

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 202**

51 Int. Cl.:
A61K 51/04 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 401/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **96919196 .4**
- 96 Fecha de presentación: **06.06.1996**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **0831941**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.1998**

54 Título: **Sondas neurológicas yodadas para el mapeo de sitios de recaptación de monoamina**

30 Prioridad:
06.06.1995 US 468575
11.01.1996 US 584617

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2012

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

72 Inventor/es:
NEUMEYER, John L.;
MILIUS, Richard A.;
INNIS, Robert B.;
TAMAGNAN, Gilles y
WANG, Shaoyin

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 385 202 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Sondas neurológicas yodadas para el mapeo de sitios de recaptación de monoamina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a sondas neurológicas para el mapeo de los sitios de recaptación de monoaminas en el cerebro y, particularmente, a sondas neurológicas que pueden servir también como radiotrazadores para su uso en tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) para obtener imágenes de dichos sitios de recaptación.

Antecedentes de la invención

10 Un cerebro consiste en una pluralidad de neuronas que interactúan mediante el intercambio de mensajeros químicos. Cada neurona genera neuro-químicos, conocidos como neurotransmisores; los neurotransmisores actúan en los sitios en la membrana celular de una neurona, haciéndose referencia a los sitios como receptores. Los receptores están asociados con canales de iones, a través de la membrana celular, o con sistemas secundarios de mensajeros neuroquímicos. Por el contrario, los sitios de recaptación son complejos moleculares que transportan productos químicos a través de la membrana celular de una neurona. Cuando un neurotransmisor ha cumplido su función, es
15 eliminado de la vecindad del receptor uniéndose a un sitio de recaptación que transporta el neurotransmisor al interior de la neurona.

De la misma manera que hay muchas neuronas especializadas en el cerebro, también hay una diversidad de neurotransmisores, receptores asociados y sitios de recaptación. La distribución de las neuronas especializadas depende del organismo particular estudiado y el estado de salud de ese organismo.

20 Una neurona puede ser clasificada según el tipo de neurotransmisor que usa para comunicarse con otras neuronas. Ciertos tipos de neuronas pueden encontrarse, principalmente, en regiones particulares del cerebro. Por ejemplo, el núcleo estriado de un cerebro de mamífero está innervado por neuronas que usan dopamina como un neurotransmisor. El núcleo estriado contiene también un gran número de neuronas no dopaminérgicas que tienen receptores de dopamina. Ciertos compuestos, tales como la cocaína, tienen una afinidad preferencial por los sitios de recaptación de
25 dopamina y, por lo tanto, tienden a unirse a dichos sitios de recaptación. El efecto de una molécula, tal como la cocaína, en un sitio de la recaptación de dopamina es la inhibición de la recaptación de la dopamina neurotransmisora, dejando más dopamina disponible en la vecindad de los receptores de dopamina.

30 En ciertas enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Parkinson, distintos grupos de neuronas pierden su funcionamiento fisiológico normal. Consiguientemente, las neuronas anormales pueden comportarse de manera diferente en presencia de algunos neurotransmisores, y pueden producir también neurotransmisores en una forma que difiere de una neurona sana.

35 Los principales neurotransmisores, dopamina, norepinefrina y serotonina, se denominan, colectivamente, neurotransmisores de monoamina. Muchas neuronas tienen receptores adaptados para recibir al menos uno de estos neurotransmisores. La enfermedad de Parkinson es causada por la degeneración de algunas de las neuronas dopaminérgicas en el cerebro. Las neuronas perdidas en la enfermedad de Parkinson tienen un gran número de sitios de recaptación de dopamina; la cocaína y los análogos químicos de la cocaína tienen una afinidad por dichos sitios de recaptación.

40 Normalmente, se incorpora un radioisótopo en moléculas que tienen una afinidad de unión demostrada para un tipo particular de neuroreceptor y, normalmente, dichas moléculas son usadas como sondas neurológicas. La localización de las sondas neurológicas puede ser usada para encontrar neuronas especializadas dentro de regiones particulares del cerebro. Se conoce también que una enfermedad neurológica puede ser detectada mediante la observación de distribuciones de unión anormales de una sonda neurológica. Dichas distribuciones de unión anormales pueden observarse mediante la incorporación de un radionucleido dentro de cada molécula de la sonda neurológica con una
45 alta afinidad de unión para los sitios de recaptación particulares de interés. A continuación, puede usarse una técnica de obtención de imágenes para obtener una representación de la distribución espacial *in vivo* de los sitios de recaptación de interés.

