alkyl; and Z is:

a) X, wherein X is hydrogen, hydroxy, halogen, radiohalogen, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, halo(C₁₋₄)alkyl, radiohalo(C₁₋₄)alkyl or NR^xR^y, wherein R^x and R^y are independently hydrogen, C₁₋₄ alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, radiohalo(C₁₋₄)alkyl or halo(C₁₋₄)alkyl;

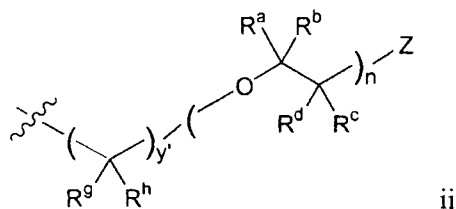
b) one of the following groups, each of which contains X as a substituent: benzoyloxy, phenyl(C₁₋₄)alkyl, aryloxy or C₆₋₁₀ aryl;
or

c) Z_c, having the following structure:



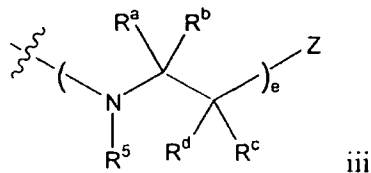
wherein p is an integer from 1 to 4, Q is O or NR⁵ and G is -C=C-(R^G)X or -C≡C-X, wherein R^G is hydrogen or C₁₋₄ alkyl, and Rⁿ and R^o are independently hydrogen, hydroxyl or C₁₋₄ alkyl;

fragment ii is:



wherein y' is an integer from 0 to 5;

and fragment iii is:



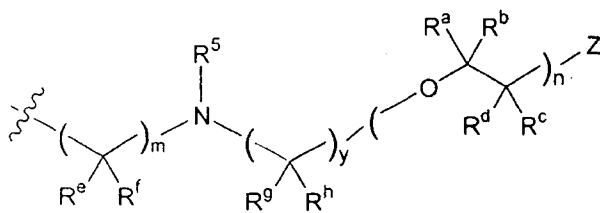
wherein e is 0 or 1;

R^4 is hydrogen, halogen, hydroxy, radiohalogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy(C_{1-4})alkyl or $NR'R''$;

provided that,

X is or contains F or ^{18}F , but if X is not or does not contain F or ^{18}F , then R^4 is F, ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br , ^{77}Br or Br.

2. The compound of claim 1, wherein said radiohalogen is of ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br or ^{77}Br .
3. The compound of claim 1, wherein said radiohalogen is ^{18}F or ^{123}I .
4. The compound of claim 1, wherein R^2 is hydrogen.
5. The compound of claim 1, wherein at least one of A^1 and A^2 is N.
6. The compound of claim 1, wherein A^1 is CH and A^2 is N.
7. The compound of claim 1, wherein A^1 and A^2 are each CH.
8. The compound of claim 1, wherein R^3 is



wherein

y is an integer from 1 to 5.

9. The compound of claim 8, wherein:

n is an integer from 1 to 6;

m is an integer from 0 to 3; and

y is an integer from 1 to 3.

10. The compound of claim 9, wherein:

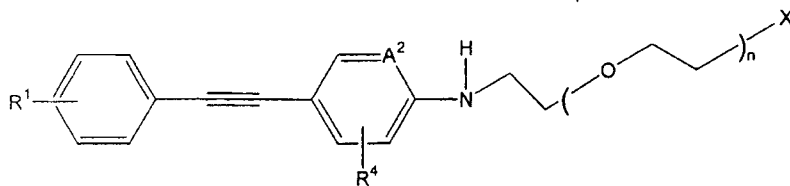
n is an integer from 2 to 6;

m is 0; and

y is 2.

11. The compound of claim 8, wherein R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g and R^h are each hydrogen.

12. The compound of claim 8 that is:



wherein

n is an integer from 1 to 6;

R^1 is hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $-NHCO(C_{1-4}$ alkyl) or $NR'R''$, wherein R' and R'' are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^4 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen or radiohalogen; and

X is hydrogen, halogen, radiohalogen, C_{1-4} alkoxy, hydroxy or NR^xR^y ;

provided that,

X is or contains ^{18}F or R^4 is ^{123}I , ^{125}I or ^{131}I .

13. The compound of claim 12, wherein:

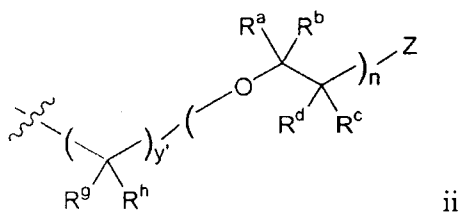
n is 3;

R^1 is hydroxy or $-\text{NR}'\text{R}''$;

R^4 is hydrogen, halogen or radiohalogen; and

X is hydroxy, halogen or radiohalogen.

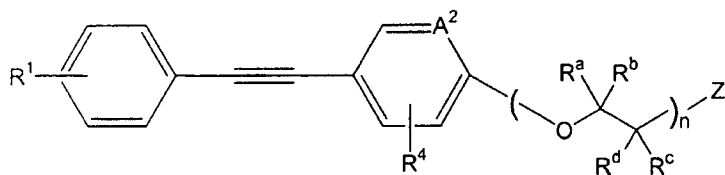
14. The compound of claim 1, wherein R^3 is



provided that,

X is ^{18}F or R^4 is ^{123}I , ^{125}I or ^{131}I .

15. The compound of claim 1 that is:



wherein

n is an integer from 2 to 6;

R^1 is hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ or $\text{NR}'\text{R}''$, wherein R' and R'' are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl;

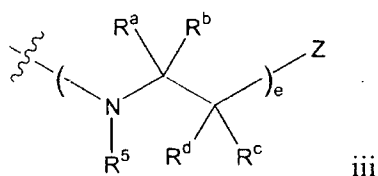
R^4 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen or radiohalogen; and

X is hydroxy, halogen or radiohalogen;

provided that,

X is ^{18}F or R^4 is ^{123}I , ^{125}I or ^{131}I .

16. The compound of claim 15, wherein A^2 is N.
17. The compound of claim 15, wherein R^a , R^b , R^c and R^d are hydrogen.
18. The compound of claim 15, wherein n is 3.
19. The compound of claim 1, wherein R^3 is



provided that,

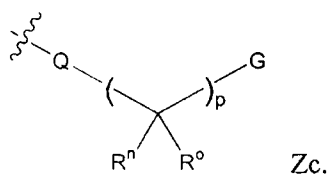
X is or contains ^{18}F or R^4 is ^{123}I , ^{125}I or ^{131}I .

20. The compound of claim 19, wherein e is 1.
21. The compound of 20, wherein:

Z is:

X, wherein X is hydrogen, halogen, radiohalogen, C_{1-4} alkoxy, hydroxy or $\text{NR}'\text{R}''$; or

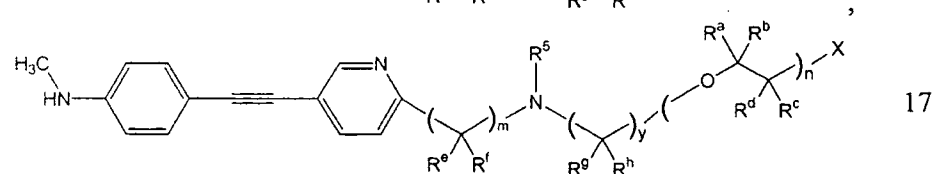
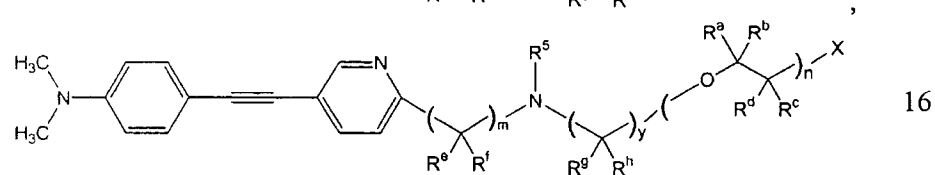
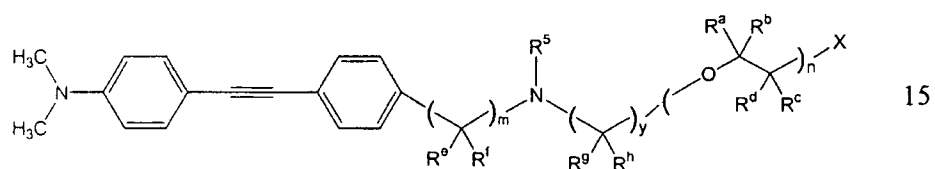
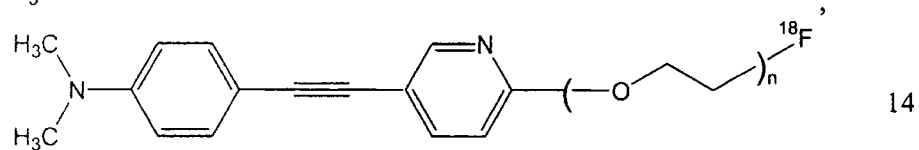
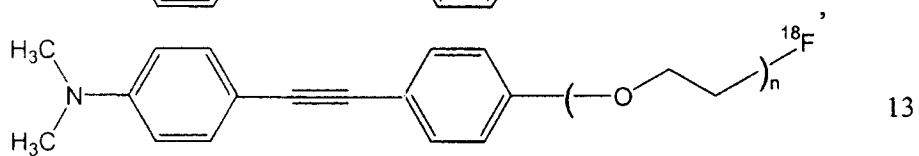
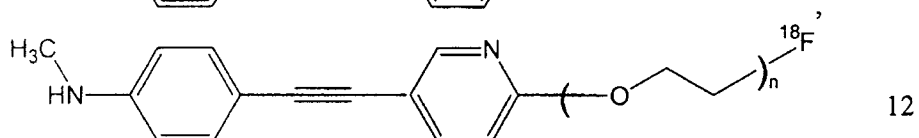
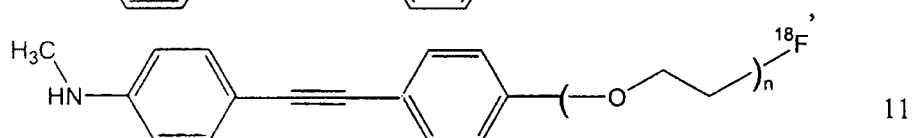
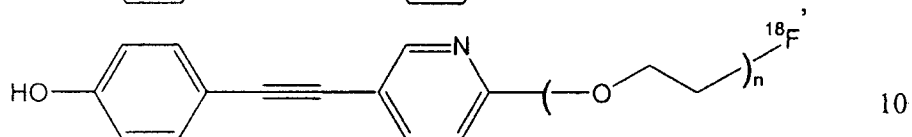
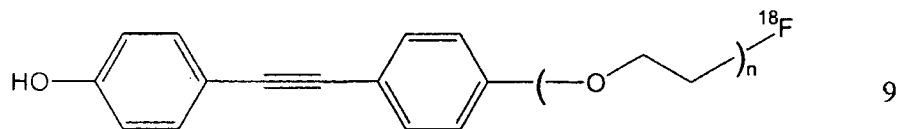
Z_c , having the following structure:

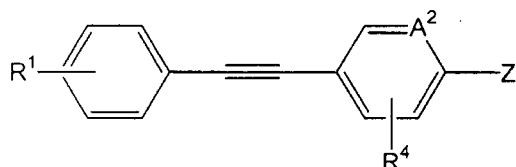
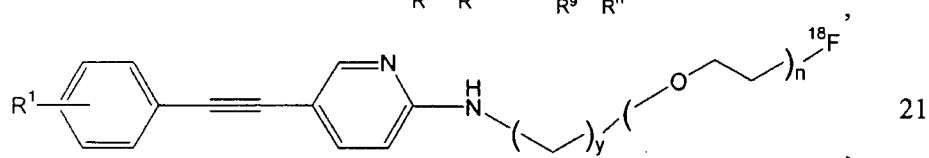
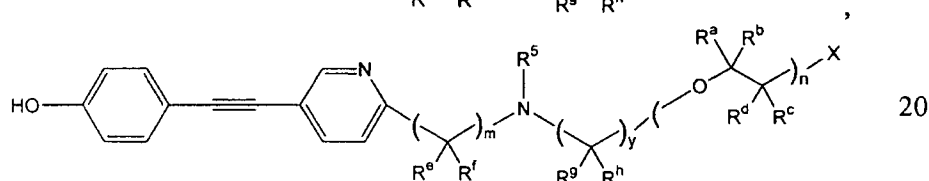
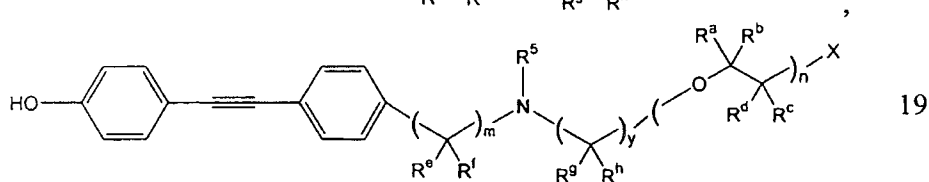
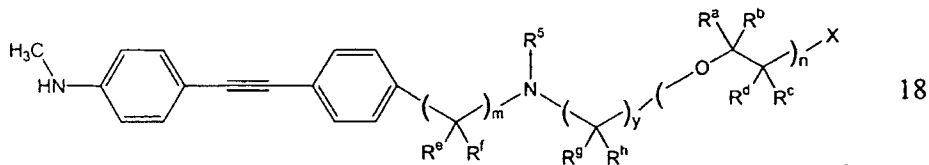


22. The compound of claim 1, selected from the group consisting of,

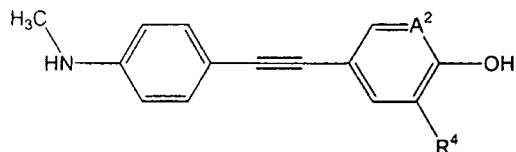


wherein R^1 is hydroxy or $NR'R''$, wherein R' and R'' are as described above, R^3 is as described above, A^1 is C and A^2 is N or C;

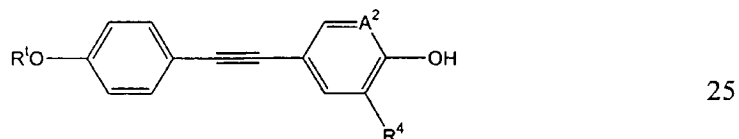
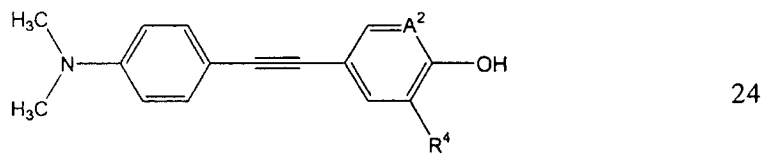




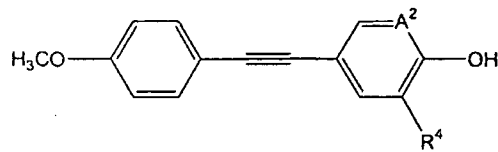
wherein R¹ is hydroxy or NR¹R², wherein R¹ and R² are independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl, Z is X, wherein X is hydrogen, hydroxy or C₁₋₄ alkoxy and R⁴ is I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br or ⁷⁷Br;



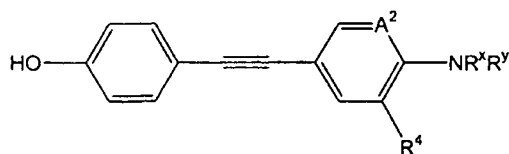
wherein R⁴ is I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br or ⁷⁷Br;



wherein in compounds 24 and 25, R⁴ is I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br or ⁷⁷Br; for compound 25, R¹ is C₁₋₄ alkyl;

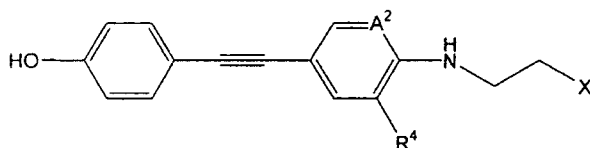


26



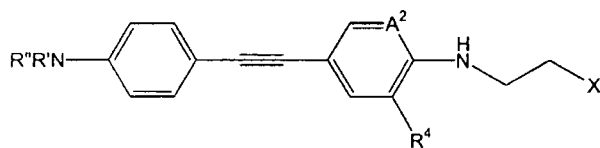
27

wherein R^x and R^y are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl, and R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br ;



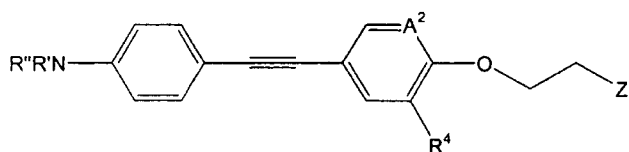
28

wherein R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br , and X is hydroxy, F or ^{18}F ;



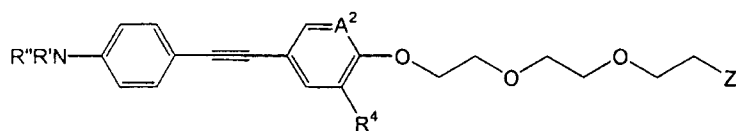
29

wherein R' and R'' are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl, R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br , and X is hydroxy, F or ^{18}F ;



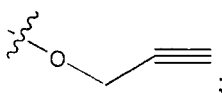
30

wherein R' and R'' are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl, R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br , and Z is X, wherein X is hydroxy, F or ^{18}F ;

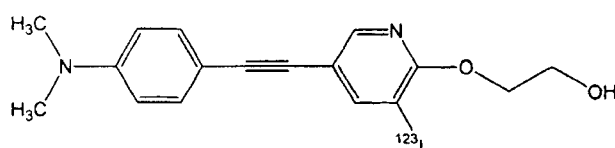


31

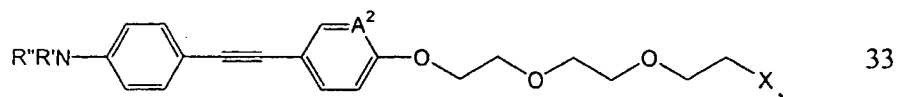
wherein R' and R'' are each independently hydrogen or C_{1-4} alkyl, R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br or ^{77}Br , and Z is X, wherein X is hydroxyl, F, ^{18}F or Zc, wherein Zc is as follows:



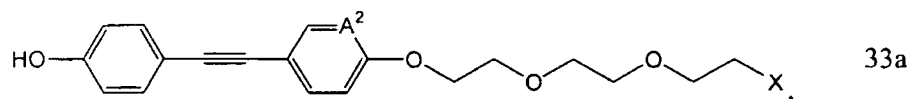
Zc



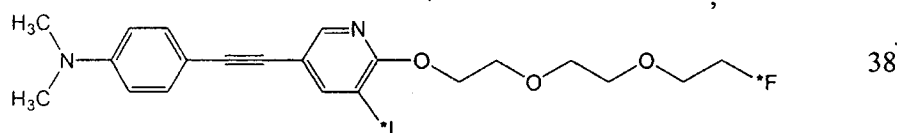
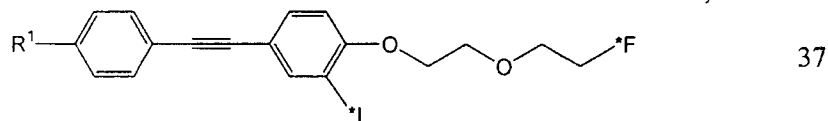
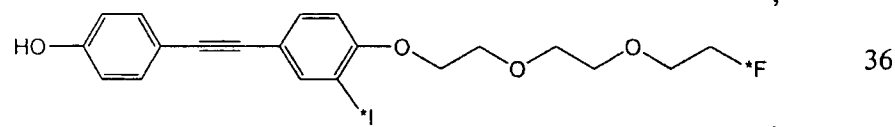
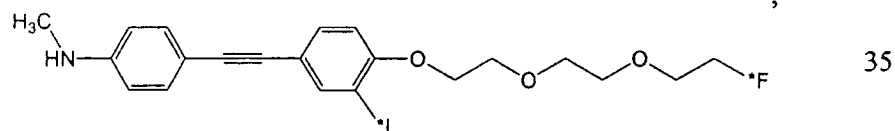
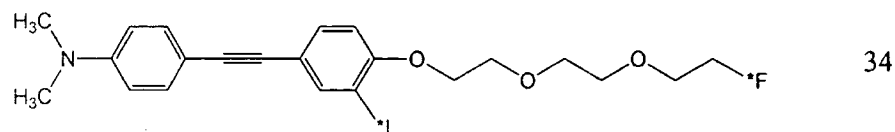
32



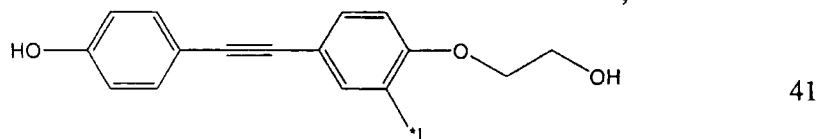
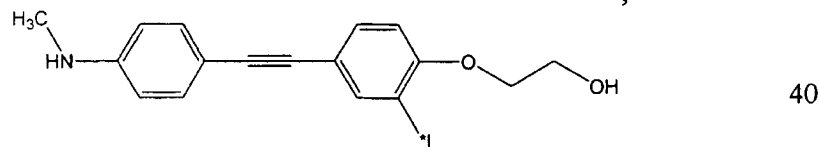
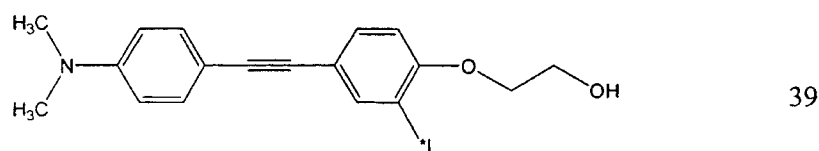
wherein one of R' and R'' is C₁₋₄ alkyl and the other of R' and R'' is hydrogen or C₁₋₄ alkyl, and X is F or ¹⁸F;



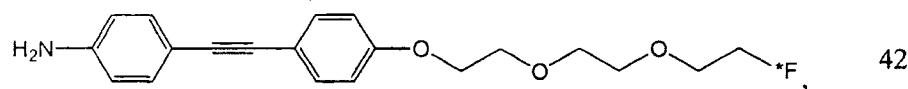
wherein X is F or ¹⁸F;

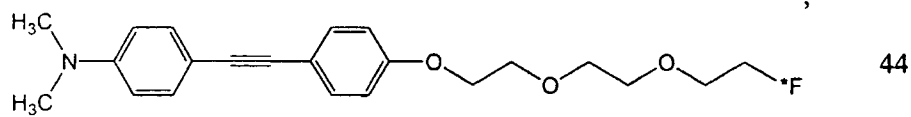
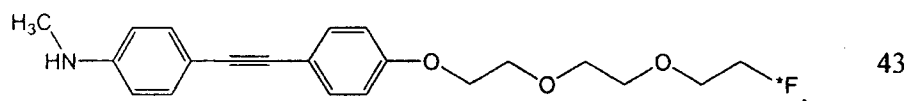


wherein *I and *F are non-radiolabeled or radiolabeled;

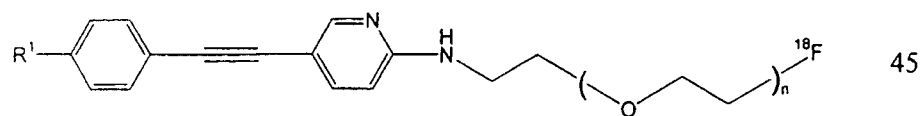


wherein *I is radiolabeled or non-radiolabeled;

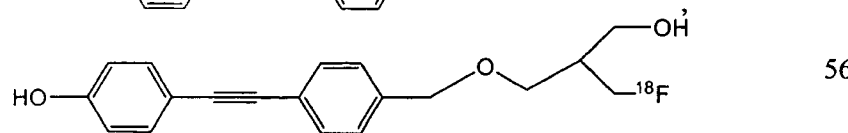
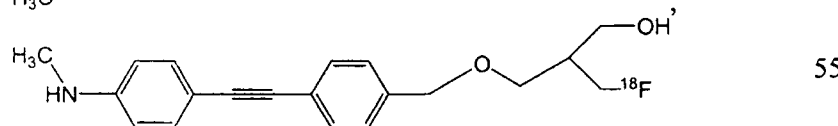
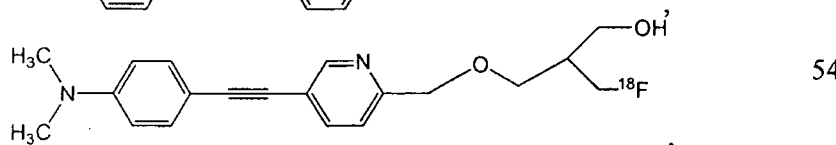
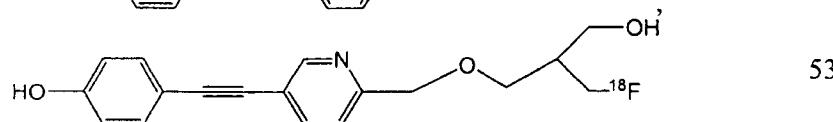
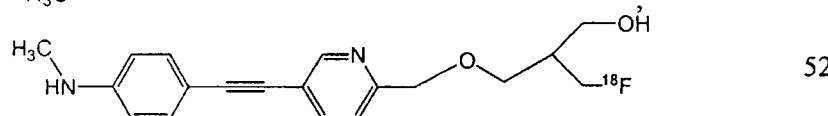
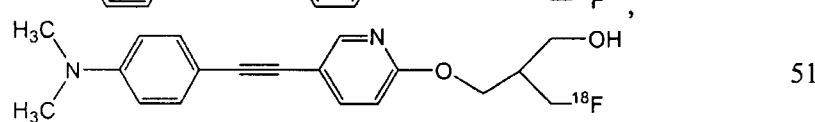
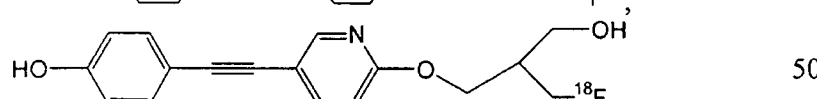
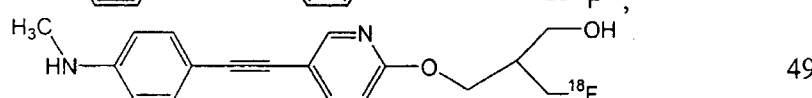
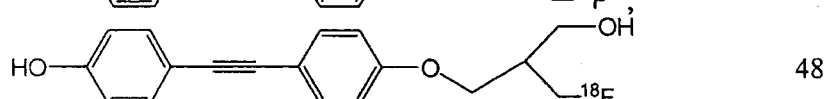
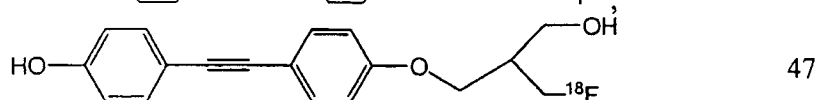
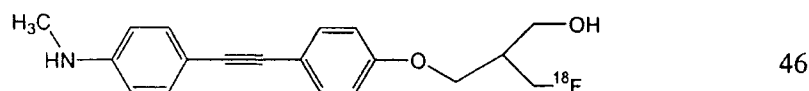




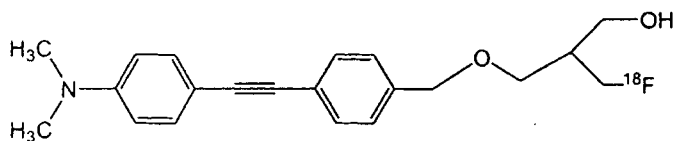
wherein *F is radiolabeled or non-radiolabeled;



wherein R¹ is -N(Me)₂, -NHMe or hydroxy, and n is 1, 2 or 3;

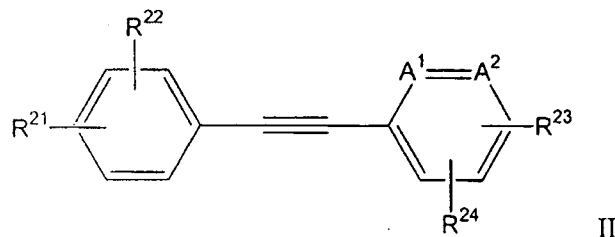


and



57

23. A compound Formula II, having the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein:

A^1 and A^2 are independently CH or N;

R^{21} and R^{22} are each independently:

a. $\text{NR}'\text{R}''$, wherein R' and R'' are independently hydrogen, C_{1-4} alkyl,

hydroxy(C_{1-4})alkyl or halo(C_{1-4})alkyl;

b. hydroxy,

c. C_{1-4} alkoxy,

d. hydroxy(C_{1-4})alkyl,

e. halogen,

f. cyano,

g. hydrogen,

h. nitro,

i. ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl,

j. halo($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl,

k. formyl,

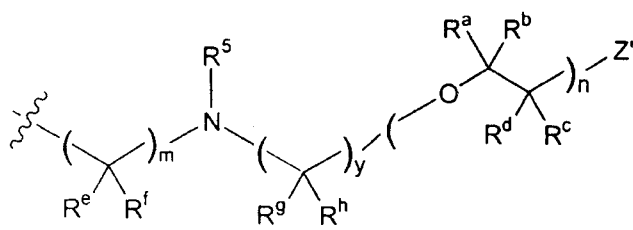
l. $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, or

m. radiohalogen;

R^{24} is hydrogen, hydroxy, halogen, radiohalogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy(C_{1-4})alkyl or $\text{NR}'\text{R}''$;

R^{23} is fragment i, ii, iii or iv, wherein:

fragment i is:



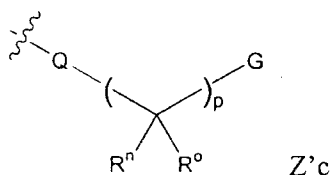
wherein n is an integer from 1 to 10; m is an integer from 0 to 5; y is an integer from 1 to 5; R⁵ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, or hydroxy(C₁₋₄)alkyl; R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g and R^h are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkyl or hydroxy(C₁₋₄)alkyl; and Z' is:

a) -Ch;

b) one of the following groups, each of which contains a -Ch directly bound to the aromatic ring: benzyloxy, phenyl(C₁₋₄)alkyl, aryloxy or C₆₋₁₀ aryl;

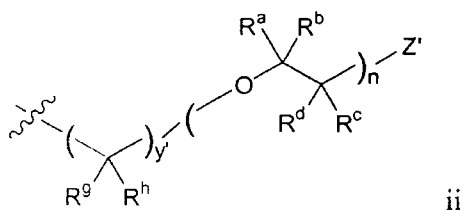
or

c) Z'^c, having the following structure:



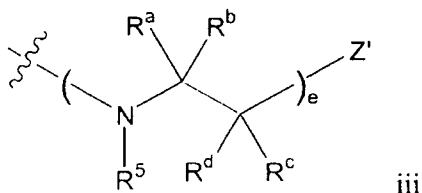
wherein p is an integer from 1 to 4, Q is O or NR⁵, G is -C=C-(R^G)Ch or -C≡C-Ch, wherein R^G is hydrogen or C₁₋₄ alkyl; and Rⁿ and R^o are independently hydrogen, hydroxy or C₁₋₄ alkyl;

fragment ii is:



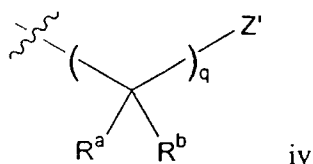
wherein y' is an integer from 0 to 5;

fragment iii is:



wherein e is 0 or 1;

and fragment iv is:



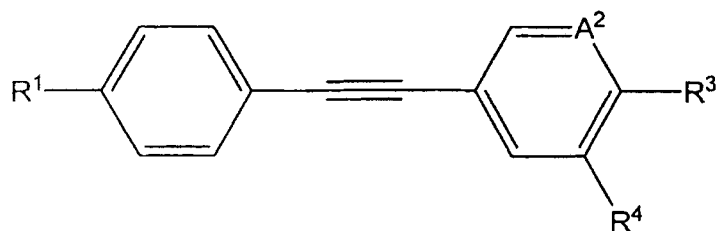
66

wherein q is an integer from 1 to 10;

or R²³ and R²⁴ taken together form -Ch,

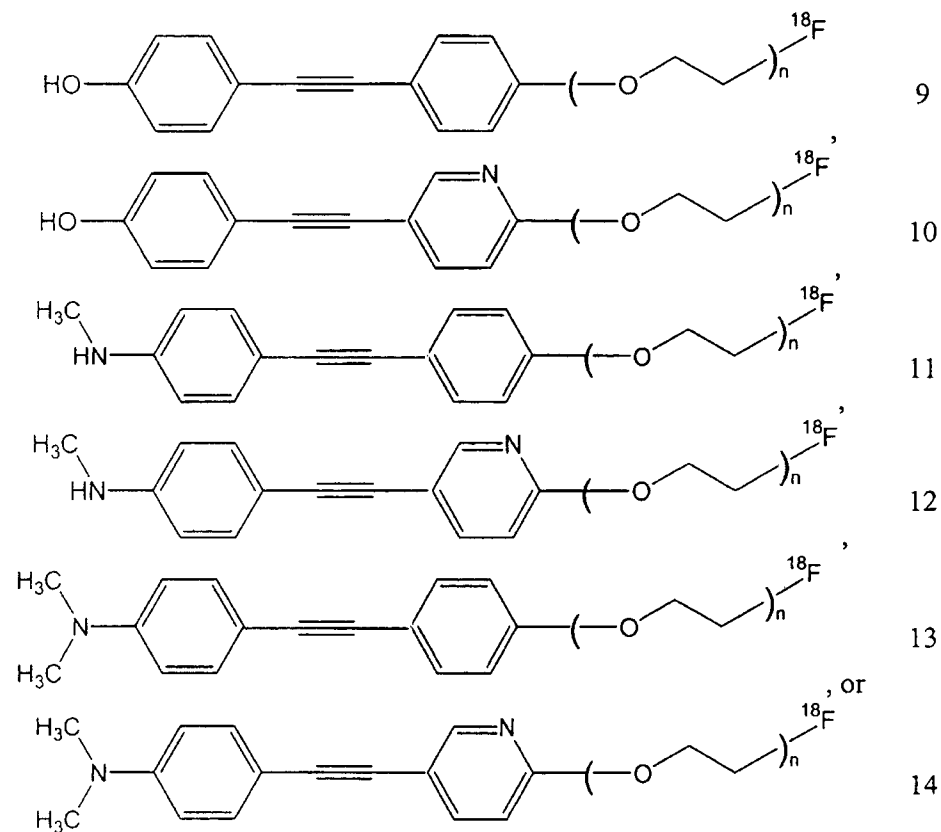
wherein -Ch is a tetradentate chelating ligand capable of complexing with a metal to form a metal chelate.

