

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 927**

51 Int. Cl.:
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06701554 .5**
96 Fecha de presentación: **11.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1836164**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

54 Título: **COMPUESTOS DE BENCIL-LACTAMA MARCADOS CON 11C Y SU USO COMO AGENTES DE OBTENCIÓN DE IMÁGENES.**

30 Prioridad:
13.01.2005 US 643453 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

73 Titular/es:
**GE HEALTHCARE LIMITED
AMERSHAM PLACE
LITTLE CHALFONT BUCKINGHAMSHIRE HP7
9NA, GB**

72 Inventor/es:
**HELAL, Christopher, John;
ANTONI, Gunnar;
LANGSTROM, Bengt;
SHENG, Jia, Zhi;
JAYNES-SOBOLOVE, Susan, Beth y
McCARTHY, Timothy, John**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 371 927 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de bencil-lactama marcados con ^{11}C y su uso como agentes de obtención de imágenes.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos marcados con ^{11}C , a su preparación y a su uso como productos radiofarmacéuticos para tomografía de emisión de positrones ("PET").

Antecedentes de la invención

La serotonina desempeña una función en varios trastornos psiquiátricos que incluyen ansiedad, enfermedad de Alzheimer, depresión, náuseas y vómitos, sueño, dolor, trastornos de la alimentación y dolor de cabeza por migraña. La serotonina también desempeña una función tanto en los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia. 10 La distribución por el sistema nervioso central ("SNC") de la serotonina y uno de sus receptores, el receptor tipo 1B de serotonina ("5HT_{1B}"), acoplado a los efectos funcionales de la serotonina, sugieren que los antagonistas del receptor 5HT_{1B} pueden ejercer importantes efectos neurológicos y del comportamiento. Además, se ha mostrado que los antagonistas de 5HT_{1B} tienen propiedades antidepresivas. Por tanto, los agentes que inhiben selectivamente el receptor 5HT_{1B} representan un enfoque útil para el tratamiento de trastornos psiquiátricos que incluyen trastorno 15 depresivo mayor.

Una dificultad en el desarrollo de compuestos útiles para el tratamiento de trastornos psiquiátricos ha sido la falta de modelos animales apropiados, la accesibilidad al cerebro para mediciones farmacocinéticas y la falta de biomarcadores directos adecuados relacionados con la acción sobre el sistema diana. Por tanto, serían alcanzables 20 modelos más precisos para realizar el modelado farmacocinético ("PK") y farmacodinámico ("PD") si se usaran parámetros farmacocinéticos principales tales como la ocupación del receptor en lugar de exposiciones a plasma.

La PET es una técnica de obtención de imágenes no invasiva que se ha usado ampliamente en el desarrollo de fármacos neurocopsicofarmacológicos. En particular, la medición del grado de ocupación del receptor en el cerebro se ha usado para guiar la selección de dosis para fármacos antidepresivos y antipsicóticos. Adicionalmente, la PET puede usarse para determinar la pauta de dosificación apropiada para un agente que actúa centralmente 25 determinando la tasa de aparición, magnitud y duración de la interacción diana del SNC frente a la semivida en plasma. Véase, por ejemplo, Andree B, Nyberg S, Ito H, Ginovart N, Brunner F, Jaquet F, Halldin C y Farde L. Positron emission tomographic analysis of dose-dependent MDL 100,907 binding to 5-hydroxytryptamine-2A receptors in the human brain. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 18: 317-323, 1998. La PET se basa en la detección y el registro externo de la desintegración de emisores de positrones incorporados en compuestos 30 administrados a un sujeto. Por ejemplo, se han marcado moléculas de interés biológico (agua, azúcares, aminoácidos o compuestos sintéticos) con isótopos emisores de positrones de vida corta de núcleos biológicos (por ejemplo, ^{11}C), proporcionando radiotrazadores que tienen alta actividad específica y propiedades bioquímicas preservadas.

Los instrumentos de PET recientemente desarrollados permiten obtener mapas tridimensionales variables con el tiempo de la distribución de la concentración de radiactividad absoluta tras la administración del compuesto. 35 Aplicando modelado cinético del trazador a estas curvas de actividad del tiempo regional de PET ("TAC") es posible estimar valores absolutos de los parámetros fisiológicos que determinan las interacciones y el destino del compuesto del radiotrazador. La PET puede usarse para evaluar *in vivo* el transporte y los parámetros regionales de unión de un fármaco dado en el tejido de un mamífero, o para investigar los efectos regionales de un fármaco sobre 40 parámetros fisiológicos tales como circulación sanguínea, metabolismo energético o tasa de síntesis de proteínas.

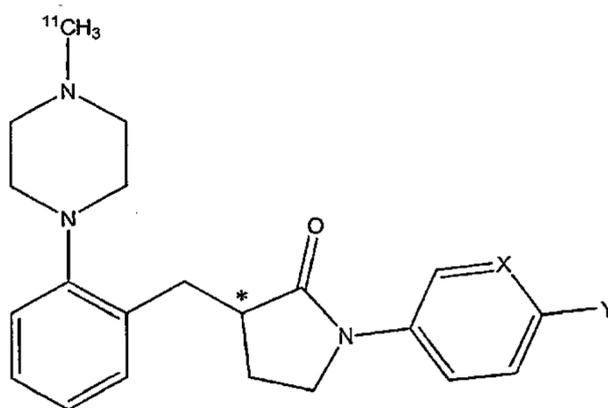
Se conoce la utilidad de agentes radiactivos con afinidad por receptores tales como receptores de serotonina para obtener imágenes de tejido, tanto directamente como indirectamente. Por ejemplo, C.-Y. Shiue y col., *Synapse*, 1997, 25, 147 y S. Houle y col., *Can. Nucl. Med. Commun.*, 1997, 18, 1130, describen el uso de ligandos de receptores 5HT_{1A} para obtener imágenes de receptores 5HT_{1A} en el cerebro humano usando PET. Véase también C. 45 Halldin y col., *Curr. Pharm. Design*, 2001, 7(18) 1907-29.

Los documentos WO 97/36867 y US 2003/0083337 desvelan derivados de piperazilo útiles como ligandos de 5HT_{1D}.

Hay una gran necesidad de ligandos del SNC que incluyen ligandos de 5HT_{1B} que pueden marcarse con radionúclido de PET y usarse para obtener imágenes de la expresión de tejido de este sistema de receptores.

Resumen de la invención

50 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que X es CH o N;

Y es $-C(OR^1)(R^2)_2$ o $-N(R^3)_2$;

5 R^1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^2 se toman juntos para formar $-(CH_2)_n-$ en la que n es un número entero que oscila de 2 a 7;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^3 se toman juntos para formar $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-(NR^4)-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_m-$ en la que m es un número entero que oscila de 2 a 7;

10 R^4 es H o CH_3 ; y

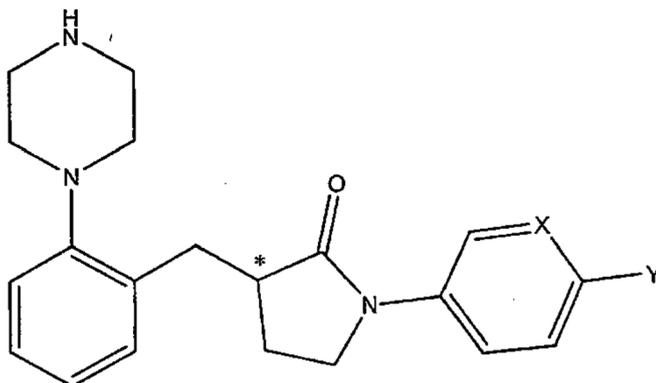
* es un átomo de carbono quiral, siendo dicho carbono un racemato, un enantiómero (R), un enantiómero (S) o una mezcla de los mismos.

Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (siendo cada uno un "compuesto marcado con ^{11}C ") es útil para productos radiofarmacéuticos para tomografía de emisión de positrones en un mamífero. En este documento, un compuesto marcado con ^{11}C de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se denomina en lo sucesivo un compuesto marcado con ^{11}C ; las descripciones se usan indistintamente.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto marcado con ^{11}C y un excipiente o vehículo fisiológicamente aceptable.

20

La invención se refiere además a compuestos de fórmula II:



Fórmula II

en la que X es CH o N;

Y es $-C(OR^1)(R^2)_2$ o $-N(R^3)_2$;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

25 cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^2 se toman juntos para formar $-(CH_2)_n-$ en la que n es un número entero que oscila de 2 a 7;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^3 se toman juntos para formar $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-(NR^4)-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_m-$ en la que m es un número entero que oscila de 2 a 7;

R^4 es H o CH_3 ; y

30 * es un átomo de carbono quiral, siendo dicho carbono un racemato, un enantiómero (R), un enantiómero (S) o una mezcla de los mismos.

Los compuestos de fórmula II son útiles como productos intermedios químicos para la síntesis de compuestos marcados con ^{11}C .

5 La invención también se refiere a procedimientos para sintetizar un compuesto marcado con ^{11}C que comprende permitir que un compuesto de fórmula II reaccione con yoduro de [^{11}C]metilo en condiciones que son suficientes para sintetizar un compuesto marcado con ^{11}C .

La presente invención puede entenderse más completamente por referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención.

Descripción detallada de la invención

10 El término "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " como se usa en este documento se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, n-hexilo, iso-hexilo y neohexilo.

Ejemplos de un mamífero incluyen, pero no se limitan a, un ser humano, ratón, rata, cobaya, caballo, perro, gato, vaca, cerdo, mono, chimpancé y babuino.

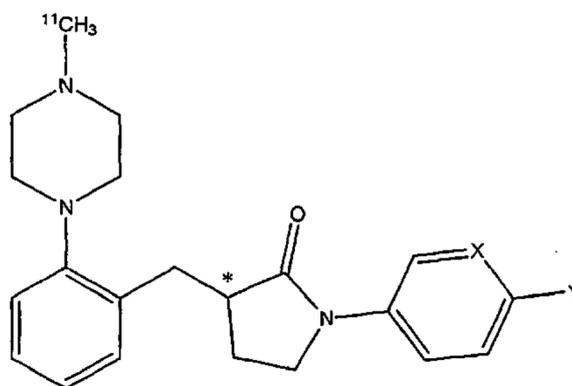
15 El término "sustancialmente libre de su enantiómero (S) correspondiente" como se usa en este documento significa que el compuesto marcado con ^{11}C o compuesto de fórmula II contiene no más de aproximadamente el 10% en peso de su enantiómero (S) correspondiente, en otra realización no más de aproximadamente el 5% en peso de su enantiómero (S) correspondiente, en otra realización no más de aproximadamente el 1% en peso de su enantiómero (S) correspondiente, en otra realización no más de aproximadamente el 0,5% en peso de su enantiómero (S) correspondiente y en otra realización no más de aproximadamente el 0,1% en peso de su enantiómero (S) correspondiente.