50 En la técnica de obtención de imágenes mediante tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), los radionucleidos usados más frecuentemente son metales pesados, tales como ^{99m}Tc. Los metales pesados son muy difíciles de incorporar a la estructura molecular de las sondas neurológicas, ya que dichas sondas son moléculas relativamente pequeñas (con un peso molecular inferior a 400).

En la tomografía de emisión de positrones (PET), el radio-haluro ¹⁸F (flúor) se usa, normalmente, como un sustituto para H (hidrógeno) en los radiofármacos, debido a que es similar en tamaño. Sin embargo, no todos los halógenos funcionarán correctamente. Por ejemplo, I (yodo) es mucho mayor que H y F, teniendo aproximadamente la mitad del

tamaño de un anillo de benceno. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de los radiofármacos típicos para su uso como sondas neurológicas, la presencia de yodo cambia marcadamente el tamaño del compuesto, alterando o destruyendo, de esta manera, su actividad biológica.

Además, la presencia de yodo en una sonda neurológica tiende a aumentar su lipofilicidad y, por lo tanto, aumenta la tendencia de la sonda neurológica a participar en una unión no específica. Por ejemplo, la paroxetina es un fármaco con una alta afinidad y selectividad para los sitios de recaptación de serotonina, y se ha demostrado que [³H]paroxetina es un marcador *in vivo* útil en roedores (Scheffel, U. y Hartig, PR. J. Neurochem., 52: 1605-1612, 1989). Sin embargo, varios análogos yodados de este compuesto, con yodo unido en diversas posiciones diferentes, tenían una afinidad inaceptablemente baja, siendo, de hecho, una décima parte de la afinidad del compuesto original. Además, cuando el compuesto yodado fue usado como una sonda neurológica radiomarcada *in vivo*, se encontró que una actividad de unión no específica era tan alta que ninguna porción medible de recaptación en el cerebro parecía estar unida específicamente al sitio de recaptación de serotonina. De esta manera, la forma yodada de paroxetina no es útil como una sonda *in vivo*.

La adición de yodo a una sonda neurológica puede alterar desfavorablemente sus propiedades biológicas. Por ejemplo, la tomoxetina tiene una alta afinidad y selectividad para los sitios de recaptación de norepinefrina. Sin embargo, cuando la tomoxetina es yodada, por ejemplo, para formar R-4-yodoto-moxetina, el compuesto marcado resultante tiene una baja afinidad para dichos sitios de recaptación, y una afinidad relativamente alta por los sitios de recaptación de serotonina. En estudios de marcado *in vivo*, se ha demostrado que es una sonda inaceptablemente pobre incluso para los sitios de recaptación de serotonina, ya que exhibe una baja captación total en el cerebro y una captación específica inconmensurablemente baja.

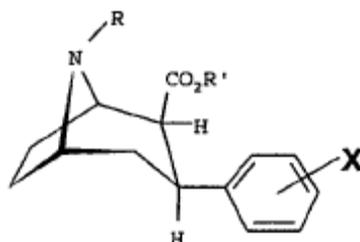
Un compuesto yodado puede ser útil como una sonda *in vitro*, pero puede ser inútil como una sonda *in vivo*, ya que una sonda *in vivo* debe cumplir los requisitos asociados con la administración intravenosa de la sonda a un sujeto vivo. Las razones para la pérdida de utilidad *in vivo* incluyen el hecho de que el compuesto puede ser metabolizado demasiado rápidamente, de manera que es posible que no cruce la barrera hematoencefálica, y que puede tener una alta captación no específica en los depósitos de lípidos del cerebro. Estudios de unión *in vitro* de homogeneizado eliminan estos obstáculos aislando el tejido cerebral de enzimas metabólicas hepáticas, homogeneizando el tejido cerebral para destruir la barrera hematoencefálica, y diluyendo el tejido cerebral para disminuir la concentración de lípidos en el tubo de ensayo. Consiguientemente, no puede suponerse que una sonda será útil en las modalidades tanto *in vivo* como *in vitro*.

Una sonda SPECT *in vivo* fue desarrollada mediante la yodación de cocaína. Sin embargo, esta sonda muestra una afinidad de unión y una especificidad no mejores que la propia cocaína, que son inadecuadas para los propósitos de obtención de imágenes SPECT.