24. The compound of claim 23, wherein said -Ch is a N₂S₂ type ligand.
25. A radiometal complex comprising of a compound of claim 23 and a metal.
26. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 or 23 and a pharmaceutically acceptable excipient.
27. A diagnostic composition for imaging amyloid deposits, comprising a radiolabeled compound of claim 1 or 23.
28. A method of imaging amyloid deposits in a patient, comprising:
 - a. introducing into the patient a detectable quantity of a diagnostic composition of claim 27;
 - b. allowing sufficient time for the labeled compound to be associated with amyloid deposits; and
 - c. detecting the labeled compound associated with one or more amyloid deposits.
29. A method of inhibiting amyloid plaque aggregation in a patient, comprising administering a composition of claim 26 in an amount effective to inhibit amyloid plaque aggregation.
30. The compound of claim 1, that is

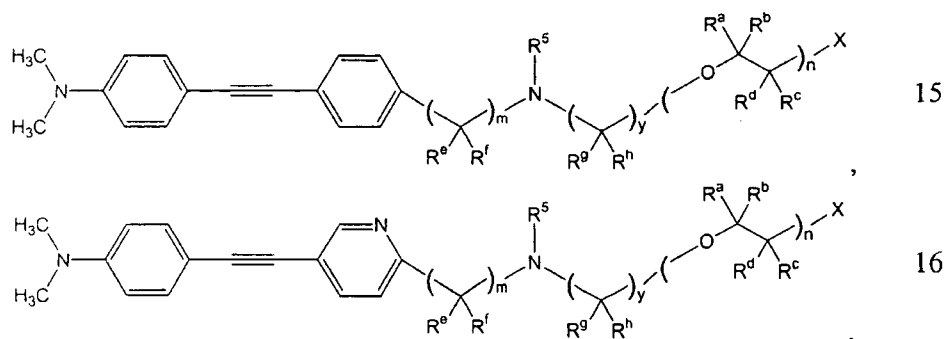


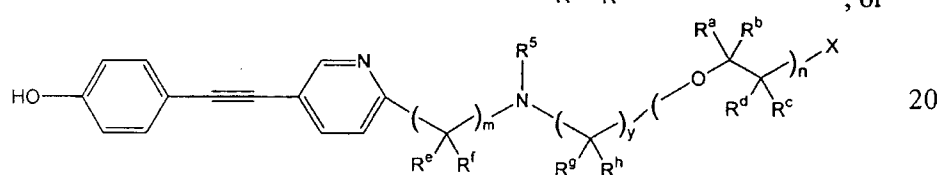
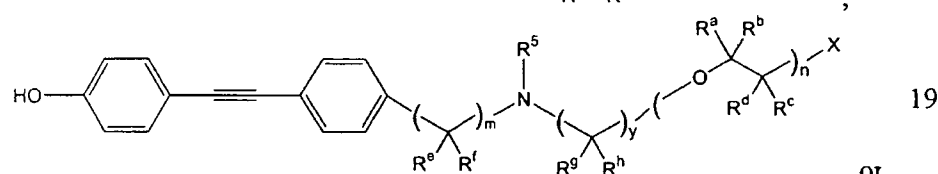
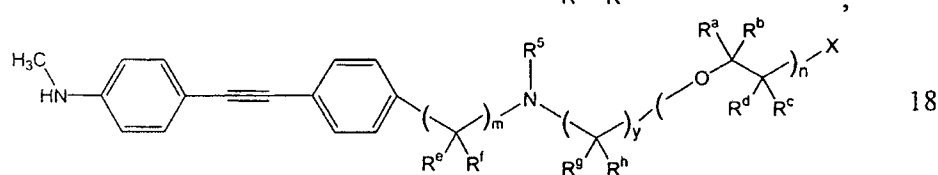
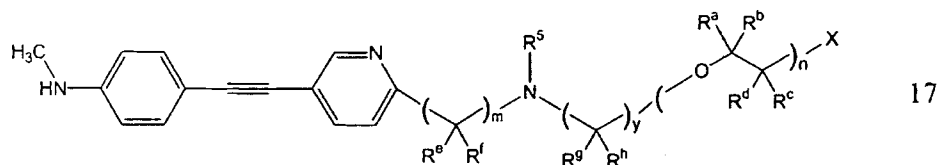
wherein R^1 is hydroxy or $NR'R''$.

31. The compound of claim 30 that is



32. The compound of claim 30 that is





33. The compound of claim 30, wherein R^3 is fragment i.

34. The compound of claim 33, wherein

A^2 is N;

m is 0;

R^5 is H;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , and R^h are each hydrogen; and

Z is ^{18}F .

35. The compound of claim 30, wherein

R^1 is hydroxy or $\text{NR}'\text{R}''$, wherein R' and R'' are each hydrogen or C_{1-4} alkyl;

Z is X, wherein X is hydrogen, hydroxy, or C_{1-4} alkoxy; and

R^4 is I, ^{123}I , ^{125}I , Br, ^{76}Br , or ^{77}Br .

36. The compound of claim 35, wherein

R^1 is $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, or $-\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$; and

Z is $-\text{OH}$.

37. The compound of claim 36, wherein R^1 is $-\text{OCH}_3$.

38. The compound of claim 30, wherein

R^3 is fragment iii;

e is 1;

R^5 , R^a , R^b , R^c , and R^d are each hydrogen;

R^1 is $-OH$ or $NR'R''$, wherein R' and R'' are each hydrogen or C_{1-4} alkyl;

Z is X, wherein X is hydroxy, F, or ^{18}F ; and

R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{135}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br , or ^{77}Br .

39. The compound of claim 22, wherein

R^1 is $-OH$ or $NR'R''$, wherein R' and R'' are each hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{135}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br , or ^{77}Br ;

R^3 is fragment ii, wherein y' is 0, n is 1, 2, or 3, and Z is X, wherein X is hydroxy, F, ^{18}F , or $-OCH_2C \equiv CH$.

40. The compound of claim 39, wherein at least one of R' and R'' is $-CH_3$.

41. The compound of claim 39, wherein A^2 is CH.

42. The compound of claim 39, wherein A^2 is N.

43. The compound of claim 30, wherein

A^2 is CH;

R^1 is $-OH$ or $NR'R''$, wherein R' and R'' are each hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^4 is hydrogen;

R^3 is fragment ii, wherein y' is 0, n is 1, 2, or 3, and Z is X, wherein X is radiolabeled or non-radiolabeled fluorine.

44. The compound of claim 30, wherein

R^1 is $-OH$ or $NR'R''$, wherein R' and R'' are each hydrogen or $-CH_3$;

A^2 is N;

R^4 is hydrogen;

R^5 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^g , R^h are each hydrogen;

R^3 is fragment i, wherein m is 0, y is 2, and Z is ^{18}F .

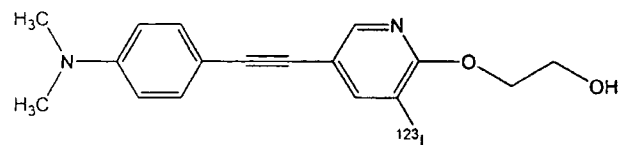
45. The compound of claim 30, wherein

R^1 is $-OH$;

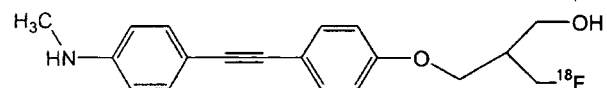
R^3 is NR^xR^y , wherein R^x and R^y are each hydrogen or C_{1-4} alkyl; and

R^4 is F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{135}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br , or ^{77}Br .

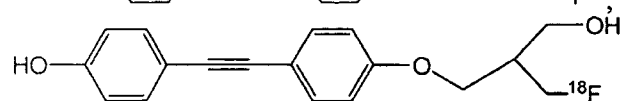
46. The compound of claim 30 that is



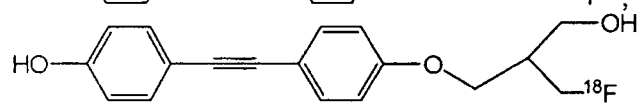
32



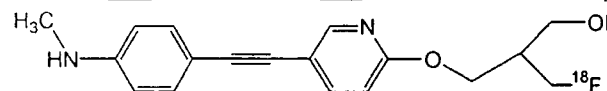
46



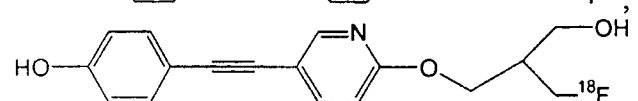
47



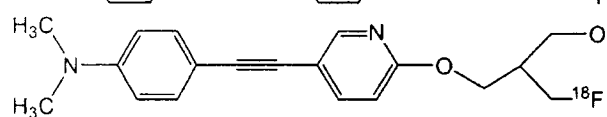
48



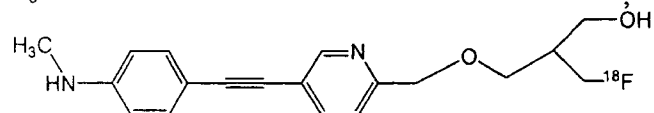
49



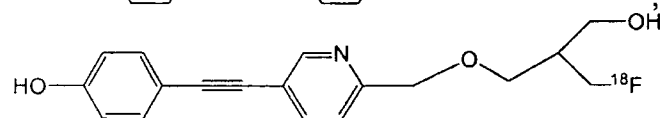
50



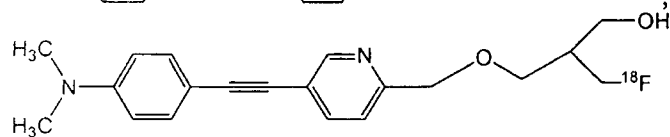
51



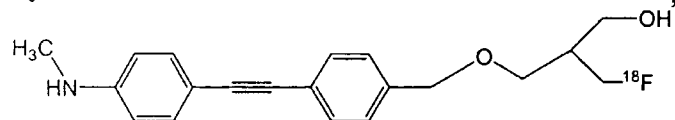
52



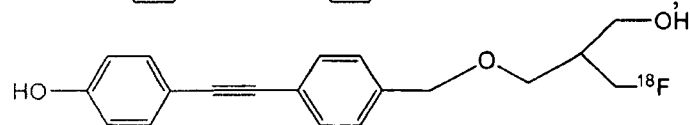
53



54

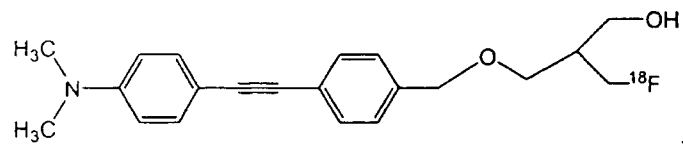


55



56

or



57

A handwritten mark, possibly a signature or initials, consisting of a large, stylized 'A' or similar character with a horizontal line extending to the right.

1/11

K_i (nM)	R^1	n	K_i (nM)
6.5 ± 0.9	NMe ₂	2	11 ± 0.8
6.6 ± 0.8	NHMe	3	

K_i (nM)	R^1	K_i (nM)	R^1
3.4 ± 1.1	NMe ₂	6.7 ± 1.3	NMe ₂
6.0 ± 1.1	NHMe	1.6 ± 0.5	NHMe
		6.2 ± 1.2	OH

Figure 1

2/11

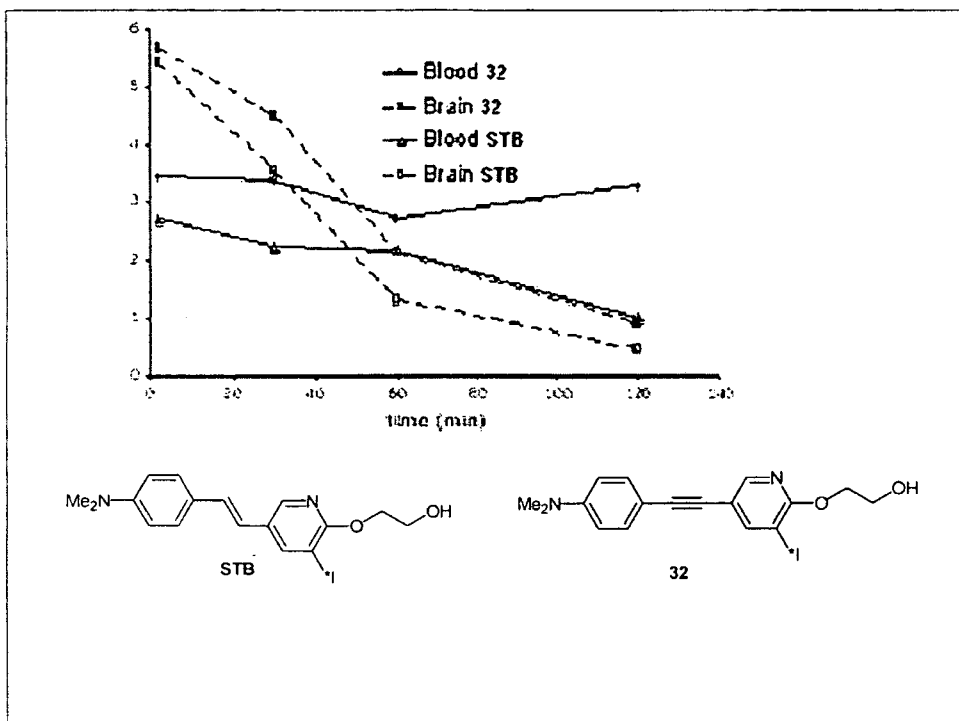
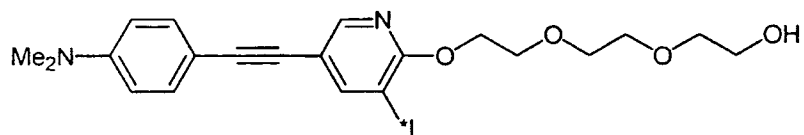


Figure 2

Handwritten signature

3/11



B4b-1

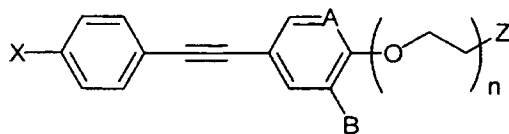
Figure 3

4/11

K_i (nM)	X	Y	K_i (nM)	X	Z
2.9 ± 0.4	NO_2	OMe	21 ± 6.5	NH_2	F
106 ± 6	NH_2	OH	1.9 ± 0.3	NHMe	F
1.5 ± 0.1	NHMe	OH	2.9 ± 0.1	NMe_2	F
1.6 ± 0.4	NMe_2	OH	67.5 ± 7.5	NH_2	OH
2.9 ± 0.3	OMe	OH	4.5 ± 0.9	NHMe	OH
175 ± 35	H	H	3.4 ± 0.1	NMe_2	OH
76 ± 35	NH_2	NH_2	1.5 ± 0.4	NMe_2	$\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$

Figure 4A

5/11



<u>K_i</u> (nM)	<u>X</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>n</u>	<u>Z</u>
2.9	NMe ₂	C	H	3	F
1.9	NHMe	C	H	3	F
5.0	NMe ₂	N	H	3	F
4.5	NHMe	N	H	3	F
3.2	NMe ₂	N	H	2	F
1.2	NHMe	N	H	2	F
6.6	NHMe	N	I	3	F
9.2	NHMe ₂	N	I	1	OH
17.2	NHMe	N	I	1	OH
2.8	NHMe	N	I	2	OH

Figure 4B

K _i (nM)	X	Y	K _i (nM)	X	Z
61.5 ± 6.5	OH	NMe ₂	1.6 ± 0.5	NHMe	
15.2 ± 3.2	OH	NHMe	6.7 ± 0.3	NMe ₂	
22.5 ± 2.5	OH	OH	90 ± 18	NMe ₂	
38.5 ± 1.2	NH ₂	OH	8.5 ± 0.5	NMe ₂	
5.2 ± 0.8	NMe ₂	NHMe	6.5 ± 0.9	NHMe	
9.1 ± 0.9	NMe ₂				
3.4 ± 1.1	NMe ₂				
6.0 ± 1.1	NHMe				

Figure 5

28

7/11

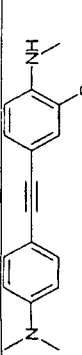
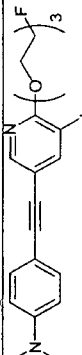
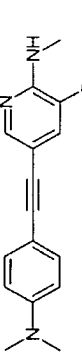
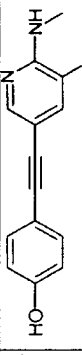
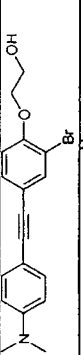
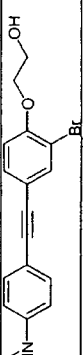
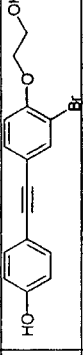
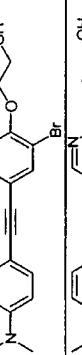
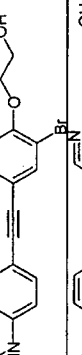
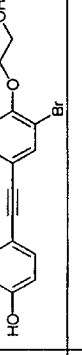
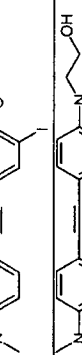
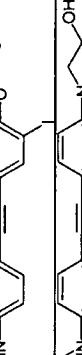
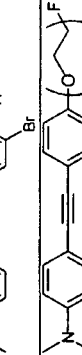
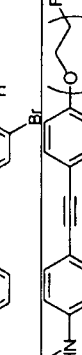
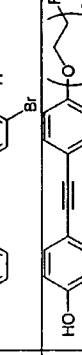
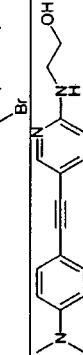
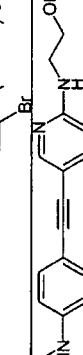
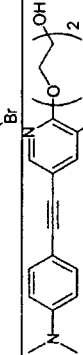
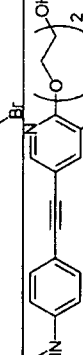
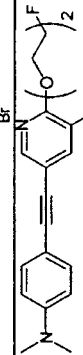
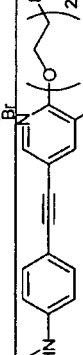
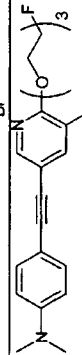
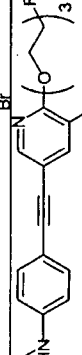
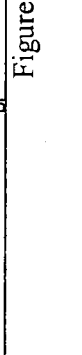
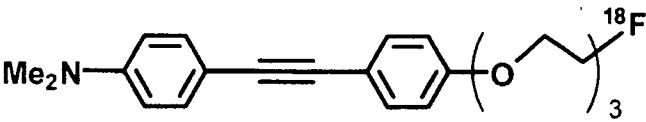
Compound	Ki	Compound	Ki	Compound	Ki
	5.2±0.8		16.8±1.8		15.2±3.2
	1.2				87.5±16
	3.4		6.0		33±4.5
	6.7±1.3		1.6±0.5		6.2±1.2
	9.2±1.7		17±2.0		
	9.1±0.9		7.5		22.5±2.5
	8.8±1.7		6.6±0.9		30±7.8
	90		200		
	6.6±0.9		2.8±0.2		
	8.5		6.5		
	11.2±0.8		13.1±1.9		

Figure 6

Mouse biodistribution and octanol/PBS partition coefficient



(%dose/g, avg of 3 mice ± SD)

Organ	2 min	30 min	1 hr	2 hr
Blood	5.72 ± 0.51	2.97 ± 0.10	2.51 ± 0.35	2.35 ± 0.39
Heart	9.97 ± 1.51	1.49 ± 0.14	1.04 ± 0.07	0.84 ± 0.10
Muscle	0.79 ± 0.24	0.67 ± 0.10	0.51 ± 0.08	0.42 ± 0.05
Lung	8.38 ± 1.28	2.26 ± 0.25	1.26 ± 0.90	1.47 ± 0.19
Kidney	12.37 ± 2.37	2.68 ± 0.08	2.53 ± 0.21	2.02 ± 0.50
Spleen	4.61 ± 0.76	1.39 ± 0.14	1.13 ± 0.07	1.17 ± 0.17
Liver	23.19 ± 3.53	13.79 ± 0.92	8.13 ± 1.69	6.58 ± 0.43
Skin	0.68 ± 0.17	1.41 ± 0.24	1.28 ± 0.06	0.68 ± 0.18
Brain	6.78 ± 1.16	1.57 ± 0.13	0.77 ± 0.07	0.42 ± 0.03
Bone	1.51 ± 0.34	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.10	0.70 ± 0.11

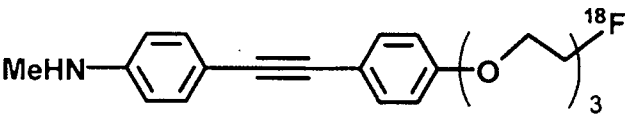
Partition coefficient

1538 (taken from third partition)

Figure 7

9/11

Mouse biodistribution and octanol/PBS partition coefficient



(%dose/g, avg of 3 mice $\pm$ SD)

Organ	2 min		30 min		1 hr		2 hr	
Blood	3.28	± 0.63	3.28	± 0.57	3.22	± 0.19	3.17	± 0.62
Heart	4.21	± 0.79	1.40	± 0.17	1.24	± 0.19	0.96	± 0.19
Muscle	1.97	± 1.15	0.61	± 0.10	0.62	± 0.07	0.39	± 0.14
Lung	4.64	± 0.76	2.10	± 0.30	2.04	± 0.28	1.72	± 0.27
Kidney	4.74	± 1.22	2.90	± 0.99	2.40	± 0.22	1.80	± 0.62
Spleen	2.69	± 0.60	1.22	± 0.04	0.95	± 0.04	1.02	± 0.15
Liver	25.80	± 2.80	14.75	± 4.12	10.16	± 4.00	9.14	± 3.24
Skin	1.24	± 0.29	1.40	± 0.23	0.95	± 0.11	0.60	± 0.17
Brain	4.55	± 0.82	0.42	± 0.13	0.37	± 0.02	0.38	± 0.07
Bone	1.50	± 0.16	0.66	± 0.12	0.65	± 0.09	0.82	± 0.15

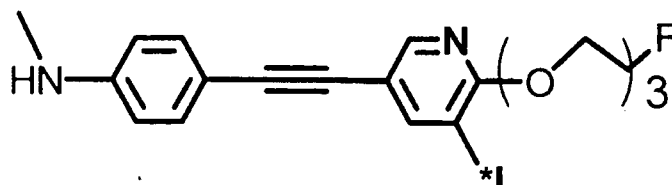
Partition coefficient

1182 (taken from third partition)

Figure 8

10/11

Mouse biodistribution and octanol/PBS partition coefficient



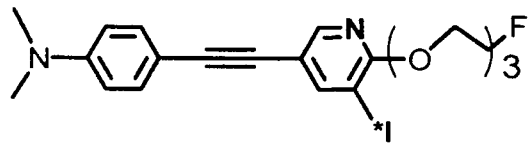
<u>%dose/g</u>				
Organ	2 min	30 min	60 min	120 min
Blood	10.27 ± 2.36	5.11 ± 0.64	3.34 ± 0.94	2.19 ± 0.35
Heart	11.28 ± 4.77	5.08 ± 0.61	4.19 ± 3.53	2.65 ± 0.23
Muscle	1.52 ± 0.50	0.85 ± 0.04	0.68 ± 0.11	0.60 ± 0.18
Lung	6.57 ± 1.24	3.79 ± 0.52	2.77 ± 0.61	2.17 ± 0.19
Kidney	7.73 ± 1.77	5.12 ± 0.83	3.38 ± 0.55	2.73 ± 0.63
Spleen	6.05 ± 1.26	5.72 ± 1.60	4.26 ± 0.21	5.40 ± 0.56
Liver	19.79 ± 6.71	16.09 ± 3.16	10.42 ± 2.20	10.87 ± 0.43
Skin	0.90 ± 0.30	1.07 ± 0.15	0.90 ± 0.07	0.76 ± 0.21
Brain	1.06 ± 0.20	0.53 ± 0.11	0.24 ± 0.07	0.16 ± 0.02
Thyroid	5.70 ± 2.77	7.52 ± 1.75	28.27 ± 11.65	77.20 ± 0.38

P. C. 368 taken from third partition of octanol/0.05 M Na₂HPO₄ - buffer (pH 7.4)

Figure 9

11/11

Mouse biodistribution



Organ	2 min		30 min		1 hr		2 hr	
Blood	3.45	± 0.29	3.38	± 0.51	2.71	± 0.43	3.29	± 0.61
Heart	12.96	± 2.47	2.31	± 0.37	1.41	± 0.33	1.33	± 0.26
Muscle	0.98	± 0.30	1.23	± 0.20	0.71	± 0.09	0.78	± 0.11
Lung	13.03	± 2.32	4.03	± 0.41	2.60	± 0.56	2.77	± 0.86
Kidney	16.63	± 2.48	4.10	± 0.54	2.85	± 0.50	2.40	± 0.47
Spleen	6.33	± 1.03	1.98	± 0.34	1.42	± 0.40	1.73	± 0.45
Liver	17.16	± 2.86	11.25	± 1.59	5.21	± 2.05	2.24	± 0.45
Skin	0.87	± 0.14	2.22	± 0.64	2.46	± 0.27	3.18	± 0.17
Brain	5.67	± 1.49	4.51	± 0.56	2.14	± 0.21	0.91	± 0.17

Figure 10

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 19 de junio de 2008 (19.06.2008)**
 - (10) **Número de publicación internacional: WO 2008/073350 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
No clasificado

- (21) **Número de solicitud internacional:** PCT/US2007/025177
- (22) **Fecha de presentación internacional:** 7 de diciembre de 2007 (07.12.2007)
- (25) **Idioma de la presentación:** inglés
- (26) **Idioma de la publicación:** inglés
- (30) **Fecha de prioridad:**
60/873,249 del 7 de diciembre de 2006 (07.12.2006) US
11/951,612 del 6 de diciembre de 2007 (06.12.2007) US
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):** THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA [US/US]; 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104-6283 (US).
- (72) **Inventores; y**
- (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US):** KUNG, Hank, F. [US/US]; 525 Foxglove Lane, Wynnewood, PA 19096 (US). KUNG, Mei, Ping [US/US]; 525 Foxglove Lane, Wynnewood, PA 19096 (US).
- (74) **Representante:** CHERRY, David, a. et.al.; Woodcock Washburn LLP, Cira Centre, Piso 12, 2929 Arch Street, Philadelphia, PA 19104-2891 (US).
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

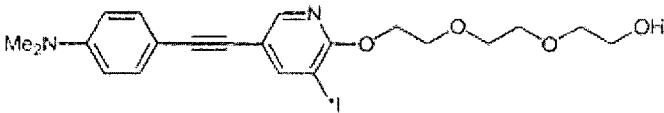
Publicado:
- sin el informe de búsqueda internacional y será publicado nuevamente una vez recibido dicho informe

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) **Título:** DERIVADOS DE ACETILENO Y SU USO PARA LA UNIÓN A PLACAS AMILOIDES Y SU DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

gh

(57) Resumen:



B40-1

La invención se relaciona con compuestos radiomarcados y su uso en métodos para el diagnóstico por imágenes de depósitos amiloides, y métodos para su fabricación. La invención se relaciona también con compuestos para inhibir la agregación de las proteínas amiloides que forman los depósitos amiloides, métodos para administrar agentes terapéuticos en depósitos amiloides y métodos para preparar compuestos que inhiben la agregación de proteínas amiloides.

WO2008/073350

PCT/US2007/025177

DERIVADOS DE ACETILENO Y SU USO PARA LA UNIÓN A PLACAS
AMILOIDES Y SU DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

5 **REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisoria de los EEUU N° 60/873249, presentada el 7 de Diciembre de 2006, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad.

10 **DERECHOS DEL GOBIERNO**

De acuerdo con 35 U.S.C. § 202(c), se reconoce que el Gobierno de los Estados Unidos podría tener derechos sobre la invención que se describe en la presente, que ha sido desarrollada en parte con fondos del Instituto Nacional de
15 Salud, a través de los Subsidios AG-21868 y AG-22559.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos bioactivos, con métodos para realizar diagnósticos por imágenes usando compuestos radiomarcados y con métodos para
20 preparar compuestos radiomarcados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por la declinación cognitiva, la pérdida de memoria irreversible,
25 la desorientación y los impedimentos en el lenguaje. La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad



neurodegenerativa común del cerebro. Se trata de un problema médico significativo que tiene una prevalencia elevada en millones de personas mayores. A partir de observaciones neuropatológicas post mortem en cerebros con AD, se ha
5 determinado la presencia de placas seniles (que contienen agregados β -amiloides ($A\beta$)) y haces neurofibrilares (proteínas tau altamente fosforiladas). En la actualidad, no hay un método definitivo para realizar el diagnóstico por imágenes de la AD, excepto por la biopsia post mortem y la
10 coloración del tejido cerebral, con lo cual pueden revelarse las placas seniles que contienen predominantemente agregados $A\beta$.

Diversos factores genómicos han sido relacionados con la AD. Se ha informado que la AD familiar (o AD de inicio
15 temprano) se caracteriza por mutaciones en los genes que codifican la proteína β -amiloide precursora (APP), la presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2) (Berezovska, O, A Lleo, LD Herl, et al. "Familial Alzheimer's disease presenilin 1 mutations cause alterations in the conformation
20 of presenilin and interactions with amyloid precursor protein", J Neurosci 25:3009 (2005); Deng, Y, L Tarassishin, V Kallhoff, et al. "Deletion of presenilin 1 hidrophilic loop sequence leads to impaired gamma-secretase activity and exacerbated amyloid pathology", J Neurosci 26:3845 (2006);
25 Hardy, J, DJ Selkoe "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics",

Science 297:353 (2002); Selkoe, DJ "Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy", Physiol Rev 81:741 (2001)).

Los mecanismos exactos de estas mutaciones que resultan en el desarrollo de la AD no han sido comprendidos por completo; sin embargo, la formación de las placas A β en el cerebro es el acontecimiento clave en la patología de la enfermedad de Alzheimer.

La amiloidosis es un trastorno caracterizado por la acumulación de diversas proteínas fibrilares insolubles en los tejidos del paciente. Un depósito amiloide se forma debido a la agregación de proteínas amiloides, a lo que sigue la combinación ulterior de los agregados y/o las proteínas amiloides. Se considera que la formación de proteínas A β solubles y difusibles y agregados A β en el cerebro es el factor clave responsable de varios de los efectos tóxicos en las células neuronales que resultan en la formación de las placas neuríticas (Catalano, SM, EC Dodson, DA Henze, et al. "The Role of Amyloid-Beta Derived Diffusible Ligands (ADDLs) in Alzheimer's Disease", Curr Top Med Chem 6:597 (2006); Hardy (2002); Jicha, GA, JE Parisi, DW Dickson, et al. "Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia", Arch Neurol 63:674 (2006); Rosenberg, RN "Explaining the cause of the amyloid burden in Alzheimer disease", Arch Neurol 59:1367 (2002); Thal, DR, E Capetillo-Zarate, K Del Tredici, et al. "The development of amyloid

beta protein deposits in the aged brain", Sci Aging Knowledge Environ 2006:rel (2006)). En trabajos recientes se ha sugerido que los agregados β -amiloides en el cerebro, es decir, las placas β , tienen una función clave en una cascada de sucesos que resultan en la AD. Al realizar el examen post mortem de secciones de cerebros con AD, se observan abundantes placas seniles (SP) compuestas por péptidos amiloides- β ($A\beta$) y numerosos haces neurofibrilares (NFT), formados por filamentos de proteínas tau altamente fosforiladas (para hallar revisiones recientes y citas adicionales, véanse Ginsberg, S. D., et al., "Molecular Pathology of Alzheimer's disease and Related Disorders", en 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).

Si bien los mecanismos subyacentes exactos de la AD no han sido comprendidos por completo, en todas las mutaciones patogénicas familiares relacionadas con la AD (FAD) estudiadas hasta el momento se observa una producción incrementada de la forma más amiloidogénica del péptido $A\beta$, que tiene una longitud de 42-43 aminoácidos. Por consiguiente, al menos en las FAD, la desregulación de la

producción de A β parece ser suficiente para inducir una cascada de sucesos que resultan en la neurodegeneración. En efecto, en la hipótesis de la cascada amiloide se sugiere que la formación de agregados A β fibrilares fuera de las células en el cerebro puede ser el factor clave en la patogénesis de la AD (Selkoe, D. J., "Biology of R-amyloid Precursor Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease", Alzheimer's Disease, Lippincot Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (1999), pp. 293-310; Selkoe, D. J., J. Am. Med. Assoc. 283:1615-1617 (2000); Naslund, J., et al., J. Am. Med. Assoc. 283:1571-1577 (2000); Golde, T. E., et al., Biochimica et Biophysica Acta 1502:172-187 (2000)).

A partir de evidencia circunstancial significativa, puede inferirse que las placas A β fibrilares que consisten predominantemente en agregados de péptidos A β_{40} y A β_{42} cumplen una función importante en la patogénesis de la AD - "Hipótesis de la cascada amiloide" (Armstrong, RA "Plaques and tangles and the pathogenesis of Alzheimer's disease", Folia Neuropathol 44:1 (2006); Golde, TE "The Abeta hypothesis: leading us to rationally-designed therapeutic strategies for the treatment or prevention of Alzheimer disease", Brain Pathol 15:84 (2005); Hardy, J "Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved?" Curr Alzheimer Res 3:71 (2006); Hardy (2002); Marchesi, VT "An alternative interpretation of the amyloid Abeta hypothesis with regard to the pathogenesis of

AD

Alzheimer's disease", Proc Natl Acad Sci U S A 102:9093 (2005)). La expresión de $A\beta_{40}$ parece incrementar el riesgo de AD (Fryer, JD, JW Taylor, RB DeMattos, et al. "Apolipoprotein E markedly facilitates age-dependent cerebral amyloid angiopathy and spontaneous hemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice", J Neurosci 23:7889 (2003)). Es probable que la proteína amiloide precursora (APP) sea degradada por diversas proteasas, entre las cuales se hallan las reacciones catabólicas de las β y β -secretasas sobre la APP, lo cual podría resultar en la producción de un exceso de $A\beta$. La carga excesiva de $A\beta$ resultante de diversos mecanismos normales o anormales puede representar el punto de inicio de los acontecimientos neurodegenerativos. Los agregados fibrilares de los péptidos amiloides $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ son péptidos metabólicos de importancia derivados de la proteína precursora amiloide hallada en las placas seniles y los depósitos amiloides cerebrovasculares en los pacientes con AD (Xia, W., et al., J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97:9299-9304 (2000)). La prevención y la reversión de la formación de las placas $A\beta$ se han convertido en el objetivo para el tratamiento de esta enfermedad (Selkoe, D., J. JAMA 283:1615-1617 (2000); Wolfe, M.S., et al., J. Med. Chem. 41:6-9,1998; Skovronsky, D.M., y Lee, V.M., Trends Pharmacol. Sci. 21:161-163 (2000)).

