

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 642**

51 Int. Cl.:

C07D 209/80 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2006 E 06808621 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 1991526**

54 Título: **Derivados de indol tetracíclicos como agentes de formación de imágenes in vivo y que tienen afinidad por receptores de benzodiazepina periféricos (PBR)**

30 Prioridad:

18.11.2005 GB 0523506

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2014

73 Titular/es:

**HAMMERSMITH IMANET, LTD (100.0%)
CYCLOTRON BUILDING, HAMMERSMITH
HOSPITAL DUCANE ROAD
LONDON W12 0NN, GB**

72 Inventor/es:

**ARSTAD, ERIK;
WILSON, IAN;
LUTHRA, SAJINDER KAUR;
BRADY, FRANK;
LANGSTRÖM, BENGT;
KARIMI, FARHAD;
ROBINS, EDWARD GEORGE y
SHAN, BO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 451 642 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

Derivados de indol tetracíclicos como agentes de formación de imágenes *in vivo* y que tienen afinidad por receptores de benzodiazepina periféricos (PBR)

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen una alta afinidad por los receptores de benzodiazepina periféricos (PBR). Se proporcionan nuevos compuestos que pueden utilizarse en el diagnóstico y la terapia. En particular, los compuestos de la invención son útiles para la formación de imágenes *in vivo* y para el tratamiento de estados de enfermedad en los que la expresión de los PBR está sobreexpresada.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Se sabe que los PBR están principalmente localizados en tejidos periféricos y células gliales, pero su función fisiológica sigue sin haberse aclarado a fondo. A nivel subcelular, se sabe que los PBR se localizan sobre la membrana mitocondrial externa. Su presencia sobre la membrana externa de las mitocondrias indica un papel potencial en la modulación de la función mitocondrial y en el sistema inmunológico. Además, se ha postulado que los PBR están implicados en la proliferación celular, la esteroidogénesis, el flujo de calcio y la respiración celular. Se ha observado una expresión alterada de los PBR en una diversidad de trastornos, que incluyen estrés agudo y crónico, ansiedad, depresión, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, lesiones cerebrales, cáncer (Gavish *et al.*, 1999, *Pharm. Rev.*, 51, p. 629), enfermedad de Huntington (*Neurosci. Lett.*, 1998, 24(1), pp 53-56), asma (*Gen. Pharmacol.*, 1997, 28(4), pp. 495-498), artritis reumatoide (*Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 452(1), pp 111-122), aterosclerosis (*J. Nucl. Med.*, 2004, 45, pp. 1898-1907) y esclerosis múltiple (Banati *et al.*, 2000, *Brain*, 123, p. 2321).
 15 Los PBR también pueden asociarse al dolor neuropático, y Tsuda *et al.* han observado microglías activadas en sujetos con dolor neuropático (2005, *TINS*, 28(2), pp. 101-107).

- En la técnica se conocen ligandos que tienen afinidad por los PBR. Una clase de compuestos de indol que tienen afinidad por los PBR (estando los valores de IC_{50} para los compuestos más activos entre 0,2 nM y 5,0 nM) se describe en el documento US 6451795. La patente indica que los compuestos son útiles para la prevención o el tratamiento de neuropatías periféricas y para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas centrales. Okubu *et al.* (*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, 12, 3569-3580) describen el diseño, la síntesis y la estructura de un grupo de compuestos de indol tetracíclicos que tienen afinidad por los PBR (con unos valores de IC_{50} bajos de aproximadamente 0,4 nM). No se analiza ninguna aplicación concreta de los compuestos. Campiani *et al.* (2002, *J. Med. Chem.*, 45, 4276-4281) describen una clase de derivados de pirrolobenzoxazepina que se unen a PBR con alta afinidad (una K_i contra PK11195 baja de aproximadamente 0,1 nM).
 25
 30