Los documentos US 5.310.912, US 5.439.666 y WO 95/01184 divulgan sondas neurológicas radio-yodadas para el mapeo de los sitios de recaptación de monoamina que comprende tropanos con sustituyentes monofluoroalquilo N-funcionalizados. Kuika et al [Eur.J.Med.Chem., 22(7), 682-686 (1995)] divulgan compuestos similares, en los que el tropano tiene un sustituyente fluoropropilo o N-fluoroetilo. Goodman et al [J. Lab.Comp. Radiopharm., 35, 488-490 (1994)] divulgan la síntesis de N-3-β-[¹⁸F]fluoropropil-2β-carbometoxi-3β-(4-clorofenil)tropano, un agente de obtención de imágenes PET para los sitios de recaptación de dopamina. El documento WO 92/02660 divulga derivados de ácido carboxílico-tropano radio-yodados para su uso en la obtención de imágenes de los transportadores de dopamina y serotonina en el cerebro *in vivo*. El documento US 5.698.179 divulga sondas neurológicas para el mapeo de sitios de recaptación de monoamina, basadas en tropanos, donde el tropano tiene un N-(CH₂)_nOSO₂R³ y R³ es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y heterocíclico; y n = 1-6.

Resumen de la invención

La invención está dirigida a un kit para preparar una sonda neurológica radiomarcada con ¹⁸F para mapear los sitios de recaptación de monoamina, en el que el kit comprende un precursor no radioactivo de la fórmula:



en la que $R = (CH_2)_nOSO_2R^3$;

en la que $R^3 =$ alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y heterocíclico; y $n = 1-6$;

5 $R' = C_wH_{2w+1}$, en la que $w = 0-6$; y

$X = Cl, Br, F, I$ o un grupo arilo;

en la que el precursor se hace reaccionar en presencia de ^{18}F y en la que el ^{18}F es seleccionado de entre el grupo que consiste en $Na^{18}F, K^{18}F$ y $Cs^{18}F$.

10 Ambas variantes radioestable y radioactiva de la sonda neurológica de la invención son útiles para la investigación humana y no humana. Por ejemplo, experimentos *in vivo* e *in vitro* pueden ser realizados usando los compuestos de la invención para estudiar los sitios de recaptación de monoamina, en general, y los sitios de unión de cocaína, en particular.

Descripción detallada de la invención

15 Los análogos de cocaína, metabólicamente estables, tales como 2-β-carbometoxi-3-β-(4-yodofenil)-tropano, un análogo de β-CIT que contiene yodo (denominado también RTI-55), tienen altas afinidades para los sitios de recaptación de dopamina y serotonina en el cerebro.

20 [^{123}I]-β-CIT parece ser un trazador SPECT útil de los sitios de recaptación de dopamina y serotonina. La captación y periodo sin tratamiento del cerebro son relativamente bajos en comparación con la propia cocaína y son consistentes con la estructura química de β-CIT, metabólicamente resistente, y la localización del radio-yodo en una posición químicamente estable. La captación del núcleo estriado parece representar, ampliamente, el marcado del sitio de recaptación de dopamina, mientras que en el mesencéfalo está asociada, ampliamente, con el sitio de recaptación de serotonina. Las altas relaciones de actividad del núcleo estriado a la actividad cerebelar de [^{123}I]-β-CIT son consistentes con una baja captación no específica del trazador, y sugieren que [^{123}I]-β-CIT puede ser un marcador clínico útil de deficiencias dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson.

25 Se consiguió la N-desmetilación del compuesto 6 mediante la conversión a su carbamato de 2,2,2-tricloroetilo, seguido por una reducción (Zn/ácido acético) para proporcionar el compuesto 8 mediante el procedimiento descrito anteriormente por Millius, R.A., et al., J. Med. Chem. 34 1728-1731 (1991), seguido por yodación para proporcionar nor-CIT (compuesto 4), que fue aislado como un sólido cristalino amarillo (base libre 48% a partir del compuesto 6): m.p. 149-151°C, $[\alpha]_D^{25} -67,4^\circ$ ($c = 1, CHCl_3$).