La evaluación temprana de los síntomas clínicos para el diagnóstico de la AD comúnmente es difícil y poco confiable

a

(Boss, MA "Diagnostic approaches to Alzheimer's disease", Biochim Biophys Acta 1502:188 (2000)). Se ha descrito el uso de tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón único (SPECT) para el diagnóstico por imágenes del flujo sanguíneo regional en el cerebro (rCBF), con el fin de diagnosticar y monitorear pacientes con AD (Ishii, K, S Minoshima "PET is better than perfusion SPECT for early diagnosis of Alzheimer's disease - for", Eur J Nucl Med Mol Imaging 32:1463 (2005); Mega, MS, ID Dinov, L Lee, et al. "Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease", J Neuropsychiatry Clin Neurosci 12:209 (2000a); Mega, MS, L Lee, ID Dinov, et al. "Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease", J Neurol Neurosurg Psychiatry 69:167 (2000b); Tang, BN, S Minoshima, J George, et al. "Diagnosis of suspected Alzheimer's disease is improved by automated analysis of regional cerebral blood flow", Eur J Nucl Med Mol Imaging 31:1487 (2004)). El diagnóstico de la AD basado en el metabolismo regional de la glucosa en el cerebro ha sido evaluado usando un diagnóstico por imágenes por PET con [^{18}F]2-fluoro-2-deoxiglucosa (FDG). El desempeño general la FDG/PET es favorable para la evaluación clínica de rutina de casos sospechosos de AD (Frey, KA, S Minoshima, DE Kuhl "Neurochemical imaging of Alzheimer's disease and other degenerative Dementias", QJ

Nucl Med 42:166 (1998); Hoffinan, JM, KA Welsh-Bohmer, M
Hanson, et al. "FDG PET imaging in patients with
pathologically verified dementia", J Nucl Med 41:1920
(2000); Minoshima, S "Imaging Alzheimer's disease: clinical
5 applications", Neuroimaging Clin N Am 13:769 (2003);
Minoshima, S, B Giordani, S Berent, et al. "Metabolic
reduction in the posterior cingulate cortex in very early
Alzheimer's disease", Ann Neurol 42:85 (1997); Phelps, ME
"PET: the merging of biology and imaging into molecular
10 imaging", J Nucl Med 41:661 (2000); Silverman, DHS, ME
Phelps "Invited Commentary: Evaluating Dementia Using PET:
How Do We Put into Clinical Perspective What We Know to
Date?" J Nucl Med 41:1929 (2000)). Si bien el diagnóstico
por imágenes del rCBF y el metabolismo de la glucosa pueden
15 ser de utilidad en los pacientes con AD, ninguna de estas
modalidades provee información sobre la presencia o la
cantidad de agregados A β en el cerebro.

En la actualidad se están evaluando diversos abordajes
para intentar inhibir la producción y reducir la acumulación
20 de A β fibrilar en el cerebro como terapias potenciales para
la AD (Skovronsky, D. M. y Lee, V. M., Trends Pharmacol.
Sci. 21:161-163 (2000); Vassar, R., et al., Science 286:735-
741, 1999; Wolfe, M. S., et al., J. Med. Chem. 41:6-9, 1998;
Moore, C. L., et al., J. Med. Chem. 43:3434-3442 (2000);
25 Findeis, M. A., Biochimica et Biophysica Acta 1502:76-84,
2000; Kuner, P., Bohrmann, et al., J. Biol. Chem. 275:1673-

1678 (2000)). Por ende, resulta de interés el desarrollo de ligandos que se unan específicamente a agregados A β fibrilares. Como las SP extracelulares son blancos accesibles, estos nuevos ligandos podrían usarse como
5 herramientas de diagnóstico in vivo y sondas para visualizar el depósito progresivo de agregados A β en estudios de la amiloidogénesis relacionada con la AD en pacientes vivos. Ya se ha descrito el desarrollo de agentes de diagnóstico por imágenes específicos para las placas A β (para hallar una
10 revisión, véanse Blennow, K, H Zetterberg "Pinpointing plaques with PIB", Nat Med 12:753 (2006b); Huddleston, DE, SA Small "Technology Insight: imaging amyloid plaques in the living brain with positron emission tomography and MRI", Nat Clin Pract Neurol 1:96 (2005); Mathis, CA, Y Wang, WE Klunk
15 "Imaging b-amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the aging human brain", Curr Pharm Des 10:1469 (2004); Nichols, L, VW Pike, L Cai, et al. "Imaging and in vivo quantitation of beta-amyloid: an exemplary biomarker for Alzheimer's disease?" Biol Psychiatry 59:940 (2006);
20 Schmidt, B, HA Braun, R Narlawar "Drug development and PET-diagnostics for Alzheimer's disease", Curr Med Chem 12:1677 (2005)).

Los ligandos potenciales para detectar los agregados A β en el cerebro vivo deben atravesar la barrera
25 hematoencefálica intacta. Por lo tanto, es posible mejorar la captación en el cerebro usando ligandos con un tamaño

molecular relativamente más pequeño y una lipofilicidad incrementada. Las tioflavinas altamente conjugadas (S y T) comúnmente son usadas como colorantes para colorear los agregados A β en el cerebro con AD (Elhaddaoui, A., et al., Biospectroscopy 1:351-356 (1995)). Con este objeto, se han descripto varios abordajes interesantes para desarrollar ligandos específicos para proteínas A β fibrilares (Ashburn, T. T., et al., Chem. Biol. 3:351-358 (1996); Han, G., et al., J. Am. Chem. Soc. 118:4506-4507 (1996); Klunk, W. E., et al., Biol. Psychiatry 35:627 (1994); Klunk, W. E., et al., Neurobiol. Aging 16:541-548 (1995); Klunk, W. E., et al., Society for Neuroscience Abstract 23:1638 (1997); Mathis, C. A., et al., Proc. AWth Intl. Symp. Radiopharm. Chem., Uppsala, Suecia:94-95 (1997); Lorenzo, A. y Yankner, B. A., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:12243-12247 (1994); Zhen, W., et al., J. Med. Chem. 42:2805-2815 (1999); Klunk, W. E., et al., J. Histochem. Cytochem. 37:1273-1281 (1989)).

El abordaje se ha basado en colorantes altamente conjugados, tales como el rojo Congo y la crisamina G (CG) (Dezutter, NA, RJ Dom, TJ de Groot, et al. "^{99m}Tc-MAMA-chrysamine G, a probe for beta-amyloid protein of Alzheimer's disease", Eur J Nucl Med 26:1392 (1999); Klunk, WE, ML Debnath, AM Koros, et al. "Chrysamine-G, a lipophilic analogue of Congo red, inhibits A β -induced toxicity in PC12 cells", Life Sci 63:1807 (1998); Klunk, WE, ML Debnath, JW Pettegrew "Small-molecule beta-amyloid probes which

as

distinguish homogenates of Alzheimer's and control brains", Biol Psychiatry 35:627 (1994)). Las tioflavinas S y T también han sido usadas en la coloración fluorescente de placas y haces en secciones post mortem de cerebros con AD
5 (Elhaddaoui, A, E Pigorsch, A Delacourte, et al. "Competition of congo red and tioflavin S binding to amyloid sites in Alzheimer's diseased tissue", Biospectroscopy 1:351 (1995)). Se han descrito formas más abreviadas de la crisamina G (CG), tales como los estirilbencenos, como
10 colorantes fluorescentes para los agregados amiloides (Link, CD, CJ Johnson, V Fonte, et al. "Visualization of fibrillar amyloid deposits in living, transgenic Caenorhabditis elegans animals using the sensitive amyloid dye, X-34", Neurobiol Aging 22:217 (2001); Styren, SD, RL Hamilton, GC
15 Styren, et al. "X-34, a fluorescent derivative of Congo Red: a novel histochemical stain for Alzheimer's disease pathology", J Histochem Cytochem 48:1223 (2000)). Se trata de herramientas útiles para la investigación, pero estos agentes cargados y voluminosos no atraviesan la barrera
20 hematoencefálica intacta.

Se ha descrito un marcador altamente lipofílico, [¹⁸F]FDDNP, que puede unirse a los haces (compuestos principalmente por proteína tau hiperfosforilada) y las placas (que contienen agregados de proteínas A β) (Shoghi-
25 Jadid K, et al., Am J Geriatr Psychiatry. 10:24-35 (2002); Barrio, JR, S-C Huang, G Cole, et al. "PET imaging of

tangles and plaques in Alzheimer's disease with a highly hydrophobic probe", J Lab Compds Radiopharm 42 Suppl. 1:S194 (1999a); Barrio, JR, SC Huang, GM Cole, et al. "PET imaging of tangles and plaques in Alzheimer's disease", J Nucl Med 40:70P (1999b)). Con estudios preliminares en seres humanos, se demostró que [^{18}F]FDDNP es retenido en gran medida en las regiones del cerebro donde se sospecha que hay haces y placas presentes (Kepe, V, JR Barrio, SC Huang, et al. "Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients", Proc Natl Acad Sci U S A 103:702 (2006); Shoghi-Jadid, K, JR Barrio, V Kepe, et al. "Exploring a mathematical model for the kinetics of beta-amyloid molecular imaging probes through a critical analysis of plaque pathology", Mol Imaging Biol 8:151 (2006); Shoghi-Jadid, K, JR Barrio, V Kepe, et al. "Imaging beta-amyloid fibrils in Alzheimer's disease: a critical analysis through simulation of amyloid fibril polymerization", Nucl Med Biol 32:337 (2005); Shoghi-Jadid, K, GW Small, ED Agdeppa, et al. "Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease: Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer disease", Am J Geriatr Psychiatry 10:24 (2002)). Con el uso de tomografía por emisión de positrones (PET), se informó que este marcador

había servido para marcar específicamente los depósitos de placas y los haces en nueve pacientes con AD y siete sujetos comparativos (Nordberg A. Lancet Neurol. 3:519-27 (2004)). Mediante el uso de un procedimiento de análisis

5 farmaocinético novedoso para medir el tiempo de residencia relativo en la región del cerebro de interés en comparación con el puente, se comprobaron las diferencias entre los pacientes con AD y los sujetos comparativos. El tiempo de residencia relativo fue significativamente mayor en los

10 pacientes con AD. Esto se ve complicado adicionalmente por el siguiente descubrimiento curioso: FDDNP compete con algunas NSAID por la unión a las fibrillas A β in vitro y a las placas A β ex vivo (Agdeppa ED, et al. 2001; Agdeppa ED, et al., Neuroscience. 2003;117:723-30).

15 Un derivado neutral y lipofílico de la tioflavina, [^{11}C]6-OH-BTA-1 (PIB), presentó una penetración en el cerebro y una captación inicial en el cerebro excelentes, y también presentó una afinidad de unión elevada por las placas A β ($K_i = 2,8 \text{ nM}$) (Klunk, WE, Y Wang, G-f Huang, et

20 al. "Uncharged tioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain", Life Sci 69:1471 (2001); Mathis, CA, BJ Bacskai, STBMC Kajdasz, et al. "A lipophilic tioflavin-T derivative for positron emission tomography (PET) imaging of amyloid in

25 brain", Bioorg Med Chem Lett 12:295 (2002a); Mathis, CA, Y Wang, WE Klunk "Imaging b-amyloid plaques and

neurofibrillary tangles in the aging human brain", Curr Pharm Des 10:1469 (2004); (Mathis CA, et al., Curr Pharm Des. 10:1469-92 (2004); Mathis CA, et al., Arch. Neurol. 62:196-200 (2005)). En oposición a lo observado para 5 [^{18}F]FDDNP, [^{11}C]6-OH-BTA-1 se une específicamente a las proteínas A β fibrilares in vivo. Los pacientes diagnosticados con AD leve presentaron una retención marcada de [^{11}C]6-OH-BTA-1 en la corteza, donde se sabe que hay grandes cantidades de depósitos amiloides en la AD. En el 10 grupo de pacientes con AD, la retención de [^{11}C]6-OH-BTA-1 aumentó de manera más prominente en la corteza frontal. También se observaron incrementos grandes en las cortezas parietal, temporal y occipital y en el núcleo estriado. La retención de [^{11}C]6-OH-BTA-1 fue equivalente en los 15 pacientes con AD y en los sujetos comparativos, en áreas conocidas por verse relativamente poco afectadas por los depósitos amiloides (tales como la materia blanca subcortical, el puente y el cerebelo). También se ha descrito el PIB fluorado y los derivados de tioflavina 20 neutros relacionados, tales como BTA-1 (Mathis, CA, DP Holt, Y Wang, et al. " ^{18}F -labeled tioflavin-T analogs for amyloid assessment", J Nucl Med 43:166P (2002b)).

En los últimos años se ha descrito el diagnóstico por imágenes PET exitoso en pacientes con AD con [^{11}C]PIB 25 (Klunk, WE, BJ Lopresti, MD Ikonovic, et al. "Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-

B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain", J Neurosci 25:10598 (2005); Lopresti, BJ, WE Klunk, CA Mathis, et al. "Simplified Quantification of Pittsburgh Compound B Amyloid Imaging PET Studies: A Comparative Analysis", J Nucl Med 46:1959 (2005); Mathis, CA, WE Klunk, JC Price, et al. "Imaging technology for neurodegenerative diseases: progress toward detection of specific pathologies", Arch Neurol 62:196 (2005); Price, JC, WE Klunk, BJ Lopresti, et al. "Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B", J Cereb Blood Flow Metab 25:1528 (2005)). Recientemente, se ha usado [^{11}C]PIB para evaluar una cantidad limitada de pacientes con disfunción cognitiva leve (MCI) (Buckner, RL, AZ Snyder, BJ Shannon, et al. "Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory", J Neurosci 25:7709 (2005); Nordberg, A "PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease", Lancet Neurol 3:519 (2004); Price, JC, WE Klunk, BJ Lopresti, et al. "Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B", J Cereb Blood Flow Metab 25:1528 (2005)). Mediante el uso de PIB/PET para el estudio de la relación entre la carga de placas A β y las mediciones neurológicas en la AD, se comprobó que, en algunos casos, la MCI se convierte en AD, mientras que otros casos con una menor captación de PIB en la corteza parecen

100

ser menos susceptibles a la conversión en AD (Engler, H, A Forsberg, O Ahnkvist, et al. "Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease", Brain (2006); Mintun, MA, GN Larossa, YI Sheline, et al. "[¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease", Neurology 67:446 (2006); Price, JC, SK Ziolko, LA Weissfeld, et al. "[O-15] Water and PIB PET imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment", J Nucl Med:75p (resumen) (2006); Rentz, DM, JA Becker, E Moran, et al. "Amyloid imaging in AD, MCI, and highly intelligent older adults with Pittsburgh Compound-B (PIB)", J Nucl Med:289p (resumen) (2006); Villemagne, VL, S Ng, SJ Gong, et al. "¹¹C-PIB PET imaging in the differential diagnosis of dementia", J Nucl Med:74p (resumen) (2006)).

Hace poco se estudió otra sonda marcada con ¹¹C dirigida a placas A β , un derivado de estilbeno: [¹¹C]SB-13. La unión in vitro al usar [³H]SB-13 permite concluir que el compuesto tiene una afinidad de unión excelente, y que la unión puede ser medida claramente en la materia gris cortical, pero no en la materia blanca de los casos de AD (Kung M-P, et al., Brain Res. 1025:98-105 (2004)). Hubo muy poca unión específica en los homogenatos de tejido cortical de los cerebros control. Los valores de K_d de [³H]SB-13 en los homogenatos corticales con AD fueron de 2,4 $\pm$ 0,2 nM. Se observó una capacidad de unión elevada y valores de unión comparables (14-45 pmol/mg de proteína) (Id.). Como sea

101

esperaba, [^{11}C]SB-13 presentó una acumulación elevada en la corteza frontal (presumiblemente un área que contiene una densidad elevada de placas $\text{A}\beta$) en los pacientes con una AD entre leve y moderada, pero no en los sujetos control de la misma edad (Verhoeff NP, et al., Am J Geriatr Psychiatry. 12:584-95 (2004)).

Recientemente, se ha informado acerca del uso de una técnica de diagnóstico por imágenes ópticas generadas por múltiples fotones in vivo para el diagnóstico por imágenes invasivo de placas seniles en ratones transgénicos (técnica para la cual es necesario abrir el cráneo) (Bacskai, BJ, ST Kajdasz, RH Christie, et al. "Imaging of amyloid-beta deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy", Nat Med 7:369 (2001)). Se han descrito mejoras adicionales en el desarrollo de agentes de diagnóstico por imágenes de infrarrojo cercano (Bacskai, BJ, GA Hickey, J Skoch, et al. "Four-dimensional multiphoton imaging of brain entry, amyloid binding, and clearance of an amyloid-beta ligand in transgenic mice", Proc Natl Acad Sci U S A 100:12462 (2003); Hintersteiner, M, A Enz, P Frey, et al. "In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe", Nat Biotechnol 23:577 (2005); Nesterov, EE, J Skoch, BT Hyman, et al. "In vivo optical imaging of amyloid aggregates in brain: design of

102

fluorescent markers", Angew Chem Int Ed Engl 44:5452 (2005)).

El diagnóstico por imágenes de los agregados A β en el cerebro tiene varios beneficios potenciales. Esta técnica de diagnóstico por imágenes permitirá mejorar el diagnóstico mediante la identificación de aquellos pacientes potenciales que presenten un exceso de placas A β en el cerebro, en los cuales es probable que se desarrolle la enfermedad de Alzheimer. También será útil poder monitorear el progreso de la enfermedad. Cuando haya tratamientos con drogas anti-placas disponibles, el diagnóstico por imágenes de las placas A β en el cerebro será una herramienta esencial para monitorear el tratamiento. Por estos motivos, se ha buscado exhaustivamente un método simple y no invasivo para detectar y cuantificar los depósitos amiloides en un paciente. En la actualidad, la detección de los depósitos amiloides comprende el análisis histológico de materiales provenientes de biopsias o autopsias. Ambos métodos tienen desventajas. Por ejemplo, una autopsia solamente puede usarse para el diagnóstico post mortem.

Además de la participación de los depósitos amiloides en la enfermedad de Alzheimer, se ha demostrado la presencia de depósitos amiloides en enfermedades tales como la fiebre del Mediterráneo, el síndrome de Muckle-Wells, el mieloma idiopático, la polineuropatía amiloide, la cardiomiopatía amiloide, la amiloidosis sistémica senil, la polineuropatía

amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con
amiloidosis, el síndrome de Down, la tembladera, la
enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el kuru, el síndrome de
Gerstamnn-Straussler-Scheinker, el carcinoma medular de la
5 tiroides, el amiloide atrial aislado, la microglobulina
amiloide β^2 en los pacientes sometidos a diálisis, la
miositis con cuerpos de inclusión, los depósitos amiloides
 β^2 en la enfermedad del deterioro muscular y los islotes de
Langerhans en los insulinomas asociados con la diabetes tipo
10 II.

El diagnóstico por imágenes directo de los depósitos
amiloides in vivo es complicado, ya que los depósitos
comparten muchas propiedades físicas (por ejemplo, la
densidad y el contenido de agua) con los tejidos normales.
15 Los intentos de realizar el diagnóstico por imágenes de
depósitos amiloides usando diagnóstico por imágenes por
resonancia magnética (MRI) y tomografía asistida por
computadora (CAT) no han tenido éxito, y solamente se han
detectado depósitos amiloides bajo determinadas condiciones
20 favorables. Además, los esfuerzos para marcar los depósitos
amiloides con anticuerpos, con la proteína amiloide del
suero P o con otras moléculas tipo sonda han permitido
conferirle una cierta selectividad a la periferia de los
tejidos, pero han resultado en un diagnóstico por imágenes
25 pobre para el interior de los tejidos.

Resultaría útil disponer de una técnica no invasiva para el diagnóstico por imágenes y la cuantificación de los depósitos amiloides en un paciente. Además, resultaría útil disponer de compuestos que inhibieran la agregación de las

5 proteínas amiloides que forman los depósitos amiloides, y de un método para determinar la capacidad de un compuesto de inhibir la agregación de las proteínas amiloides.

RESUMEN DE LA INVENCION

En la presente invención se proveen nuevos compuestos

10 de las fórmulas I y II.

En la presente invención también se proveen composiciones de diagnóstico que comprenden un compuesto radiomarcado de fórmula I o II y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, en la invención se provee un método para

15 efectuar el diagnóstico por imágenes de depósitos amiloides, donde el método comprende introducir en un mamífero una cantidad detectable de un compuesto marcado de fórmula I o II o una sal, un éster, una amida o una prodroga

20 farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente invención también se provee un método para inhibir la agregación de proteínas amiloides, donde el método comprende administrarle a un mamífero una cantidad capaz de inhibir las proteínas amiloides de un compuesto de

25 fórmula I o II o una sal, un éster, una amida o una prodroga farmacéuticamente aceptable de éste.

105

Otro aspecto de esta invención se relaciona con métodos e intermediarios útiles para sintetizar los compuestos de fórmula I o II inhibidores de proteínas amiloides y de diagnóstico por imágenes que se describen en la presente .

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En la Fig. 1 se ilustran los datos de unión de K_i de compuestos preferidos de la presente invención.

En la Fig. 2 se ilustra la penetración del cerebro in vivo de un compuesto preferido de la presente invención. La presencia del compuesto se evaluó después de una inyección
10 intravenosa en ratones normales.

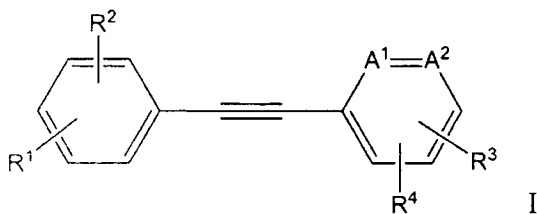
En la Fig. 3 se ilustra una autorradiografía ex vivo de un compuesto preferido de la presente invención.

En las Figuras 4A, 4B, 5 y 6 se ilustran datos de la
15 unión K_i in vitro de varios compuestos de la invención..

En las Figuras 7-10 se ilustra la biodistribución en ratones de compuestos preferidos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

En un primer aspecto, la presente invención se
20 relaciona con compuestos de fórmula I



o sales o prodrogas de éstos farmacéuticamente aceptables, donde

106

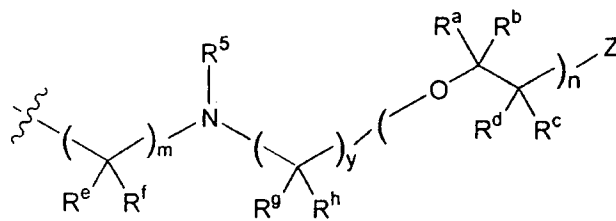
A^1 y A^2 son independientemente CH o N;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

- a. $NR'R''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo,
- 5 b. hidroxilo,
- c. C_{1-4} alcoxilo,
- d. hidroxialquilo,
- e. halógeno,
- f. ciano,
- 10 g. hidrógeno,
- h. nitro,
- i. (C_{1-4}) alquilo,
- j. haloalquilo,
- k. formilo,
- 15 l. $-O-CO(C_{1-4} \text{ alquilo})$,
- m. $-COO(C_{1-4} \text{ alquilo})$,
- n. $-NHCO(C_{1-4} \text{ alquilo})$, u
- o. radiohalógeno;

R^3 es el fragmento i, ii o iii, donde

- 20 el fragmento i es



donde n es un número entero entre 1 y 10; m es un número entero entre 0 y 5; y es un número entero entre 0 y 5; R^5 es

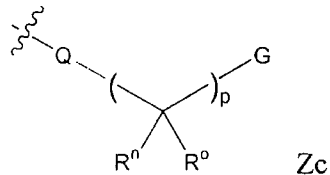
hidrógeno, C₁₋₄ alquilo o hidroxí(C₁₋₄)alquilo; R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^h son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₄ alquilo o hidroxí(C₁₋₄)alquilo; y

5 Z es

a) X, donde X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, radiohalógeno, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxí(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₄)alquilo, radiohalo(C₁₋₄)alquilo o NR^XR^Y, donde R^X y R^Y son independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, hidroxí(C₁₋₄)alquilo, radiohalo(C₁₋₄)alquilo o halo(C₁₋₄)alquilo;

b) uno de los siguientes grupos, cada uno de los cuales contiene X como sustituyente: benzoiloxilo, fenil(C₁₋₄)alquilo, ariloxilo o C₆₋₁₀ arilo;

15 c) Zc, que tiene la siguiente estructura:

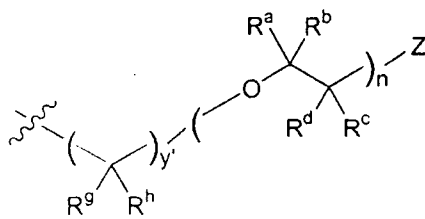


donde p es un número entero entre 1 y 4, Q es O o NR⁵, y G es -C=C-(RG)X o -C=C-X, donde R^x es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, y R^x y R^y son independientemente hidrógeno, hidroxilo o C₁₋₄

20 alquilo;

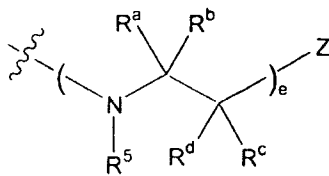
el fragmento ii es

108



ii

donde y' es un número entero entre 0 y 5; y
el fragmento iii es



iii

5 donde e es 0 ó 1;

R^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, radiohalógeno, C_{1-4}
alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxil(C_{1-4})alquilo o $NR'R''$;
con la condición de que

si X no es o no contiene F o ^{18}F , luego que R^4 se selecciona
10 del grupo que consiste en F , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br , ^{77}Br y
 Br .

En realizaciones preferidas, R^1 es hidroxilo, C_{1-4}
alcoxilo, $-NHCO(C_{1-4}$ alquilo), $-O-CO(C_{1-4}$ alquilo), $-COO(C_{1-4}$
alquilo) o $NR'R''$. Más preferiblemente, R^1 es hidroxilo o
15 $NR'R''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C_{1-4}
alquilo; aun más preferiblemente, C_{1-4} alquilo; y en
particular preferiblemente, metilo.

En otras realizaciones, R^2 es hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo,
 $-NHCO(C_{1-4}$ alquilo), $-O-CO(C_{1-4}$ alquilo), $-COO(C_{1-4}$ alquilo) o

109

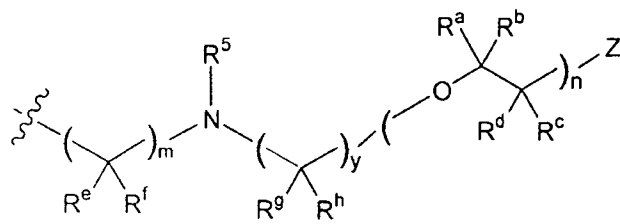
NR'R". Preferiblemente, R¹ y R² son diferentes. Más preferiblemente, R² es hidrógeno.

En aun otras realizaciones, R⁴ es hidrógeno, halógeno o radiohalógeno. En los compuestos de la presente invención, si X no es o no contiene un halógeno o un radiohalógeno, luego R⁴ es un halógeno o un radiohalógeno. Por ejemplo, si X no es o no contiene F o ¹⁸F, luego R⁴ preferiblemente es F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br.

En realizaciones preferidas, al menos uno de A¹ y A² es CH. En aquellas realizaciones donde A¹ es N, es preferible que A², que se halla en posición meta respecto del puente de alquino, también sea N.

Cada uno de los fragmentos i, ii, y iii de R³ contiene un grupo Z que, en algunas realizaciones preferidas, contiene una unidad X. La unidad X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, radiohalógeno, C₁₋₄ alcoxilo, hidrox(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₄)alquilo, radiohalo(C₁₋₄)alquilo o NR^xR^y, donde R^x y R^y son independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, hidrox(C₁₋₄)alquilo, radiohalo(C₁₋₄)alquilo o halo(C₁₋₄)alquilo.

Como se indicó con anterioridad, el fragmento i es



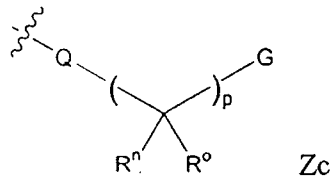
En los compuestos de la presente invención, n es un número entero entre 1 y 10. Preferiblemente, n es un número

entero entre 1 y 6. Más preferiblemente, n es un número entero entre 2 y 6, y más preferiblemente, n es 3. En todas las realizaciones, m es un número entero entre 0 y 5. Preferiblemente, m es un número entero entre 0 y 3. Más
5 preferiblemente, m es 0 ó 1, y más preferiblemente, m es 0. En los compuestos de la presente invención, y es un número entero entre 1 y 5. Preferiblemente, y es un número entero entre 1 y 3. Más preferiblemente, y es 1 ó 2; y más preferiblemente, y es 2. En los compuestos preferidos de la
10 presente invención, R^5 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o hidroxi(C_{1-4})alquilo. Más preferiblemente, R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo. Más preferiblemente, R^5 es hidrógeno. En los compuestos de la presente invención, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son independientemente hidrógeno, halógeno,
15 hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} alquilo o hidroxi(C_{1-4})alquilo. Preferiblemente, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son independientemente hidrógeno, hidroxilo, hidroxi(C_{1-4})alquilo o C_{1-4} alquilo. Más preferiblemente, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son independientemente hidrógeno, hidroxi(C_{1-4})alquilo o
20 C_{1-4} alquilo; y más preferiblemente, hidroxi(C_{1-4})alquilo o hidrógeno. En aquellas realizaciones donde hay un hidroxi(C_{1-4})alquilo presente, es especialmente preferible que se halle en la posición R^c o R^d .

En los compuestos de la presente invención, Z es a) X,
25 donde X es hidrógeno, halógeno, radiohalógeno, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo, hidroxi(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alquilo,

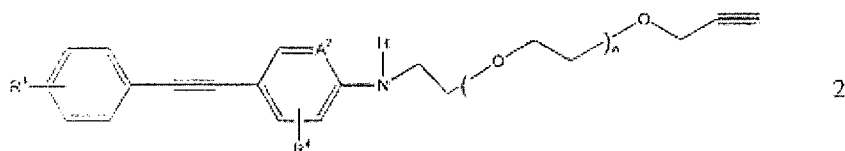
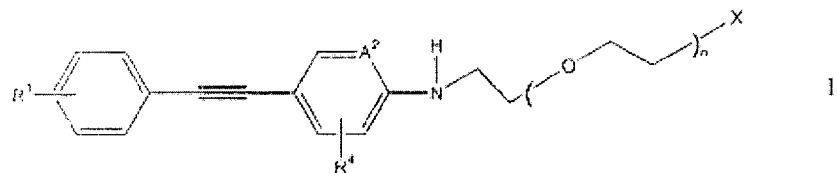
MM

radiohalo(C₁₋₄)alquilo o NR^xR^y, donde R^x y R^y son como se describió con anterioridad; b) uno de los siguientes grupos, cada uno de los cuales contiene X como sustituyente: benzoiloxilo, fenil(C₁₋₄)alquilo, ariloxilo, tal como
 5 fenoxilo o C₆₋₁₀ arilo; o c) Zc, que tiene la siguiente estructura:



donde p es un número entero entre 1 y 4, preferiblemente 2, Q es O o NR⁵, G es -C=C-(R⁶)Ch o -C=C-Ch, donde R⁶ es
 10 hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; y Rⁿ y R^o son independientemente hidrógeno, hidroxilo o C₁₋₄ alquilo.

Las estructuras de fórmula I donde R³ es el fragmento i incluyen

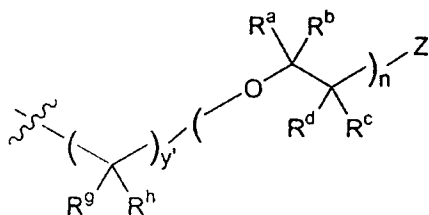


15 Más preferiblemente, los compuestos de la estructura 1 son aquellos donde n es un número entero entre 1 y 6; R¹ es hidroxilo, C₁₋₄ alcoxilo, -NHCO(C₁₋₄ alquilo) o NR'R'', donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; R⁴

112

es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcóxido, halógeno o radiohalógeno; y X es hidrógeno, halógeno, radiohalógeno, C₁₋₄ alcóxido, hidróxido o NR^xR^y, donde R^x y R^y son como se describió con anterioridad; con la condición de que X sea o
 5 contenga F o ¹⁸F, preferiblemente ¹⁸F, y si X no es o no contiene F o ¹⁸F, luego que R⁴ sea F, ¹⁸F, Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, I, ¹²³I, ¹²⁵I o ¹³¹I. Los compuestos más preferidos de la estructura 1 incluyen aquellos que cumplen la condición anterior y aquellos donde n es 3; R¹ es hidróxido o -NR'R'',
 10 donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; R⁴ es hidrógeno, halógeno o radiohalógeno; y X es hidróxido, halógeno o radiohalógeno.

Como se indicó con anterioridad, el fragmento ii es como se indica a continuación:



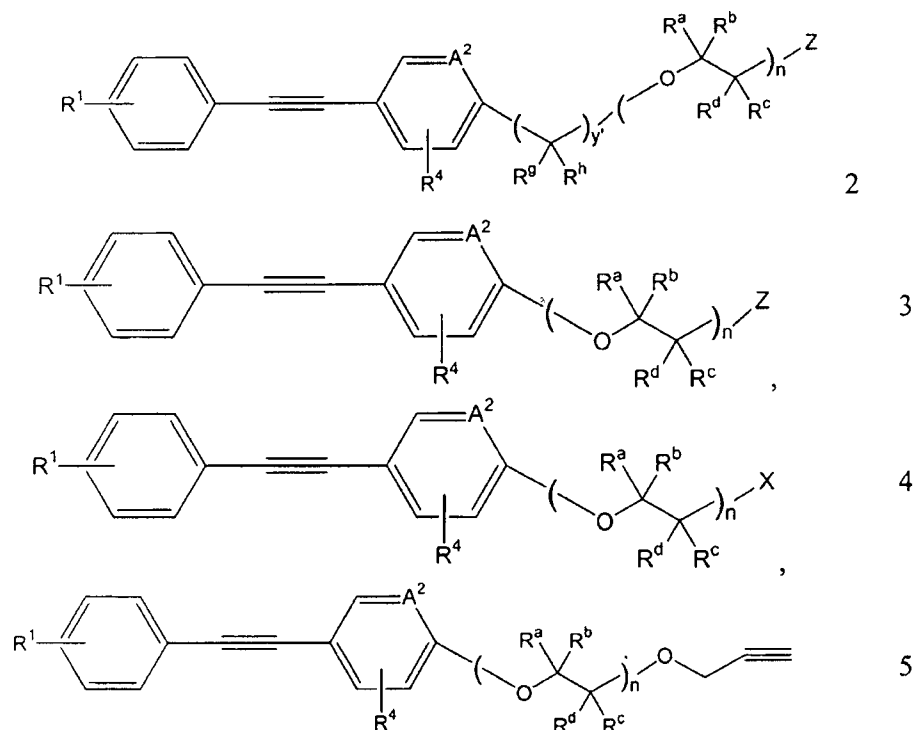
15

Preferiblemente, y' es un número entero entre 0 y 5, preferiblemente entre 0 y 3, y más preferiblemente, 0 ó 1. En realizaciones preferidas de la fórmula I donde R³ es el fragmento ii, n es un número entero entre 1 y 10; y' es un
 20 número entero entre 0 y 3; R^a, R^b, R^c, R^d, R^g y R^h son cada uno independientemente como se describió con anterioridad; y Z es como se describió con anterioridad; con la condición de que X sea o contenga F o ¹⁸F, preferiblemente ¹⁸F, y si X no

113

es o no contiene F o ^{18}F , luego que R^4 sea F, ^{18}F , Br, ^{76}Br , ^{77}Br , I, ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I .

Las estructuras de fórmula I donde R^3 es el fragmento ii incluyen



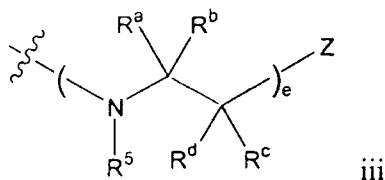
5

En realizaciones preferidas donde R^3 es el fragmento ii, y' es 1 ó 0. También se prefieren aquellos compuestos donde n es un número entero entre 2 y 6; R^1 es hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$ o $\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son
 10 independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; R^4 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, halógeno o radiohalógeno; y X es hidroxilo, halógeno, radiohalógeno, halo(C_{1-4})alquilo o radiohalo(C_{1-4})alquilo, con la condición de que X sea o contenga F o ^{18}F , preferiblemente ^{18}F , y si X no es o no

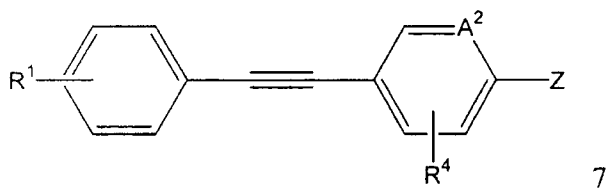
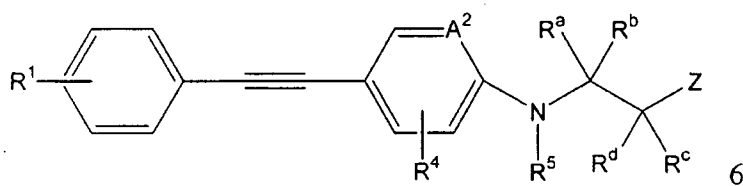
contiene F o ^{18}F , luego que R^4 sea F, ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br , ^{77}Br o Br.