20 El término "sustancialmente libre de su enantiómero (R) correspondiente" como se usa en este documento significa que el compuesto marcado con ^{11}C o compuesto de fórmula II contiene no más de aproximadamente el 10% en peso de su enantiómero (R) correspondiente, en otra realización no más de aproximadamente el 5% en peso de su enantiómero (R) correspondiente, en otra realización no más de aproximadamente el 1% en peso de su enantiómero (R) correspondiente, en otra realización no más de aproximadamente el 0,5% en peso de su enantiómero (R) correspondiente y en otra realización no más de aproximadamente el 0,1% en peso de su enantiómero (R) correspondiente.

25 Ejemplos de una sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, un clorhidrato, un bromhidrato, un yodhidrato, un nitrato, un sulfato, un bisulfato, un fosfato, un fosfato ácido, un isonicotinato, un acetato, un lactato, un salicilato, un citrato, un citrato ácido, un tartrato, un pantotenato, un bitartrato, un ascorbato, un succinato, un maleato, un fumarato, un gluconato, un glucaronato, un sacarato, un formiato, un benzoato, un glutamato, un metanosulfonato, un etanosulfonato, un bencenosulfonato y una sal de p-toluenosulfonato.

30 Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto marcado con ^{11}C de fórmula I que es eficaz para obtener imágenes de tejido o marcar tejido en un mamífero.

35 La invención proporciona compuestos marcados con ^{11}C de fórmula I:



Fórmula I

40 en la que X es CH o N;
Y es $-\text{C}(\text{OR}^1)(\text{R}^2)_2$ o $-\text{N}(\text{R}^3)_2$;
R¹ es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^2 se toman juntos para formar $-(CH_2)_n-$ en la que n es un número entero que oscila de 2 a 7;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^3 se toman juntos para formar $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-(NR^4)-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_m-$ en la que m es un número entero que oscila de 2 a 7;

5 R^4 es H o CH_3 ; y

* es un átomo de carbono quiral, siendo dicho carbono un racemato, un enantiómero (R), un enantiómero (S) o una mezcla de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto marcado con ^{11}C y un excipiente o vehículo fisiológicamente aceptable.

10 La presente invención también proporciona procedimientos o usos para obtener cuantitativamente imágenes de tejido que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto marcado con ^{11}C a un mamífero y detectar la unión del compuesto marcado con ^{11}C en el mamífero. Esto incluye obtener cuantitativamente imágenes de tejido que contiene el receptor $5HT_{1B}$.

15 La presente invención también proporciona procedimientos o usos para marcar tejido que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto marcado con ^{11}C a un mamífero. Esto incluye marcar tejido que contiene el receptor $5HT_{1B}$.

En una realización, X es CH. En otra realización, X es N.

En una realización, Y es $-C(OR^1)(R^2)_2-$. En otra realización, Y es $-N(R^3)_2$.

20 En una realización, R^1 y cada grupo R^2 es $-CH_3$. En otra realización, R^1 es H y cada grupo R^2 es $-CH_2CH_3$. En otra realización, R^1 es H y ambos grupos R^2 se consideran juntos para formar $-(CH_2)_4-$.

En otra realización, ambos grupos R^3 se consideran juntos para formar $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$.

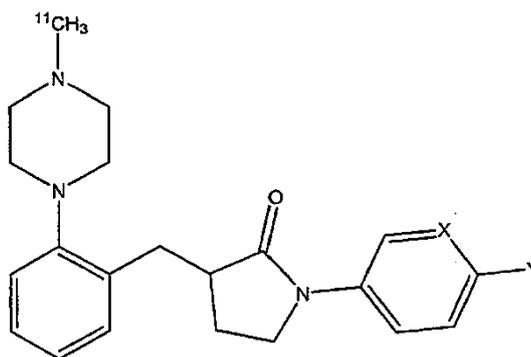
En una realización, X es CH, Y es $-C(OR^1)(R^2)_2$ y R^1 y cada grupo R^2 es $-CH_3$.

Se entiende que cada variable de la fórmula I puede tener cualquier definición descrita en este documento.

25 La fórmula I representa un átomo de carbono indicado con (*), que es quiral. Con respecto al átomo de carbono indicado con (*), la fórmula I engloba un racemato, un enantiómero (R), un enantiómero (S) o una mezcla de los mismos.

En una realización, el compuesto marcado con ^{11}C es racémico con respecto al átomo de carbono indicado con (*).

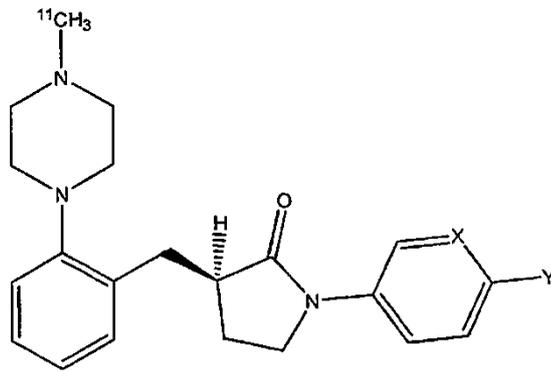
Un compuesto marcado con ^{11}C que es racémico con respecto al átomo de carbono indicado con (*) tiene la fórmula:



30 en la que X y Y son como se definen anteriormente.

En otra realización, un compuesto marcado con ^{11}C es un enantiómero (R) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y está conteniendo no más del 10% en peso de su enantiómero (S) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*).

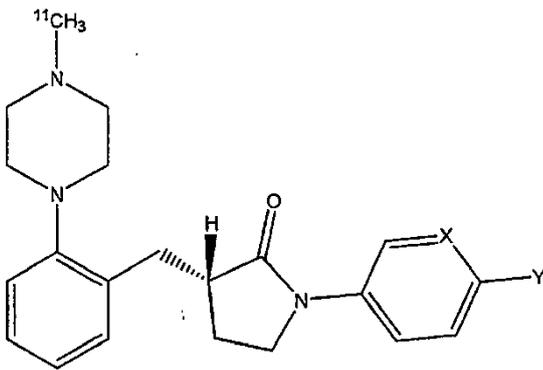
35 Un compuesto marcado con ^{11}C que es un enantiómero (R) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y que está conteniendo no más del 10% en peso de su enantiómero (S) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*) tiene la fórmula:



en la que X y Y se definen anteriormente.

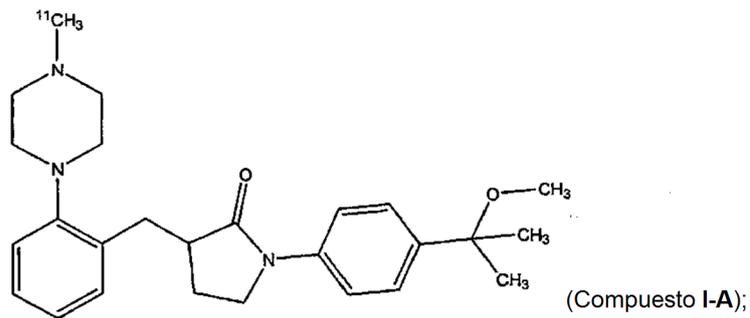
- 5 En otra realización, un compuesto marcado con ^{11}C es un enantiómero (S) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y está conteniendo no más del 10% en peso de su enantiómero (R) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*).

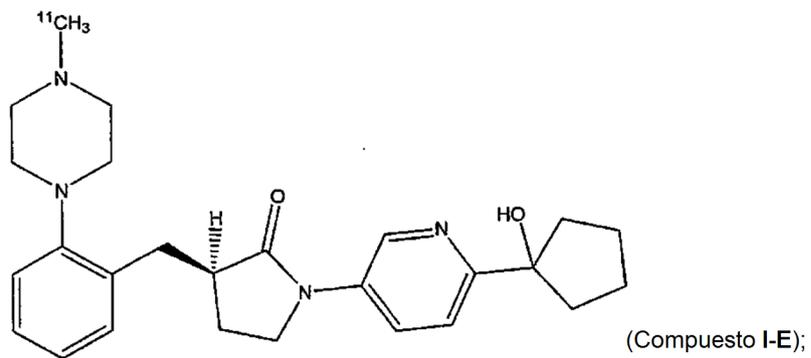
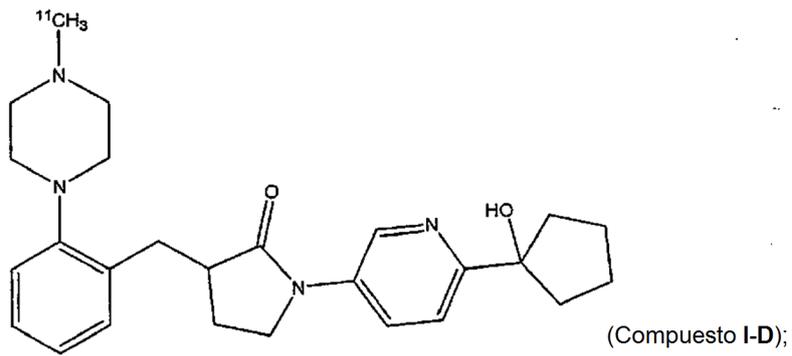
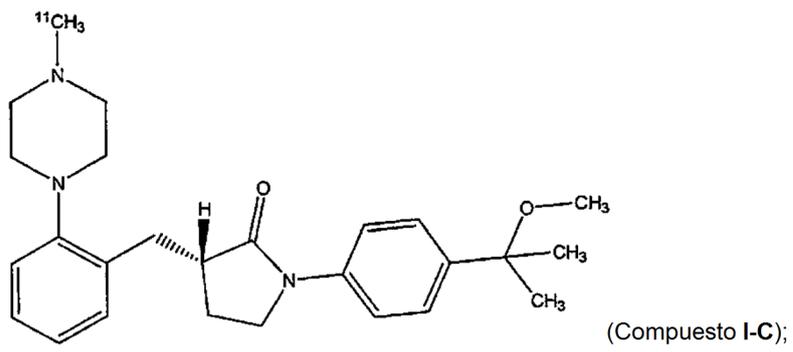
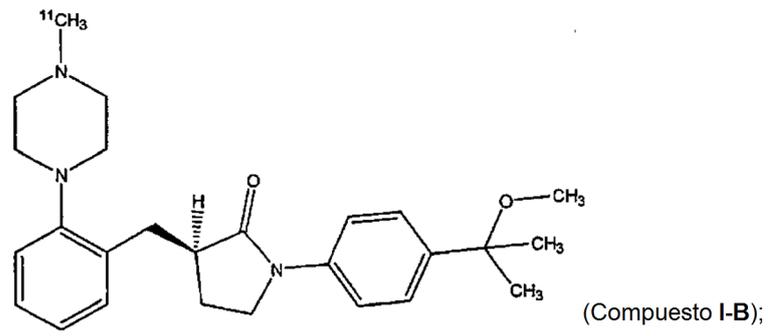
Un compuesto marcado con ^{11}C que es un enantiómero (S) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y que está conteniendo no más del 10% en peso de su enantiómero (R) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*) tiene la fórmula:

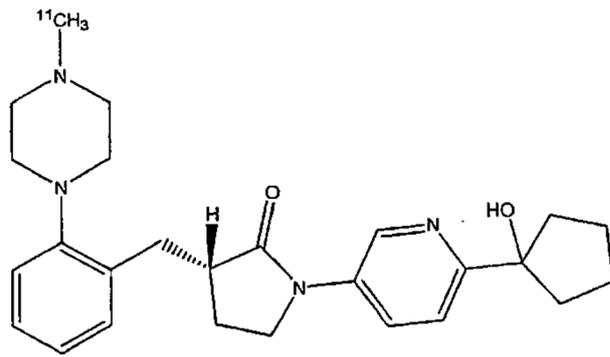


- 10 en la que X y Y se definen anteriormente.