30 Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1. 2-β-carbometoxi-3-β-(4-yodofenil) tropano

Una mezcla de 2-β-carbometoxi-3-β-feniltropano (Véase el Ejemplo 1A, más adelante, y Millius et al. J. Med. Chem., 1991, 34, 1728) (2,9 g, 11,5 mmol) e I_2 (3 g, 11,8 mmol) en 25 ml de ácido acético glacial fue agitada y tratada, gota a gota, con una mezcla de 4,7 ml de ácido nítrico concentrado y 4,7 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción fue calentada a 55°C y fue agitada durante 2 horas, a continuación, fue enfriada a temperatura ambiente y fue vertida sobre hielo (100 g) y fue filtrada. El pH del filtrado fue ajustado a 9,5 mediante la adición de hidróxido de amonio concentrado a 0-5°C. El precipitado resultante fue eliminado mediante filtración y fue disuelto en cloruro de metileno (250 ml). El filtrado fue extraído con dos porciones de 50 ml de cloruro de metileno. Los extractos y la solución de precipitado fueron combinados, fueron lavados con salmuera (50 ml) y fueron secados sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del solvente, se obtuvieron 3,9 g (90,4%) de base libre 2-β-carbometoxi-3-β-4-yodofeniltropano, como un aceite.

La base libre fue disuelta en metanol (20 ml) y fue combinada con 1,5 g de ácido D(-) tartárico en 20 ml de metanol. Después de la eliminación de metanol bajo presión reducida, el residuo fue recristalizado a partir de metanol éter (3:1) para proporcionar sal D tartrato de 2-β-carbometoxi-3-β-(4-yodofenil) tropano como cristales blancos, m.p. 72-74°C. $C_{16}H_{20}NO_2 \cdot C_4H_6O_6$. Calculado: C: 44,88, H: 4,89, N: 2,62. Encontrado: C: 44,70, H: 4,94, N: 2,57. $[\alpha]_D^{22} = -87,70^\circ$ ($c = 0,3, CH_3OH$).

Ejemplo 1A. 2-β-carbometoxi-3-β-feniltropano

Una solución etérea 2M de bromuro de fenilmagnesio (83 ml, 166 mmol) en un matraz de fondo redondo, de 3 cuellos, de 500 ml, equipado con agitador mecánico, embudo de adición y tubo de entrada de nitrógeno, fue diluida con 83 ml de éter dietílico anhidro y fue enfriada a -20°C, bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Una solución de éster metílico de

anhidroecgonina, preparada a partir de cocaína (1) (15 g, 82,8 mmol) en éter anhidro (75 ml) fue añadida, gota a gota. La mezcla heterogénea fue agitada durante 1 hora a -20°C, a continuación, fue vertida en un volumen igual de agua y hielo, y fue acidificada mediante la adición, gota a gota, de 2 M HCl. La capa acuosa se hizo básica mediante la adición de hidróxido amónico concentrado, fue saturada con NaCl y fue extraída con éter dietílico. Los extractos combinados fueron secados (Na₂SO₄) y fueron concentrados en vacío, para proporcionar un aceite marrón. Una destilación bulbo a bulbo (70°C, 0,9 Torr) del producto bruto proporcionó un aceite amarillo pálido (16 g, 70%). Un análisis TLC del aceite (sílice, pentano / éter dietílico / 2-propilamina, 15:5:0,8) mostró que era una mezcla de los epímeros C-2 alfa y beta. El isómero beta fue aislado mediante cromatografía en gel de sílice (pentano: éter dietílico: isopropil amina, 70:30:3). m.p. 63-66°C (lit: 62-64,5°C: Clarke et al. J. Med. Chem..16: 1260 (1973)).

5 **Ejemplo 2. 2- α -carbometoxi-3- β -yodofeniltropano**

La mezcla de α - y β -2-carbometoxi-3- β -yodofeniltropanos, preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, fue separada mediante cromatografía de gel de sílice, tal como se describe en el Ejemplo 1. Las fracciones que contenían el α -2-carbometoxi-3- β -yodofenil-tropano fueron recogidas y fueron concentradas en vacío. La base libre, obtenida de esta manera, fue tratada con ácido naftalen-1,5 disulfónico. La sal cruda fue recrystalizada a partir de acetonitrilo para proporcionar la sal 2- α -carbometoxi-3- β -yodofeniltropano naftalen-1,5-di-sulfonato, m.p. 166-168°C. C₁₆H₂₀NO₂, C₁₀H₆(SO₃H)₂.2H₂O. Calculado: C: 40,01, H: 4,55, N: 1,97, I: 17,90 Encontrado: C: 43,94, H: 4,55, N: 1,91; I: 17,99.