En otras realizaciones preferidas de la presente invención, incluyendo, sin limitaciones, las estructuras de 3, 4 y 5, A^2 es N, n es 3 y R^a , R^b , R^c y R^d son cada uno hidrógeno. En otras realizaciones preferidas, A^2 es N, n es 1 y R^a , R^b y R^c son cada uno hidrógeno, R^d es hidroxí(C₁₋₄)alquilo, y Z es X, donde X es a halo(C₁₋₄)alquilo, o más preferiblemente, radiohalo(C₁₋₄)alquilo.

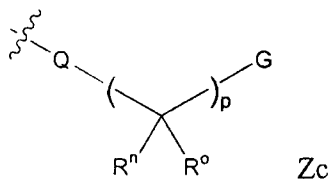
Como se mencionó con anterioridad, el fragmento iii es como se indica a continuación:



donde e es 0 ó 1. En realizaciones preferidas donde R^3 es el fragmento iii, R^5 , R^a , R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente como se describió con anterioridad, y Z es como se describió con anterioridad; con la condición de que si X es o contiene F o ^{18}F , preferiblemente ^{18}F , luego que R^4 sea F, ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br , ^{77}Br o Br. Las estructuras de fórmula I que contienen el fragmento iii incluyen



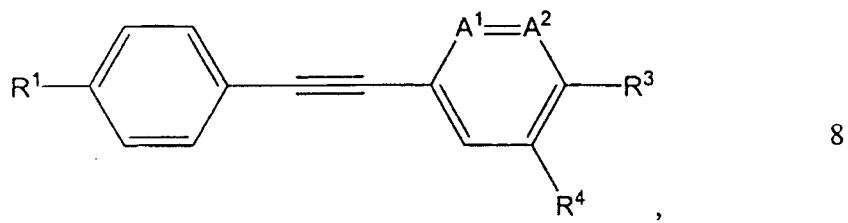
En realizaciones preferidas de la presente invención que tienen la estructura 6, Z es X, donde X es hidrógeno, halógeno, radiohalógeno, C₁₋₄ alcoxilo, hidroxilo o NR^XR^Y,
 5 donde R^X y R^Y son como se describió con anterioridad; o Z_c, que tiene la siguiente estructura:



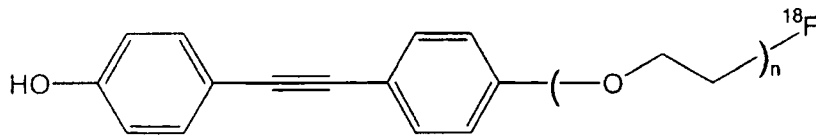
donde p es un número entero entre 1 y 4, Q es O o NR⁵, G es -C=C-(R^G)X o -C=C-X, donde R^G es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, Rⁿ
 10 y R^º son independientemente hidrógeno, hidroxilo o C₁₋₄ alquilo, y X y R⁵ son como se describió con anterioridad.

Otros compuestos preferidos de fórmula I tienen las siguientes estructuras:

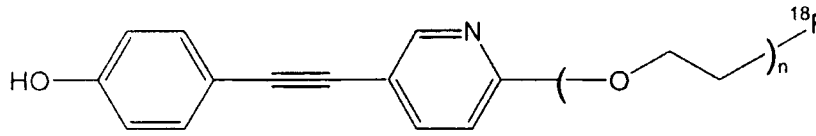
116



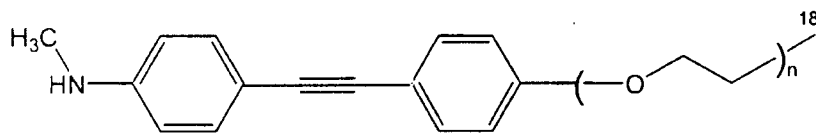
8



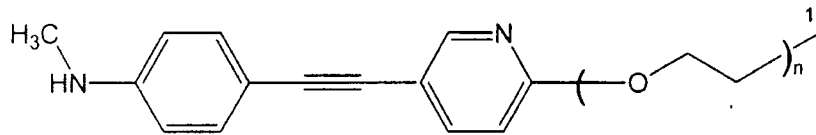
9



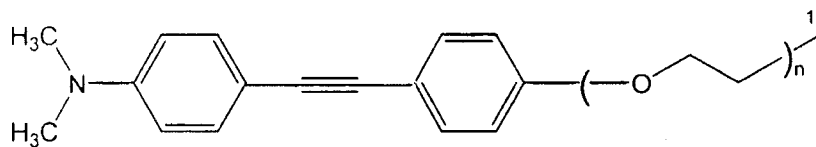
10



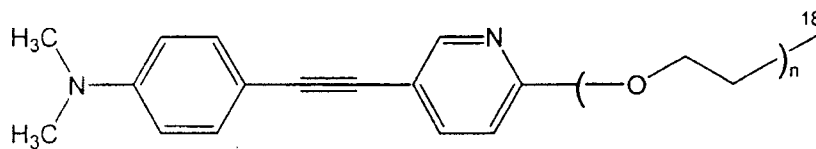
11



12



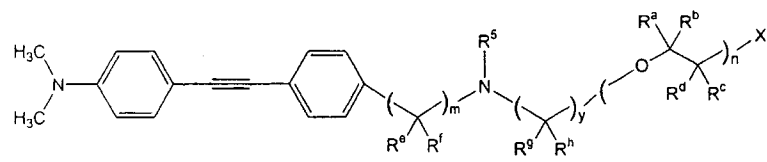
13



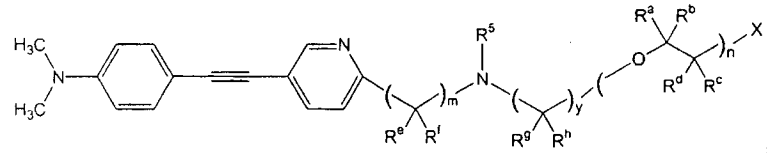
14

En los compuestos 9, 10, 11, 12, 13, y 14, n preferiblemente es un número entero entre 1 y 6. Más preferiblemente, n es un número entero entre 2 y 6. Más preferiblemente, n es 3.

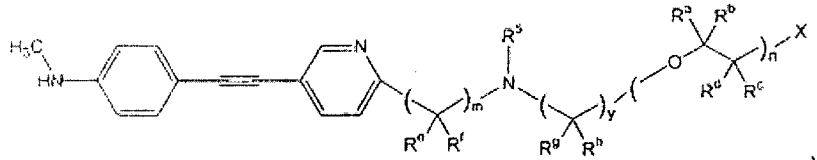
Aun otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen



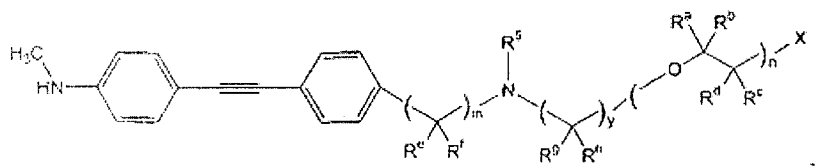
15



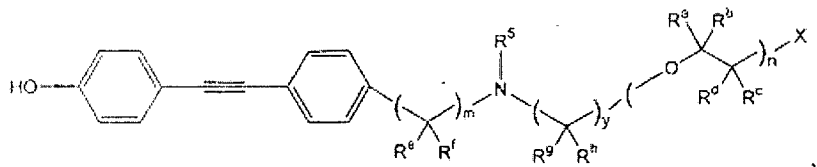
16



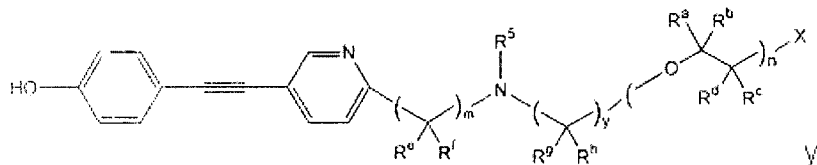
17



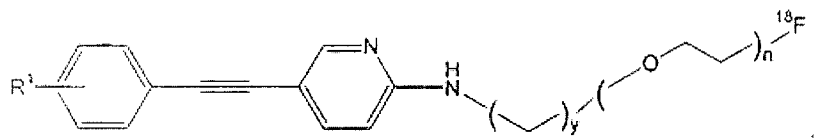
18



19

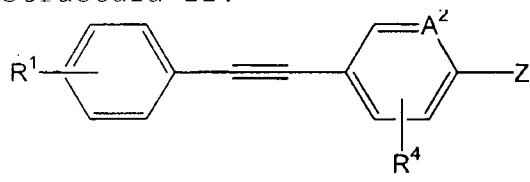


20



21

Otras realizaciones incluyen compuestos de la estructura 22:

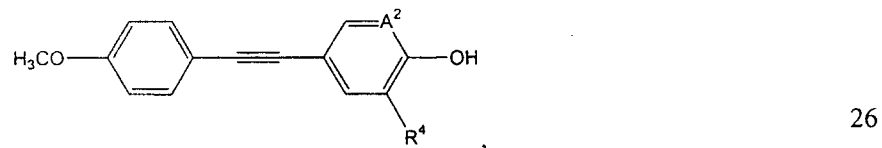
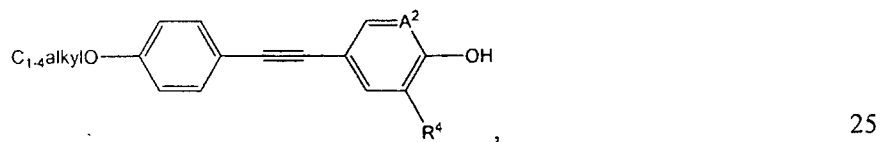
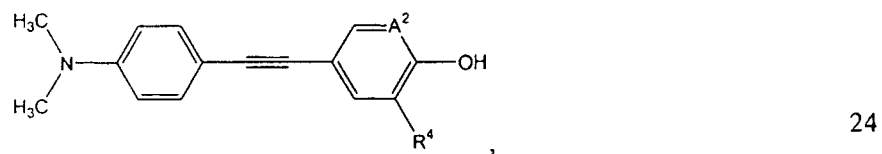
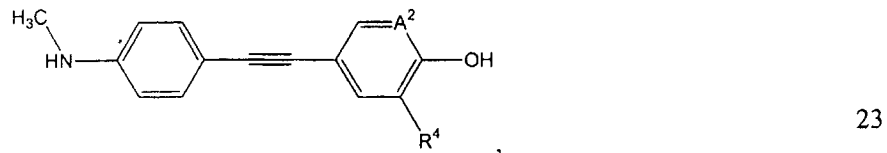


22

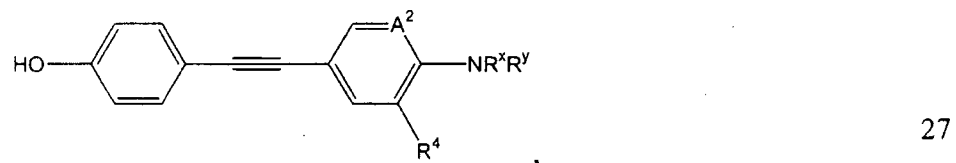
118

donde R^1 es hidroxilo o $NR'R''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, A^2 es CH o N, Z es X, donde X es hidrógeno, hidroxilo o C_{1-4} alcoxilo, y R^4 es I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br .

5 Aun otras realizaciones incluyen



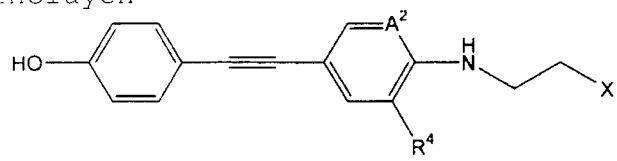
donde R^4 es I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br ; más preferiblemente, R^4 es ^{123}I , ^{76}Br o ^{77}Br . En otras
10 realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula I son aquellos de estructura 27:



donde R^x y R^y son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y R^4 es F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br ;
15 más preferiblemente, R^4 es ^{123}I , ^{76}Br o ^{77}Br .

119

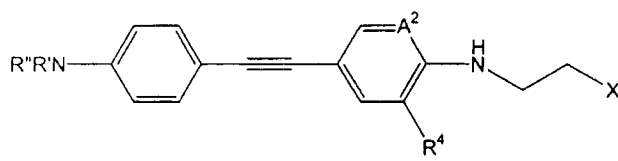
En otras realizaciones, los compuestos de fórmula I incluyen



28

donde R^4 es F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br ; más
5 preferiblemente R^4 es ^{123}I , ^{76}Br o ^{77}Br , y X es hidroxilo, F o ^{18}F .

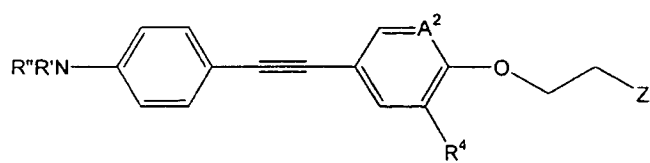
En aun otras realizaciones, los compuestos de fórmula I incluyen



29

10 donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, R^4 es F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br ; más preferiblemente, R^4 es ^{123}I , ^{76}Br o ^{77}Br ; y X es hidroxilo, F o ^{18}F .

En aun otras realizaciones, los compuestos de fórmula I
15 incluyen

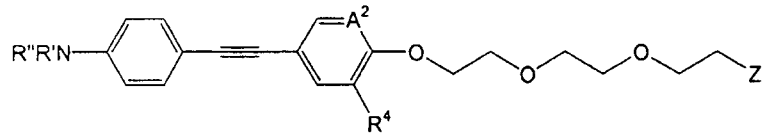


30

donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, A^2 es CH o N, R^4 es F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ,

Br, ^{76}Br o ^{77}Br ; más preferiblemente, R^4 es ^{123}I , ^{76}Br o ^{77}Br ; y Z es X, donde X es hidroxilo, F o ^{18}F .

En aun otras realizaciones, los compuestos de fórmula I incluyen



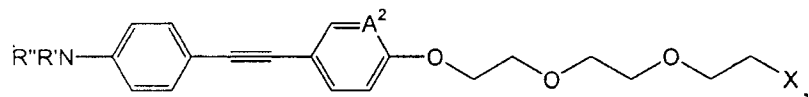
31

5

donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y R^4 es F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br ; más preferiblemente, R^4 es ^{123}I , ^{76}Br o ^{77}Br . Más preferiblemente, Z es X, donde X es hidroxilo, F, ^{18}F o Zc, donde Zc es $-\text{OCH}_2\text{C}=\text{CH}$.

10

Además, en otras realizaciones, los compuestos de fórmula I incluyen

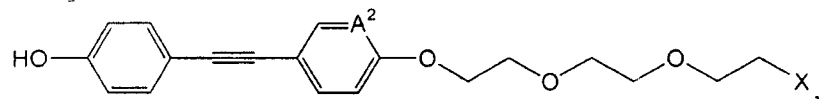


33

donde uno de R' y R'' es C_{1-4} alquilo, preferiblemente metilo; el otro de R' y R'' es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, A^2 preferiblemente es CH; y X es F o ^{18}F , preferiblemente ^{18}F .

15

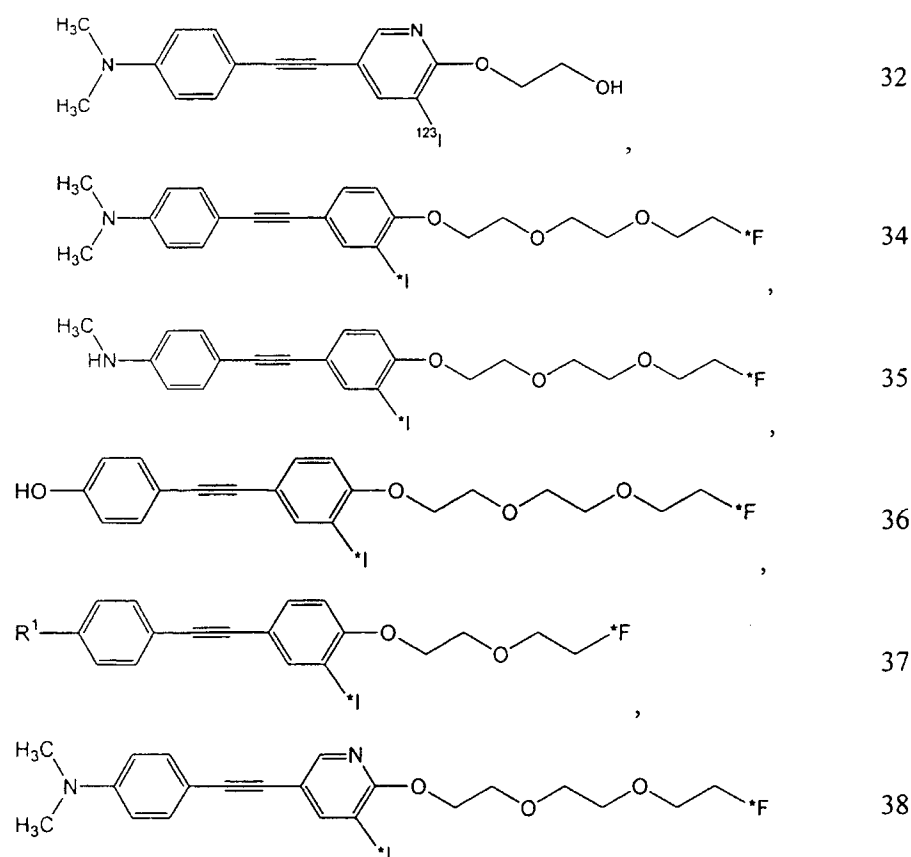
Aun otras realizaciones de la presente invención incluyen



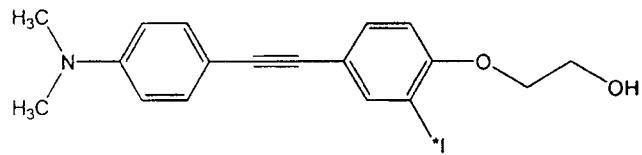
33a

20

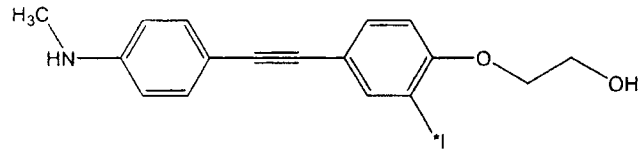
donde A^2 preferiblemente es CH y X es F o ^{18}F , preferiblemente ^{18}F . Más preferiblemente, los compuestos de fórmula I son



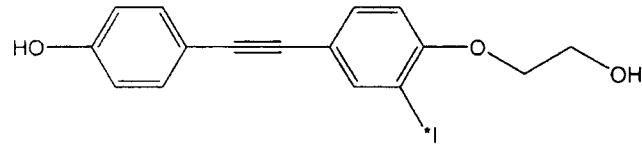
donde *I y *F no están radiomarcados o están radiomarcados. Preferiblemente, uno de *I y *F está radiomarcado, por ejemplo, ^{123}I o ^{18}F . Más preferiblemente, *I es ^{123}I y *F es F no radiomarcado. También se prefieren los siguientes compuestos:



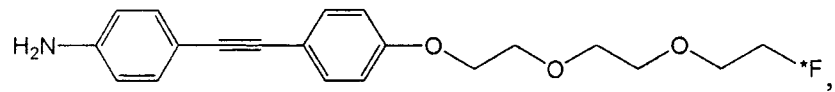
39



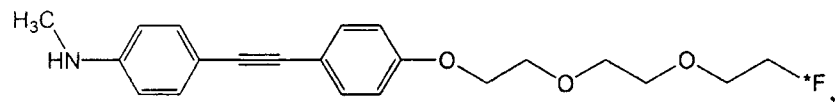
40



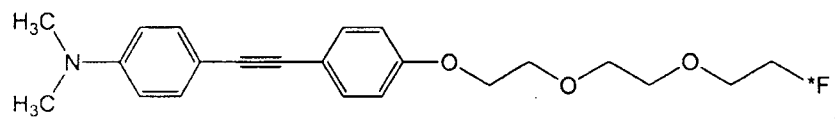
41



42



43



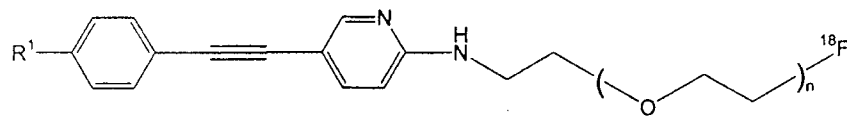
44

donde $^*I$ está radiomarcado o no radiomarcado.

Preferiblemente, *I está radiomarcado. Más preferiblemente,

*I es ^{123}I y *F está radiomarcado o no radiomarcado.

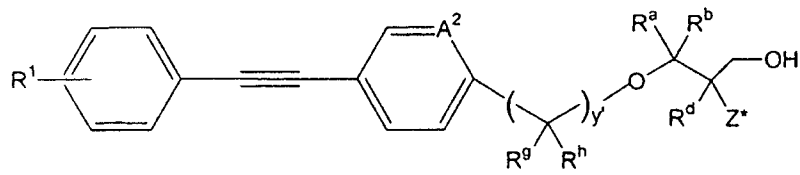
5 Preferiblemente, *F es ^{18}F . Otros compuestos preferidos de
fórmula I incluyen



45

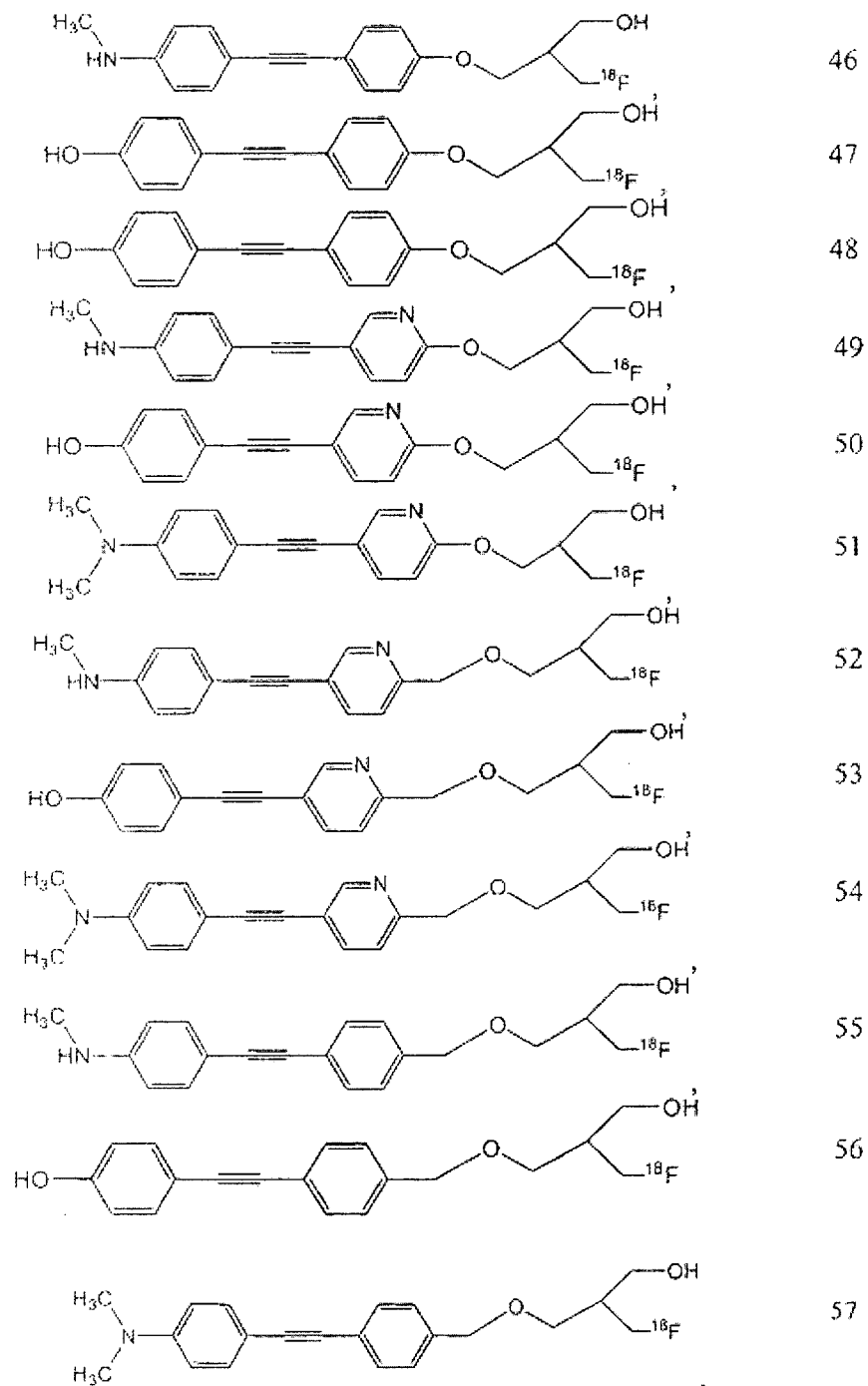
donde R' es -N(Me)₂, -NHMe o hidroxilo, y n es 1, 2 ó 3.

Otros compuestos de la presente invención incluyen
10 derivados ramificados con hidroxilo, tales como, por
ejemplo,



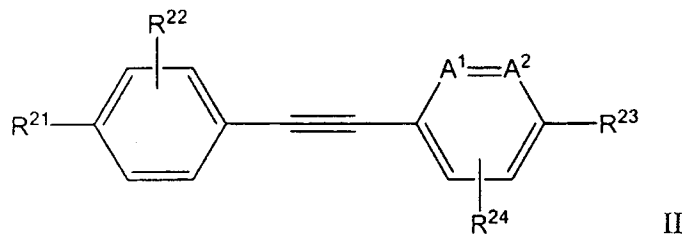
donde R^1 es como se describió con anterioridad, A^2 es CH o N, y' es un número entero entre 0 y 5, R^a , R^b , R^c , R^d , R^g y R^h son como se describió con anterioridad, y Z^* es Z o Z' , que se describirá con mayor detalle más adelante. Los compuestos especialmente preferidos incluyen aquellos donde Z^* es un radiohalo(C₁₋₄)alquilo, por ejemplo, ¹⁸F fluorometilo:

125



La presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula II:

126



o sales o prodrogas de éstos farmacéuticamente aceptables,
donde A^1 y A^2 son independientemente CH o N;

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente

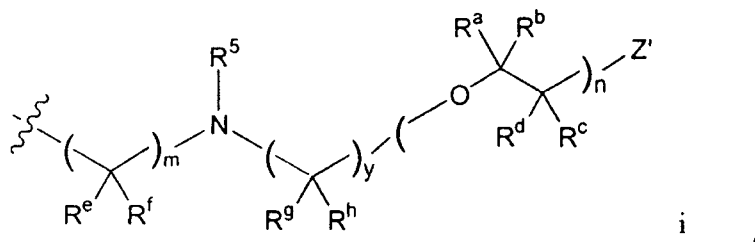
- 5 a. $NR'R''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno,
 C_{1-4} alquilo, hidroxil(C_{1-4})alquilo o halo(C_{1-4})alquilo;
- b. hidroxilo,
- c. C_{1-4} alcoxilo,
- d. hidroxil(C_{1-4})alquilo,
- 10 e. halógeno,
- f. ciano,
- g. hidrógeno,
- h. nitro,
- i. (C_{1-4})alquilo,
- 15 j. halo(C_{1-4})alquilo,
- k. formilo,
- l. $-O-CO(C_{1-4} \text{ alquilo})$,
- m. $-COO(C_{1-4} \text{ alquilo})$,
- n. $-NHCO(C_{1-4} \text{ alquilo})$, u
- 20 o. radiohalógeno;

R^{24} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, radiohalógeno, C_{1-4}
alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxil(C_{1-4})alquilo o $NR'R''$, donde R'

122

y R'' son independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, hidroxil(C_{1-4})alquilo o halo(C_{1-4})alquilo;

$R^{2,3}$ es el fragmento i, ii, iii o iv, donde el fragmento i es

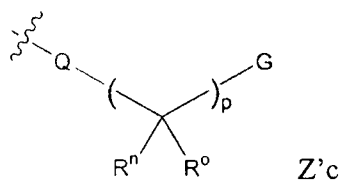


5 donde n es un número entero entre 1 y 10; m es un número entero entre 0 y 5; y es un número entero entre 1 y 5; R^5 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o hidroxil(C_{1-4})alquilo; R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcóxido, C_{1-4} alquilo o hidroxil(C_{1-4})alquilo; y Z' es

- a) $-CH_3$;
- b) uno de los siguientes grupos, cada uno de los cuales contiene un $-CH_3$ unido directamente al anillo aromático: benzoilóxido, fenil(C_{1-4})alquilo, arilóxido o C_{6-10} arilo;

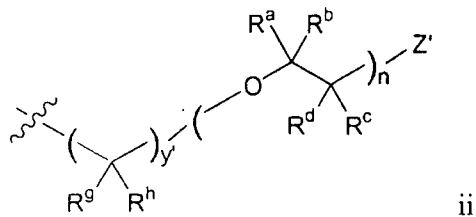
15 o

- c) Z'_c , que tiene la siguiente estructura:



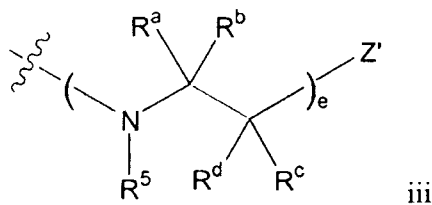
donde p es un número entero entre 1 y 4, Q es O o NR^5 , y G es $-C=C-(R^G)CH_3$ o $-C=C-CH_3$, donde R^G es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; R^n y R^o son independientemente hidrógeno, hidroxilo

o C₁₋₄ alquilo, R⁵ es como se describe en la presente , y Ch es como se describirá más adelante;
 el fragmento ii es



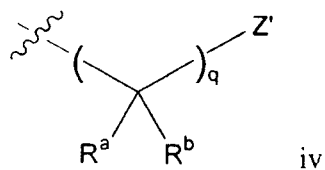
5 En realizaciones preferidas, y' es un número entero entre 0 y 5, preferiblemente entre 0 y 3, y más preferiblemente 0 ó 1;

el fragmento iii es



10 donde e es 0 ó 1, y Z', R^a, R^b, R^c, R^d y R⁵ son como se describió con anterioridad;

y el fragmento iv es

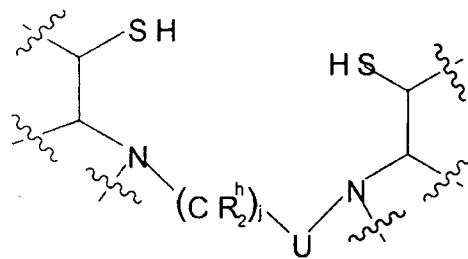


donde Z', R^a y R^b son como se describió con anterioridad, y
 15 q es un número entero entre 1 y 10; o R²³ y R²⁴, tomados juntos, forman -Ch.

La unidad -Ch es un ligando quelante capaz de formar un complejo con un metal para formar un quelato metálico. En la

129

técnica se conocen muchos ligandos que son apropiados para usar como unidades de marca para los compuestos de fórmula II. Aquellos versados en la técnica han de comprender que estos ligandos proveen una manera conveniente para marcar los compuestos de la invención y no se hallan limitados a ligandos particulares, muchos de los cuales son intercambiables. Preferiblemente, este ligando es un ligando tri o tetradentado, tal como N_3 , N_2S , NS_2 , Na y aquellos del tipo del N_2S_2 , tales como

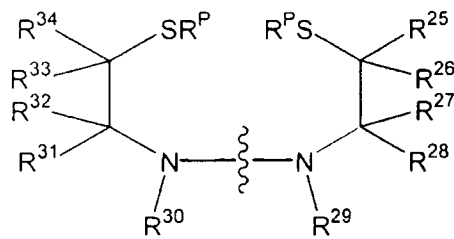


10

donde las líneas onduladas representan uno o más puntos de unión posibles entre el ligando y el esqueleto de la estructura de unión amiloide; j es 0, 1 ó 2; y U representa dos carbonos adyacentes en el anillo aromático del esqueleto o $-C(R^{35}R^{36})C(R^{37}R^{38})-$; donde cada uno de R^h y R^{35} , R^{36} , R^{37} y R^{38} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} alquilo o hidroxialquilo. Preferiblemente, cada uno de R^h y R^{35} , R^{36} , R^{37} y R^{38} es independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

20 El ligando anterior puede estar sustituido en otras posiciones, de haberlas, por ejemplo:

130



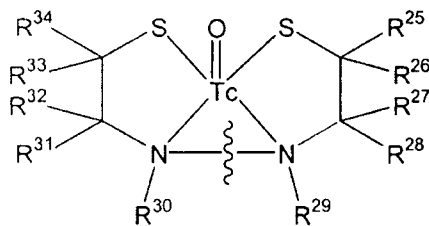
Por ejemplo, otras posiciones disponibles están representadas por R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³ y R³⁴. En realizaciones preferidas, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₄ alquilo, o hidrox(C₁₋₄)alquilo. Preferiblemente, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo.

En realizaciones preferidas, cada grupo R^P es hidrógeno o un grupo protector de azufre, por ejemplo, metoximetilo, metoxietoximetilo, p-metoxibencilo o bencilo. Los grupos protectores de azufre se describen en detalle en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991). El grupo protector R^P puede retirarse con métodos apropiados bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica, por ejemplo, por medio de un tratamiento con ácido trifluoroacético, cloruro mercurico o sodio en amoníaco líquido. En el caso de los grupos lábiles de los ácidos de Lewis, por ejemplo, acetamidometilo y benzamidometilo, R^P puede ser dejado intacto. En estas realizaciones, la marca

31

del ligando con tecnecio permitirá eliminar el grupo protector, de manera de obtener un diaminoditiol protegido que será equivalente a la forma no protegida.

En realizaciones preferidas de la presente invención, el ligando metálico es capaz de formar un complejo con un radiometal, por ejemplo, ^{99m}Tc , para formar un quelato metálico, por ejemplo, como se indica en la siguiente estructura:



Adicionalmente, otros radiometales pueden formar complejos con el ligando, por ejemplo, renio. En realizaciones preferidas, R^{21} es hidroxilo, C_{1-4} alcóxido, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$ o $\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son como se describió con anterioridad. Más preferiblemente, R^{21} es hidroxilo o $\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y en la mayoría de las realizaciones preferidas, R' y R'' son metilo.

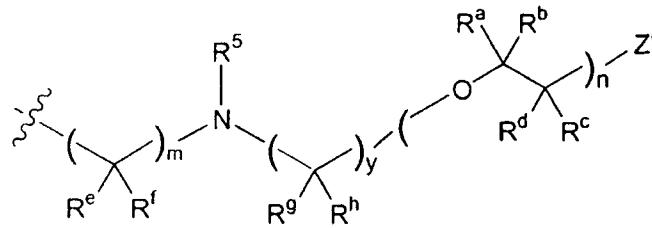
En realizaciones preferidas, R^{22} es hidroxilo, C_{1-4} alcóxido, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$ o $\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son como se describió con anterioridad. Preferiblemente, R^{21} y R^{22} son diferentes. Más preferiblemente, R^{22} es hidrógeno.