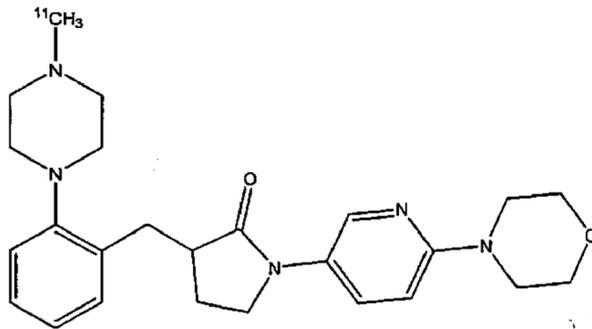
En una realización, el compuesto marcado con ^{11}C es independientemente uno cualquiera o más de los siguientes:



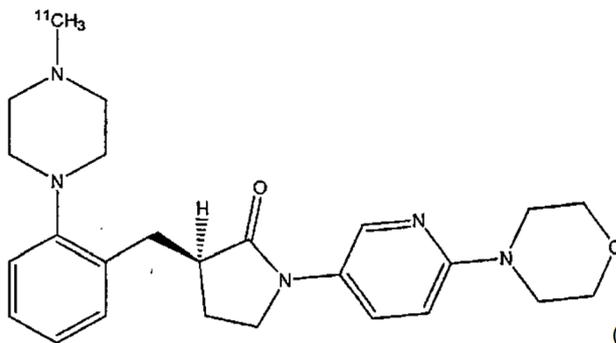




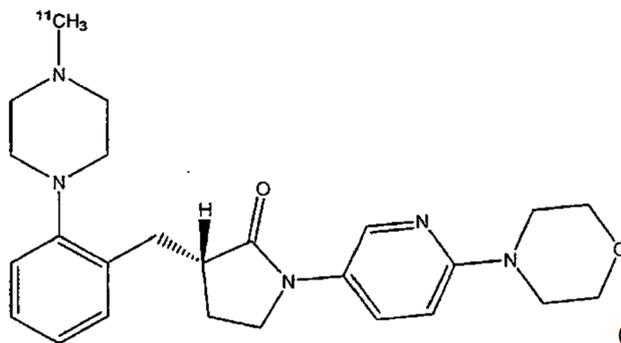
(Compuesto I-F);



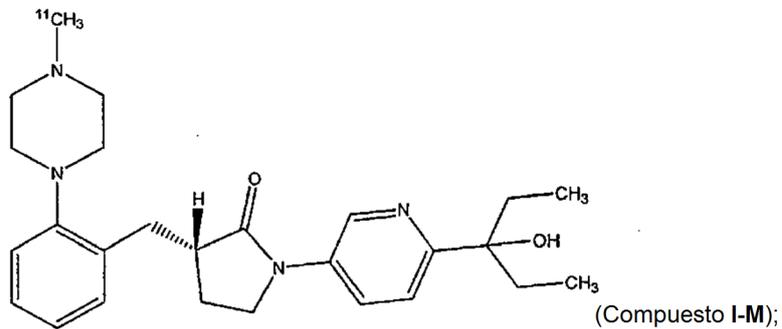
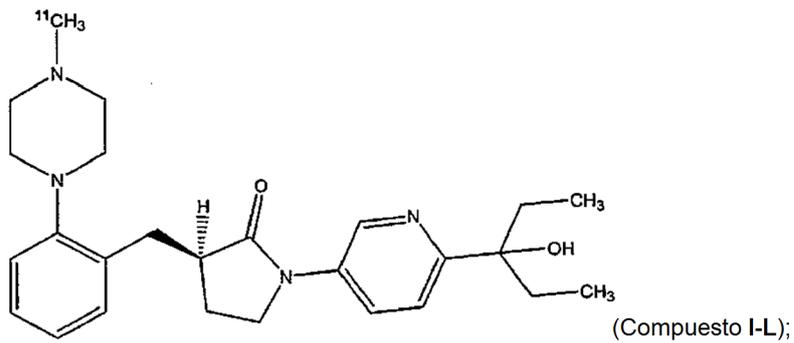
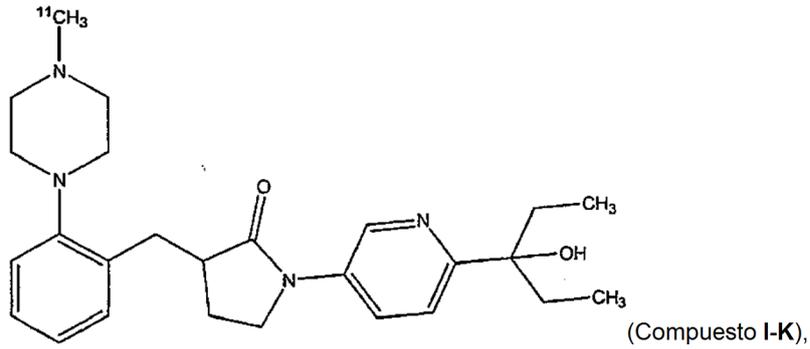
(Compuesto I-G);



(Compuesto I-H);



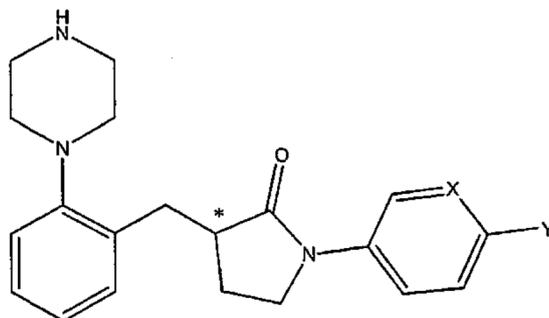
(Compuesto I-J);



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En una realización, el compuesto marcado con ^{11}C se une a un receptor de serotonina. En otra realización, el compuesto marcado con ^{11}C se une a un receptor $5\text{HT}_{1\text{B}}$. En otra realización, el compuesto marcado con ^{11}C es un antagonista del receptor $5\text{HT}_{1\text{B}}$.

La invención también proporciona compuestos de fórmula II:



Fórmula II

10 en la que X es CH o N;

Y es $-C(OR^1)(R^2)_2$ o $-N(R^3)_2$;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^2 se toman juntos para formar $-(CH_2)_n-$ en la que n es un número entero que oscila de 2 a 7;

- 5 cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^3 se toman juntos para formar $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-(NR^4)-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_m-$ en la que m es un número entero que oscila de 2 a 7;

R^4 es H o CH_3 ; y

* es un átomo de carbono quiral, siendo dicho carbono un racemato, un enantiómero (R), un enantiómero (S) o una mezcla de los mismos.

- 10 En una realización, X es CH. En otra realización, X es N.

En una realización, Y es $-C(OR^1)(R^2)_2$. En otra realización, Y es $-N(R^3)_2$.

En una realización, R^1 es H y cada grupo R^2 es $-CH_2CH_3$. En otra realización, R^1 es H y ambos grupos R^2 se consideran juntos para formar $-(CH_2)_4-$.

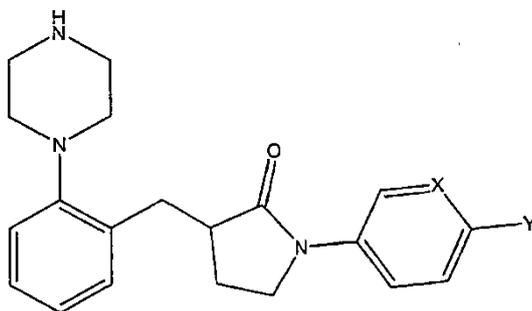
- 15 En otra realización, ambos grupos R^3 se consideran juntos para formar $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$. En una realización, X es CH, Y es $-C(OR^1)(R^2)_2$ y R^1 y cada grupo R^2 es $-CH_3$.

Se entiende que cada variable de la fórmula II puede tener cualquier definición descrita en este documento.

La fórmula II representa un átomo de carbono indicado con (*), que es quiral. Con respecto al átomo de carbono indicado con (*), la fórmula II engloba un racemato, un enantiómero (R), un enantiómero (S) y una mezcla de los mismos.

- 20 En una realización, un compuesto de fórmula II es racémico con respecto al átomo de carbono indicado con (*).

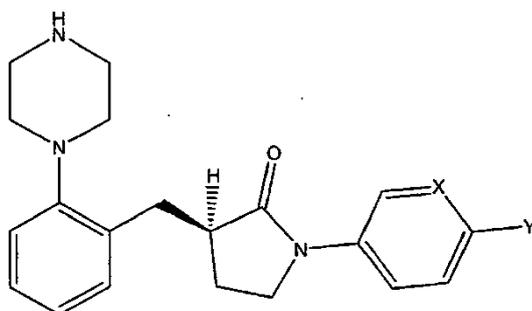
Un compuesto de fórmula II que es racémico con respecto al átomo de carbono indicado con (*) tiene la fórmula:



en la que X y Y son como se definen anteriormente.

- 25 En otra realización, un compuesto de fórmula II es un enantiómero (R) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y está conteniendo no más del 10% en peso de su enantiómero (S) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*).

Un compuesto de fórmula II que es un enantiómero (R) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y que está conteniendo no más del 10% en peso de su enantiómero (S) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*) tiene la fórmula:



- 30

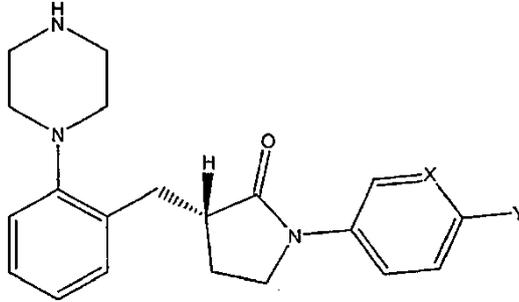
en la que X y Y se definen anteriormente.

En otra realización, un compuesto de fórmula II es un enantiómero (S) con respecto al átomo de carbono indicado

con (*) y está conteniendo no más del 10% en peso de su enantiómero (R) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*).