15 **Ejemplo 3. 2- β -carbometoxi-3- β -(4-yodofenil)nortropano**

Una solución de 2- β -carbometoxi-3- β -(4-yodofenil) tropano (410 mg, 1,5 mmol) en tolueno (20 ml) fue tratada con cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (1 ml, 7,3 mmol). La mezcla fue calentada a 120°C durante 1 hora, fue enfriada a temperatura ambiente, y fue evaporada hasta la sequedad en vacío. El residuo fue repartido entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica fue separada, fue secada (Na₂SO₄), y fue concentrada en vacío para proporcionar el cloroformato de tricloroetilo, como una espuma seca. El carbamato crudo fue disuelto ácido acético acuoso al 50%, fue tratado con 200 mg (0,0067 g-átomo) de polvo de zinc, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y ajustada a pH 7 con hidróxido amónico concentrado, fue saturada con NaCl y fue extraída con éter dietílico. Los extractos fueron combinados, fueron secados (Na₂SO₄) y fueron concentrados en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (sílice/pentano/éter dietílico/isopropilamina, 3:7:0,7) para proporcionar 2- β -carbometoxi-3- β -(4-yodofenil)nortropano, que fue aislado como un sólido cristalino amarillo, m.p. 149-151°C; [alfa]²⁵_D -67,4° (c = 1, CHCl₃).

25 **Ejemplo 4**

30 Para evitar la necesidad de almacenar una sonda neurológica radiactiva, es útil proporcionar un kit que contiene el compuesto precursor no radiactivo.

A continuación, el compuesto precursor no radiactivo puede ser oxidado en presencia de un compuesto radiactivo adecuado, tales como un reactivo que contiene ¹⁸F de la fórmula FC_nH_{2n}X, en la que n=0-6 y X es un grupo saliente, para preparar la sonda neurológica en su momento y lugar para su uso. Las sondas neurológicas marcadas pueden ser usadas para la obtención de imágenes PET.

Ambas variantes radioestable y radiactiva de la sonda neurológica de la invención son útiles para la investigación en seres humanos y no humanos. Por ejemplo, pueden realizarse experimentos *in vivo* e *in vitro* usando los compuestos de la invención para estudiar el transportador de dopamina, en general, y los sitios de unión de cocaína, en particular.

40 Los sustituyentes funcionales de N-8 incluyen grupos salientes, tales como ésteres de sulfonato. Los ésteres de sulfonato, tales como mesilatos, tosilatos y triflatos (trifluorometanosulfonatos) son grupos salientes particularmente útiles.

50 **Ejemplo 5**

Procedimiento general para la N-alquilación de Nor- β -CIT

Típicamente, las reacciones de N-alquilación se llevan a cabo con 0,27 mmol de nor- β -CIT (compuesto 4). A una solución de nor- β -CIT y tri-etilamina (46 mmol) en EtOH absoluto o tolueno anhidro, se añade el bromuro de alquilo apropiado (0,4 mmol) y KI (10 mg). La mezcla es sometida a reflujo bajo nitrógeno, de 1 a 24 horas, dependiendo de la supervisión de bromuro de alquilo mediante cromatografía en capa fina (TLC), hasta la finalización de la reacción. A continuación, el solvente es eliminado a presión reducida y el residuo es pasado a través de una columna de gel de sílice (eluída con hexano/éter/ TEA) para proporcionar los compuestos puros. Los ejemplos 10-14 describen reacciones de alquilación del grupo N-8.

Ejemplo 6. Síntesis de N-(2-hidroxiethyl)-β-CIT

Se disuelve Nor-β-CIT (5 mmol) en etanol (30 ml), junto con 2-bromoetiltetrahidropirano (7,5 mmol), trietilamina (0,76 g) y yoduro de potasio (250 mg). La mezcla es calentada a reflujo bajo nitrógeno, durante 16 h. Cuando la reacción es completada, el disolvente es eliminado a presión reducida y el residuo es pasado a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/éter/trietilamina (15/80/5). Las fracciones que contienen el producto se recogen y se concentran para proporcionar el compuesto puro protegido. Este compuesto es agitado con H₂O (10 ml), THF (10 ml) y ácido acético (30 ml) durante 20 horas a 60°C. El solvente es eliminado, y el residuo es basificado con NH₄OH y es extraído con diclorometano. La capa orgánica es secada sobre MgSO₄ y es concentrada. El residuo es pasado a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/éter/trietilamina (10/80/10). Las fracciones que contienen el producto son recogidas y concentradas para proporcionar 1,3 g de producto, como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 3,50 (m, 4H); 3,49 (s, 3H); 2,94 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); [α]_D²⁰ -34,06° (c, 0,3, MeOH).