- La formación de imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET) que emplea el ligando selectivo de PBR (R)-[^{11}C]PK11195 proporciona un indicador genérico de la inflamación del sistema nervioso central (SNC). A pesar del éxito del uso de (R)-[^{11}C]PK11195, este tiene sus limitaciones. Se sabe que posee una alta unión a proteínas y una baja unión específica a no específica. El papel de sus metabolitos radiomarcados se desconoce, y la cuantificación de la unión requiere una compleja formación de modelos.
 35

Se describen derivados de isoquinolincarboxamida radioyodados y radiobromados que tienen una alta afinidad por los PBR en el documento JP 07165721, como nuevos agentes de formación de imágenes *in vivo* o agentes radioterapéuticos para los PBR.

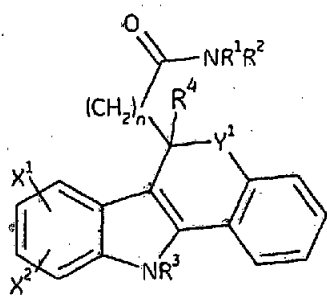
- 40 Por tanto, hay bastante campo para agentes de formación de imágenes *in vivo* y agentes terapéuticos dirigidos a PBR alternativos.

Sumario de la invención

- La presente invención proporciona nuevos compuestos de indol tetracíclicos adecuados para su uso como agentes de formación de imágenes *in vivo* o como agentes terapéuticos. La invención también proporciona un método para la preparación de un compuesto de agente de formación de imágenes *in vivo*, así como un precursor para su uso en dicho método. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Cuando la composición farmacéutica comprende un compuesto adecuado para la formación de imágenes *in vivo*, se proporciona un kit para la preparación de la composición farmacéutica. En otro aspecto, se proporciona el uso del compuesto para la formación de imágenes *in vivo* o el tratamiento de trastornos asociados con los PBR.
 45

Descripción detallada de la invención

- 50 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



(ii)

o una de sus sales o solvatos, en el que dicho compuesto está marcado con un resto de formación de imágenes, y en el que:

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} ;

5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , un grupo polietilenglicol (PEG), cicloalquilo C_{3-10} , cicloéteres C_{3-10} , y cicloaminas C_{3-10} ;

R^3 es el grupo $-A-R^5$, en el que:

10 A es el grupo opcional $-(CH_2)_z-R^6$, en el que $z = 0-6$, R^6 es un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y en el que R^5 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalqueno C_{1-6} , haloalquino C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltiol C_{1-6} , haloalquilsulfino C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquil cetona C_{1-6} , (haloalquil C_{1-6})sulfino, (haloalquil C_{1-6})sulfonilo, un grupo polietilenglicol (PEG), hidroxialquilo C_{1-6} , un alquilo C_{2-10} que contiene nitrógeno e hidroxilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , hidroxilo, o halógeno;

Y^1 es S, SO, SO_2 , o CH_2 ; y,

15 n es de 0 a 10.

"Alquilo", por sí solo o en combinación, significa un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada. Los alquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, octilo.

20 Tal como se emplea en la presente, el término "halógeno" o "halo" incluye yodo, flúor, que son preferidos, y cloro y bromo.

"Heterociclo" significa un monociclo alifático o aromático saturado o parcialmente insaturado. Los heterociclos adecuados incluyen, pero no se limitan a furano, pirrol, imidazol, triazol, tiofenol, piridina, piperidina, pirano y piperazina.

25 Cuando un sustituyente es un grupo PEG, el grupo comprende de modo adecuado entre 5 y 20 unidades de etilenglicol, y preferiblemente entre 5 y 10 unidades de etilenglicol.

30 Para los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, existen potencialmente una serie de centros quirales. Por tanto, la presente invención incluye las formas racémicas y ópticamente puras de cualquiera de los compuestos de la invención con un centro quiral, así como las formas racémicas, diastereómeras y ópticamente puras de cualquiera de los compuestos de la invención con dos centros quirales. Se prefieren las formas ópticamente puras de estos compuestos.