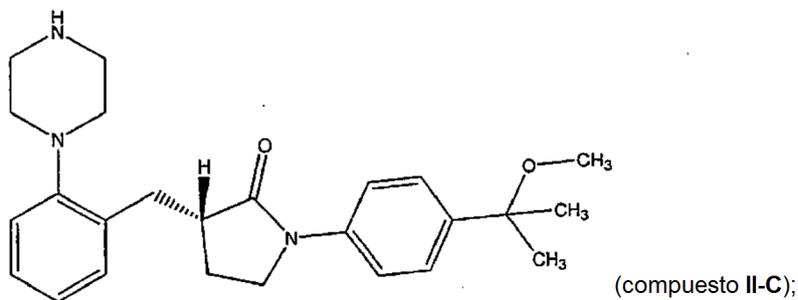
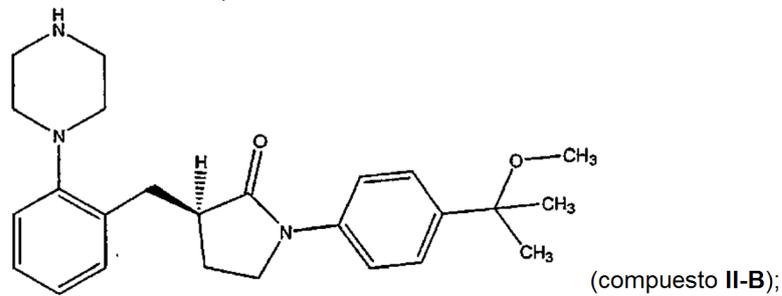
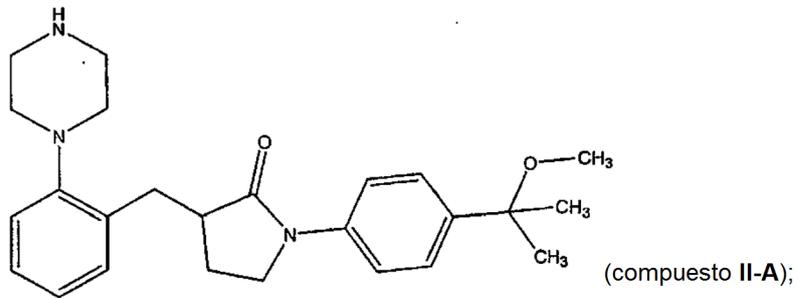
Un compuesto de fórmula II que es un enantiómero (S) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y que está conteniendo no más del 10% en peso de su enantiómero (R) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*) tiene la fórmula:

5

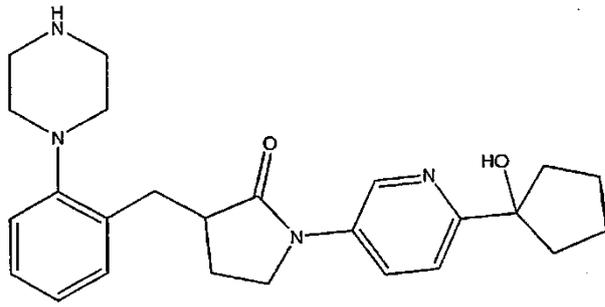


en la que X y Y se definen anteriormente.

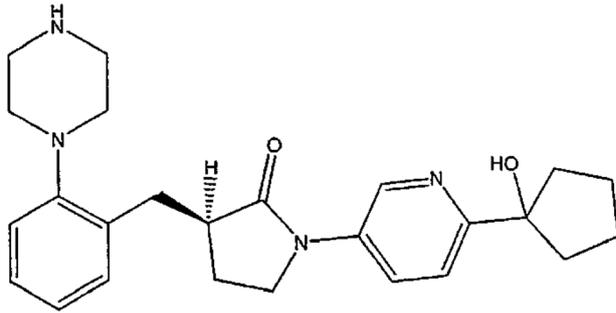
En una realización, el compuesto de fórmula II es independientemente uno cualquiera o más de los siguientes:



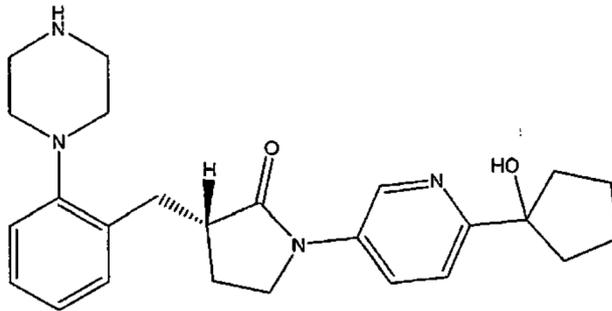
10



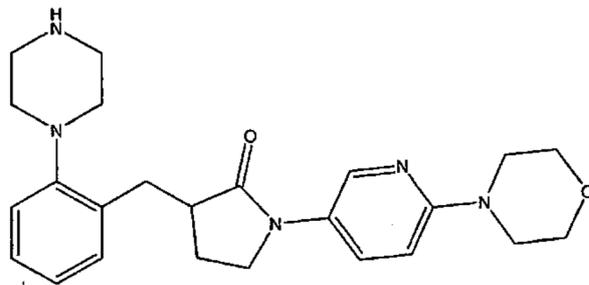
(compound II-D);



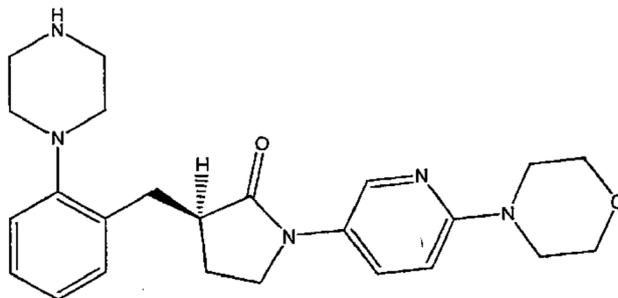
(compuesto II-E);



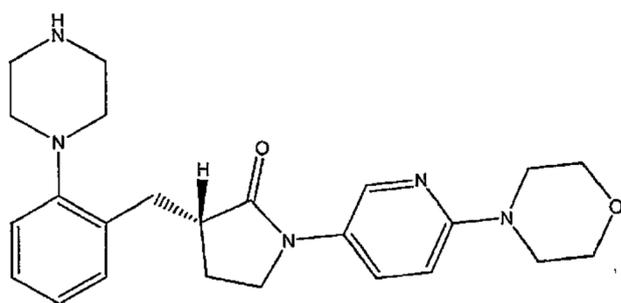
(compuesto II-F);



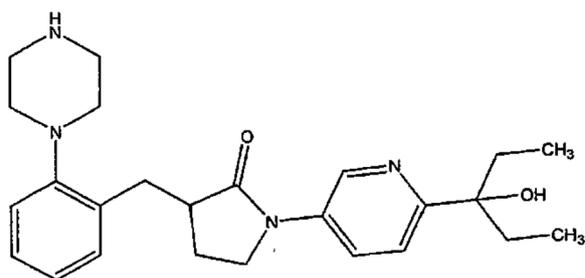
(compuesto II-G);



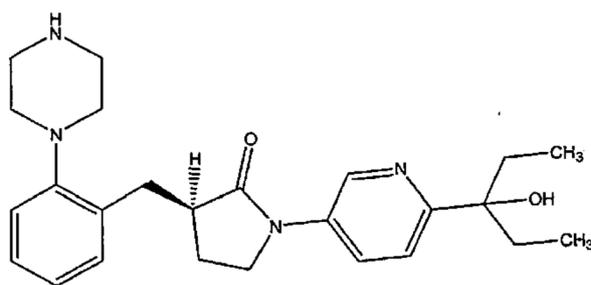
(compuesto II-H);



(compuesto II-J);

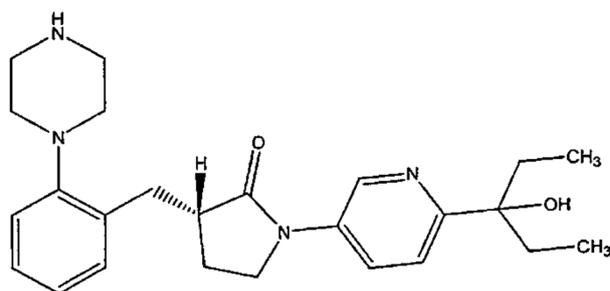


(compuesto II-K);



(compuesto II-L);