Ejemplo 7. Síntesis de N-[3-(p-tolilsulfoniloxipropil)]-2β-carbometoxi-3β-(4'-yodofenil)nortropano

Una solución de N-(3-hidroxiopropil)nor-β-CIT (150 mg, 0,35 mmol), piridina (100 mg) y cloruro de p-toluenosulfonilo (100 mg) en cloroformo (15 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 4 h, es diluida con agua (50 ml) y es extraída con cloroformo (100 ml). La capa orgánica es concentrada bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/éter/TEA (10/70/0,1) para proporcionar 51 mg de producto como un aceite. El rendimiento es de aproximadamente el 25%.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,62-1,80 (m, 3H), 2,01-2,18 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,36-4,52 (m, 2H), 6,99-7,58 (ABq, 4H) y 7,55-7,80 (ABq, 4H).

Análisis elemental calculado para C₂₅H₃₀NO₅S*1/2 H₂O: C, 50,68, H 5,27, N 2,36 Encontrado: C, 50,64, H 5,45, N, 2,10.

Ejemplo 8. Síntesis de N-(3-hidroxiopropil)-2β-carbometoxi-3β-(4'-yodofenil)tropano

Una solución de nor-β-CIT (250 mg, 0,67 mmol), 3-bromopropanol (300 mg, 2,13 mmol) y trietilamina (0,5 ml) en tolueno (20 ml) es sometida a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno seco, durante 4 h, es enfriada y filtrada. El residuo separado es lavado con tolueno (2x2 ml). El filtrado combinado y los lavados son concentrados bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/éter/TEA (10/70/0,1) para proporcionar 168 mg de producto como un líquido. El rendimiento es aproximadamente el 58%.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,62-1,80 (m, 5H), 1,98-2,18 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,51-2,63 (m), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,40 [s(br), m, 1H], 3,70 [s(br), 1H], 4,44-4,59 (m, 2H), 7,00-7,03 y 7,57-7,60 (ABq, 4H).

Análisis elemental calculado para C₁₈H₂₄NO₃F: C, 50,36, H 5,64, N 3,26 Encontrado: C, 50,35; H, 5,57, N, 3,19.

Ejemplo 9. Síntesis de N-[3-(metanosulfoniloxi)propil]-2β-carbometoxi-3β-(4'-yodofeni) nortropano

A una solución de N-(3-hidroxiopropil) nor-β-CIT (380 mg, 0,88 mmol) y 2,6-lutidina (150 μl) en cloroformo (25 ml), se añade cloruro de metano-sulfonilo (152 mg, 1,33 mmol) a 0°C. La solución es agitada a 0°C durante 2 horas y, a continuación, se añade una segunda porción de cloruro de metano-sulfonilo y la agitación se continúa a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. Tras la eliminación del solvente, el residuo es purificado mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/éter/TEA (10/70/0,1) para proporcionar 190 mg de producto, como un aceite. El rendimiento es de aproximadamente el 40%.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,62-1,80 (m, 3H), 2,01-2,18 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H) y 6,99-7,58 (ABq, 4H).

Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₆NO₅S 1/2H₂O: C, 43,43, H 5,37, N 2,67 Encontrado: C, 43,12, H 5,15, N, 2,58.

Ejemplo 10. Preparación de compuestos radio-marcados a partir de intermediarios no radioactivos

En general, el grupo saliente unido a la fracción en N-8 es capaz de ser desplazado por un radionucleido, tal como ¹⁸F. La química de la reacción se basa en la sustitución nucleófila de fluoruro [¹⁸F] en un precursor activado disuelto en un solvente.

En general, el precursor es un derivado de β-CIT N-sustituido que incluye un grupo saliente en la fracción unida a N-8. El grupo saliente es, preferentemente, un mesilato, u otro éster sulfonato, tal como tosilato o triflato.