Las sales adecuadas según la invención incluyen las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables, tales como las derivadas de ácidos minerales, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y las derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido tartárico, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, metansulfónico y para-toluensulfónico.

35 Los solvatos adecuados según la invención incluyen etanol, agua, disolución salina, tampón fisiológico y glicol.

40 La expresión "marcado con un resto de formación de imágenes" significa (i) que uno de los átomos del compuesto de fórmula I es, en sí mismo, un resto de formación de imágenes, o (ii) que un grupo que comprende un resto de formación de imágenes está conjugado con el compuesto de fórmula I. Cuando uno de los átomos del compuesto de fórmula I es, en sí mismo, un resto de formación de imágenes, por ejemplo cualquiera de los carbonos puede ser ^{11}C , o cualquier F puede ser ^{18}F . Cuando un grupo que comprende un resto de formación de imágenes está conjugado con el compuesto de fórmula I, este puede incorporarse directamente a través de cualquier átomo

- 5 adecuado presente en el compuesto. Los ejemplos de grupos que comprenden un resto de formación de imágenes incluyen complejos metálicos, que comprenden un resto de formación de imágenes metálico, o radioyodofenilo. Como alternativa, cuando un grupo que comprende un resto de formación de imágenes está conjugado con el compuesto de fórmula I, este puede incorporarse de modo indirecto a través de un grupo conector de fórmula $-(L^1)_m-$, en la que:
- cada L es independientemente $-\text{CO}-$, $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{CR}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CR}_2\text{CO}_2-$, $-\text{CO}_2\text{CR}_2-$, $-\text{NR}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{NR}(\text{C}=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NR}(\text{C}=\text{S})\text{NR}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$, $-\text{NRSO}_2-$, $-\text{CR}_2\text{OCR}_2-$, $-\text{CR}_2\text{SCR}_2-$, $-\text{CR}_2\text{NRCR}_2-$, un grupo cicloheteroalquileo C_{4-8} , un grupo cicloalquileo C_{4-8} , un grupo arileno C_{5-12} , un grupo heteroarileno C_{3-12} , un resto aminoácido, un resto polialquilenglicol, poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico);
- 10 m es un número entero con un valor de 1 a 5;
- cada grupo R es independientemente H o alquilo C_{1-6} , (alquil C_{3-10})arilo, (alcoxi C_{2-6})alquilo, hidroxialquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , o 2 o más grupos R, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heterocíclico, saturado o insaturado.
- 15 A continuación se proporcionan más detalles referentes a los restos de formación de imágenes y a grupos que comprenden restos de formación de imágenes.
- A continuación se presenta una relación de los sustituyentes preferidos para la fórmula I:
- X^1 y X^2 son preferiblemente ambos hidrógeno.
- R^1 y R^2 preferiblemente se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , metoxialquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , son lo más preferiblemente ambos alquilo C_{1-6} , y son lo más preferiblemente en especial ambos etilo.
- 20 R^3 es preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} , o es A-alquilo C_{1-6} o A-fluoroalquilo C_{1-6} , en los que A es como se definió previamente, lo más preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , acetilo, fluoroalquilo C_{1-6} , o es A-alquilo C_{1-6} o A-fluoroalquilo C_{1-6} , en los que para A, R^6 es un heterociclo que contiene N de 5 o 6 miembros, y lo más preferiblemente en especial alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{1-3} , alquino C_{1-3} , acetilo o fluoroalquilo C_{1-6} , o es A-fluoroalquilo C_{1-6} , en el que para A, R^6 es un heterociclo que contiene N de 5 miembros.
- 25 R^4 es preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} , lo más preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcanoílo C_{1-6} , y lo más preferiblemente en especial hidrogeno o alquilo C_{1-3} .
- Y^1 es preferiblemente S, SO_2 o CH_2 , lo más preferiblemente S o SO_2 , y lo más preferiblemente en especial S.
- n es preferiblemente de 0 a 5, y lo más preferiblemente 0.
- 30 Para los compuestos de fórmula I de la invención preferidos:
- X^1 y X^2 son ambos hidrógeno;
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , metoxialquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , o fluoroalquilo C_{1-6} , o es A-alquilo C_{1-6} , o A-fluoroalquilo C_{1-6} , en los que A es como se definió previamente;
- 35 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , acetilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} ;
- Y^1 es S, SO_2 , o CH_2 ; y,
- n es 0.
- Para los compuestos de fórmula I de la invención más preferidos:
- X^1 y X^2 son ambos independientemente hidrógeno;
- 40 R^1 y R^2 son ambos alquilo C_{1-6} ;
- R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alcanoílo C_{1-3} , alqueno C_{1-3} , alquino C_{1-3} , o fluoroalquilo C_{1-6} , o es A-alquilo C_{1-6} o A-fluoroalquilo C_{1-6} , en el que para A, R^6 es un heterociclo que contiene N de 5 o 6 miembros;
- R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o acetilo C_{1-6} ;
- Y^1 es S o SO_2 ; y,
- 45 n es 0.