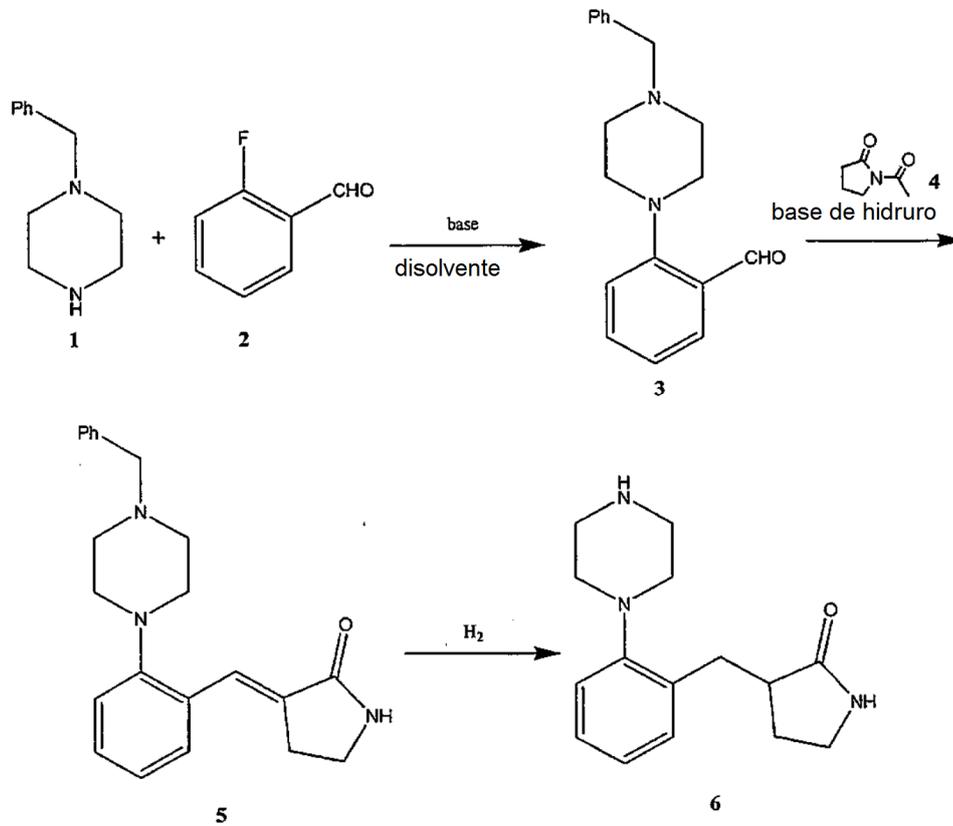
o



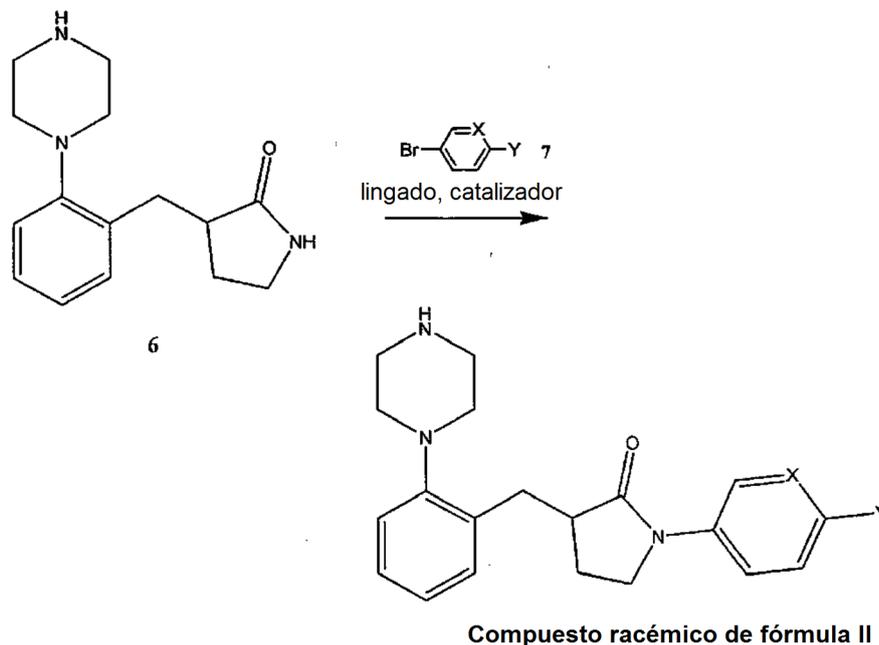
(compuesto II-M);

5

Los compuestos de fórmula II y compuestos marcados con ^{11}C pueden sintetizarse como se muestra generalmente en los Esquemas 1 y 2. El Esquema 1 ilustra una síntesis de un producto intermedio de pirrolidin-2-ona, 3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona (6).

Esquema 1:

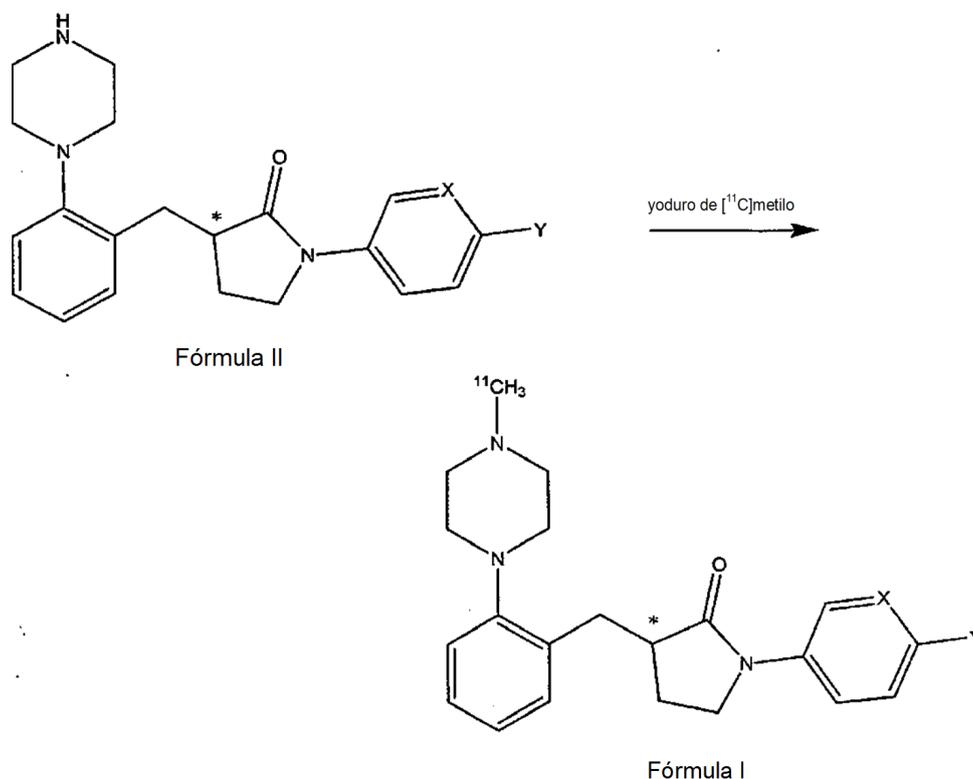
En el Esquema 1, bencilpiperazina (1) y 2-fluorobenzaldehído (2) se dejan reaccionar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, una base de metal alcalino o alcalinotérreo que incluye K_2CO_3 y Na_2CO_3 en presencia de un disolvente orgánico polar tal como dioxano, agua, acetona, tetrahydrofurano ("THF"), sulfóxido de dimetilo ("DMSO"), dimetilformamida ("DMF"), N-metilpirrolidina ("NMP"), piridina, diclorometano o una mezcla de los mismos para proporcionar el derivado de benzaldehído 3. La reacción del benzaldehído 3 en presencia de N-acetilpirrolidinona (4) y base de hidruro tal como hidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio o hidruro de sodio y aluminio proporciona 5. El tratamiento de 5 con H_2 en presencia de paladio sobre carbono elimina el grupo protector de bencilo y reduce el doble enlace de 5 para proporcionar el derivado de pirrolidinona racémico 6. El experto entenderá que procedimientos similares serían eficaces en la realización de la condensación aldólica en la que grupos distintos de acilo están presentes en el anillo de pirrolidinona, tal como pivaloilo.

Esquema 2:

5 Como se muestra en el Esquema 2, el derivado de pirrolidinona racémico **6** puede acoplarse con el derivado de bromuro de fenilo o piridilo **7** deseado en presencia de un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, triflato de cobre o acetato de cobre, un ligando adecuado tal como dimetiletilendiamina, etilendiamina o 2,2'-bipiridina en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato sódico en un disolvente no polar tal como tolueno, tetracloruro de carbono, octano, hexano o ciclohexano para formar un compuesto racémico de fórmula II.

10 El compuesto racémico de fórmula II puede entonces someterse a resolución quiral para proporcionar un enantiómero (R) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) de fórmula II que está sustancialmente libre de su enantiómero (S) con respecto al átomo de carbono indicado con (*), o un enantiómero (S) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) de fórmula II que está sustancialmente libre de su enantiómero (R) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) usando técnicas conocidas para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto racémico de fórmula II puede someterse a cromatografía líquida quiral ("CL") usando una columna preparativa apropiada para separar compuestos racémicos que incluye, por ejemplo, la columna CHIRALCEL OD-H, columna CHIRALPAK AD-H, columna CHIRALPAK AS-H y columna CHIRALCEL OJ-H disponibles comercialmente de Chiral Technologies, Inc., usando sistemas de disolvente tales como, por ejemplo, 0 al 40% de metanol o etanol en heptano, hexano o acetonitrilo ("ACN"); que opcionalmente incluye menos de aproximadamente el 0,5% de ácido trifluoroacético o menos de aproximadamente el 0,5% de dietilamina o trietilamina.

15

Esquema 3:

Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula II se N-metilan con yoduro de [^{11}C]metilo para proporcionar los compuestos marcados con ^{11}C de la presente invención. La N-metilación puede producirse en un disolvente aprótico polar adecuado tal como DMF, DMSO, ACN o acetona. Los procedimientos para generar yoduro de [^{11}C]metilo son conocidos para aquellos expertos en la materia. Un ejemplo se desvela en Långström B. y Lundqvist H., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1976, 27, 357-363.

La presente invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y un excipiente o vehículo fisiológicamente aceptable. Los compuestos de fórmula I pueden administrarse mediante cualquier medio que logre su fin previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por las vías parenteral, que incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, o bucal. Alternativamente, o simultáneamente, puede emplearse administración por vía oral. Una vía de administración preferida de los compuestos de fórmula I para obtener imágenes es la vía intravenosa. Los compuestos de fórmula I pueden administrarse en un único bolo, o por perfusión gradual, que es preferentemente intravenosa, usando medios peristálticos para realizar la perfusión gradual.

Los compuestos de fórmula I pueden formularse en medios de solubilización biocompatibles para administración enteral o parenteral. Las formulaciones de PET de la invención pueden contener vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales apropiados para el tipo de administración contemplada. Las formulaciones para administración enteral pueden variar ampliamente, como es muy conocido en la técnica. En general, tales formulaciones incluyen una cantidad diagnósticamente eficaz de un ligando de la invención (compuestos de fórmula I) en una disolución o suspensión acuosa. Tales composiciones enterales pueden incluir opcionalmente tampones, tensioactivos, adyuvantes, agentes tixotrópicos y similares. Las formulaciones parenterales contienen ventajosamente una disolución o suspensión o emulsión acuosa o no acuosa estéril de un ligando según la presente invención. En la técnica se conocen diversas técnicas para preparar disoluciones y suspensiones farmacéuticas adecuadas. Tales disoluciones también pueden contener tampones, estabilizadores, antioxidantes y electrolitos farmacéuticamente aceptables tales como cloruro sódico. Las composiciones parenterales pueden inyectarse directamente o mezclarse con un gran volumen de composición parenteral para administración sistémica. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, disoluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas que incluyen solución salina y medios tamponados, vehículos parenterales que incluyen disolución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, Ringer con lactato o aceites no volátiles. Los vehículos intravenosos incluyen reforzadores de fluidos y nutrientes, reforzadores de electrolitos tales como aquellos basados en dextrosa de Ringer y similares. También pueden presentarse conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes. Véase

generalmente, Remington's Pharmaceutical Science, 16^a ed.,1980.

Las composiciones marcadas dentro del alcance de la presente invención se administran en dosis eficaces para lograr la imagen de PET deseada. Tales dosis pueden variar ampliamente dependiendo del nivel de actividad del C-11 generado, los órganos o tejidos que van a someterse al procedimiento de obtención de imágenes, el equipo de PET que se usa, etc. Dosis típicas de las composiciones de diagnóstico están en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 400 pmol/kg de peso corporal, y preferentemente aproximadamente 200 pmol/kg de peso corporal.

La invención también es útil como un medio para evaluar la eficacia del, y las respuestas al, tratamiento terapéutico de diversos trastornos del SNC tales como depresión y ansiedad. En una utilidad tal, los compuestos de fórmula I se usan de un modo convencional en procedimientos de obtención de imágenes de PET.

En una realización, la dosis de un compuesto marcado con ¹¹C es una cantidad que tiene radiactividad suficiente para permitir el marcado o la obtención de imágenes de tejido o una expresión del órgano del sistema de receptores usando una técnica tal como PET. Una dosis útil para marcar u obtener imágenes de un tejido oscila normalmente de aproximadamente 1 MBq/kg a aproximadamente 20 MBq/kg, pero puede variar según factores tales como la salud general, edad y sexo del mamífero y la administración particular.