Los solventes usados en la reacción son, preferentemente, solventes apróticos, polares, anhidros, tales como

acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, triamida hexametilfosfórica y similares.

El radioisótopo es generado en cantidades mínimas y requiere, generalmente, un reactivo auxiliar destinado a ser disuelto en el solvente y a participar en la reacción química. El agente solubilizante puede ser cualquier agente capaz de solubilizar radionucleidos, que presentan la forma M^+X^- . Preferentemente, M^+ es el complejo de potasio y 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8] hexacosano o un ión de metal alcalino.

Ejemplo 11. Preparación de [^{18}F]-8-(3-fluoropropil)-2 β -CIT a partir de N-(3-mesiloxipropil)-N-nor- β -CIT

Una solución acuosa de iones fluoruro [^{18}F] (0,5 ml) es mezclada con 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo [8.8.8] hexacosano (10 mg) y carbonato de potasio (1 mg) en un recipiente de vidrio de borosilicato de 5 ml de capacidad. El recipiente es sumergido parcialmente en un baño de aceite termostatzado a 100°C, y la solución es evaporada hasta la sequedad, usando una corriente de nitrógeno. Una parte alícuota de acetonitrilo anhidro (1 ml) es añadida al recipiente de reacción y se deja evaporar bajo la corriente de nitrógeno. Esta etapa de adición/evaporación se realiza una segunda vez. El calentamiento del recipiente se continúa durante aproximadamente un minuto después de la evaporación de la segunda parte alícuota.

A continuación, el recipiente es elevado sobre el baño de aceite. Al residuo se le añade una solución de N-(3-mesiloxipropil)-N-nor- β -CIT (2 mg; véase el Ejemplo 21) en acetonitrilo anhidro (1 ml). El recipiente es re-sumergido en el baño de aceite, de manera que el solvente alcance un reflujo suave. El calentamiento se continúa durante aproximadamente cinco minutos y, a continuación, el recipiente es enfriado a temperatura ambiente.

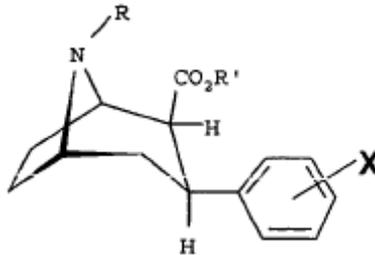
La mezcla de reacción es concentrada hasta casi la sequedad, bajo una corriente de nitrógeno. El residuo es disuelto en 3:1 metanol-agua (0,5 ml) y es inyectado en un cromatógrafo líquido, de alta presión, equipado con una columna de 10 x 250 mm llena de sílice funcionalizada con octadecilo y eluída con metanol- agua 3:1 a 4 ml/min. El efluente es recogido en tubos de ensayo, a intervalos de 0,5 minutos. Las fracciones que contienen N-(3[^{18}F] fluoropropil)-N-nor- β -TIC son combinadas, son evaporadas hasta la sequedad y son redisueltas en una inyección de cloruro de sodio USP que contiene el 5% en volumen de etanol USP y 0,1 mM ácido L-ascórbico.

REIVINDICACIONES

1. Kit de preparación de una sonda neurológica radiomarcada con ^{18}F para el mapeo de los sitios de recaptación de monoamina, en el que el kit comprende:

un precursor **no radioactivo** de fórmula:

5



10

en la que $R = (\text{CH}_2)_n\text{OSO}_2\text{R}^3$;

en la que $\text{R}^3 =$ alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido y heterocíclico; y $n = 1-6$;

15

$\text{R}' = \text{C}_w\text{H}_{2w+1}$, en la que $w = 0-6$; y

$\text{X} =$ o un grupo arilo;

en el que el precursor se hace reaccionar en presencia de ^{18}F y en el que ^{18}F es seleccionado de entre el grupo que consiste en Na^{18}F , K^{18}F y Cs^{18}F .

2. Kit según la reivindicación 1, en el que dicho ^{18}F forma un complejo con un reactivo de la fórmula M^+X^- , en el que:

20

$\text{M}^+ =$ un complejo de 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano y uno de entre K, Na, Ce, Ru, un ión tetraalquilamonio, y una resina de intercambio de iones funcionalizada con grupos amina cuaternarios; y

$\text{X}^- =$ carbonato, bicarbonato, hidróxido y formato.