Para los compuestos de fórmula I de la invención más preferidos en especial:

X¹ y X² son ambos hidrógeno;

R¹ y R² son ambos etilo;

5 R³ es hidrógeno, metilo, etilo, 2-metoxietilo, prop-2-inilo, isopropilo, isobutilo, 2-metilalilo, acetilo, o 4-fluorobutilo, o es A-fluoroalquilo C₁₋₆, en el que para A, R⁶ es un heterociclo que contiene N de 5 miembros;

R⁴ es hidrógeno;

Y¹ es S; y,

n es 0.

10 Una realización alternativa de este aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, o una de sus sales o solvatos, en el que dicho compuesto está marcado con un resto de formación de imágenes, y en el que:

X¹ y X² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, metoxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoholes alquílicos C₁₋₆, un grupo polietilenglicol (PEG), cicloalcanos C₃₋₁₀, cicloéteres C₃₋₁₀, y cicloaminas C₃₋₁₀;

15 R³ es un sustituyente opcional seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acetilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆, fluoroalquilsulfinilo C₁₋₆, fluoroalquilsulfonilo C₁₋₆, trifluorometil cetona, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, un grupo polietilenglicol (PEG), alcoholes alquílicos C₁₋₆ e hidroxilo;

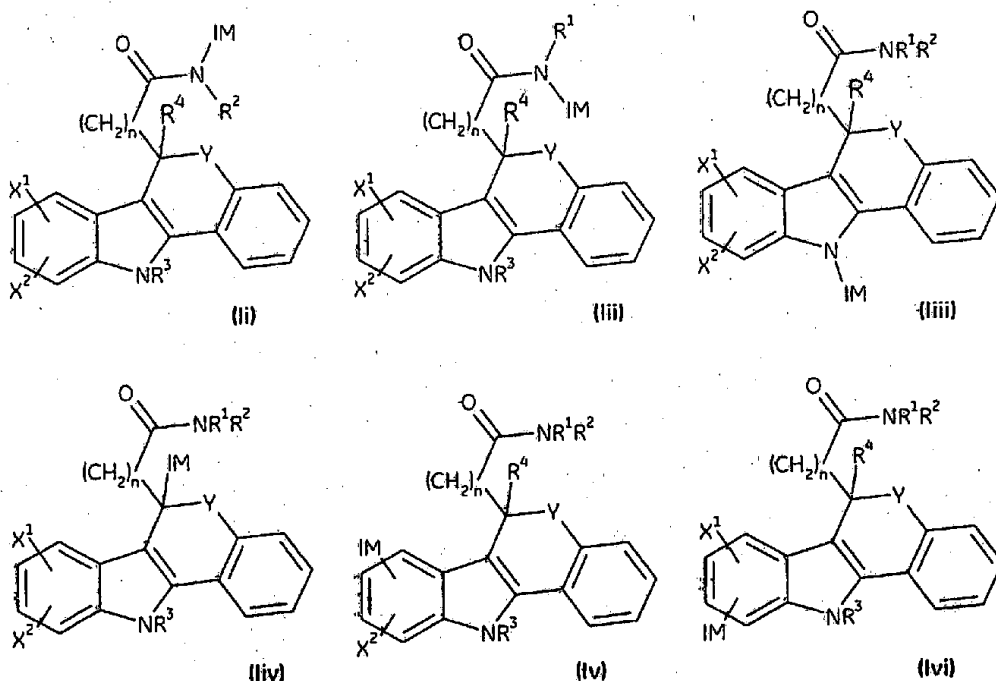
R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acetilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, hidroxilo, o halógeno;