En una realización, los presentes procedimientos comprenden además administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina ("SRI") (por ejemplo, sertralina, fluoxetina, fenfluramina o fluvoxamina) al mamífero. En esta realización, el compuesto marcado con ¹¹C y el SRI pueden administrarse dentro de la misma composición, o por separado. Si el compuesto marcado con ¹¹C y el SRI se administran por separado, la administración es tal que el SRI está inhibiendo la recaptación de serotonina durante un tiempo en el que el compuesto marcado con ¹¹C está marcando tejido en un mamífero.

Una dosis eficaz del SRI está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg/mamífero/día.

En una realización, los presentes procedimientos comprenden además administrar una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de la serotonina 2 ("5HT₂") (por ejemplo, ketanserina, pelanserina, pipamperona, espiperona, pirenperina o ritanserina) al mamífero. En esta realización, el compuesto marcado con ¹¹C y el antagonista del receptor 5HT₂ pueden administrarse dentro de la misma composición, o por separado. Si el compuesto marcado con ¹¹C y el antagonista del receptor 5HT₂ se administran por separado, la administración es tal que el antagonista del receptor 5HT₂ está inhibiendo el receptor 5HT₂ durante un tiempo en el que el compuesto marcado con ¹¹C está marcando un tejido en un mamífero.

Una cantidad eficaz del antagonista de 5HT₂ está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg/mamífero/día.

En una realización, los presentes procedimientos comprenden además administrar una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de la serotonina 1 ("5HT₁") (por ejemplo, un antagonista de 5HT_{1B}) al mamífero. En esta realización, el compuesto marcado con ¹¹C y el antagonista del receptor 5HT_{1B} pueden administrarse dentro de la misma composición, o por separado. Si el compuesto marcado con ¹¹C y el antagonista del receptor 5HT_{1B} se administran por separado, la administración es tal que el antagonista del receptor 5HT_{1B} está inhibiendo el receptor 5HT_{1B} durante un tiempo en el que el compuesto marcado con ¹¹C está marcando un tejido en un mamífero.

Una cantidad eficaz del antagonista de 5HT_{1B} está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg/mamífero/día.

La invención también engloba procedimientos para la obtención de imágenes de tejido que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto marcado con ¹¹C a un mamífero y detectar la unión del compuesto marcado con ¹¹C en el mamífero.

En una realización, detectar la unión comprende detectar una emisión radiactiva del compuesto marcado con ¹¹C. El tejido puede ser tejido epitelial, tejido conjuntivo, tejido muscular o tejido nervioso. En una realización, el tejido es un órgano.

Tejido representativo incluye cerebro, médula espinal, nervio, corazón, vaso sanguíneo, sangre, boca, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, colon, hígado, pulmón, piel, ojo, nariz, tráquea, riñón, vejiga, uretra, ovario, útero, vagina, mama o testículo. En una realización, el tejido es cerebro. En otra realización, el cerebro es globo pálido, pálido ventral, núcleo lentiforme, cuerpo estriado, sustancia negra, lóbulo frontal, lóbulo temporal, corteza occipital, cerebro o cerebelo.

En una realización, el tejido expresa receptores de serotonina. En otra realización, el tejido expresa receptores 5HT_{1B}. Hay niveles específicamente altos de expresión de 5HT_{1B} en el globo pálido y la sustancia negra, pero se observa expresión significativa en toda la materia gris del cerebro, excepto en la materia gris cerebelar.

En una realización, el mamífero es un ser humano.

- La obtención de imágenes puede llevarse a cabo usando cualquier aparato apropiado. La obtención de imágenes puede llevarse a cabo en un mamífero consciente o inconsciente usando técnicas convencionales de obtención de imágenes con el fin de evaluar, por ejemplo, la circulación sanguínea, parámetros farmacocinéticos y parámetros farmacodinámicos antes y después de la administración de un compuesto marcado con ^{11}C . Los parámetros fisiológicos que pueden evaluarse incluyen, por ejemplo, F_v (fracción vascular), K_1 , k_2 (constante de intercambio de plasma/compartimento libre), k_{dis} , k_{as}/V_r (constante de asociación y disociación), $B_{m\acute{a}x}$ (concentración de receptor) y K_d (constante de disociación de equilibrio aparente) de un compuesto marcado con ^{11}C . La obtención de imágenes también puede usarse para examinar rutas metabólicas de un compuesto marcado con ^{11}C .
- 10 Los procedimientos para la obtención de imágenes de PET se describen en, por ejemplo, C. Halldin y col., Curr. Pharm. Design, 2001, 7(18) 1907-29; C.-Y. Shiue y col., Synapse, 1997, 25, 147; y S. Houle y col., Can. Nucl. Med. Commun., 1997, 18,1130.

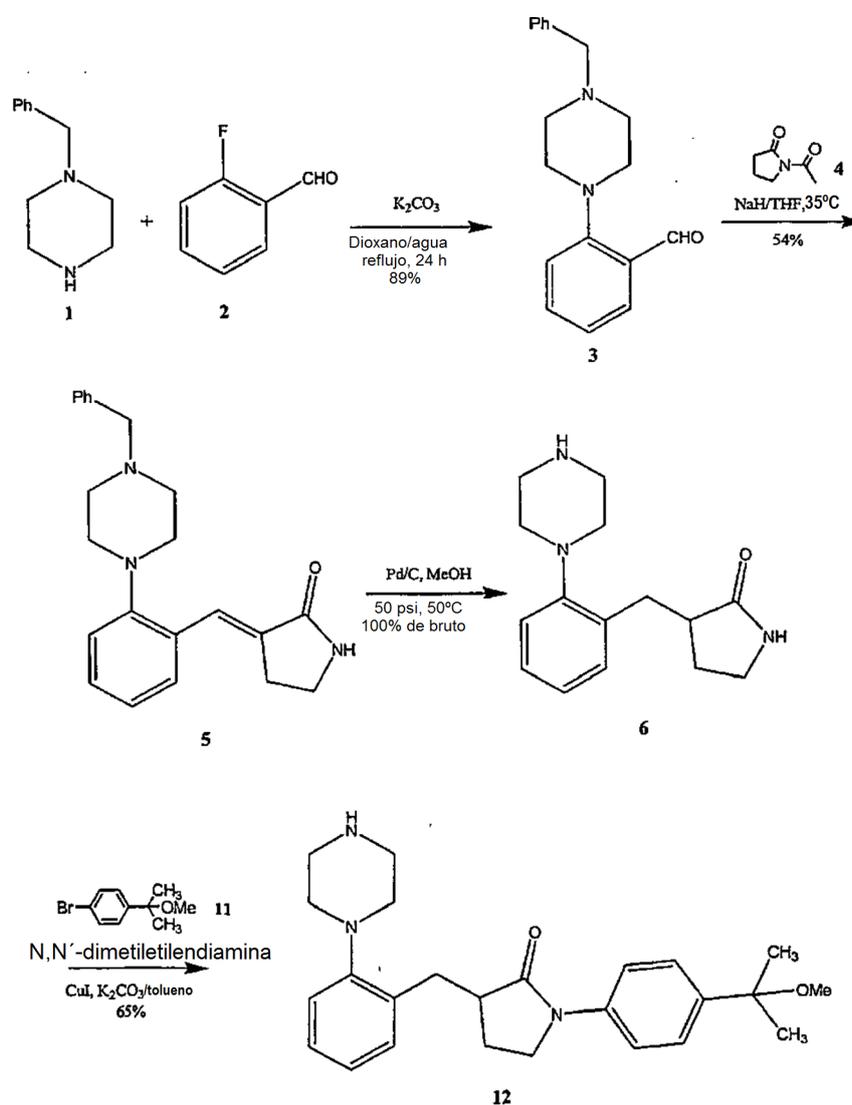
Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 1-acetil-pirrolidin-2-ona:

- 15 Una mezcla de 112 g de 2-pirrolidinona (**9**) y 249 ml de anhídrido acético se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró a vacío y se destiló (0,8 mm de Hg, 68°C) proporcionando 160 g de N-acetil-2-pirrolidinona (**4**) con un rendimiento del 96%.

Ejemplo 2: Síntesis de 1-bromo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno:

- 20 Se dejó reaccionar una mezcla de 6,87 g de 4-bromobenzoato de etilo (**10**) con 64 ml (1,4 M en tolueno) de bromuro de metilmagnesio en THF a -40°C durante 1 hora, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 0°C. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (50:1 a 10:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 6,44 g (rendimiento del 99%) de 2-(4-bromofenil)propan-2-ol; EM (AP/CI) observada: 199,1 (M+H - H₂O)⁺, 100%; 213,1, 215,1 (M-H)⁺, 60%, 80%. Se trataron 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (1,77 g) y yodometano (1,16 g) en THF (100 ml) con hidruro de sodio, 60% en aceite mineral (328 mg). Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso diluido, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (200:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionando 0,5 g de 1-bromo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno; RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl₃) δ 145,35, 131,53, 127,91, 121,00, 50,90, 28,60.
- 25
- 30

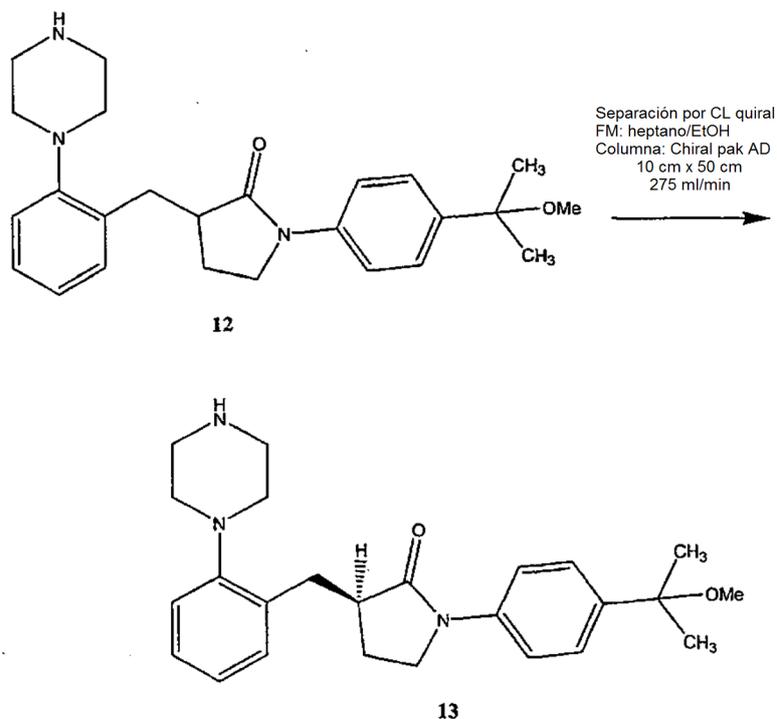
Ejemplo 3: Síntesis de 1-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona (compuesto 12):

- 5 Se dejaron reaccionar una mezcla de 25 g de bencilpiperazina (1) y 10 g de 2-fluorobenzaldehído (2) en dioxano/agua a reflujo (1:2, volumen total de 90 ml) durante 24 horas en presencia de 17 g de K_2CO_3 . La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se extrajo con cloruro de metileno y entonces la fase orgánica se lavó con agua, 5% de ácido clorhídrico, salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 20 g del benzaldehído 3 con un rendimiento del 89%; EM (AP/CI) observada: 281,1 (M+H)⁺ (100%). El benzaldehído 3 (8 g) se dejó reaccionar posteriormente con 7,3 g de 1-acetil-pirrolidin-2-ona (4) en presencia de 4,6 g de NaH (60% en aceite mineral) a 0°C durante 1 hora seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante 2 horas. Después de extinguirse cuidadosamente con metanol a 0°C, el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40:1 de cloroformo-metanol) proporcionando 7,9 g de 3-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-bencilideno]-pirrolidin-2-ona (5) con un rendimiento del 80%; EM (AP/CI) observada: 348,1 (M+H)⁺, 100%. La hidrogenación de 6,3 g de 5 con 1,5 g de Pd/C en 100 ml de metanol bajo 50 psi (0,34 MPa) de presión a 60°C proporcionó 3,8 g (rendimiento del 82%) de 3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona (6) tras la filtración, eliminación del disolvente a vacío y purificación por cromatografía en gel de sílice (30:1:0,3 de cloroformo-metanol-hidróxido de amonio); EM (AP/CI) observada: 260,1 (M+H)⁺, 100%.