Preferiblemente, R^{24} es hidrógeno, halógeno o C_{1-4} alquilo.

Preferiblemente, uno de A^1 y A^2 es CH, y el otro de A^1 y A^2 es CH o N. Cuando A^1 es N, es preferible que A^2 sea N.

En realizaciones preferidas, R^{23} es el fragmento i, ii, iii o iv. Preferiblemente, cada uno de los fragmentos i, ii, iii y iv contiene un grupo Z' , donde cada grupo Z' contiene una unidad -Ch. La unidad -Ch es una unidad quelante capaz de formar un complejo con un metal para formar un quelato. Los fragmentos i, ii, iii y iv se describirán con mayor detalle más adelante.

El fragmento i es como se indica a continuación:

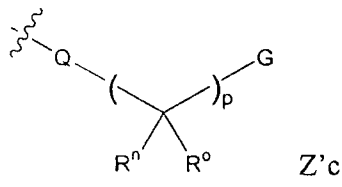


En realizaciones preferidas, n es un número entero entre 1 y 6. Más preferiblemente, n es un número entero entre 2 y 6, y más preferiblemente, n es 3. En todas las realizaciones, m es un número entero entre 0 y 5. Preferiblemente, m es un número entero entre 0 y 3. Más preferiblemente, m es 0 ó 1, y más preferiblemente, m es 0. Preferiblemente, y es un número entero entre 0 y 3. Más preferiblemente, y es un número entero entre 0 y 2, y más preferiblemente, y es 2. En realizaciones preferidas, R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo. Más preferiblemente, R^5 es hidrógeno. En realizaciones preferidas, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son cada uno hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-4}

133

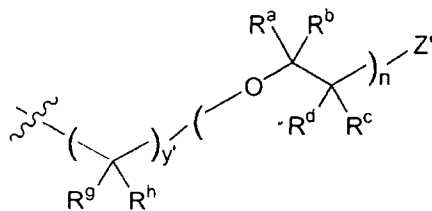
alcoxilo, C_{1-4} alquilo o hidroxil(C_{1-4})alquilo. Preferiblemente, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son cada uno hidrógeno, hidroxilo o C_{1-4} alquilo. Más preferiblemente, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son cada uno hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y más preferiblemente, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son cada uno hidrógeno. Preferiblemente, Z' es

- a) $-Ch$, donde $-Ch$ es como se describe en la presente ;
 - b) uno de los siguientes grupos, cada uno de los cuales contiene un $-Ch$ unido directamente al anillo aromático:
- 10 benzoiloxilo, fenil(C_{1-4})alquilo, ariloxilo o C_{6-10} arilo;
- o
- c) $Z'c$, que tiene la siguiente estructura:



donde p es un número entero entre 1 y 4, preferiblemente 2, Q es O o NR^5 , G es $-C=C-(R^G)Ch$ o $-C=C-Ch$, donde R^G es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; R^n y R^o son independientemente hidrógeno, hidroxilo o C_{1-4} alquilo; y Ch es como se describe en la presente .

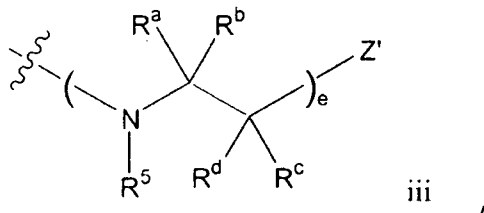
Como se indicó con anterioridad, el fragmento ii es



ii

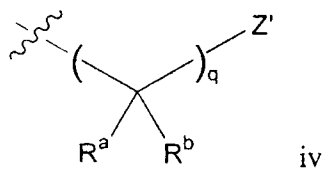
donde n , R^a , R^b , R^c , R^d , R^g , R^h , y' y Z' son como se describió con anterioridad. En los compuestos de la fórmula II, R^a , R^b , R^c y R^d preferiblemente son C_{1-4} alquilo o hidrógeno. Más preferiblemente, R^a , R^b , R^c y R^d son hidrógeno. En realizaciones preferidas, y' es un número entero entre 0 y 3. Más preferiblemente, y' es 0 ó 1. Preferiblemente, n es un número entero entre 2 y 6. Más preferiblemente, n es 3. Preferiblemente, Z' es $-Ch$. En aquellas realizaciones donde Z' es $-Ch$, $-Ch$ preferiblemente es un ligando del tipo del N_2S_2 .

Como se indicó con anterioridad, el fragmento iii es



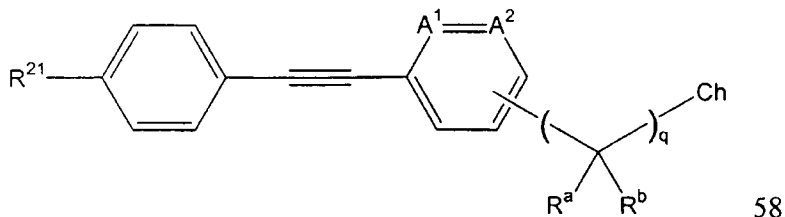
donde e es 0 ó 1, y Z' , R^a , R^b , R^c , R^d y R^5 son como se describió con anterioridad. En los compuestos de fórmula II, R^a , R^b , R^c y R^d preferiblemente son C_{1-4} alquilo o hidrógeno, y más preferiblemente, son hidrógeno. Preferiblemente, Z' es $-Ch$, donde $-Ch$ preferiblemente es un ligando del tipo del N_2S_2 .

Como se indicó con anterioridad, el fragmento iv es



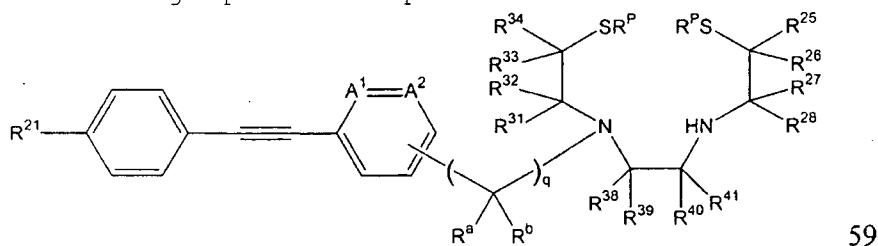
donde Z' , R^a y R^b son como se describió con anterioridad, y q es un número entero entre 1 y 10;

o R^{23} y R^{24} , tomados juntos, forman $-Ch$. En los compuestos de fórmula II, R^a y R^b preferiblemente son C_{1-4} alquilo o hidrógeno, y más preferiblemente, son hidrógeno. En realizaciones preferidas, q es un número entero entre 1 y 6. Preferiblemente, q es un número entero entre 1 y 4. Preferiblemente, Z' es $-Ch$. En aquellas realizaciones donde Z' es $-Ch$, $-Ch$ preferiblemente es un ligando del tipo del N_2S_2 . Los ejemplos de compuestos de fórmula II incluyen



donde R^{21} es hidroxilo, mono o di(C_{1-4})amino; R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y q es un número entero entre 1 y 6.

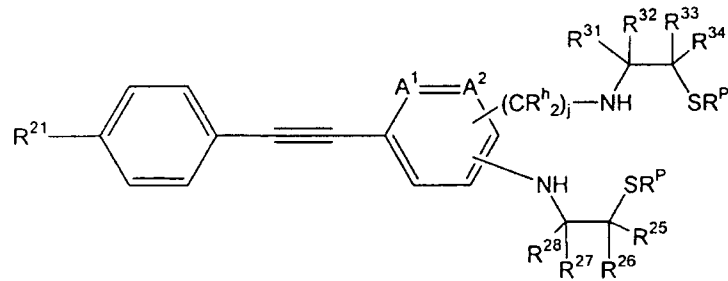
Otro ejemplo de compuestos de fórmula II incluye



donde R^{22} es hidroxilo, mono o di(C_{1-4})amino; R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; R^{25} a R^{34} son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y q es un número entero entre 1 y 6.

136

Aun otro ejemplo de compuestos de fórmula II incluye



60

donde R^{21} es hidroxilo, mono o di(C_{1-4})amino; cada R^h es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; j es 1 ó 2; y R^{25} a R^{34} son cada uno
 5 independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo. La presente invención abarca aquellos complejos que incluyen un radiometal, tal como ^{99m}Tc .

La presente invención también abarca estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas I y II. Estos estereoisómeros
 10 incluyen isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros que puedan ser el resultado de la asimetría estructural en compuestos de fórmula I o II seleccionados.

Cuando una variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o en las fórmulas I o II, su definición en
 15 cada caso depende de su definición en cualquier otro caso. También, solamente se permitirán las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables si dichas combinaciones resultan en compuestos estables.

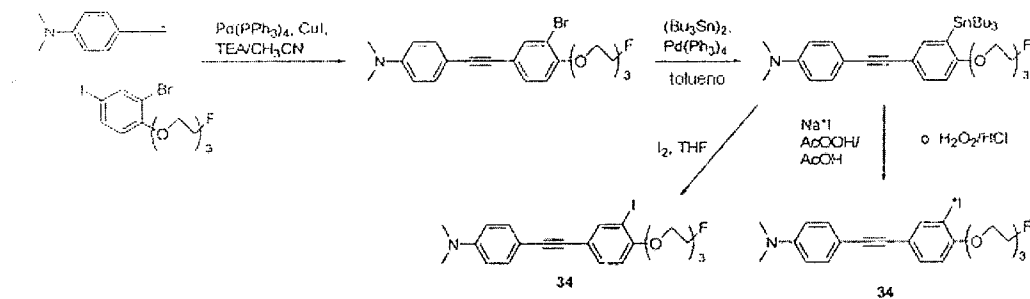
Los compuestos de las fórmulas I y II también pueden
 20 estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede ocurrir durante la fabricación de los compuestos o las composiciones que comprenden los compuestos, o la

137

hidratación puede ocurrir con el correr del tiempo, debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y semejantes. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la presente invención.

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con métodos para preparar los compuestos de las fórmulas I y II anteriores. En los siguientes esquemas se describen rutas de síntesis para preparar los compuestos de la presente invención.

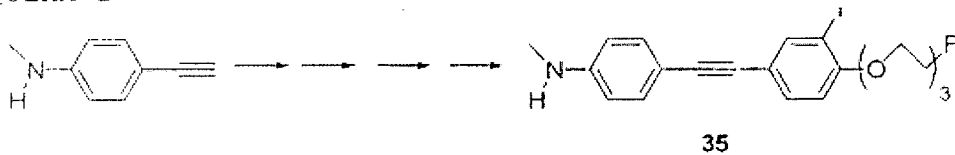
ESQUEMA 1



15

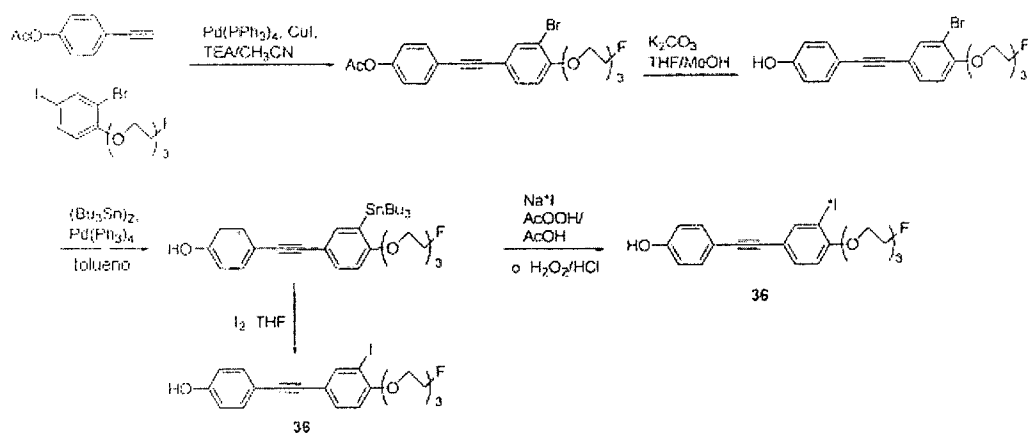
La estrategia de síntesis en el esquema 1 puede usarse para preparar el compuesto de monometilamina 35.

ESQUEMA 2



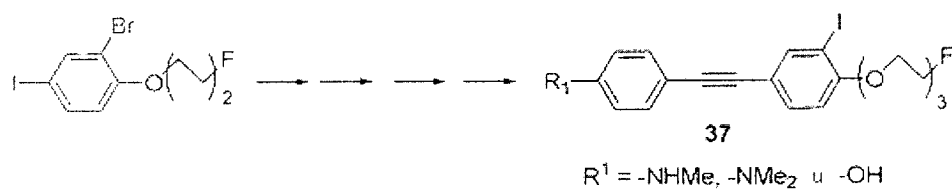
20 ESQUEMA 3

138



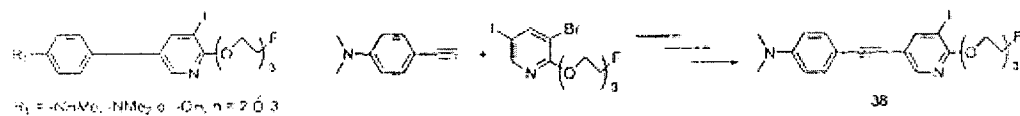
La estrategia de síntesis en el esquema 1 puede usarse para preparar los derivados de los compuestos 37 y 38.

ESQUEMA 4

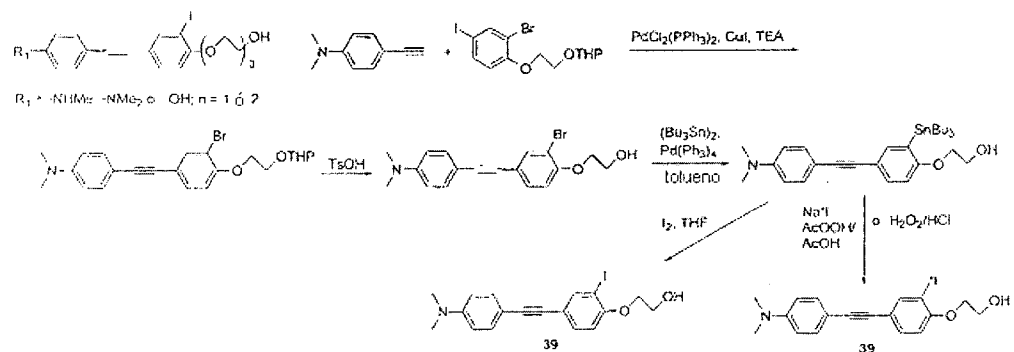


5

ESQUEMA 5



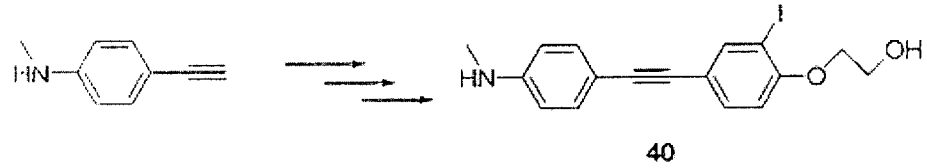
ESQUEMA 6



139

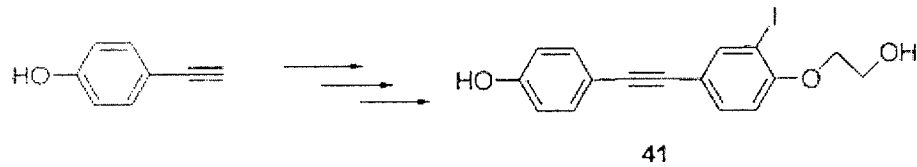
La estrategia de síntesis en el esquema 6 puede usarse para preparar el compuesto de monoalquilamina 40 en el esquema 7 y el compuesto de hidroxilo 41 en el esquema 8.

ESQUEMA 7

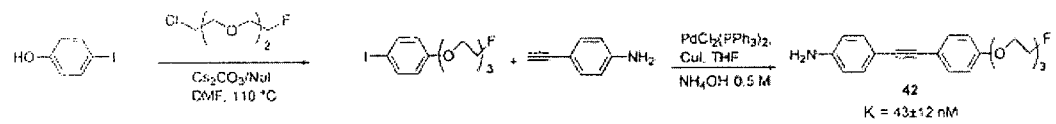


5

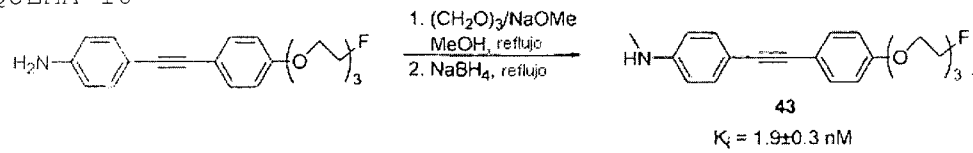
ESQUEMA 8



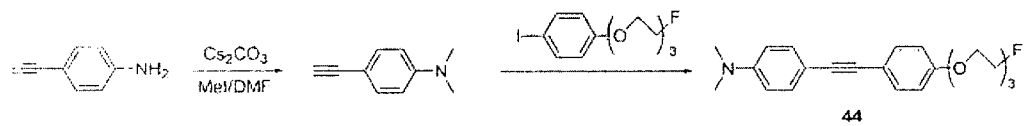
ESQUEMA 9



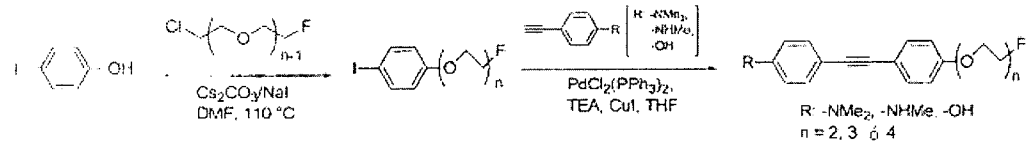
10 ESQUEMA 10



ESQUEMA 11

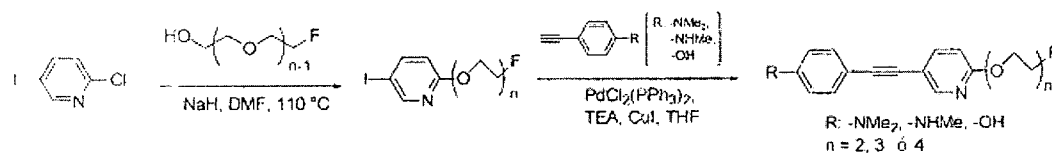


ESQUEMA 12

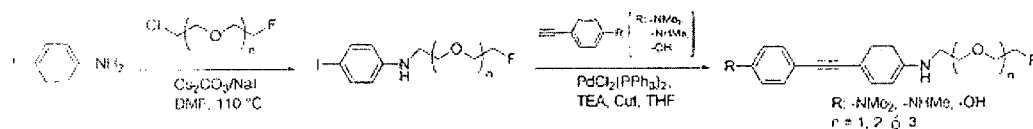


15

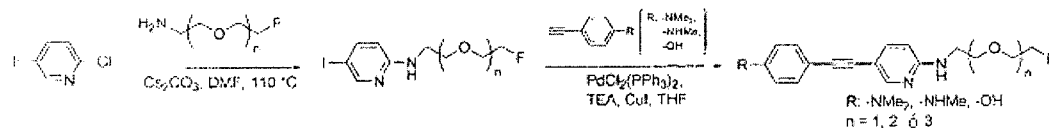
ESQUEMA 13



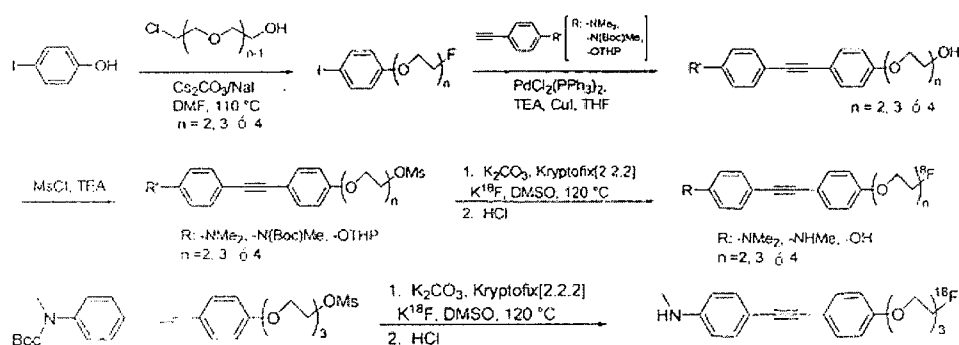
ESQUEMA 14



5 ESQUEMA 15



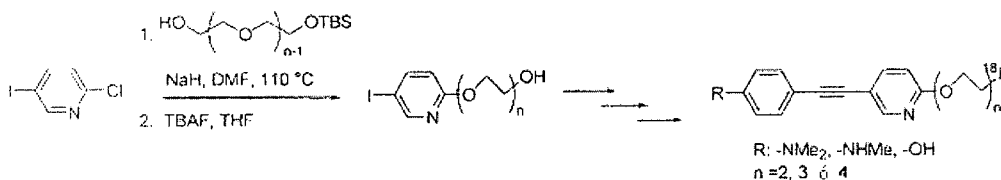
ESQUEMA 16



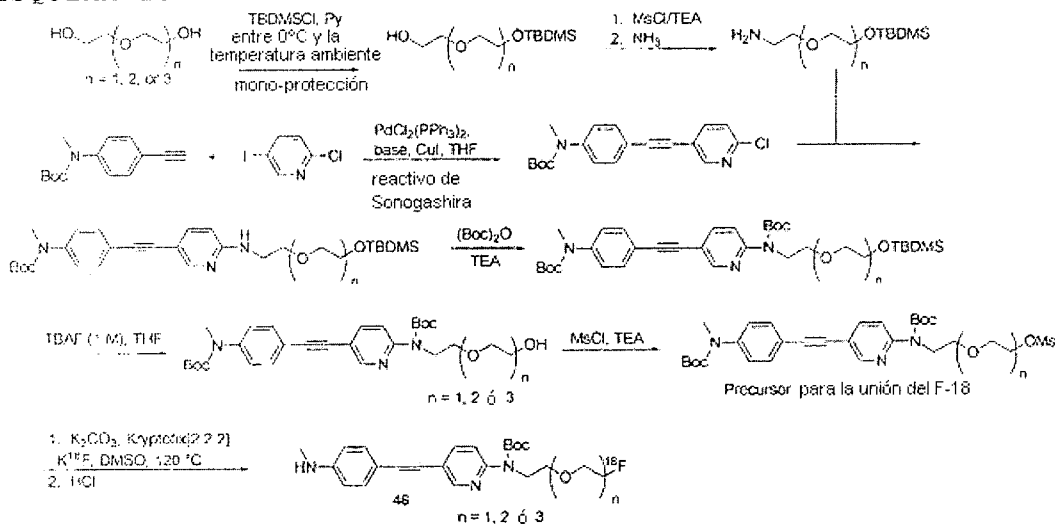
La estrategia de síntesis del esquema 16 puede usarse para preparar los compuestos de piridina en el esquema 17.

ESQUEMA 17

Handwritten signature



ESQUEMA 18



La presente invención también se relaciona con un método para realizar el diagnóstico por imágenes de depósitos amiloides. Cuando los compuestos de esta invención se usan como agentes diagnóstico por imágenes, están marcados con isótopos radiactivos apropiados, por ejemplo, halógenos radiactivos, metales radiactivos y otros átomos radiactivos detectables, tales como el ^{11}C .

Con relación a los radiohalógenos, los isótopos de ^{125}I son útiles para las evaluaciones de laboratorio, pero generalmente no serán útiles para fines de diagnóstico debido a la vida media relativamente prolongada (60 días) y la emisión gamma reducida (30-65 Kev) del ^{125}I . El isótopo de ^{123}I tiene una vida media de trece horas y una energía gamma

de 159 KeV, por lo que se espera que la marca de los ligandos a usar para propósitos de diagnóstico sea realizada con este isótopo o con ^{18}F (con una vida media de 2 horas). Otros isótopos que pueden usarse incluyen ^{131}I , ^{77}Br y ^{76}Br .

5 En otras realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención también contienen un isótopo radiactivo de carbono como radiomarca. Se trata de un compuesto que comprende uno o más átomos de carbono radiactivos, preferiblemente ^{11}C , con una actividad específica superior
10 al nivel basal correspondiente a dicho átomo. Es bien sabido que los elementos de ocurrencia natural están presentes en forma de isótopos variables, algunos de los cuales son radiactivos. La radioactividad de los elementos de ocurrencia natural es el resultado de la distribución o la abundancia
15 de estos isótopos en la naturaleza, y comúnmente se conoce como nivel basal. Los compuestos de carbono marcados de la presente invención tienen una actividad específica que es superior a la abundancia natural, por lo que es superior al nivel basal. Las composiciones marcadas con carbono de la
20 presente invención pueden usarse para realizar un rastreo, un diagnóstico por imágenes o una radioterapia, o para fines semejantes.

Un metal radiactivo particularmente preferido para usar en la presente invención es el Tc-99m. Los complejos de Tc-
25 99m pueden prepararse como se indica a continuación. Se disuelve una pequeña cantidad de compuesto no radiomarcado

(1-2 mg) en 100 μ l de EtOH y se mezcla con 200 μ l de HCl (1 N) y 1 ml de solución de Sn-glucoheptonato (que contiene 8-32 μ g de SnCl_2 y 80-320 μ g de Na-glucoheptonato, pH 6,67) y 50 μ l de solución de EDTA (0,1 N). Luego se agrega solución
5 salina con [$^{99\text{m}}$ Tc]pertechnetato (100-200 μ l, con una variación entre 2 y 20 mCi). La reacción se calienta durante 30 minutos a 100°C, luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analiza por TLC (EtOH: NH_3 concentrado 9:1) para determinar la formación de producto y verificar la
10 pureza. La mezcla puede neutralizarse con amortiguador de fosfato hasta alcanzar un pH de 5,0.

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con un método para preparar un complejo de tecnecio-99m de acuerdo con la presente invención, que comprende hacer
15 reaccionar tecnecio-99m en forma de un pertechnetato, en presencia de un agente reductor y opcionalmente de un quelante apropiado, con un compuesto que contiene Ch apropiado.

El agente reductor sirve para reducir el pertechnetato
20 de Tc-99m, que es eluido de un generador de molibdeno-tecnecio en solución salina fisiológica. Los agentes reductores apropiados incluyen, por ejemplo, ditionita, ácido formamidin sulfínico, disulfinato de diaminoetano y agentes reductores metálicos apropiados, tales como Sn(II),
25 Fe(II), Cu(I), Ti(III) y Sb(HI). Se ha comprobado que el Sn(II) es particularmente apropiado.

Para la reacción de formación de complejos mencionada con anterioridad, se hace reaccionar tecnecio-99m con un compuesto apropiado de la invención en forma de sal o en forma de tecnecio unido a quelantes comparativamente débiles. En este último caso, el complejo de tecnecio-99m deseado se forma mediante el intercambio de ligandos. Los ejemplos de quelantes apropiados para el radionucleido son los ácidos dicarboxílicos, tales como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido ortoftálico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido ascórbico, el ácido salicílico o derivados de estos ácidos; los compuestos de fósforo, tales como los pirofosfatos; o los enolatos. El ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido ascórbico, el ácido glucoheptónico o los derivados de éstos son quelantes particularmente apropiados para el propósito mencionado, debido a que un quelato de tecnecio-99m con uno de estos quelantes puede ser sometido con particular facilidad al intercambio de ligandos deseado.

El procedimiento usado más comúnmente para preparar los complejos de $[Tc^{VO}]^{+3}N_2S_2$ se basa en la reducción con cloruro estañoso (II) del $[^{99m}Tc]$ pertecnetato, el material de partida convencional. El procedimiento de marca normalmente se basa en la reacción de intercambio de ligandos de Tc-99m entre el (Sn)-glucoheptonato de Tc-99m y el ligando N_2S_2 . La preparación del cloruro estañoso (II) y su preservación en

145

una forma estañosa (II) consistente tienen una importancia crítica para el éxito de la reacción de marca. Para estabilizar el ión estañoso sensible al aire, una práctica común en la medicina nuclear comprende usar un conjunto de elementos liofilizado, donde el ión estañoso se halla en forma de un polvo liofilizado que se mezcla con una cantidad excesiva de glucoheptonato bajo una atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. La preparación de los conjuntos de elementos de cloruro estañoso liofilizado/glucoheptonato de sodio permite asegurar que la reacción de marca sea reproducible y predecible. Los ligandos de N_2S_2 comúnmente son sensibles al aire, y en algunas instancias, las reacciones subsiguientes resultan en la descomposición de los ligandos. El método más conveniente y predecible para preservar los ligandos comprende producir conjuntos de elementos liofilizados que contienen 100-500 μg de los ligandos bajo argón o nitrógeno.

Los compuestos radiohalogenados de esta invención tienden a formarse fácilmente a partir de materiales que podrían serles provistos a los usuarios en conjuntos de elementos. Los conjuntos de elementos para formar los agentes de diagnóstico por imágenes de la presente invención pueden contener, por ejemplo, un recipiente que contiene una solución fisiológicamente apropiada de un intermediario de fórmula I o II, en una concentración apropiada y con un pH apropiado para proporcionar condiciones óptimas para la

MB

formación de complejos. El usuario ha de agregar en el recipiente una cantidad apropiada del radioisótopo, por ejemplo, Na^{123}I , y un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno. Después, el ligando marcado resultante puede
5 serle administrado por vía intravenosa a un paciente, para luego realizar el diagnóstico por imágenes de los receptores en el cerebro midiendo las emisiones de rayos gamma o fotones pertinentes.

Como la composición radiofarmacéutica de acuerdo con la
10 presente invención puede prepararse fácil y simplemente, la preparación puede ser realizada de manera sencilla por el usuario. Entonces, la presente invención también se relaciona con un conjunto de elementos que comprende

(1) un compuesto no radiomarcado de la invención, donde el
15 compuesto opcionalmente está en una condición seca; y también opcionalmente con la adición de vehículos y/o sustancias auxiliares inertes y farmacéuticamente aceptables; y

(2) un agente reductor y opcionalmente un quelante;
20 donde los ingredientes (1) y (2) pueden combinarse de manera opcional; y además

donde opcionalmente pueden incluirse instrucciones de uso, con un protocolo para poner en práctica el método descripto con anterioridad, mediante la reacción de los ingredientes
25 (1) y (2) con tecnecio-99m en forma de una solución de pertecnetato.

747

Con anterioridad se han detallado ejemplos de agentes reductores y quelantes apropiados para el conjunto de elementos anterior. El usuario puede obtener la solución de pertecnetato a partir de un generador de molibdeno-tecnecio.

5 Estos generadores se hallan disponibles en una cantidad de instituciones donde se realizan procedimientos de radiodiagnóstico. Como se indicó con anterioridad, los ingredientes (1) y (2) podrán combinarse siempre y cuando sean compatibles. Este conjunto de elementos de un

10 componente, donde los ingredientes combinados preferiblemente están liofilizados, es muy apropiado para que el usuario lleve a cabo la reacción con la solución de pertecnetato de manera simple.

Cuando se lo desee, el agente de diagnóstico radiactivo

15 podrá contener un aditivo, tal como agentes para controlar el pH (por ejemplo, ácidos, bases, amortiguadores), estabilizadores (por ejemplo, ácido ascórbico) o agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro de sodio).

Aquellos versados en la técnica han de conocer las

20 diversas maneras de detectar compuestos marcados para propósitos de diagnóstico por imágenes. Por ejemplo, puede usarse una tomografía por emisión de positrones (PET) o una tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) para detectar los compuestos radiomarcados. La marca que se

25 introduce en el compuesto puede depender del método de detección deseado. Aquellos versados en la técnica han de

conocer la detección por PET de un átomo emisor de positrones, tal como el ^{18}F . La presente invención también se relaciona con compuestos específicos descritos en la presente donde el átomo de ^{18}F se reemplaza por un átomo de
5 flúor no radiomarcado. Aquellos versados en la técnica han de conocer la detección por SPECT de un átomo emisor de fotones, tal como ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Sin embargo, la presente invención también se relaciona con compuestos específicos descritos en la presente donde el átomo de ^{123}I se reemplaza
10 por un átomo de iodo no radiomarcado.

El agente de diagnóstico radiactivo debería tener una radiactividad y una concentración de radiactividad suficientes para asegurar un diagnóstico confiable. El nivel de radiactividad deseado puede alcanzarse con los métodos que
15 se proveen en la presente para preparar los compuestos de fórmula I y II. El diagnóstico por imágenes de los depósitos amiloides también puede realizarse de manera cuantitativa, de manera de poder determinar la cantidad de depósitos amiloides.

20 Uno de los prerequisites clave para un agente idóneo para efectuar el diagnóstico por imágenes del cerebro es su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica intacta después de una inyección i.v. en bolo. En el primer paso del presente método de diagnóstico por imágenes, se introduce un
25 compuesto marcado de fórmula I o II en un tejido o un paciente en una cantidad detectable. El compuesto

típicamente es parte de una composición farmacéutica y se lo administra en el tejido o el paciente de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica.

Por ejemplo, el compuesto puede administrarse por vía
5 oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (en forma de polvos, ungüentos o gotas), o como una atomización bucal o nasal.

En realizaciones preferidas de la invención, el
10 compuesto marcado se introduce en un paciente en una cantidad detectable, y una vez que ha transcurrido un tiempo suficiente para que dicho compuesto se asocie con los depósitos amiloides, el compuesto marcado se detecta de manera no invasiva. En otra realización de la invención, se
15 introduce un compuesto marcado de fórmula I o II en un paciente, se permite que transcurra un tiempo suficiente para que el compuesto se asocie con los depósitos amiloides, y luego se toma una muestra de tejido del paciente y se detecta el compuesto marcado en el tejido separado del
20 paciente. En una tercera realización de la invención, se toma una muestra de tejido de un paciente y se introduce un compuesto marcado de fórmula I en la muestra de tejido. Una vez que ha transcurrido una cantidad de tiempo suficiente para que el compuesto se una a los depósitos amiloides, se
25 detecta el compuesto.

La administración del compuesto marcado a un paciente puede efectuarse a través de una ruta de administración general o local. Por ejemplo, el compuesto puede administrársele al paciente de modo que se distribuya en todo el cuerpo. Como alternativa, el compuesto marcado puede ser administrado en un órgano o un tejido específico de interés. Por ejemplo, resulta deseable localizar y cuantificar los depósitos amiloides en el cerebro para diagnosticar o rastrear el progreso de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

Otro aspecto de la invención es un método para inhibir la agregación de placas amiloides. En la presente invención también se provee un método para inhibir la agregación de proteínas amiloides que forman los depósitos amiloides, que comprende administrarle a un paciente una cantidad capaz de inhibir las proteínas amiloides de un compuesto de fórmula I o II.

Los compuestos de la presente invención pueden administrársele a un paciente en niveles de dosificación en el rango de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 mg por día. Para un ser humano adulto normal con un peso corporal de aproximadamente 70 kg, será suficiente una dosificación en el rango de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. Sin embargo, la dosificación específica usada podrá variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de una

15

cantidad de factores, incluyendo los requerimientos del paciente, la severidad de la condición que se desee tratar y la actividad farmacológica del compuesto que se desee usar. La determinación de las dosificaciones óptimas para un
5 paciente particular ha de ser bien conocida por aquellos versados en la técnica.