Y¹ es S, SO, SO₂, o CH₂; y,

n es de 0 a 10.

20 La síntesis de los compuestos de fórmula I que no están marcados con un resto de formación de imágenes puede realizarse mediante los métodos descritos por Okubo *et al.* (Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, 12, 3569-3580).

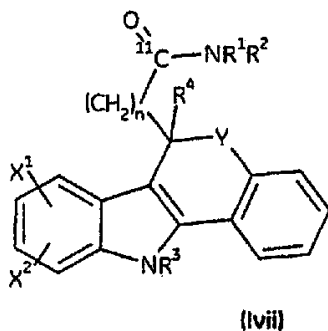
25 Los sitios preferidos para la incorporación de un resto de formación de imágenes a un compuesto de fórmula I, y en los aspectos más específicos de la invención, son cualquiera de R¹-R⁴ y cualquiera de X¹ o X², como en los compuestos de fórmulas li-lvi:



en las que IM es un resto de formación de imágenes o un grupo que comprende un resto de formación de imágenes, y R¹-R⁴, X¹, X² e Y¹ son como se definió anteriormente para la fórmula I.

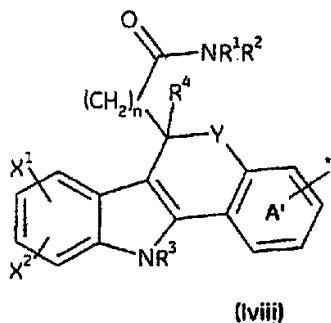
Los sitios más preferidos para la incorporación de un resto de formación de imágenes en un compuesto de fórmula I son R¹⁻³, y preferiblemente en especial R³.

Para ¹¹C, otro sitio de incorporación preferido es en el grupo carbonilo unido a NR¹R², como en los compuestos de fórmula Ivii:



5 en la que R¹-R⁴, X¹, X² e Y¹ son como se definió anteriormente para la fórmula I.

Para el radioyodo, otro sitio de incorporación preferido es en el anillo fenilo A' de fórmula Iviii:



Los métodos para la incorporación de los restos de formación de imágenes de la invención preferidos a un compuesto de fórmula I se analizan a continuación con relación a otro aspecto de la invención.

10 El "resto de formación de imágenes" permite que el compuesto de la invención pueda detectarse utilizando una modalidad de formación de imágenes adecuada después de su administración al cuerpo de un mamífero *in vivo*, y se seleccionan de:

- (i) un ion de metal radiactivo;
- (ii) un ion de metal paramagnético;
- (iii) un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma;
- 15 (iv) un no metal radiactivo emisor de positrones;
- (v) un núcleo activo en RMN hiperpolarizado;
- (vi) un indicador adecuado para la formación de imágenes ópticas *in vivo*;
- (vii) un emisor-β adecuado para la detección intravascular.