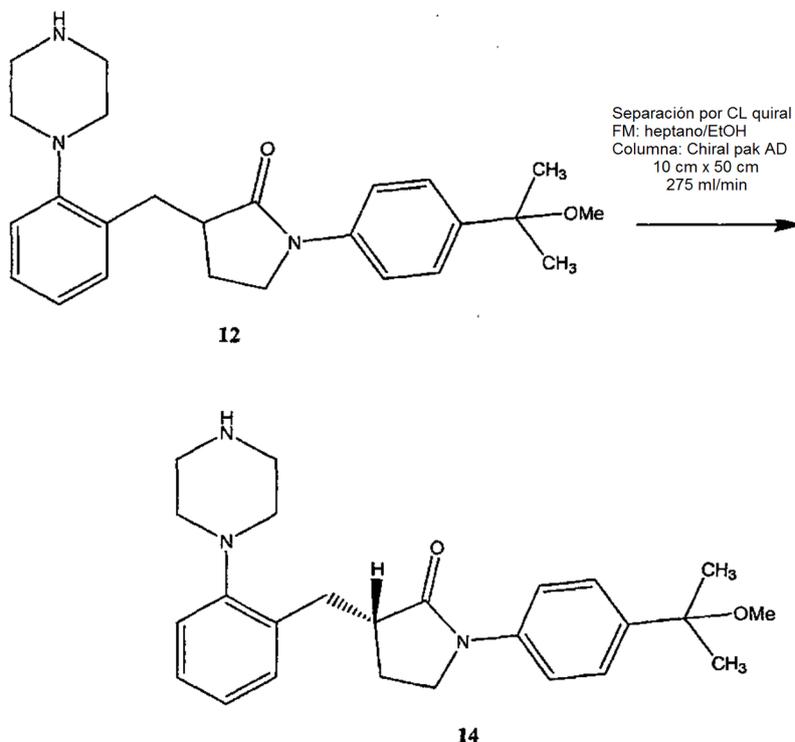
Posteriormente se dejó reaccionar 3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona (6) (1,2 gramos) con 1,27 g de 1-bromo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno (11) en presencia de 0,041 gramos de N,N'-dimetiletilendiamina, 0,088 g de CuI y 0,96 gramos de K_2CO_3 en tolueno (6 ml) a 110°C durante 17 horas proporcionando 1,2 gramos del racemato 1-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona (12) (rendimiento del 64%) tras la cromatografía

en gel de sílice (40:1:0,5 de cloroformo-metanol-hidróxido de amonio); EM (AP/CI) observada: 408,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: Síntesis de R-1-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona (compuesto 13):



- 5 El compuesto racémico **12** (1137 miligramos) se sometió a separación por cromatografía líquida quiral usando una columna CHIRALPAK AD de 10 x 25 cm con una fase móvil de heptano/etanol en una relación 75:25 y una velocidad de flujo de 275 ml/min. El compuesto **13** presentó un tiempo de retención de aproximadamente 29 minutos y un máximo de UV de 250 nM. Las fracciones relevantes se recogieron y se concentraron a vacío proporcionando 0,488 gramos del compuesto **13** (RMN ¹³C de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) δ 175,93, 152,53, 142,09, 138,54, 135,30, 130,56, 127,63, 126,55, 124,54, 120,86, 119,62, 76,72, 54,16, 50,85, 46,98, 46,77, 44,99, 32,49, 28,17, 28,13, 24,69), que contuvo no más de aproximadamente el 0,5% en peso de su enantiómero (S) correspondiente.
- 10

Ejemplo 5: Síntesis de S-1-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona (compuesto 14):

5 El compuesto racémico **12** (1137 miligramos) se sometió a separación por cromatografía líquida quiral usando una columna CHIRALPAK AD de 10 x 25 cm con una fase móvil de heptano/etanol en una relación 75:25 y una velocidad de flujo de 275 ml/min. El compuesto **14** presentó un tiempo de retención de aproximadamente 48 minutos y un máximo de UV de 250 nm. Las fracciones relevantes se recogieron y se concentraron a vacío proporcionando 0,70 gramos del compuesto **14** (RMN ¹³C de diagnóstico (400 MHz, CDCl₃) δ 175,93, 152,54, 142,10, 138,54, 135,30, 130,56, 127,62, 126,55, 124,53, 120,86, 119,62, 76,72, 54,19, 50,84, 46,98, 46,80, 44,99, 32,48, 28,17, 28,13, 24,67), que contuvo no más de aproximadamente el 4% en peso de su enantiómero (R) correspondiente.

Ejemplo 6: Síntesis de R-1-[4-(2-metoxi-isopropil)-fenil]-3-[2-(4¹¹C)metil-piperazin-1-il]bencil-pirrolidin-2-ona (compuesto I-B):

15 Se generó dióxido de [¹¹C]carbono usando un ciclotrón Scanditronix MC-17 usando una reacción de ¹⁴N(p,α)¹¹C con protones de 17 MeV en un blanco de gas que contenía nitrógeno (AGA, Nitrogen 6.0) y 0,1% de oxígeno (AGA, Oxygen 4.8). Schlyer, D. J. (2003). Production of Radionuclides in Accelerators. Handbook of Radiopharmaceuticals. Radiochemistry & Applications. M. J. Welch y C. S. Redvanly. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., 1-70.

20 La purificación y el análisis por cromatografía líquida se realizaron usando una bomba de gradiente Beckman 126 y un detector de UV de longitud de onda variable Beckman 166 en serie con un detector de flujo de β⁺. Se usaron las siguientes fases móviles para la CL semipreparativa: solución salina (9 mg/ml) y acetonitrilo/H₂O (50:7); para CL analítica: formiato de amonio 0,05 M, pH 3,5, y acetonitrilo/H₂O (50:7). Se usó una columna Jones Chromatography Genesis C₁₈ (250 x 4,6 mm, d.i.) para la cromatografía líquida analítica a una velocidad de flujo de 2 ml/min. Para la CL semipreparativa se usó una columna Jones Chromatography Genesis (4 μm, 250 x 10 mm, d.i.) a una velocidad de flujo de 6 ml/min. Se usó Synthia, un sistema de análisis automatizado disponible de Uppsala Imanet, para la inyección de CL y la recogida de fracciones. La recogida de datos y el control de CL se realizaron usando un paquete de software de cromatografía Beckman System Gold.

25 La radiactividad se midió usando una cámara de iones Veenstra Instrumenten bv VDC-202.

Síntesis de yoduro de [¹¹C]metilo

30 El dióxido de [¹¹C]carbono atrapado se liberó calentando la trampa a 50°C. Una vez liberado, el dióxido de [¹¹C]carbono se llevó en una corriente de gas nitrógeno por tuberías de acero inoxidable a una celda caliente y se atrapó en un recipiente de reacción adecuadamente diseñado que contenía hidruro de litio y aluminio (0,2 M) en tetrahidrofurano (200 μl). Después de transferirse el dióxido de [¹¹C]carbono, el THF se evaporó calentándolo a aproximadamente 120°C en una corriente de gas nitrógeno seco. Se añadió gas yodhídrico (1,5 ml, 54%) y el yoduro de [¹¹C]metilo resultante se transfirió en una corriente de gas nitrógeno mediante una torre de secado (SICAPENT)

al recipiente de reacción.

Síntesis del compuesto I-B

El yoduro de [^{11}C]metilo obtenido anteriormente se atrapó a temperatura ambiente en una disolución de DMF (200 μl) y DMSO (100 μl) del compuesto **13** (1 mg) en un vial con tapón con forma de pera y la mezcla de reacción resultante se calentó a aproximadamente 130°C durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución salina/acetonitrilo (300 μl) y se inyectó en una columna de HPLC semipreparativa. Las fracciones se recogieron, se transfirieron a un matraz de evaporador rotatorio y se concentraron mediante calentamiento a 95°C a vacío. Se transfirió una disolución de tampón fosfato estéril (pH 7, 2,4 ml) y etanol (0,6 ml, 99,5%) al matraz, y posteriormente se transfirió a un vial de inyección estéril que contenía disolución de tampón fosfato estéril 0,1 M (3 ml) por gas helio usando un filtro de 0,22 μm . Los procedimientos convencionales de caracterización química verificaron la estructura del compuesto **I-B**. El compuesto **I-B** contiene no más de aproximadamente el 1,5% de su enantiómero (S) correspondiente, el compuesto **I-C**.

Ejemplo 7: Experimentos de unión al receptor con el compuesto I-B

Los experimentos realizados con el compuesto **I-B**, que incluyen autorradiografías *in-vitro* y experimentos *ex-vivo* en cobaya, y experimentos de PET *in-vivo* en monos Rhesus, indican una captación específica de compuesto **I-B** principalmente en el globo pálido externo y el pálido ventral. Esta captación es sensible a ser bloqueada por otros antagonistas de 5HT_{1B} en un modo dependiente de la dosis.

Ejemplo 8: Administración de compuesto I-B para la obtención de imágenes de tejido:

El compuesto **I-B** es un antagonista del receptor 5HT_B que tiene propiedades fisicoquímicas que lo hacen útil para marcar u obtener imágenes de tejido en un mamífero. El compuesto **I-B** también es útil para medir la ocupación del receptor 5HT_{1B}.

Se administran intravenosamente menos de aproximadamente 20 μg de compuesto **I-B**, que se corresponden con aproximadamente 250-500 MBq en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contiene < 8% de etanol.