Aquellos versados en la técnica han de poder determinar fácilmente la cantidad inhibidora de proteínas amiloides, simplemente administrándole un compuesto de fórmula I o II a
10 un paciente en cantidades crecientes, hasta que se reduzca o se detenga el desarrollo de los depósitos amiloides. La velocidad de desarrollo puede medirse usando un diagnóstico por imágenes, como se describió con anterioridad, o tomando una muestra de tejido de un paciente y observando los
15 depósitos amiloides en ella.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con una o más drogas adicionales en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o trastornos para los
20 cuales tienen utilidad los compuestos de la presente invención, donde la combinación de las drogas es más segura o más eficaz que cualquiera de las drogas por separado. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con una o más drogas
25 adicionales que permitan tratar, prevenir, controlar, mejorar o reducir el riesgo de efectos colaterales o la

152

toxicidad de los compuestos de la presente invención. Estas drogas adicionales pueden administrarse a través de una ruta y en una cantidad usadas comúnmente con dicho fin, de manera contemporánea o consecutiva con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos adicionales, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones pueden administrarse como parte de un producto de combinación en una forma de dosificación individual, o bien como un conjunto de elementos o un protocolo de tratamiento donde se administren una o más drogas adicionales en formas de dosificación separadas.

Los ejemplos de combinaciones de los compuestos de la presente invención con otras drogas, ya sea en forma de dosis individuales o en conjuntos de elementos, incluyen combinaciones con agentes anti-Alzheimer, por ejemplo, inhibidores de la beta-secretasa o inhibidores de la gamma-secretasa; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; NSAID, incluyendo ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amiloides, incluyendo, anticuerpos monoclonales humanizados; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos, tales como doxiciclina y rifampina; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina; inhibidores de la colinesterasa, tales como galantamina, rivastigmina,

donepezil y tacrina; secretágonos de la hormona de crecimiento, tales como el ibutamoren, el mesilato de ibutamoren y la capromorelina; antagonistas de la histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de la PDE IV; agonistas
5 inversos del GABA_a; agonistas neuronales nicotínicos; u otras drogas que afecten receptores o enzimas que incrementen la eficacia, la seguridad o la conveniencia, o que reduzcan los efectos colaterales o la toxicidad de los compuestos de la presente invención. La lista de
10 combinaciones provista con anterioridad solamente se provee con fines ilustrativos y no tiene por objeto limitar la invención de modo alguno.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se lo usa en la presente, hace referencia a aquellas sales de
15 carboxilato o sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los pacientes, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta alérgica indeseable, o efectos negativos semejantes, de
20 acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para el uso que pretende dárseles, así como las formas zwitteriónicas, cuando sean posibles, de los compuestos de la invención. El término "sales" hace referencia a las sales de adición ácida inorgánicas y
25 orgánicas, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. También se incluyen aquellas sales

derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, por ejemplo, ácido acético, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxí alcanoicos y alcandioicos, ácidos aromáticos y

5 ácidos alifáticos y aromáticos. Estas sales pueden ser preparadas in situ, durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico apropiado y aislando la

10 sal formada. Otras sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, stearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato,

15 mesilato, glucoheptonato, lactiobionato y laurilsulfonato, propionato, pivalato, ciclamato, isetionato, y semejantes. Dichas sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinos térreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y semejantes, así como cationes

20 no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluyendo, sin limitaciones, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y semejantes (véase, por ejemplo, Berge S. M., et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci.

25 66:1-19 (1977), que se incorpora en la presente a modo de referencia).

El término "alquilo", como se lo emplea en la presente , por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a radicales tanto de cadena recta como de cadena que tienen hasta 4 carbonos, preferiblemente 1 ó 2 carbonos, más
5 preferiblemente 1 carbono (metilo).

El término "alcoxilo" se usa en la presente para hacer referencia a un radical alquilo de cadena recta o ramificada, como se lo definió con anterioridad, a menos que la longitud de la cadena se halle limitada, unido a un átomo
10 de oxígeno, incluyendo, sin limitaciones, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, y semejantes. Preferiblemente, la cadena de alcoxilo tiene una longitud de entre 1 y 4 átomos de carbono, más preferiblemente tiene una longitud de entre 1 ó 2 átomos de carbono.

15 El término "monoalquilamina", como se lo emplea en la presente , por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo, como se lo definió con anterioridad. El término "dialquilamina" hace referencia a un grupo amino que está
20 sustituido con dos grupos alquilo, que son como se los definió con anterioridad.

Los términos "halo" y "halógeno", empleados en la presente por sí solos o como parte de otro grupo, hacen referencia a cloro, bromo, flúor o iodo, a menos que se los
25 defina de otro modo en usos específicos en el texto y/o las reivindicaciones.

56

El término "radiohalógeno", empleado en la presente por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a ^{18}F , ^{19}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br y ^{77}Br .

El término "halo(C_{1-4})alquilo", como se lo emplea en la presente, hace referencia a cualquiera de los grupos alquilo anteriores sustituido con uno o más de los siguientes halógenos: cloro, bromo, flúor o iodo, de los cuales se prefiere el flúor. Los grupos útiles son el clorometilo, el iodometilo, el trifluorometilo, el 2,2,2-trifluoroetilo y el 2-cloroetilo. Más preferiblemente, el alquilo está sustituido con un solo halógeno, tal como flúor, en su extremo distal. El término "radiohalo(C_{1-4})alquilo" hace referencia a un grupo halo(C_{1-4})alquilo, como se lo definió con anterioridad, que contiene un radioisótopo de halógeno. Un ejemplo de este tipo de grupo es el ^{18}F -(C 1-4)alquil-.

El término "hidroxialquilo", como se lo emplea en la presente, por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a grupos alquilo lineales o ramificados que contienen un sustituyente -OH.

El término "arilo", como se lo emplea en la presente, por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen entre 5 y 14 átomos en la porción del anillo, preferiblemente 6-10 carbonos en la porción del anillo, por ejemplo, fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo. Como se lo

15X

emplea en la presente , cada arilo contiene X o -Ch como
sustituyente. Los valores preferidos bajo el alcance del C₆-
arilo incluyen las siguientes unidades, cada una de los
cuales contiene X o -Ch como sustituyente: fenilo, naftilo y
5 tetrahidronaftilo. El grupo arilo también puede contener un
heteroátomo, tal como N, S u O, para formar un
"heteroarilo". Los valores preferidos bajo el alcance del
heteroarilo incluyen los grupos tienilo, benzo[b]tienilo,
nafti[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo,
10 isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo,
fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo,
pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo,
piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo,
indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizininilo,
15 isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo,
quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo,
carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo,
perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo,
fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo.

20 El término "ariloxilo", como se lo emplea en la
presente , hace referencia a un grupo "arilo" unido a un
átomo de oxígeno e incluye benciloxilo y fenoxilo, y
semejantes. Benzoiloxilo hace referencia a un éster.

El término "tejido" hace referencia a una parte del
25 cuerpo de un paciente. Los ejemplos de tejidos incluyen el
cerebro, el corazón, el hígado, los vasos sanguíneos y las

154

arterias. Una cantidad detectable es una cantidad de compuesto marcado necesaria para realizar la detección con el método de detección seleccionado. La cantidad de compuesto marcado que ha de introducirse en un paciente para
5 efectuar la detección puede ser determinada fácilmente por aquellos versados en la técnica. Por ejemplo, es posible administrarle cantidades crecientes del compuesto marcado al paciente hasta que sea posible detectar el compuesto con el método de detección seleccionado. Se introduce una marca en
10 los compuestos para efectuar la detección de los compuestos.

El término "paciente" hace referencia a seres humanos y otros animales. Aquellos versados en la técnica también han de estar familiarizados con la determinación de la cantidad de tiempo suficiente para que un compuesto se asocie con los
15 depósitos amiloides. La cantidad de tiempo necesaria puede determinarse fácilmente introduciendo una cantidad detectable de un compuesto de fórmula I o II marcado en un paciente, y luego detectando el compuesto marcado en diversos momentos después de la administración.

20 El término "asociación" hace referencia a una interacción química entre el compuesto marcado y el depósito amiloide. Los ejemplos de asociaciones incluyen enlaces covalentes, enlaces iónicos, interacciones entre unidades hidrofílicas, interacciones entre unidades hidrofóbicas y
25 complejos.

15A

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitan el método y las composiciones de la presente invención. Las otras modificaciones y adaptaciones apropiadas de la variedad de condiciones y parámetros presentados que puedan concebir aquellos versados en la técnica quedarán dentro del espíritu y el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Afinidades de unión por agregados A β

Los derivados de alquino que pueden sintetizarse de acuerdo con un método descrito en la presente presentan afinidades de unión excelentes por las placas A β . En la Figura 1 se ilustran ejemplos de estructuras nucleares que contienen átomos de iodo o bromo y sus afinidades de unión respectivas. El ensayo de unión competitiva se llevó a cabo usando [^{125} I]IMPY como ligando en homogenatos de tejido cerebral agrupado de pacientes con AD confirmada. Los valores son la media $\pm$ el error estándar de la media de tres experimentos independientes, cada uno por duplicado.

Ejemplo 2

Se evalúa un compuesto de la presente invención en un ensayo de inmunotransferencia *in vitro* para determinar su capacidad de inhibir la formación de oligómeros A β y fibrillas (Yang F, Lim GP, Begum AN, et al. *Curcumin inhibits formation of amyloid β oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in-vivo. J. Biol. Chem.*

160

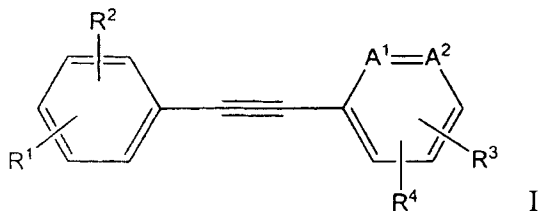
280:5892-5901, 2005). Como control se emplea curcumina, una molécula natural. Los compuestos de acetileno de esta invención son capaces de inhibir la agregación A β de manera similar a la curcumina en concentraciones de 1-100 μ M.

5 Aquellos versados en la técnica han de comprender que la invención puede ponerse en práctica dentro de un rango amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros, sin afectar el alcance de la invención o cualquiera de sus realizaciones. Todas las patentes, las
10 solicitudes de patentes y las publicaciones citadas en la presente se incorporan en su totalidad a modo de referencia en la presente .

161

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



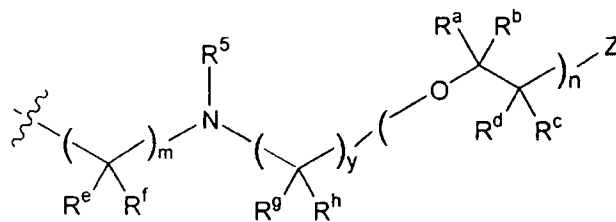
- o una sal o una prodroga de éste farmacéuticamente
- 5 acceptable, donde
- A^1 y A^2 son independientemente CH o N;
- R^1 y R^2 son cada uno independientemente
- a. $NR'R''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno,
 - C_{1-4} alquilo, hidroxí(C_{1-4})alquilo o halo(C_{1-4})alquilo,
 - 10 b. hidroxilo,
 - c. C_{1-4} alcoxilo,
 - d. hidroxí(C_{1-4})alquilo,
 - e. halógeno,
 - f. ciano,
 - 15 g. hidrógeno,
 - h. nitro,
 - i. (C_{1-4})alquilo,
 - j. halo(C_{1-4})alquilo,
 - k. formilo,
 - 20 l. $-O-CO(C_{1-4}$ alquilo),
 - m. $-COO(C_{1-4}$ alquilo),
 - n. $-NHCO(C_{1-4}$ alquilo), u

162

o. radiohalógeno;

R^3 es el fragmento i, ii o iii, donde

el fragmento i es



i

5 donde n es un número entero entre 1 y 10; m es un número entero entre 0 y 5; y es un número entero entre 0 y 5; R^5 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o hidroxil(C_{1-4})alquilo; R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcóxido, C_{1-4} alquilo o hidroxil(C_{1-4})alquilo; y

Z es

a) X, donde X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, radiohalógeno, C_{1-4} alcóxido, hidroxil(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alquilo, radiohalo(C_{1-4})alquilo o $NR^X R^Y$, donde R^X y R^Y son

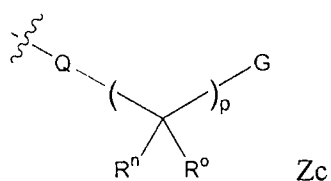
15 independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, hidroxil(C_{1-4})alquilo, radiohalo(C_{1-4})alquilo o halo(C_{1-4})alquilo;

b) uno de los siguientes grupos, cada uno de los cuales contiene X como sustituyente: benzoiloxido, fenil(C_{1-4})alquilo, ariloxido o C_{6-10} arilo;

20 o

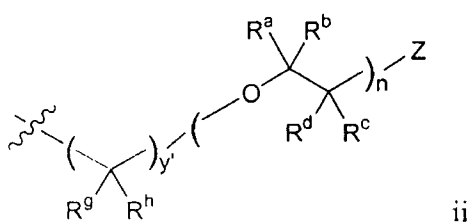
c) Zc, que tiene la siguiente estructura:

163



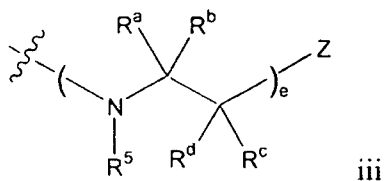
donde p es un número entero entre 1 y 4, Q es O o NR^5 , y G es $-C=C-(RG)X$ o $-C=C-X$, donde R^X es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y R^X y R^Y son independientemente hidrógeno, hidroxilo o C_{1-4} alquilo;

el fragmento ii es



donde y' es un número entero entre 0 y 5; y

el fragmento iii es



10

donde e es 0 ó 1;

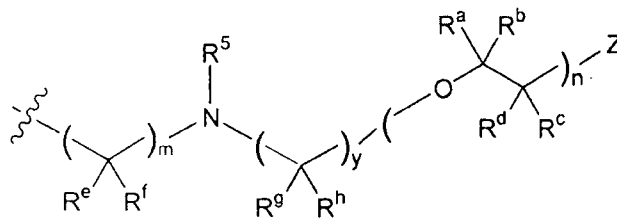
R^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, radiohalógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcóxido, hidroxi(C_{1-4})alquilo o $NR'R''$;

con la condición de que

15 X sea o contenga F o ^{18}F , pero si X no es o no contiene F o ^{18}F , luego que R^4 sea F , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br , ^{77}Br o Br .

169

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho radiohalógeno es ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br o ^{77}Br .
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho radiohalógeno es ^{18}F o ^{123}I .
- 5 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es hidrógeno.
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde al menos uno de A^1 y A^2 es N.
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde A^1 es CH y
- 10 A^2 es N.
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde A^1 y A^2 son cada uno CH.
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es



- 15 donde
- y es un número entero entre 1 y 5.
9. El compuesto de la reivindicación 8, donde n es un número entero entre 1 y 6;
- m es un número entero entre 0 y 3; e
- 20 y es un número entero entre 1 y 3.
10. El compuesto de la reivindicación 9, donde n es un número entero entre 2 y 6;

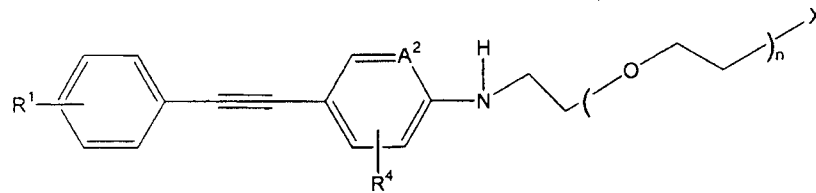
165

m es 0; e

y es 2.

11. El compuesto de la reivindicación 8, donde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son cada uno hidrógeno.

5 12. El compuesto de la reivindicación 8, que es



donde

n es un número entero entre 1 y 6;

R^1 es hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, $-NHCO(C_{1-4}$ alquilo) o $NR'R''$,

10 donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^4 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, halógeno o radiohalógeno; y

X es hidrógeno, halógeno, radiohalógeno, C_{1-4} alcoxilo, 15 hidroxilo o $NR^X R^Y$;

con la condición de que

X sea o contenga ^{18}F , o que R^4 sea ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I .

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde n es 3;

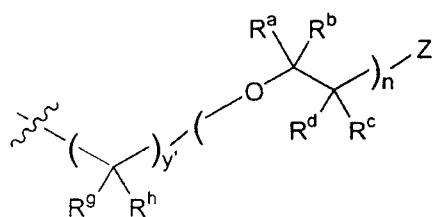
20 R^1 es hidroxilo o $-NR'R''$;

R^4 es hidrógeno, halógeno o radiohalógeno; y

X es hidroxilo, halógeno o radiohalógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es

166

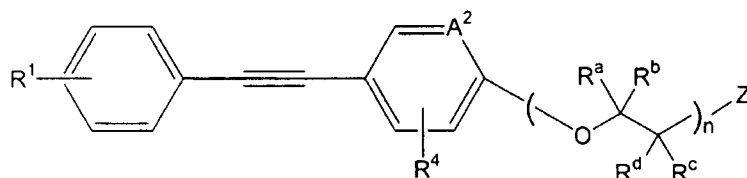


ii

con la condición de que

X sea ^{18}F , o que R^4 sea ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I .

15. El compuesto de la reivindicación 1, que es



5

donde

n es un número entero entre 2 y 6;

R^1 es hidroxilo, C_{1-4} alcóxido, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}$ alquilo) o $\text{NR}'\text{R}''$,
donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C_{1-4}

10 alquilo;

R^4 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcóxido, halógeno o
radiohalógeno; y

X es hidroxilo, halógeno o radiohalógeno;

con la condición de que

15 X sea ^{18}F , o que R^4 sea ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I .

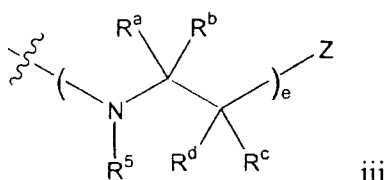
16. El compuesto de la reivindicación 15, donde A^2 es N.

17. El compuesto de la reivindicación 15, donde R^a , R^b , R^c y
 R^d son hidrógeno.

18. El compuesto de la reivindicación 15, donde n es 3.

16

19. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es



con la condición de que

X sea o contenga ^{18}F , o que R^4 sea ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I .

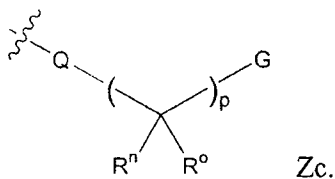
20. El compuesto de la reivindicación 19, donde e es 1.

21. El compuesto de 20, donde

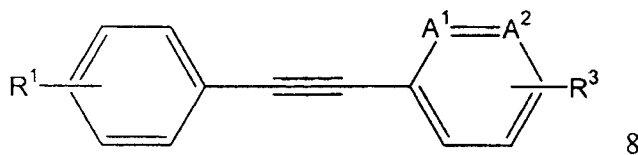
Z es

X, donde X es hidrógeno, halógeno, radiohalógeno, C_{1-4} alcoxilo, hidroxilo o $\text{NR}'\text{R}''$; o

22. Zc, que tiene la siguiente estructura:

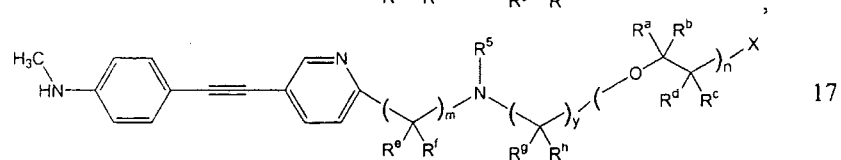
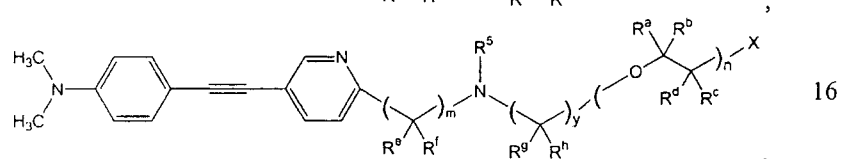
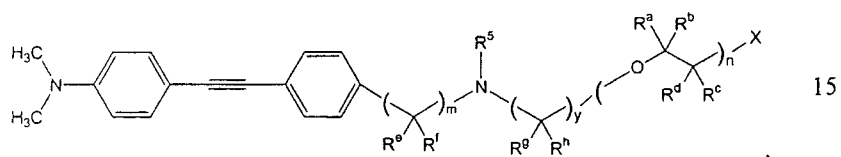
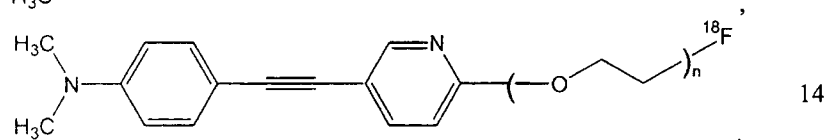
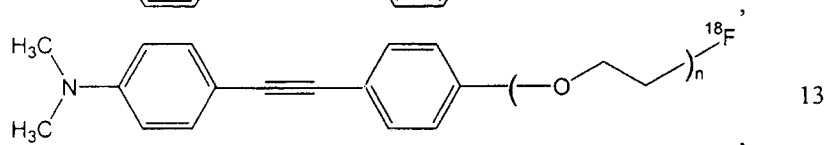
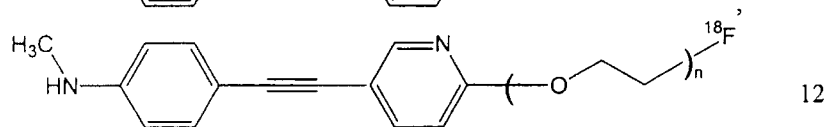
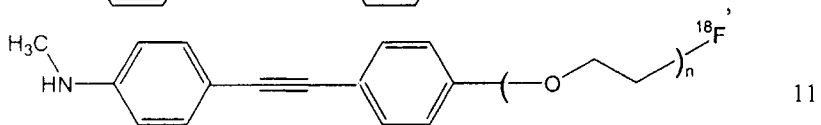
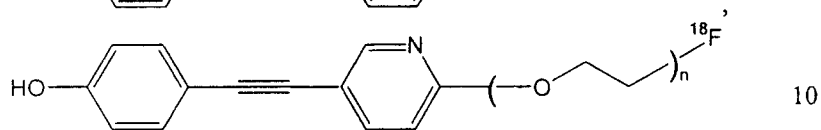
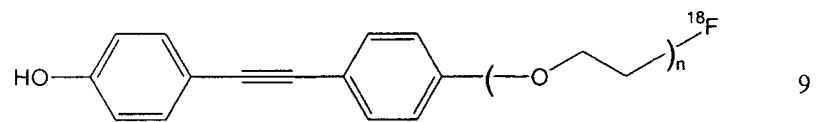


22. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

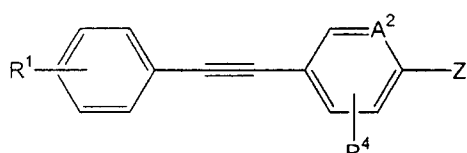
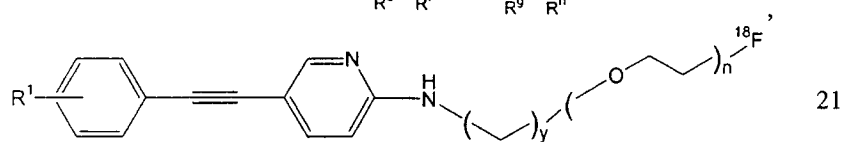
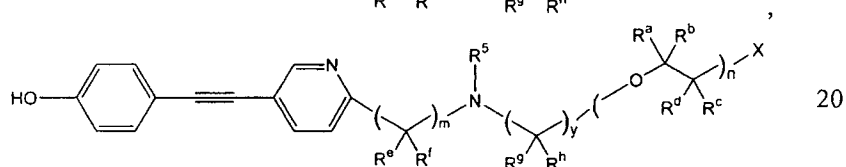
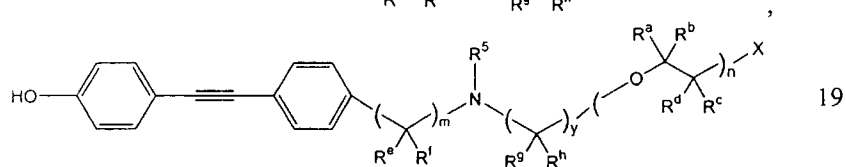
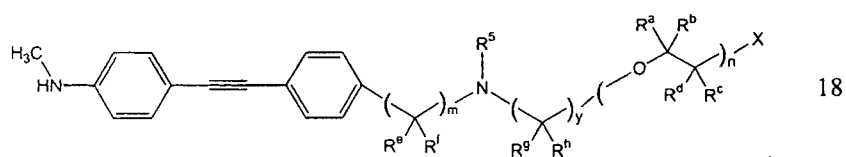


donde R^1 es hidroxilo o $\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son como se describió con anterioridad, R^3 es como se describió con anterioridad, A^1 es C y A^2 es N o C;

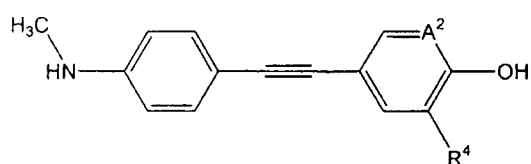
168



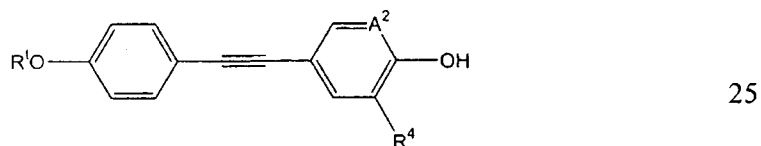
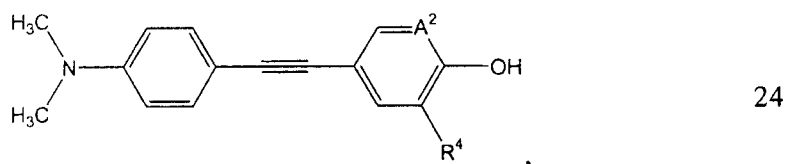
169



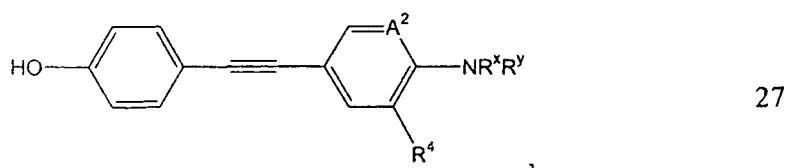
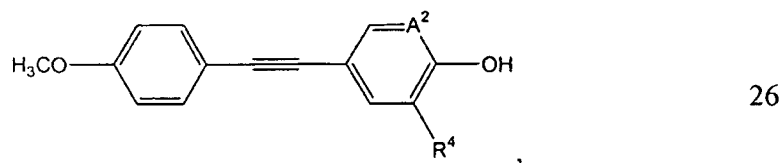
donde R^f es hidroxilo o $\text{NR}^f\text{R}''$, donde R^f y R'' son independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, Z es X , donde X es hidrógeno, hidroxilo o C_{1-4} alcóxido, y R^4 es I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br , ^{76}Br o ^{77}Br ;



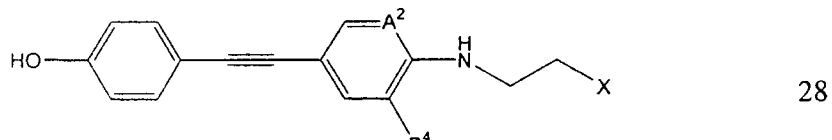
donde R^4 es I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br , ^{76}Br o ^{77}Br ;



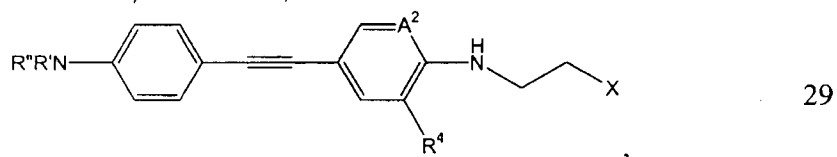
donde, en los compuestos 24 y 25, R^4 es I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br ; para el compuesto 25, R^1 es C_{1-4} alquilo;



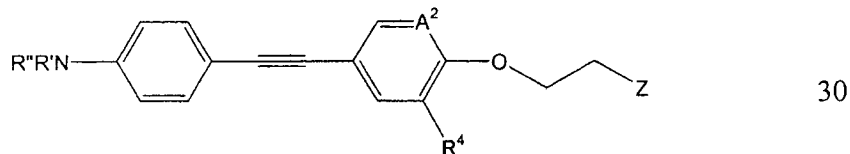
5 donde R^x y R^y son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y R^4 es F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br ;



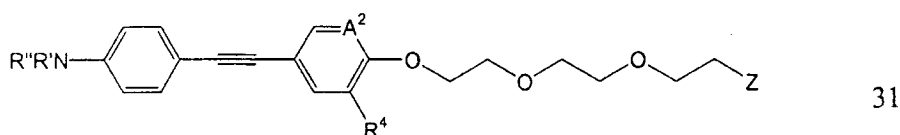
donde R^4 es F, ^{18}F , I, ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br , y X es hidroxilo, F o ^{18}F ;



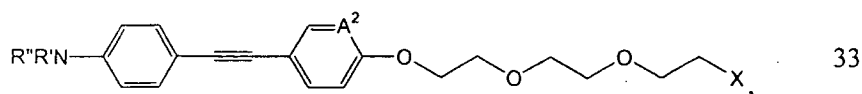
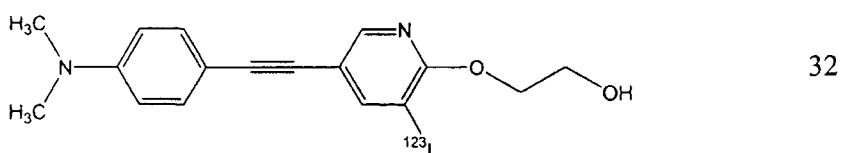
donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, R⁴ es F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br, y X es hidroxilo, F o ¹⁸F;



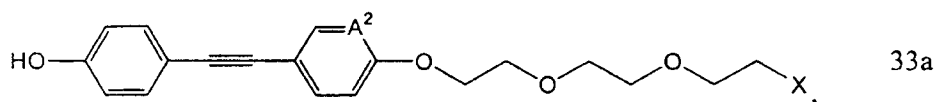
5 donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, R⁴ es F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br, y Z es X, donde X es hidroxilo, F o ¹⁸F;



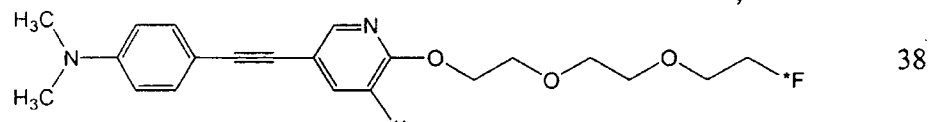
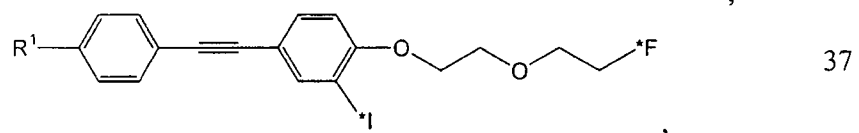
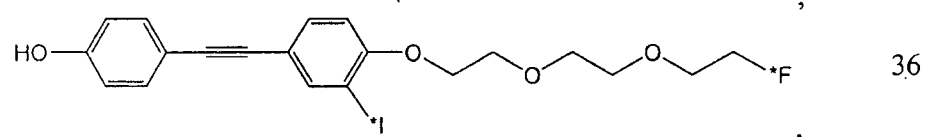
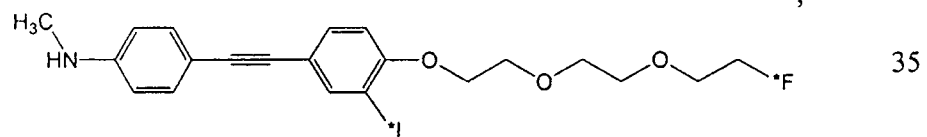
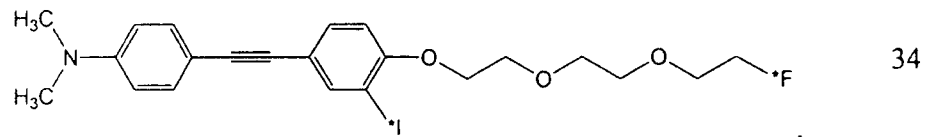
10 donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, R⁴ es F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br, y Z es X, donde X es hidroxilo, F, ¹⁸F o Zc, donde Zc es como se indica a continuación:



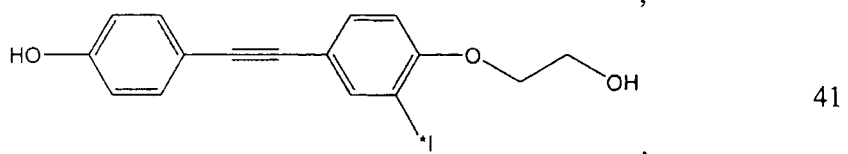
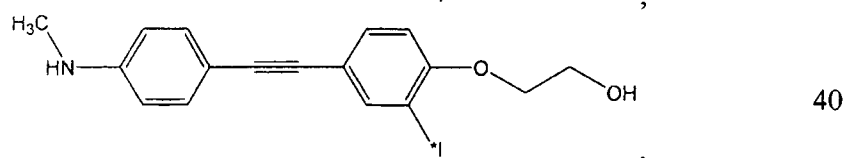
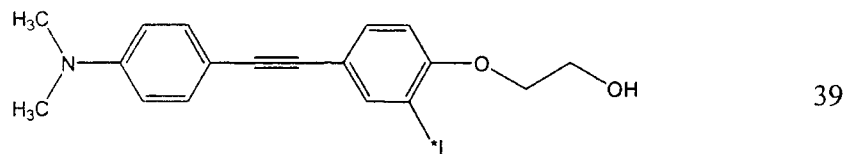
15 donde uno de R' y R'' es C₁₋₄ alquilo, el otro de R' y R'' es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, y X es F o ¹⁸F;



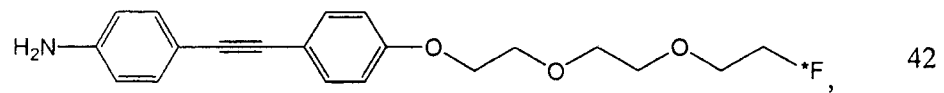
donde X es F o ^{18}F ;

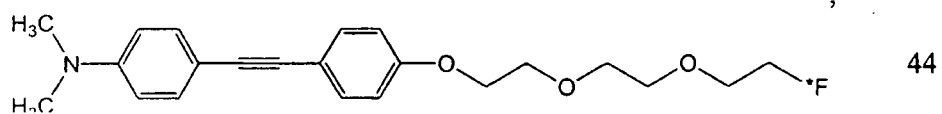
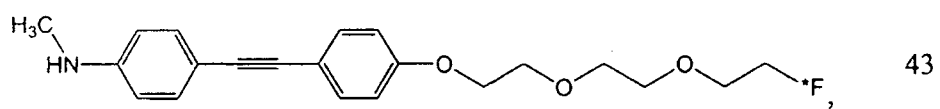


donde *I y *F no están radiomarcados o están radiomarcados;