20 Cuando el resto de formación de imágenes es un ion metálico radiactivo, es decir, un radiometal, los radiometales adecuados pueden ser emisores de positrones, tales como ⁶⁴Cu, ⁴⁸V, ⁵²Fe, ⁵⁵Co, ^{94m}Tc o ⁶⁸Ga; emisores-γ, tales como ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ^{113m}In, o ⁶⁷Ga. Los radiometales preferidos son ^{99m}Tc, ⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga e ¹¹¹In. Los radiometales más preferidos son emisores-γ, en especial ^{99m}Tc.

25 Cuando el resto de formación de imágenes es un ion metálico paramagnético, los iones metálicos adecuados de este tipo incluyen Gd(III), Mn(II), Cu(II), Cr(III), Fe(III), Co(III), Er(II), Ni(III), Eu(III) o Dy(III). Los iones metálicos paramagnéticos preferidos son Gd(III), Mn(II) y Fe(III), siendo Gd(III) especialmente preferido.

Cuando el resto de formación de imágenes es un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma, el radiohalógeno se selecciona de forma adecuada de ¹²³I, ¹³¹I o ⁷⁷Br. Un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma preferido es ¹²³I.

Cuando el resto de formación de imágenes es un no metal radiactivo emisor de positrones, los emisores de positrones adecuados de este tipo incluyen ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}F , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{124}I . Los no metales radiactivos emisores de positrones preferidos son ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F e ^{124}I , en especial ^{11}C y ^{18}F , lo más en especial ^{18}F .

5 Cuando el resto de formación de imágenes es un núcleo activo en RMN hiperpolarizado, estos núcleos activos en RMN tienen un espín nuclear no cero, e incluyen ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{29}Si y ^{31}P . De estos, se prefiere ^{13}C . El término "hiperpolarizado" significa la potenciación del grado de polarización del núcleo activo en RMN sobre su polarización de equilibrio. La abundancia natural de ^{13}C (con relación a ^{12}C) es de aproximadamente 1%, y los compuestos marcados con ^{13}C adecuados están enriquecidos de forma adecuada hasta una abundancia de al menos 5%, preferiblemente al menos 50%, lo más preferiblemente al menos 90% antes de ser hiperpolarizados.

10 Cuando el resto de formación de imágenes es un indicador adecuado para la formación de imágenes ópticas *in vivo*, el indicador es cualquier resto capaz de ser detectado directa o indirectamente en un procedimiento de formación de imágenes óptico. El indicador puede ser un dispersador de luz (por ejemplo, una partícula coloreada o incolora), un absorbente de luz o un emisor de luz. Más preferiblemente, el indicador es un tinte, tal como un cromóforo o un compuesto fluorescente. El tinte puede ser cualquier tinte que interactúe con la luz en el espectro electromagnético con longitudes de onda desde la luz ultravioleta hasta el infrarrojo cercano. Lo más preferiblemente, el indicador tiene propiedades fluorescentes. Los indicadores fluorofóricos y cromofóricos orgánicos preferidos incluyen grupos que tienen un extenso sistema de electrones deslocalizados, por ejemplo, cianinas, merocianinas, indocianinas, ftalocianinas, naftalocianinas, trifenilmetinas, porfirinas, tintes de pirilio, tintes de tiapirilio, tintes de escuarilio, tintes de croconio, tintes de azuleno, indoanilinas, tintes de benzofenoxazinio, tintes de benzotiafenotiazinio, antraquinonas, naftoquinonas, indatrenos, ftaloilacridonas, trifenoquinonas, tintes de azo, tintes de transferencia de carga intramolecular e intermolecular, y complejos de tintes, troponas, tetrazinas, complejos de *bis*(ditioleno), complejos de *bis*(benceno-ditiolato), tintes de yodoanilina, complejos de *bis*(S,O-ditioleno). También son útiles las proteínas fluorescentes, tales como la proteína fluorescente verde (GFP) y la modificaciones de la GFP que tiene diferentes propiedades de absorción/emisión. Los complejos de ciertos metales de tierras raras (por ejemplo, europio, samario, terbio o disprosio) se emplean en ciertos contextos, así como los nanocristales fluorescentes (puntos de cuantos).