El cribado tiene lugar durante un periodo de ensayo de dos días. En el día 1, una única dosis intravenosa de aproximadamente 10 ml del compuesto **I-B** tamponado con fosfato se administra al mamífero durante aproximadamente 30 segundos, y va seguido de la realización de PET durante 90 minutos. Continuamente se extraen muestras de plasma arterial durante 7 minutos con un detector de radiactividad en línea. El muestreo de sangre arterial proporciona una función de entrada de plasma para calcular la captación regional cerebral específica del compuesto **I-B**. Esto va seguido de tomar muestras de sangre arterial discretas a 2, 5, 10, 20, 40, 60 y 90 minutos para determinar los niveles de ^{11}C en plasma debidos al compuesto **I-B** y a sus metabolitos. Se monitorizan los síntomas y los acontecimientos adversos del sujeto. En el día 2, los sujetos se evalúan en el plazo de 1-10 días para repetir las evaluaciones resumidamente explicadas anteriormente en el día 1.

El volumen de sangre proyectado que tiene que recogerse es aproximadamente 175 ml.

Continuamente se extraen muestras de plasma arterial durante 7 minutos con un detector de radiactividad en línea a una velocidad de 4 ml/min, y se toman muestras discretas de 7 ml cada una a 2, 5, 10, 20, 40, 60 y 90 minutos tras la dosificación. También se realizan análisis de HPLC de muestras de sangre arterial para determinar los niveles de ^{11}C debidos al trazador parental y a sus metabolitos.

Los sujetos reciben una inyección intravenosa del compuesto **I-B** en hasta 10 ml de tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contiene < 8% de etanol durante aproximadamente 30 segundos al inicio del barrido de PET con una duración de 90 minutos. Durante la PET, el muestreo de sangre arterial se realiza proporcionando una función de entrada de plasma para calcular la captación regional cerebral específica del compuesto **I-B**. Inicialmente, la radiactividad de ^{11}C de la sangre completa se monitoriza continuamente durante 7 minutos usando un detector de radiactividad en línea para obtener los niveles de actividad pico. Por tanto, se toman muestras de sangre arterial discretas a 2, 5, 10, 20, 40, 60 y 90 minutos para determinar los niveles de radiactividad por ^{11}C en plasma debidos al trazador parental y a sus metabolitos.

Los sujetos se colocan en el escáner con planos transaxiales orientados paralelos a la línea orbitomeatal. Los datos dinámicos de PET del compuesto **I-B** se adquieren en modo 3D para todos los sujetos usando cualquiera de los dos escáneres ECAT EXACT HR+ (Siemens/CTI) idénticos que tienen un campo axial de vista de 15,5 cm y genera 63 planos transaxiales. Las tomografías tienen una resolución espacial reconstruida de aproximadamente 5-6 mm después de la reconstrucción de la imagen. Un barrido de transmisión, que corrige la atenuación de radiación emitida por el cráneo y el tejido, se adquiere durante 10 minutos usando tres fuentes en línea de ^{68}Ge retráctiles. Entonces, simultáneamente al inicio de la inyección de trazador se inicia un barrido de emisión, y los datos se adquieren durante 90 minutos (divididos en 18 marcos de tiempo sucesivos). Las imágenes dinámicas se reconstruyen usando un algoritmo de retroproyección filtrada con un filtro de Hanning.

Para el análisis de las imágenes, inicialmente se hace un promedio de la secuencia y las imágenes se coalinean con

las imágenes de MRI de los sujetos adquiridas en el cribado. Se crea un conjunto de volúmenes de interés ("VOI") y se colocan bilateralmente sobre el globo pálido (parte del núcleo lentiforme, cuerpo estriado), corteza frontal (medial), temporal lateral y occipital y (corteza del) cerebelo para muestrear la captación de trazador en estas regiones.

- 5 Dependiendo del patrón real de la distribución de trazador en el cerebro humano también se incluyen regiones adicionales.

Los VOI se aplican a los datos de captación, y se generan TAC dinámicas. Se realizan diversos ejercicios de modelado en el trabajo de verificar un enfoque de modelado adecuado. Se genera y se usa una función de entrada de plasma corregida para el metabolito.

- 10 Entonces, los VOI definidos se usan para generar TAC a partir de las series de tiempo dinámico.

Se usan procedimientos gráficos lineales de Patlak y Logan para cuantificar la captación de trazador como una constante de entrada K_i en áreas de unión irreversible (cuerpo estriado) y volúmenes específicos de distribución (V_d) en áreas de unión reversible (corteza, tálamo) durante el transcurso de tiempo de la PET. Suponiendo que el cerebelo demuestra una rápida captación y luego lavado, sugiriendo una ausencia de unión específica, la curva de actividad del tiempo cerebral se usa como función de entrada de tejido de referencia. Alternativamente se emplea una función de entrada de plasma arterial corregida con metabolitos. La pendiente (K_i) obtenida para un trazador irreversiblemente atrapado y el V_d obtenido para un agente de unión reversible son ambos proporcionales al potencial de unión ($B_{m\acute{a}x}/K_d$ en ausencia de ligando frío) del trazador. La constante de entrada, K_i , tiene unidades de min^{-1} .

- 20 La captación de trazador se describe y se presenta como datos de TAC combinados con datos de sangre y plasma, además de datos de metabolitos.

Se tabulan estadísticas descriptivas para variables farmacodinámicas tales como recuentos por segundo y relación de captación específica con respecto a no específica. El trazador satisfactorio mide una tasa de recuento en la cabeza (se desintegró en el momento de la inyección del trazador) de no menos de 50.000 recuentos por segundo.

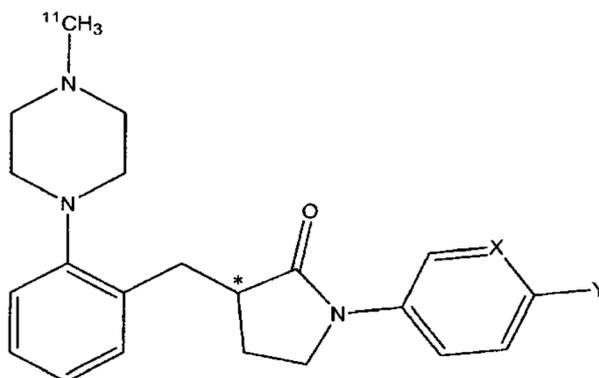
- 25 El trazador satisfactorio también tiene una relación de captación específica con respecto a no específica superior a 0,5.

Se determinan los niveles en plasma de ^{11}C debidos al compuesto **I-B** y sus metabolitos a 2 (sólo se mide ^{11}C total), 5 (sólo se mide ^{11}C total), 10, 20, 40, 60 y 90 minutos.

- 30 El compuesto **I-B** también puede emplearse para medir el grado de ocupación del receptor $5\text{HT}_{1\text{B}}$ en el cerebro de antagonistas del receptor $5\text{HT}_{1\text{B}}$ en desarrollo, que ayuda en la determinación de la dosis eficaz. Gefvert O y col. Eur Neuropsychopharmacol., 2001, 11, 105-110; Bergström M y col., Biological Psychiatry, 2004, 55, 1007-1012.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que

X es CH o N;

Y es $-C(OR^1)(R^2)_2$ o $-N(R^3)_2$;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^2 se toman juntos para formar $-(CH_2)_n-$ en la que n es un número entero que oscila de 2 a 7;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R^3 se toman juntos para formar $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-(NR^4)-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_m-$ en la que m es un número entero que oscila de 2 a 7;

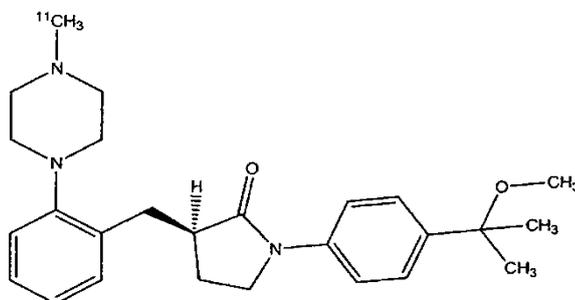
R^4 es H o CH_3 ; y

*es un átomo de carbono quiral, siendo el carbono un racemato, un enantiómero (R), un enantiómero (S) o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 que es racémico con respecto al átomo de carbono indicado con (*); el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que es un enantiómero (R) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y que contiene no más del 10% en peso de su enantiómero (S) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*); o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que es un enantiómero (S) con respecto al átomo de carbono indicado con (*) y que contiene no más del 10% de su enantiómero (R) correspondiente con respecto al átomo de carbono indicado con (*).

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 2, en el que X es CH o N; Y es $-C(OR^1)(R^2)_2$ o $-N(R^3)_2$; y R^1 y cada grupo R^2 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la estructura:



5. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un excipiente o vehículo fisiológicamente aceptable.

6. Un procedimiento para la obtención de imágenes de tejido que comprende:

detectar la unión del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en un mamífero, en el que a dicho mamífero se le ha administrado previamente una

cantidad eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que detectar la unión comprende detectar una emisión radiactiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

5 8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la obtención de imágenes comprende realizar tomografía de emisión de positrones.

9. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el tejido es un cerebro.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el cerebro es globo pálido y sustancia negra.

11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el cerebro expresa receptores 5HT_{1B}.

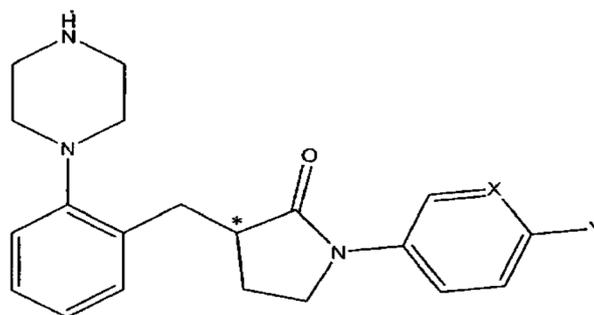
12. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el mamífero es un ser humano.

10 13. Un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento para marcar tejido que comprende:

administrar una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 a un mamífero.

14. Un procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende:

15 hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



Fórmula II

en la que X es CH o N;

Y es -C(OR¹)(R²)₂ o -N(R³)₂;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

20 cada R² es independientemente alquilo C₁-C₆, o ambos grupos R² se toman juntos para formar -(CH₂)_n- en la que n es un número entero que oscila de 2 a 7;

cada R³ es independientemente alquilo C₁-C₆, o ambos grupos R³ se toman juntos para formar -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-(NR⁴)-(CH₂)₂- o -(CH₂)_m- en la que m es un número entero que oscila de 2 a 7;

R⁴ es H o CH₃, y

25 * es un átomo de carbono quiral, siendo el carbono un racemato, un enantiómero (R), un enantiómero (S) o una mezcla de los mismos;

con yoduro de [¹¹C]metilo en un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo o acetona.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el compuesto es