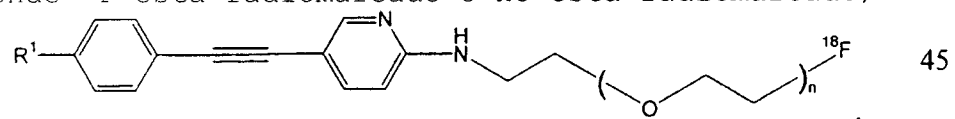


5 donde *I está radiomarcado o no está radiomarcado;

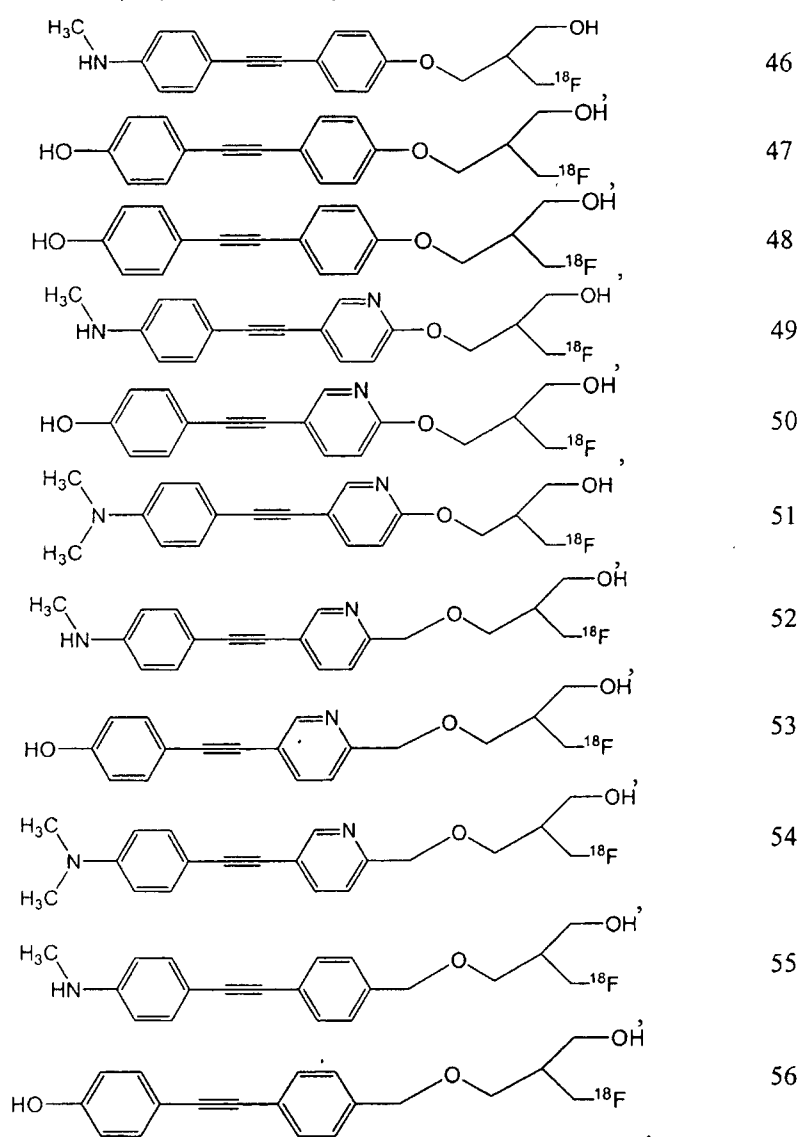




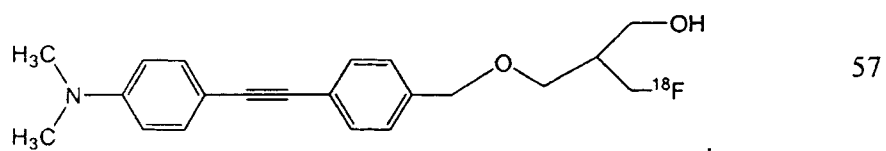
donde F^* está radiomarcado o no está radiomarcado;



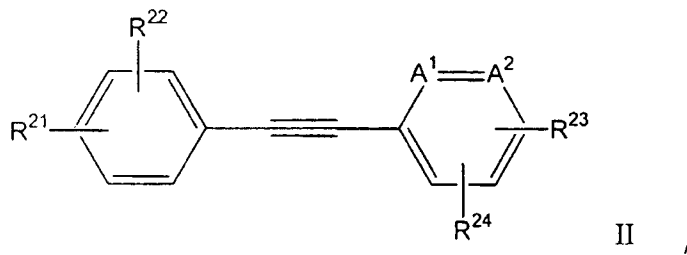
donde R^1 es $-\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{NHMe}$ o hidroxilo, y n es 1, 2 ó 3;



and



23. Un compuesto de fórmula II, que tiene la siguiente estructura:



o una sal o una prodroga de éste farmacéuticamente aceptable, donde

A^1 y A^2 son independientemente CH o N;

5 R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente

a. $NR'R''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, hidroxil(C_{1-4})alquilo o halo(C_{1-4})alquilo;

b. hidroxilo,

c. C_{1-4} alcoxilo,

10 d. hidroxil(C_{1-4})alquilo,

e. halógeno,

f. ciano,

g. hidrógeno,

h. nitro,

15 i. (C_{1-4})alquilo,

j. halo(C_{1-4})alquilo,

k. formilo,

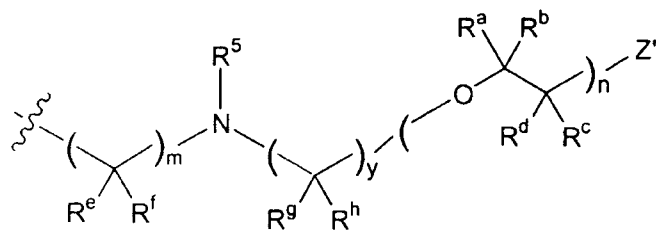
l. $-NHCO(C_{1-4} \text{ alquilo})$ o

m. radiohalógeno;

20 R^{24} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, radiohalógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, hidroxil(C_{1-4})alquilo o $NR'R''$.

R^{23} es el fragmento i, ii, iii o iv, donde

el fragmento i es



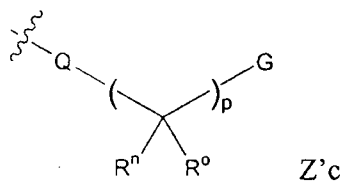
i

donde n es un número entero entre 1 y 10; m es un número entero entre 0 y 5; y es un número entero entre 1 y 5; R⁵ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo o hidroxil(C₁₋₄)alquilo; R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^h son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁₋₄ alcóxido, C₁₋₄ alquilo o hidroxil(C₁₋₄)alquilo; y Z' es

- a) -Ch;
- b) uno de los siguientes grupos, cada uno de los cuales contiene un -Ch unido directamente al anillo aromático: benzoiloxido, fenil(C₁₋₄)alquilo, ariloxido o C₆₋₁₀ arilo;

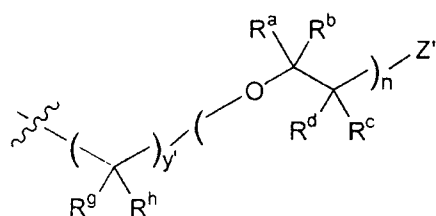
o

- c) Z'_c, que tiene la siguiente estructura:

Z'_c

- donde p es un número entero entre 1 y 4, Q es O o NR⁵, G es -C=C-(R^G)Ch o -C=C-Ch, donde R^G es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; y Rⁿ y R^o son independientemente hidrógeno, hidroxilo o C₁₋₄ alquilo;

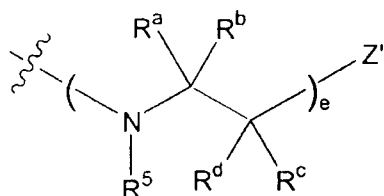
el fragmento ii es



ii ,

donde y' es un número entero entre 0 y 5;

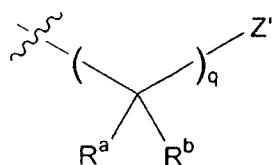
el fragmento iii es



iii ,

5 donde e es 0 ó 1;

y el fragmento iv es



iv ,

donde q es un número entero entre 1 y 10;

o R^{23} y R^{24} , tomados juntos, forman -Ch,

10 donde -Ch es un ligando quelante tetradentado capaz de formar un complejo con un metal para formar un quelato metálico.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde dicho -Ch es un ligando del tipo del N_2S_2 .

15 25. Un complejo radiometálico que comprende un compuesto de la reivindicación 23 y un metal.

26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 23 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

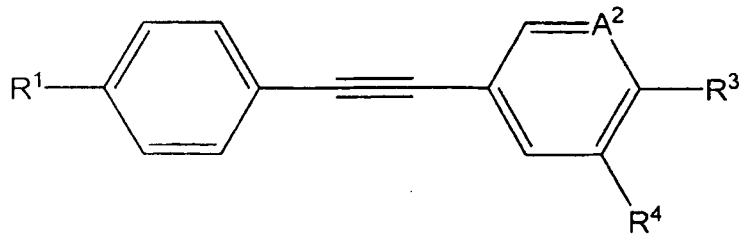
27. Una composición para el diagnóstico por imágenes de depósitos amiloides, que comprende un compuesto radiomarcado de la reivindicación 1 ó 23.

28. Un método para el diagnóstico por imágenes de depósitos amiloides en un paciente, que comprende

- a. introducir en el paciente una cantidad detectable de una composición de diagnóstico de la reivindicación 27;
- b. permitir que transcurra un tiempo suficiente para que el compuesto marcado se asocie con los depósitos amiloides; y
- c. detectar el compuesto marcado asociado con uno o más depósitos amiloides.

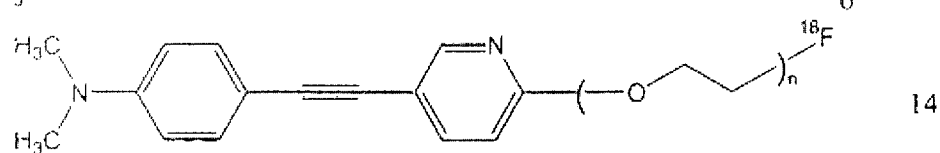
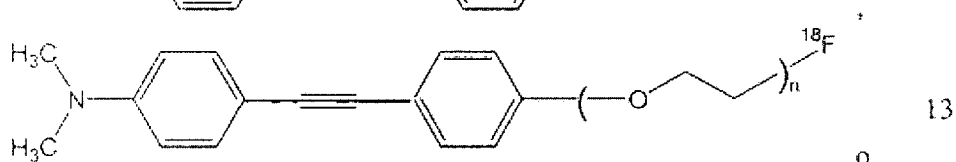
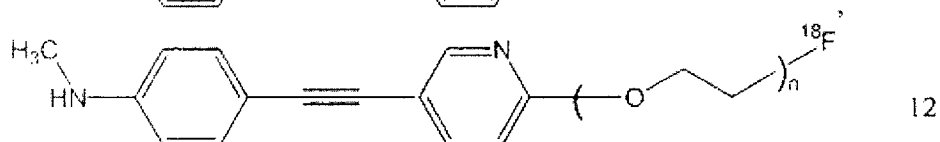
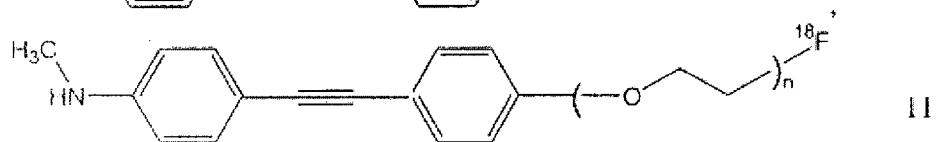
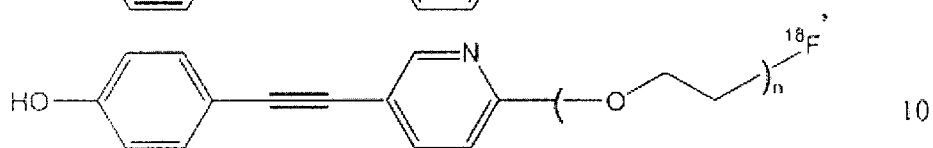
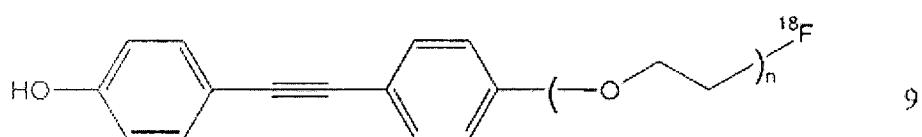
29. Un método para inhibir la agregación de placas amiloides en un paciente, que comprende administrar una composición de la reivindicación 26 en una cantidad eficaz para inhibir la agregación de placas amiloides.

30. El compuesto de la reivindicación 1, que es

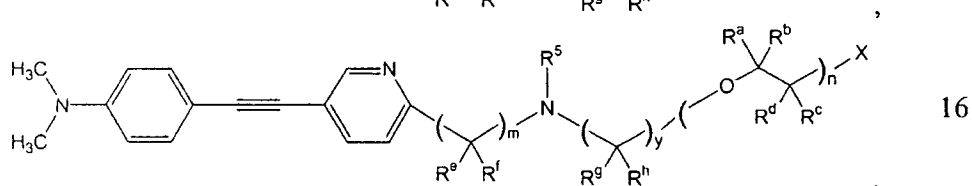
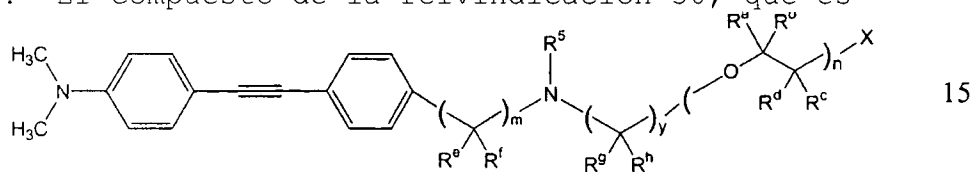


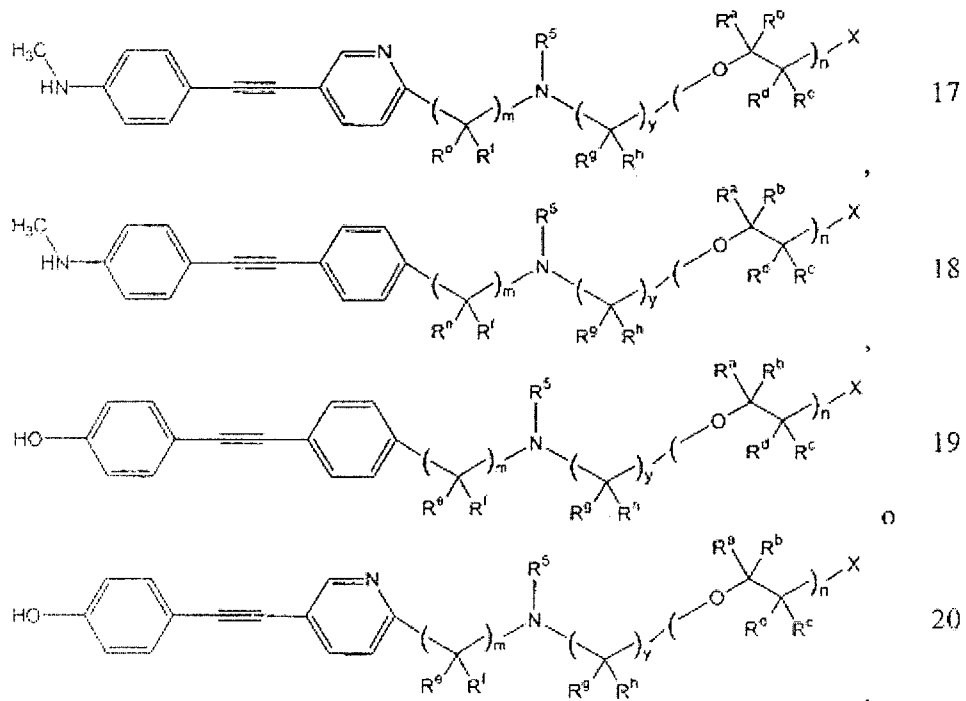
donde R' es hidroxilo o NR'R''.

31. El compuesto de la reivindicación 30, que es



32. El compuesto de la reivindicación 30, que es





33. El compuesto de la reivindicación 30, donde R^3 es el fragmento i.

34. El compuesto de la reivindicación 33, donde

5 A^2 es N;

m es 0;

R^5 es H;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^g y R^h son cada uno hidrógeno; y

Z es ^{18}F .

10 35. El compuesto de la reivindicación 30, donde

R^1 es hidroxilo o $\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son cada uno hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

Z es X, donde X es hidrógeno, hidroxilo, o C_{1-4} alcoxilo; y

R^4 es I, ^{123}I , ^{125}I , Br, ^{76}Br o ^{77}Br .

46

36. El compuesto de la reivindicación 35, donde R^1 es -
NHCH₃-N(CH₃)₂ u -OC₁₋₄ alquilo; y
Z es -OH.
37. El compuesto de la reivindicación 36, donde R^1 es -
5 OCH₃.
38. El compuesto de la reivindicación 30, donde R^3 es el
fragmento iii;
e es 1;
 R^5 , R^a , R^b , R^c y R^d son cada uno hidrógeno;
10 R^1 es -OH o NR'R'', donde R' y R'' son cada uno hidrógeno o C₁-
4 alquilo;
Z es X, donde X es hidroxilo, F o ¹⁸F; y
 R^4 es F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br.
39. El compuesto de la reivindicación 22, donde
15 R^1 es -OH o NR'R'', donde R' y R'' son cada uno hidrógeno o C₁-
4 alquilo;
 R^4 es F, ¹⁸F, I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br;
 R^3 es el fragmento ii, donde y' es 0, n es 1, 2 ó 3, y
Z es X, donde X es hidroxilo, F, ¹⁸F, o -OCH₂C=CH.
- 20 40. El compuesto de la reivindicación 39, donde al menos
uno de R' y R'' es -CH₃.
41. El compuesto de la reivindicación 39, donde A² es CH.
42. El compuesto de la reivindicación 39, donde A² es N.
43. El compuesto de la reivindicación 30, donde
25 A² es CH;

R^1 es $-OH$ o $NR'R''$, donde R' y R'' son cada uno hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^4 es hidrógeno;

R^3 es el fragmento ii, donde y' es 0, n es 1, 2 ó 3, y

5 Z es X , donde X es flúor radiomarcado o no radiomarcado.

44. El compuesto de la reivindicación 30, donde

R^1 es $-OH$ o $NR'R''$, donde R' y R'' son cada uno hidrógeno o $-CH_3$;

A^2 es N ;

10 R^4 es hidrógeno;

R^b , R^a , R^b , R^c , R^d , R^g , R^h son cada uno hidrógeno;

R^j es el fragmento i, donde m es 0, y es 2, y Z es ^{18}F .

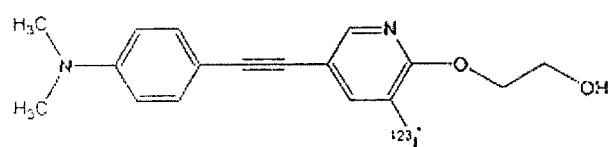
45. El compuesto de la reivindicación 30, donde

R^1 es $-OH$;

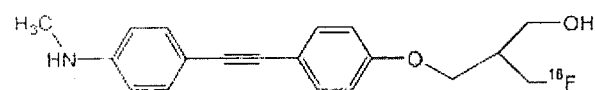
15 R^3 es NR^xR^y , donde R^x y R^y son cada uno hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

R^4 es F , ^{18}F , I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

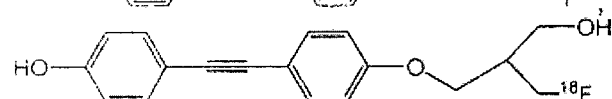
46. El compuesto de la reivindicación 30, que es



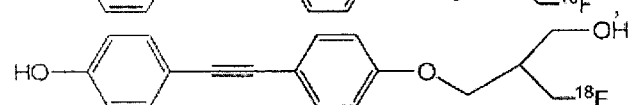
32



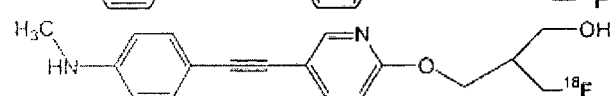
46



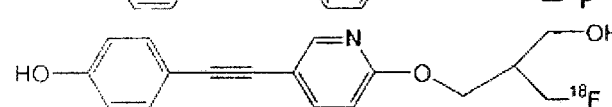
47



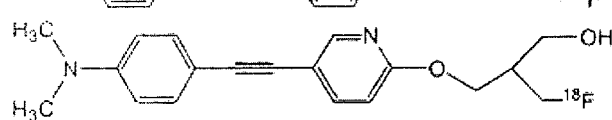
48



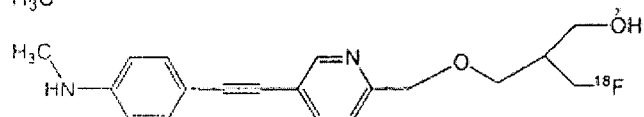
49



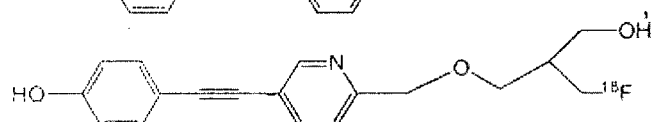
50



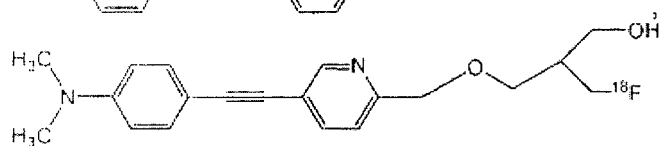
51



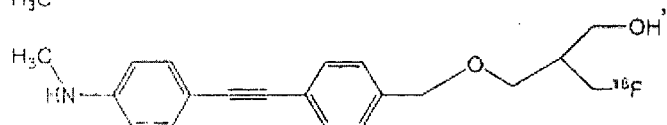
52



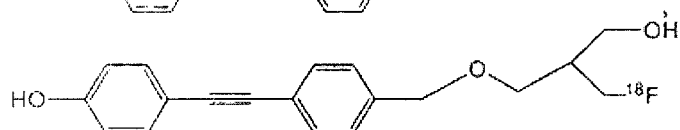
53



54

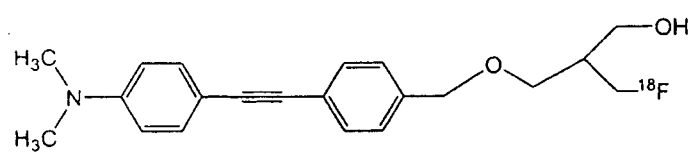


55



56

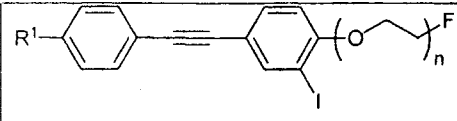
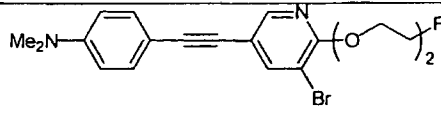
o



57

185

1/11

				
K_i (nM)	R^1	n	K_i (nM)	
6.5 ± 0.9	NMe ₂	2	11 ± 0.8	
6.6 ± 0.8	NHMe	3		

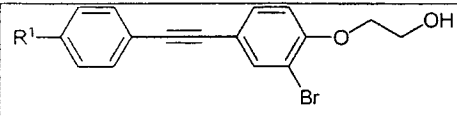
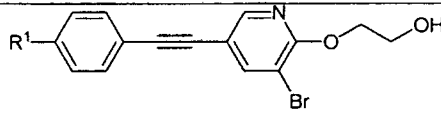
			
K_i (nM)	R^1	K_i (nM)	R^1
3.4 ± 1.1	NMe ₂	6.7 ± 1.3	NMe ₂
6.0 ± 1.1	NHMe	1.6 ± 0.5	NHMe
		6.2 ± 1.2	OH

Figura 1

186

2/11

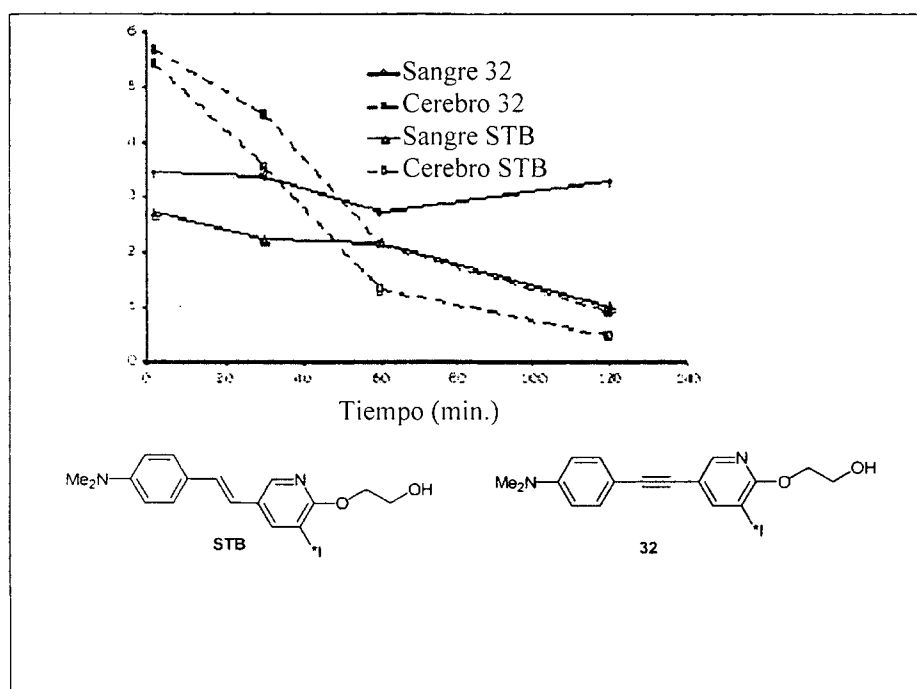
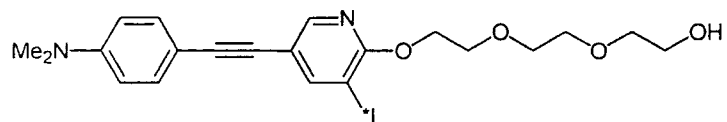


Figura 2

187

3/11



B40-1

Figura 3

188

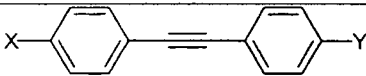
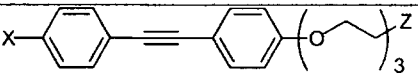
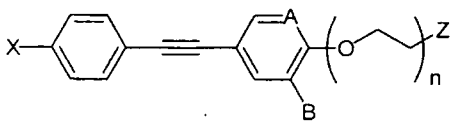
					
K _i (nM)	X	Y	K _i (nM)	X	Z
2.9 ± 0.4	NO ₂	OMe	21 ± 6.5	NH ₂	F
106 ± 6	NH ₂	OH	1.9 ± 0.3	NHMe	F
1.5 ± 0.1	NHMe	OH	2.9 ± 0.1	NMe ₂	F
1.6 ± 0.4	NMe ₂	OH	67.5 ± 7.5	NH ₂	OH
2.9 ± 0.3	OMe	OH	4.5 ± 0.9	NHMe	OH
175 ± 35	H	H	3.4 ± 0.1	NMe ₂	OH
76 ± 35	NH ₂	NH ₂	1.5 ± 0.4	NMe ₂	OCH ₂ C≡CH

Figura 4A

189



<u>K_i</u> (nM)	<u>X</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>n</u>	<u>Z</u>
2.9	NMe ₂	C	H	3	F
1.9	NHMe	C	H	3	F
5.0	NMe ₂	N	H	3	F
4.5	NHMe	N	H	3	F
3.2	NMe ₂	N	H	2	F
1.2	NHMe	N	H	2	F
6.6	NHMe	N	I	3	F
9.2	NHMe ₂	N	I	1	OH
17.2	NHMe	N	I	1	OH
2.8	NHMe	N	I	2	OH

Figura 4B

190

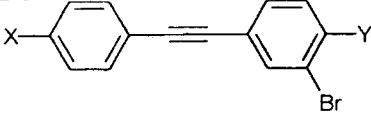
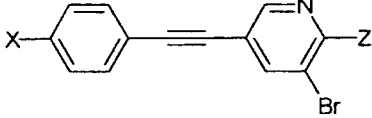
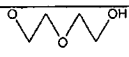
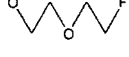
					
K _i (nM)	X	Y	K _i (nM)	X	Z
61.5 ± 6.5	OH	NMe ₂	1.6 ± 0.5	NHMe	
15.2 ± 3.2	OH	NHMe	6.7 ± 0.3	NMe ₂	
22.5 ± 2.5	OH	OH	90 ± 18	NMe ₂	
38.5 ± 1.2	NH ₂	OH	8.5 ± 0.5	NMe ₂	
5.2 ± 0.8	NMe ₂	NHMe	6.5 ± 0.9	NHMe	
9.1 ± 0.9	NMe ₂				
3.4 ± 1.1	NMe ₂				
6.0 ± 1.1	NHMe				

Figura 5

191

7/11

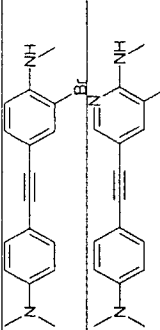
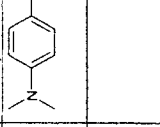
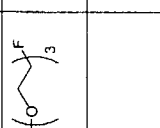
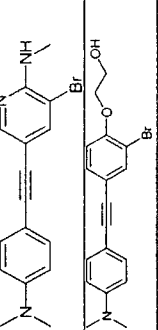
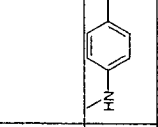
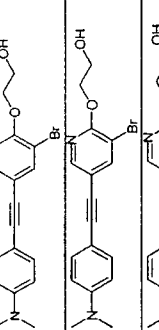
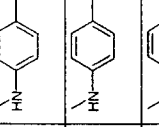
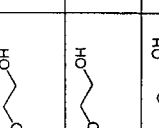
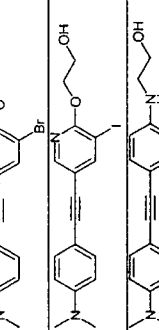
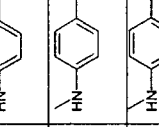
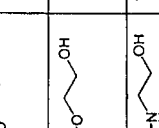
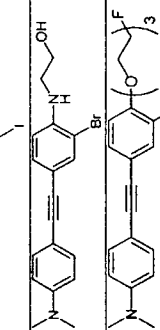
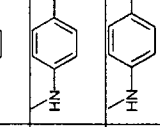
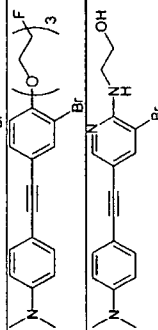
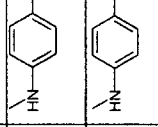
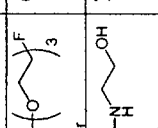
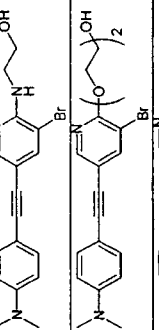
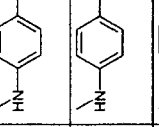
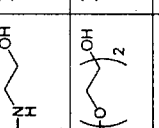
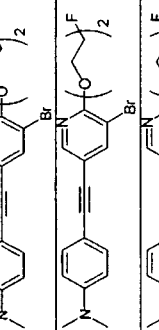
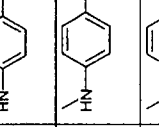
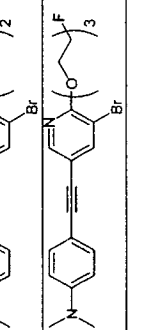
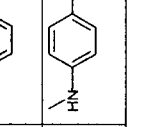
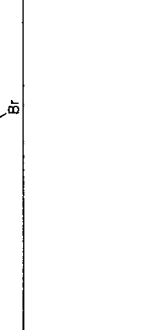
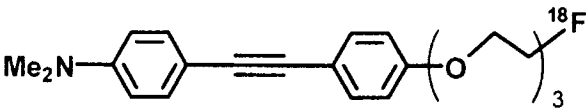
Compuesto	Ki	Compuesto	Ki	Compuesto	Ki
	5.2±0.8		16.8±1.8		15.2±3.2
	1.2				87.5±16
	3.4		6.0		33±4.5
	6.7±1.3		1.6±0.5		6.2±1.2
	9.2±1.7		17±2.0		
	9.1±0.9		7.5		22.5±2.5
	8.8±1.7		6.6±0.9		30±7.8
	90		200		
	6.6±0.9		2.8±0.2		
	8.5		6.5		
	11.2±0.8		13.1±1.9		

Figura 6

Handwritten signature or initials.