20 Los ejemplos concretos de cromóforos que pueden utilizarse incluye fluoresceína, sulforrodamina 101 (rojo de Texas), rodamina B, rodamina 6G, rodamina 19, verde de indocianina, Cy2, Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, azul marino, azul Pacífico, verde Oregon 88, verde Oregon 514, tetrametilrodamina y Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680, Alexa Fluor 700, y Alexa Fluor 750.

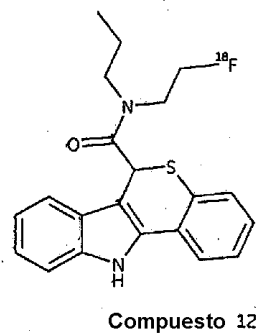
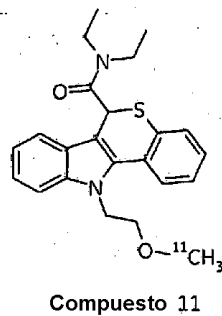
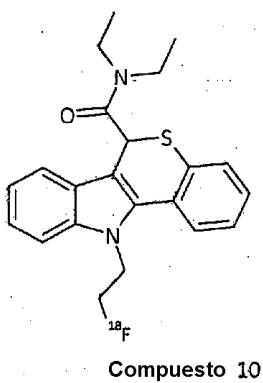
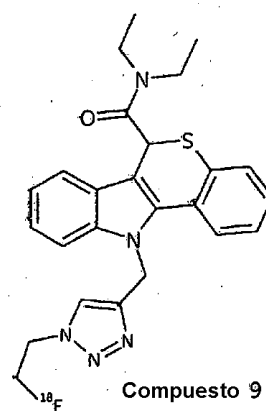
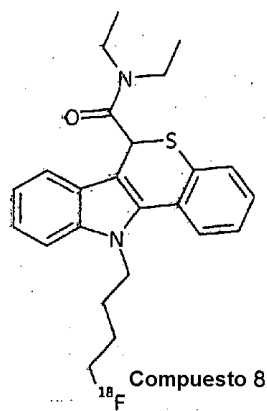
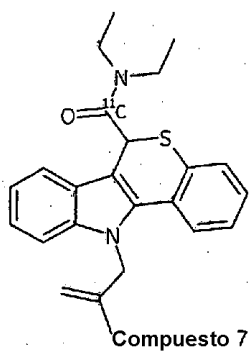
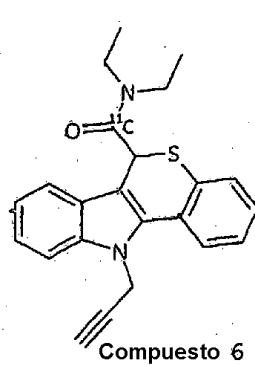
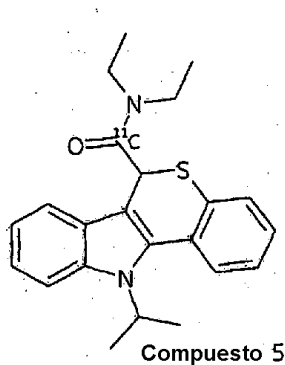
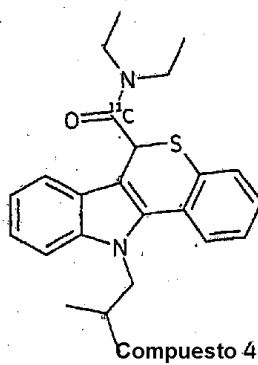
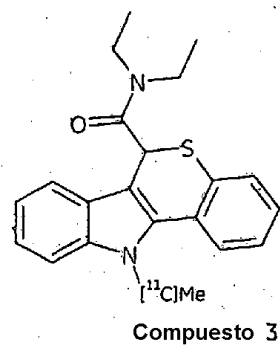
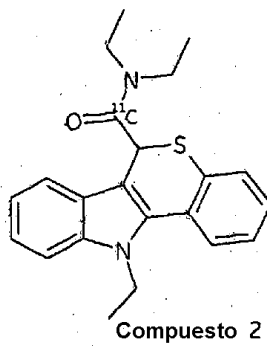
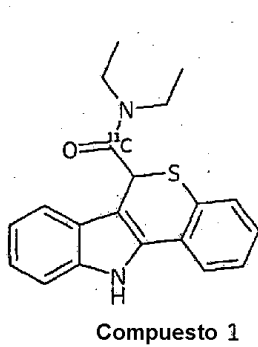
30 Cuando el resto de formación de imágenes es un β -emisor adecuado para la detección intravascular, los β -emisores adecuados de este tipo incluyen los radiometales ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re o ^{192}Ir , y los no metales ^{32}P , ^{33}P , ^{38}S , ^{38}Cl , ^{39}Cl , ^{82}Br y ^{83}Br .