Biodistribución en ratón y coeficiente de partición octanol/PBS



% de la dosis/promedio de 3 ratones ± error estándar

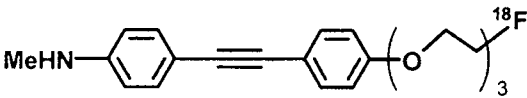
Órgano	2 min	30 min	1 hr	2 hr
sangre	5.72 ± 0.51	2.97 ± 0.10	2.51 ± 0.35	2.35 ± 0.39
corazón	9.97 ± 1.51	1.49 ± 0.14	1.04 ± 0.07	0.84 ± 0.10
músculo	0.79 ± 0.24	0.67 ± 0.10	0.51 ± 0.08	0.42 ± 0.05
pulmón	8.38 ± 1.28	2.26 ± 0.25	1.26 ± 0.90	1.47 ± 0.19
riñón	12.37 ± 2.37	2.68 ± 0.08	2.53 ± 0.21	2.02 ± 0.50
bazo	4.61 ± 0.76	1.39 ± 0.14	1.13 ± 0.07	1.17 ± 0.17
hígado	23.19 ± 3.53	13.79 ± 0.92	8.13 ± 1.69	6.58 ± 0.43
piel	0.68 ± 0.17	1.41 ± 0.24	1.28 ± 0.06	0.68 ± 0.18
cerebro	6.78 ± 1.16	1.57 ± 0.13	0.77 ± 0.07	0.42 ± 0.03
hueso	1.51 ± 0.34	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.10	0.70 ± 0.11

Coeficiente de partición 1538 (tomado de la tercera partición)

Figura 7

193

Biodistribución en ratón y coeficiente de partición octanol/PBS



% de la dosis/promedio de 3 ratones ± error estándar

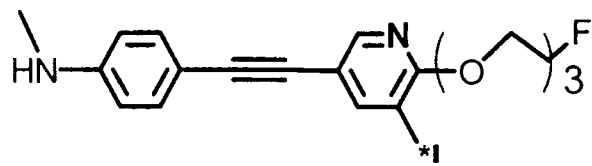
Órgano	2 min	30 min	1 hr	2 hr
sangre	3.28 ± 0.63	3.28 ± 0.57	3.22 ± 0.19	3.17 ± 0.62
corazón	4.21 ± 0.79	1.40 ± 0.17	1.24 ± 0.19	0.96 ± 0.19
músculo	1.97 ± 1.15	0.61 ± 0.10	0.62 ± 0.07	0.39 ± 0.14
pulmón	4.64 ± 0.76	2.10 ± 0.30	2.04 ± 0.28	1.72 ± 0.27
riñón	4.74 ± 1.22	2.90 ± 0.99	2.40 ± 0.22	1.80 ± 0.62
bazo	2.69 ± 0.60	1.22 ± 0.04	0.95 ± 0.04	1.02 ± 0.15
hígado	25.80 ± 2.80	14.75 ± 4.12	10.16 ± 4.00	9.14 ± 3.24
piel	1.24 ± 0.29	1.40 ± 0.23	0.95 ± 0.11	0.60 ± 0.17
cerebro	4.55 ± 0.82	0.42 ± 0.13	0.37 ± 0.02	0.38 ± 0.07
hueso	1.50 ± 0.16	0.66 ± 0.12	0.65 ± 0.09	0.82 ± 0.15

Coeficiente de partición 1182 (tomado de la tercera partición)

Figura 8

Handwritten signature

Biodistribución en ratón y coeficiente de partición octanol/PBS



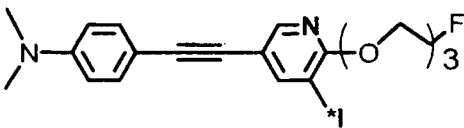
% de la dosis/g Órgano	2 min	30 min	60 min	120 min
sangre	10.27 ± 2.36	5.11 ± 0.64	3.34 ± 0.94	2.19 ± 0.35
corazón	11.28 ± 4.77	5.08 ± 0.61	4.19 ± 3.53	2.65 ± 0.23
músculo	1.52 ± 0.50	0.85 ± 0.04	0.68 ± 0.11	0.60 ± 0.18
pulmón	6.57 ± 1.24	3.79 ± 0.52	2.77 ± 0.61	2.17 ± 0.19
riñón	7.73 ± 1.77	5.12 ± 0.83	3.38 ± 0.55	2.73 ± 0.63
bazo	6.05 ± 1.26	5.72 ± 1.60	4.26 ± 0.21	5.40 ± 0.56
hígado	19.79 ± 6.71	16.09 ± 3.16	10.42 ± 2.20	10.87 ± 0.43
piel	0.90 ± 0.30	1.07 ± 0.15	0.90 ± 0.07	0.76 ± 0.21
cerebro	1.06 ± 0.20	0.53 ± 0.11	0.24 ± 0.07	0.16 ± 0.02
tiroides	5.70 ± 2.77	7.52 ± 1.75	28.27 ± 11.65	77.20 ± 0.38

P.C. 368 tomado de la tercera partición de octanol/0.05 M Na₂ HPO₄ – amortiguador (pH 7.4)

Figura 9

195

Biodistribución en ratón



Órgano	2 min		30 min		1 hr		2 hr	
sangre	3.45	± 0.29	3.38	± 0.51	2.71	± 0.43	3.29	± 0.61
corazón	12.96	± 2.47	2.31	± 0.37	1.41	± 0.33	1.33	± 0.26
músculo	0.98	± 0.30	1.23	± 0.20	0.71	± 0.09	0.78	± 0.11
pulmón	13.03	± 2.32	4.03	± 0.41	2.60	± 0.56	2.77	± 0.86
riñón	16.63	± 2.48	4.10	± 0.54	2.85	± 0.50	2.40	± 0.47
bazo	6.33	± 1.03	1.98	± 0.34	1.42	± 0.40	1.73	± 0.45
hígado	17.16	± 2.86	11.25	± 1.59	5.21	± 2.05	2.24	± 0.45
piel	0.87	± 0.14	2.22	± 0.64	2.46	± 0.27	3.18	± 0.17
cerebro	5.67	± 1.49	4.51	± 0.56	2.14	± 0.21	0.91	± 0.17

Figura 10

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

Remite: EL ORGANISMO DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

PCT

196

A WOODKOCK WASHBURN LLP Attn. Cgerry, David A. Cira Center, 12th Floor 2929 Archer Street Philadelphia, PA 19104-2891 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DEL INFORME ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL O DE LA DECLARACIÓN (regla PCT N° 44.1)	
		Fecha de envío (día/mes/año) 30.06.2008	
Referencia del Solicitante o Agente UPDI-0166		PROCEDER Ver abajo, puntos 1 y 4	
Referencia Internacional PCT/US 2007/025177		Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 07/12/2007	
Solicitante THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA			

1. ☒ Se notifica al solicitante de la confección del Informe de Búsqueda Internacional y de la opinión escrita del organismo de búsqueda internacional y de que se los envía adjunto a la presente.
- Presentación de modificaciones y una declaración, según artículo 19:**
El solicitante puede modificar por su propia voluntad las reivindicaciones de la solicitud internacional (ver regla 46):
- ¿Hasta cuando se pueden presentar las modificaciones?**
El plazo para la presentación de tales modificaciones es usualmente de dos meses a partir del envío del Informe de Búsqueda Internacional; otros detalles se pueden obtener de las instrucciones de la hoja adjunta.
- ¿Dónde se deben presentar las modificaciones?**
Directamente en la Oficina Internacional de la WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Ginebra 20. Suiza, Telefax N°: (41-22) 338.82.70
- Instrucciones más detalladas** se pueden obtener en las instrucciones de la hoja adjunta.
2. ☐ Se notifica al solicitante de que no se confecciona un Informe de Búsqueda Internacional y de que, según el artículo 17(2)a, se adjunta la declaración a la presente.
3. ☐ Acerca de la **objección** contra el pago de una tasa adicional (tasas adicionales) según la regla 40.2, se notifica al solicitante que
- ☐ la objeción y la resolución han sido enviadas desde aquí a la Oficina Internacional, junto con su solicitud de envío del texto, así como el requerimiento del solicitante a los organismos designados de impulsar la objeción y la resolución,.
- ☐ No existe todavía ninguna resolución acerca de la objeción; el solicitante será informado en cuanto se tome una resolución.
4. **Recordatorios:**
Brevemente tras el transcurso de **18 meses** a partir de la fecha de prioridad la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante quiere impedir o postergar la publicación, debe presentar en la Oficina Internacional, según la regla 90^{bis}.1 a 90^{bis}.3, antes de concluir las preparaciones técnicas para la publicación internacional, una declaración acerca del desistimiento de la solicitud internacional o de la reivindicación de prioridad.
El solicitante puede presentar en la Oficina Internacional una posición informal acerca del informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remite una copia de esta posición a todos los organismos designados en tanto no esté o recién hubiera sido confeccionado un Examen Preliminar Internacional. Tal posición también se haría pública, pero solo después de transcurrir 30 meses a partir de la fecha de prioridad.
Cuando el solicitante desea postergar en hasta **30 meses** (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prioridad el ingreso en la fase nacional, debe presentar una solicitud de Examen Preliminar Internacional dentro de los **19 meses** a partir de la fecha de prioridad; de otra manera, para ingresar en la etapa de la fase nacional, el solicitante debe llevar a cabo, dentro de los **20 meses** a partir de la fecha de prioridad, las gestiones prescriptas por estos organismos.
En otros organismos designados también es válido el plazo de **30 meses** (o algún plazo más largo) cuando no se presenta tal solicitud en el plazo de 19 meses.
Ver anexo del formulario PCT/IB/301. Indicaciones precisas de los plazos válidos en los organismos individuales se exhiben en *PCT Applicants Guide*, Volumen II, capítulo nacional, así como el sitio de Internet de WIPO.

Nombre y Dirección Postal del Organismo de Búsqueda Internacional Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Petronella Elsackers
--	---

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220

Estas instrucciones son indicaciones básicas para la presentación de modificaciones según el artículo 19. Estas observaciones se basan sobre los requisitos del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes (PCT), del reglamento de aplicación y de las normas administrativas del mismo. Ante diferencias entre estas observaciones y los textos mencionados anteriormente son decisivos los últimos. Otros detalles se pueden obtener en el Manual PCT para solicitantes, una publicación de la WIPO.

Las expresiones "artículo", "regla" y "párrafo" empleados en estas instrucciones se refieren siempre a las disposiciones del Tratado PCT, al reglamento de aplicación PCT o a las normas administrativas PCT.

INSTRUCCIONES PARA MODIFICACIONES SEGÚN ARTÍCULO 19

Luego de recibir el Informe de Búsqueda Internacional, el solicitante tiene la posibilidad de modificar una vez las reivindicaciones de la solicitud internacional. Sin embargo, se debe hacer notar que, dado que todas las partes de la solicitud internacional (reivindicaciones, descripción y figuras) pueden ser modificados durante el Examen Preliminar Internacional, no existe usualmente la necesidad de presentar modificaciones de las reivindicaciones según el artículo 19, excepto cuando el solicitante desea la publicación de estas reivindicaciones o presenta algún otro motivo para la modificación de las reivindicaciones de su publicación internacional, por ejemplo, a los fines de una protección provisoria. También se debe tomar en consideración que una protección provisoria se puede obtener solo en algunos estados. (ver *PCT Applicants Guide*, Anexos A y B)

Se hace notar al solicitante del hecho de que no están permitidas enmiendas de las reivindicaciones según el artículo 19 cuando el Organismo de Búsqueda Internacional ha declarado, según el artículo 17(2), que no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional (ver *PCT Applicants Guide*, Volumen I/A, párrafo 296).

¿Que partes de una solicitud internacional pueden ser modificadas?

En el marco del artículo 19 solo pueden ser modificadas las reivindicaciones.

En la fase internacional, según el artículo 34, las reivindicaciones también pueden ser modificadas (o nuevamente modificadas) ante el organismo encargado del examen preliminar internacional. Según el artículo 34, la descripción y las figuras solo pueden ser modificadas ante el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional.

Al ingresar en la fase nacional, según el artículo 28 o, en casos dados, el artículo 41, pueden ser modificadas todas las partes de la solicitud internacional.

¿Hasta cuando se pueden presentar modificaciones?

Dentro de los dos meses a partir del envío del informe de búsqueda internacional o dentro de dieciséis meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde. No obstante, las modificaciones son consideradas como válidas cuando son enviadas a la Oficina Internacional luego del plazo establecido pero antes de la conclusión de las preparaciones técnicas para la publicación internacional (regla 46.1).

¿Dónde no se deben presentar las modificaciones?

Las modificaciones solo pueden ser presentadas ante la Oficina Internacional y no en la Oficina de Ingreso o en el organismo de búsquedas internacionales (regla 46.2).

En caso de presentarse o haber presentado una solicitud de Examen Preliminar Internacional, ver abajo.

¿En que forma pueden ser llevadas a cabo modificaciones?

Una modificación puede proceder en la versión presentada mediante la eliminación de una o varias reivindicaciones, mediante el agregado de una o varias reivindicaciones nuevas o mediante modificaciones del texto de una o varias reivindicaciones.

Se debe presentar una hoja de reemplazo por cada hoja de reivindicaciones que, como consecuencia de una o varias modificaciones, se diferencia de la presentada originalmente.

Todas las reivindicaciones que aparecen una hoja de reemplazo deben estar numeradas con cifras arábigas. Así, cuando se elimina una reivindicación, las demás no deben ser numeradas nuevamente. En el caso de una nueva numeración, las reivindicaciones deben ser numeradas en forma sucesiva (normas administrativas, ítem 205b)).

Las modificaciones deben estar redactadas en el idioma en que fue publicada la solicitud internacional.

¿Qué documentos deben acompañar a las modificaciones?

Escrito adjunto (ítem 205b)):

Las modificaciones se deben presentar con un escrito adjunto.

El escrito adjunto no se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas. No se debe confundir con "aclaración según artículo 19(1)" (Ver abajo, "aclaración según artículo 19(1)").

El escrito adjunto puede estar redactado, a elección del solicitante, en idioma inglés o francés. En solicitudes internacionales vertidas en idioma inglés, el escrito adjunto debe estar redactado asimismo en idioma inglés y en las solicitudes internacionales redactadas en idioma francés en idioma francés.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente <i>UPDI-0156</i>	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional <i>PCT US 2007/025177</i>	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) <i>07.12.2007</i>	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) <i>07.12.2006</i>
Solicitante <i>THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA</i>		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 4 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

I Fundamentos del Informe

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:
- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
 - ☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).
- b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la **rectificación de un error obvio**, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6bis(b)).
- c. ☐ Con respecto a los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1
- 2 ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo II).
- 3 ☐ **La invención carece de unidad** (ver campo III).

4. Con respecto al **título**.
- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
 - ☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al **resumen**.
- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
 - ☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las **ilustraciones**
- a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las **ilustraciones**: figura N° -3-.
- ☒ sugerida por el solicitante.
 - ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
 - ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.
- b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/US 2007/025177															
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. A61P25/28 A61K31/136 C07C43178 C07C43/225 C07C219/34 C07D213/64																	
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC																	
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) A61K C07C C07D																	
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado																	
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data																	
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría</th> <th>Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes</th> <th>Con referencia a reivindicación N°</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005/094822 A (LILLY CO ELI [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISCO JAV [ES]; DRESMAN BRUCE) 13 de octubre de 2005 (2005.10.13) página 11, renglón 29 - página 12, renglón 5 ejemplos</td> <td>1-21 23-30 32-45</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 02/13764 A (UNIV NORTHEASTERN OHIO[US]; UNIV KENT [US]; DOCHERTY JOHN [US]; TSAI) 21 de febrero de 2002 (2002.02.21) figura 1; ejemplo 3</td> <td>1-21, 23, 32-45</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2006/115895 A (MERCK & CO INC [US]; COSFORD NICHOLAS D [US]; SEIDERS THOMAS J [US]) 2 de noviembre de 2006 (2006.11.02) reivindicación 6</td> <td>1-21, 23 30, 32-45</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">////</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°	X	WO 2005/094822 A (LILLY CO ELI [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISCO JAV [ES]; DRESMAN BRUCE) 13 de octubre de 2005 (2005.10.13) página 11, renglón 29 - página 12, renglón 5 ejemplos	1-21 23-30 32-45	X	WO 02/13764 A (UNIV NORTHEASTERN OHIO[US]; UNIV KENT [US]; DOCHERTY JOHN [US]; TSAI) 21 de febrero de 2002 (2002.02.21) figura 1; ejemplo 3	1-21, 23, 32-45	X	WO 2006/115895 A (MERCK & CO INC [US]; COSFORD NICHOLAS D [US]; SEIDERS THOMAS J [US]) 2 de noviembre de 2006 (2006.11.02) reivindicación 6	1-21, 23 30, 32-45	////		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°															
X	WO 2005/094822 A (LILLY CO ELI [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISCO JAV [ES]; DRESMAN BRUCE) 13 de octubre de 2005 (2005.10.13) página 11, renglón 29 - página 12, renglón 5 ejemplos	1-21 23-30 32-45															
X	WO 02/13764 A (UNIV NORTHEASTERN OHIO[US]; UNIV KENT [US]; DOCHERTY JOHN [US]; TSAI) 21 de febrero de 2002 (2002.02.21) figura 1; ejemplo 3	1-21, 23, 32-45															
X	WO 2006/115895 A (MERCK & CO INC [US]; COSFORD NICHOLAS D [US]; SEIDERS THOMAS J [US]) 2 de noviembre de 2006 (2006.11.02) reivindicación 6	1-21, 23 30, 32-45															
////																	
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo															
"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada "T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "&" publicación que es miembro de la misma familia																	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 23 de junio de 2008		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 30/06/2008															
Nombre y Dirección Postal del ISA/ Oficina de Patentes Europea; P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl Fax N° (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado O'Sullivan, Paul															

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	US 2004/023479 A1 (TOUR JAMES M [US] ET AL) 5 de febrero de 2004 (2004.02.05) párrafo [0059]	1-21, 23 30, 32-45
P, X	US 2007/242322 A1 (FUKUDA TAKASHI [JP] ET AL) 18 de octubre de 2007 (2007.10.18) párrafos [0122], [0126]	1-21, 23 30, 32-45
X	JP 2001 089407 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD [JP]) 3 de abril de 2001 (2001.04.03) todo el documento	1-21, 23 30, 32-45
T	QU ET AL.: "Radioiodinated aza-diphenylacetylenes as potencial SPECT Imaging agents for beta-amiloyn plaque detection" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB vol. 17, N° 13, 1 de julio de 2007 (2007.07.01), páginas 2581-3584, XP022114542 ISSN: 0390-894X todo el documento	1-45

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/US 2007/025177

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 2005094822 A	13/10/2005	AR 048436 A1 EP 1729771 A1	26/04/2006 13/12/2006
WO 0213764 A	21/02/2002	AU 8825001 A CA 2423337 A1 EP 1311254 A2 JP 2004505998 T	25/02/2002 21/02/2002 21/05/2003 26/02/2004
WO 2006115895 A	02/11/2006	AU 2006240217 A1 CA 2604518 A1 CN 101163667 A EP 1874724 A2	02/11/2006 02/11/2006 16/04/2008 09/01/2008
US 204023479 A1	05/02/2004	US	25/10/2007
US 2007242322 A1	18/10/2007	WO JP	16/02/2006 23/03/2006
JP 2001089407 A	03/04/2001	NINGUNO	

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

ver formulario PCT/ISA/220

Referencia Internacional

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

PCT/us 2007/025177

07.12.2007

07.12.2006

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
INV. A61P25/28, A61K31/136, C07C43178, C07C43/225, C07C219/34, C07D213/64

Solicitante

THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

1 Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo Nº I Fundamento del informe
- ☐ Campo Nº II Prioridad
- ☐ Campo Nº III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo Nº IV Falta de unidad de la invención
- ☒ Campo Nº V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.
- ☒ Campo Nº VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo Nº VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos
Tel.: +31 70 340 - 2040; Tx: 31651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Fecha de confección de
este informe:
ver formulario
PCT/ISA/210

Funcionario autorizado

o'Sullivan, Paul

Teléfono Nº +31 70 340 - 4511

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (abril 2005)

203

Campo Nº I	Fundamento del Informe
1.	Con respecto al idioma, el informe se basa sobre ☒ La solicitud internacional en el idioma en que fue presentada ☐ una traducción del idioma original idioma , el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2.	☐ Este informe ha sido confeccionado teniendo en cuenta la rectificación de un error obvio autorizada por o notificada a este Organismo bajo la regla 91 (regla 43bis.1(a)).
3.	Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base: a. Tipo de material ☐ listado de secuencias ☐ tablas del listado de secuencias b. Forma del material ☐ en forma escrita ☐ en forma legible por computadora c. Momento de la presentación ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
4.	☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
5.	Observaciones adicionales

Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución

1. Resolución
- Novedad

Sí

No

Reivindicaciones:

Reivindicaciones:

22, 31, 46

1-2, 23-30, 32-45
- Actividad inventiva

Sí

No

Reivindicaciones:

Reivindicaciones:

22, 31, 46

1-2, 23-30, 32-45
- Aplicabilidad industrial

Sí

No

Reivindicaciones:

Reivindicaciones:

1-46
2. Documentos y declaraciones:
- ver hoja adjunta

Campo N° VI Documentos específicos mencionados

1. Documentos específicos mencionados (Reglas 43bis.1 y 70.10)
- y/o
2. Revelaciones no incluidas (Reglas 43bis.1 y 70.9)
- ver formulario 210

Con respecto al ítem V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 2005/094822 A (LILLY CO ELI [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISCO JAV [ES]; DRESMAN BRUCE) 13 de octubre de 2005 (2005.10.13)
D2: WO 02/13764 A (UNIV NORTHEASTERN OHIO[US]; UNIV KENT [US]; DOCHERTY JOHN [US]; TSAI) 21 de febrero de 2002 (2002.02.21)
D3: WO 2006/115895 A (MERCK & CO INC [US]; COSFORD NICHOLAS D [US]; SEIDERS THOMAS J [US]) 2 de noviembre de 2006 (2006.11.02)
D4: US 2004/023479 A1 (TOUR JAMES M [US] ET AL) 5 de febrero de 2004 (2004.02.05)
D5: JP 2001 089407 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD [JP]) 3 de abril de 2001 (2001.04.03)

1. La presente solicitud no cumple los criterios establecidos en el artículo PCT 33(1), porque el objeto de reivindicación 1 no es novedoso en el sentido del artículo PCT 33(2).

El documento D1 da a conocer (ver citas en el informe de búsqueda – varios de los ejemplos reportados) que caen en el ámbito de las presentes reivindicaciones. Los compuestos de D1, como en la presente solicitud, son utilizados en el tratamiento de trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-21, 23-30, 32-45 no se considera novedoso con respecto a D1.

A pesar de que los ámbitos específicos se superponen entre la presente solicitud y D1, se aplica lo siguiente: en el caso presente existe un ámbito de superposición que lesiona la novedad entre la presente reivindicación 1 y la fórmula genérica 1 de D1, reivindicación 1. El alcance de la reivindicación 1 acorde al presente caso se superpone con el de la reivindicación 1 de D1. No existe un **aparentemente nuevo elemento técnico (estructural) de enseñanza** que distinga del objeto reivindicado del estado de la técnica en el sentido de una nueva selección, puesto que la aparente enseñanza técnica de la presente solicitud, el enlace etinilo entre los anillos aromáticos, ya es conocido por medio de D1. Surge en consecuencia una objeción de carencia de novedad según el artículo 33(2) en el ámbito genérico de superposición entre la reivindicación de D1 y la presente reivindicación.

2. Los documentos D2-D5 dan a conocer compuestos que caen en el ámbito de la presente reivindicación (ver menciones en el informe de búsqueda). Los compuestos revelados en estos documentos no se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pero poseen otra aplicación no relacionada. Se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-21, 23, 30, 32-45 no es novedoso con respecto a las revelaciones de D1-D5.

706

3. D1 es considerado el estado de la técnica más cercano, puesto que da a conocer compuestos que caen en el presente ámbito y poseen la misma aplicación terapéutica que los compuestos de la presente solicitud. La diferencia entre D1 y la revelación de las nuevas reivindicaciones 22, 31 y 46 es la presencia de grupos dihidroxietilo/propilo en el anillo aromático de los compuestos de la presente solicitud. El efecto de la diferencia no es evidente en la presente solicitud. El problema subyacente en la presente solicitud puede entonces ser formulado como la provisión de compuestos alternativos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La solución, los compuestos de tales reivindicaciones, no parecen ser obvios a la luz del estado de la técnica; el experto no recibe incentivos ni enseñanzas de D1 ni de los D2-D5 no relacionados que lo pueda impulsar a efectuar los cambios necesarios a los fines de arribar a las presentes reivindicaciones. En consecuencia, tales reivindicaciones son consideradas inventivas.

Posibles pasos luego de recibir el informe de búsqueda internacional (ISR) y el informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional (WO-ISA).

Información general	Para todas las solicitudes internacionales presentadas el o después del 01/01/2004, el ISA competente establecerá un ISR. El mismo será acompañado por el WO-ISA. A diferencia del anterior informe escrito del IPEA (Regla PCT 66.2), el WO-ISA no debe ser contestado, pero debe ser tomado en consideración para posteriores pasos del procedimiento. Este documento explica acerca de las posibilidades.
Enmendar reivindicaciones según Art. PCT 19	Dentro de los dos meses después de la fecha de envío del ISR y el WO-ISA, el solicitante puede presentar reivindicaciones enmendadas según el Art. PCT 19 directamente en la Oficina Internacional del WIPO. La reforma del PCT de 2004 no cambió este procedimiento. Para más información rogamos ver la regla PCT 46, además del formulario PCT/ISA/220 y las correspondientes notas al formulario PCT/ISA/220.
Presentar una demanda para examen preliminar internacional	En principio, el WO-ISA puede ser considerado el informe escrito del IPEA. Esto puede, en muchos casos, hacer innecesario presentar una demanda de examen preliminar internacional. Si el solicitante, a pesar de todo, desea presentar una demanda, esto debe llevarse a cabo antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha de envío al ISR/WO-ISA o de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según la que expire más tarde (Regla PCT 54bis). Las enmiendas según el art. PCT 34 pueden ser presentadas ante el IPEA como lo anterior, normalmente al mismo tiempo que se presenta la demanda (Regla PCT 66.1(b)). Si se presenta una demanda de examen preliminar internacional y no se recibieron enmiendas/comentarios, el WO-ISA será transformado por el IPEA en el IPRP (Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad), que refleja únicamente el contenido del WO-ISA. La demanda puede ser retirada (Art. PCT 37).
Presentar comentarios informales	Luego de recibir el WO-ISA, el solicitante puede presentar comentarios acerca del WO-ISA directamente en la Oficina Internacional del WIPO. Estos serán comunicados a las Oficinas designadas junto con el IPRP (Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad) a los 30 meses a partir de la fecha de prioridad. Rogamos referirse al siguiente campo.
Final de la fase internacional	Al final de la fase internacional, la Oficina Internacional del WIPO transformará el WO-ISA o, si se presentó una demanda, el informe escrito del IPEA en el IPRP, el que será transmitido junto con los posibles comentarios informales a las Oficinas designadas. El IPRP reemplazará al anterior IPER (informe de examen preliminar internacional).
Reglas PCT relevantes y más información	Regla PCT 43, regla PCT 43bis, regla PCT 44, regla PCT 44bis, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PATENT COOPERATION TREATY

smvl SAB LF

208

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
WOODCOCK WASHBURN LLP
Attn: Cherry, David A.
Cira Centre, 12th floor
2929 Arch Street,
Philadelphia, PA 19104-2891
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
JUL 03 2008
DOCKET DEPT
WWKMN

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	30/06/2008
Applicant's or agent's file reference UPDI-0156 0166	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/025177	International filing date (day/month/year) 07/12/2007
Applicant THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Petronella Elsackers
--	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference UPDI-0156	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/025177	International filing date (day/month/year) 07/12/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/12/2006
Applicant THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/025177

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P25/28 A61K31/136 C07C43/178 C07C43/225 C07C219/34
C07D213/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/094822 A (LILLY CO ELI [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISCO JAV [ES]; DRESSMAN BRUCE) 13 October 2005 (2005-10-13) page 11, line 29 - page 12, line 5 examples	1-21, 23-30, 32-45
X	WO 02/13764 A (UNIV NORTHEASTERN OHIO [US]; UNIV KENT [US]; DOCHERTY JOHN [US]; TSAI) 21 February 2002 (2002-02-21) figure 1; example 3	1-21, 23, 32-45
X	WO 2006/115895 A (MERCK & CO INC [US]; COSFORD NICHOLAS D [US]; SEIDERS THOMAS J [US]) 2 November 2006 (2006-11-02) claim 6	1-21, 23, 30, 32-45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2008

Date of mailing of the international search report

30/06/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, Paul

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/025177

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/023479 A1 (TOUR JAMES M [US] ET AL) 5 February 2004 (2004-02-05) paragraph [0059] -----	1-21,23, 30,32-45
P,X	US 2007/242322 A1 (FUKUDA TAKASHI [JP] ET AL) 18 October 2007 (2007-10-18) paragraphs [0122], [0126] -----	1-21,23, 30,32-45
X	JP 2001 089407 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 3 April 2001 (2001-04-03) the whole document -----	1-21,23, 30,32-45
T	QU ET AL: "Radioiodinated aza-diphenylacetylenes as potential SPECT imaging agents for beta-amyloid plaque detection". BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 17, no. 13, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 3581-3584, XP022114542 ISSN: 0960-894X the whole document -----	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/025177

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005094822	A	13-10-2005	AR	048436 A1	26-04-2006
			EP	1729771 A1	13-12-2006
WO 0213764	A	21-02-2002	AU	8825001 A	25-02-2002
			CA	2423337 A1	21-02-2002
			EP	1311254 A2	21-05-2003
			JP	2004505998 T	26-02-2004
WO 2006115895	A	02-11-2006	AU	2006240217 A1	02-11-2006
			CA	2604518 A1	02-11-2006
			CN	101163667 A	16-04-2008
			EP	1874724 A2	09-01-2008
US 2004023479	A1	05-02-2004	US	2007249180 A1	25-10-2007
US 2007242322	A1	18-10-2007	WO	2006016725 A1	16-02-2006
			JP	2006077239 A	23-03-2006
JP 2001089407	A	03-04-2001	NONE		

PCT COOPERATION TREATY

214

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/025177

International filing date (day/month/year)
07.12.2007

Priority date (day/month/year)
07.12.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61P25/28 A61K31/136 C07C43/178 C07C43/225 C07C219/34 C07D213/64

Applicant
THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

O'Sullivan, Paul

Telephone No. +31 70 340-4511



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/025177

9/5

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/025177

7/16

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>22,31,46</u>
	No: Claims	<u>1-21,23-30,32-45</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>22,31,46</u>
	No: Claims	<u>1-21,23-30,32-46</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-46</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2007/025177

27

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

- D1 : WO 2005/094822 A (LILLY CO ELI [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISCO JAV [ES]; DRESSMAN BRUCE) 13 October 2005 (2005-10-13)
- D2 : WO 02/13764 A (UNIV NORTHEASTERN OHIO [US]; UNIV KENT [US]; DOCHERTY JOHN [US]; TSAI) 21 February 2002 (2002-02-21)
- D3 : WO 2006/115895 A (MERCK & CO INC [US]; COSFORD NICHOLAS D [US]; SEIDERS THOMAS J [US]) 2 November 2006 (2006-11-02)
- D4 : US 2004/023479 A1 (TOUR JAMES M [US] ET AL) 5 February 2004 (2004-02-05)
- D5 : JP 2001 089407 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 3 April 2001 (2001-04-03)

1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses (see citations in the search report - many of the disclosed examples) falling under the scope of the present claims. The compounds of D1, like the present application, are used for treating disorders such as alzheimers disease. The subject-matter of claims 1-21, 23-30,32-45 are therefore not considered new over the disclosure of D1.

Notwithstanding the areas of specific overlap between the present application and D1, the following applies: In the present case, there is a novelty-destroying area of overlap between present claim 1 and the generic formula of D1, claim 1. The scope of claim 1 according to the present case overlaps with that of claim 1 of D1. There is **no apparent new technical (structural) teaching element** which distinguishes the subject-matter claimed from the prior art in the sense of a novel selection since the apparent technical teaching of the present application, the ethynl linkage between the aromatic rings, is already known from D1. An objection of lack of novelty under Art 33(2) consequently arises in the area of generic overlap between the claim of D1 and the present claim.

2. Documents D2-D5 disclose compounds falling under the scope of the present claim (see citations in the search report). The compounds disclosed in these documents are not used in the treatment of Alzheimers disease but have another unconnected application. The subject-matter of claims 1-21,23,30,32-45 are therefore not considered

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/025177

7/19

novel over the disclosures of D1-D5.

3. D1 is considered as the closest prior art since it discloses compounds falling under the present scope having the same therapeutic application as the compounds of the present application. The difference between D1 and the disclosure of the novel claims 22,31 and 46 are the presence of dihydroxyethyl/propyl moieties on the RHS aromatic ring of the compounds of the present application. The effect of the difference is not in evidence in the present application. The problem underlying the present application may therefore be formulated as the provision of alternative compounds for the treatment of Alzheimers disease. The solution, the compounds of said claims, does not appear to be obvious in the light of the prior art; the skilled person receives no incentive nor teaching from D1, not from the unrelated D2-D5 which would incite him to make the necessary changes in order to arrive at the present claims. Said claims are therefore considered inventive.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 June 2008 (19.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/073350 A2

(51) International Patent Classification: **Not classified**

(21) International Application Number:
PCT/US2007/025177

(22) International Filing Date:
7 December 2007 (07.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/873.249 7 December 2006 (07.12.2006) US
11/951.612 6 December 2007 (06.12.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA** [US/US]; 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104-6283 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KUNG, Hank, F.** [US/US]; 525 Foxglove Lane, Wynnewood, PA 19096 (US). **KUNG, Mei, Ping** [US/US]; 525 Foxglove Lane, Wynnewood, PA 19096 (US).

(74) Agents: **CHERRY, David, A.** et al.; Woodcock Washburn LLP, Cira Centre, 12th Floor, 2929 Arch Street, Philadelphia, PA 19104-2891 (US).

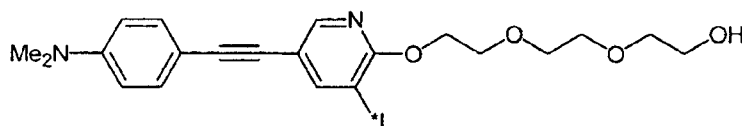
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: **ACETYLENE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR BINDING AND IMAGING AMYLOID PLAQUES**



B40-1

(57) Abstract: The invention relates to radiolabeled compounds and their use in methods of imaging amyloid deposits, as well as to methods of their manufacture. The invention also relates to compounds for inhibiting the aggregation of amyloid proteins that form amyloid deposits, methods for delivering therapeutic agents to amyloid deposits, as well as methods of making compounds that inhibit the aggregation of amyloid proteins.

WO 2008/073350 A2

WO 2008/073350 A3



20

(88) Date of publication of the international search report:
14 August 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/025177

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P25/28 A61K31/136 C07C43/178 C07C43/225 C07C219/34
C07D213/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/094822 A (LILLY CO ELI [US]; AGEJAS-CHICHARRO FRANCISCO JAV [ES]; DRESSMAN BRUCE) 13 October 2005 (2005-10-13) page 11, line 29 - page 12, line 5 examples -----	1-21, 23-30, 32-45
X	WO 02/13764 A (UNIV NORTHEASTERN OHIO [US]; UNIV KENT [US]; DOCHERTY JOHN [US]; TSAI) 21 February 2002 (2002-02-21) figure 1; example 3 -----	1-21, 23, 32-45
X	WO 2006/115895 A (MERCK & CO INC [US]; COSFORD NICHOLAS D [US]; SEIDERS THOMAS J [US]) 2 November 2006 (2006-11-02) claim 6 ----- -/-	1-21, 23, 30, 32-45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2008

Date of mailing of the international search report

30/06/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, Paul

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/025177

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/023479 A1 (TOUR JAMES M [US] ET AL) 5 February 2004 (2004-02-05) paragraph [0059] -----	1-21, 23, 30, 32-45
P, X	US 2007/242322 A1 (FUKUDA TAKASHI [JP] ET AL) 18 October 2007 (2007-10-18) paragraphs [0122], [0126] -----	1-21, 23, 30, 32-45
X	JP 2001 089407 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 3 April 2001 (2001-04-03) the whole document -----	1-21, 23, 30, 32-45
T	QU ET AL: "Radioiodinated aza-diphenylacetylenes as potential SPECT imaging agents for beta-amyloid plaque detection" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 17, no. 13, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 3581-3584, XP022114542 ISSN: 0960-894X the whole document -----	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/025177

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005094822	A	13-10-2005	AR 048436 A1 EP 1729771 A1	26-04-2006 13-12-2006
WO 0213764	A	21-02-2002	AU 8825001 A CA 2423337 A1 EP 1311254 A2 JP 2004505998 T	25-02-2002 21-02-2002 21-05-2003 26-02-2004
WO 2006115895	A	02-11-2006	AU 2006240217 A1 CA 2604518 A1 CN 101163667 A EP 1874724 A2	02-11-2006 02-11-2006 16-04-2008 09-01-2008
US 2004023479	A1	05-02-2004	US 2007249180 A1	25-10-2007
US 2007242322	A1	18-10-2007	WO 2006016725 A1 JP 2006077239 A	16-02-2006 23-03-2006
JP 2001089407	A	03-04-2001	NONE	



No. 09-059256- -00000-0000

Fecha: 2009-06-08 16:39:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Junio -8-9

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 59256
	Solicitud internacional	PCT/US2007/025177
	Fecha inicio fase nacional	07/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8661

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

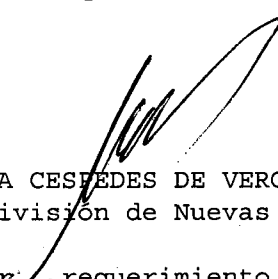
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 59256
	Solicitud internacional	PCT/US2007/025177
	Fecha inicio fase nacional	07/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8662

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL. 2009
adpall