35 Los restos de formación de imágenes de la invención más preferidos son radiactivos, en especial iones metálicos radiactivos, halógenos radiactivos emisores de rayos gamma y no metales radiactivos emisores de positrones, en particular los adecuados para la formación de imágenes utilizando SPECT o PET. Los restos de formación de imágenes de la invención más preferidos en especial son adecuados para la formación de imágenes utilizando PET, es decir, ^{11}C y ^{18}F .

40 Preferiblemente, los compuestos de la invención tienen unos valores de K_i para la unión a PBR (determinados mediante el método de Le Fur *et al.*, 1983, Life Sci. USA, 33:449-457) de entre 0,01 nM y 10 nM, lo más preferiblemente de entre 0,1 nM y 5,0 nM, y lo más preferiblemente en especial de entre 0,1 nM y 1,0 nM.

Los ejemplos de los compuestos de fórmula I marcados con un resto de formación de imágenes más preferidos son los siguientes:

45

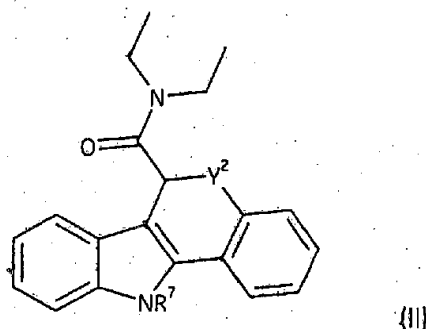


Se descubrió que los valores de K_i para los mejores compuestos, ensayados utilizando el método del siguiente ejemplo 18, estaban entre 1,0 nM y 0,1 nM.

5 Preferiblemente, los compuestos de la invención no se metabolizan con facilidad *in vivo* y, por tanto, muestran, lo más preferiblemente, una semivida *in vivo* de 60 a 240 minutos en seres humanos. El compuesto se excreta preferiblemente a través del riñón (es decir, muestra excreción urinaria). El compuesto preferiblemente muestra una proporción de señal al fondo en los focos enfermos de al menos 1,5, lo más preferiblemente al menos 5, siendo especialmente preferido al menos 10. Cuando el compuesto comprende un radioisótopo, la eliminación de la mitad del nivel máximo del compuesto que no está unido específicamente o está libre *in vivo* se produce preferiblemente a lo largo de un periodo de tiempo menor o igual que la semivida de descomposición radiactiva del radioisótopo del resto de formación de imágenes.

10 El peso molecular del compuesto es preferiblemente de hasta 5000 Daltons. Lo más preferiblemente, el peso molecular está en el intervalo de 150 a 3000 Daltons, lo más preferiblemente en especial de 200 a 1500 Daltons, siendo el ideal de 300 a 800.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



o una de sus sales o solvatos, en la que:

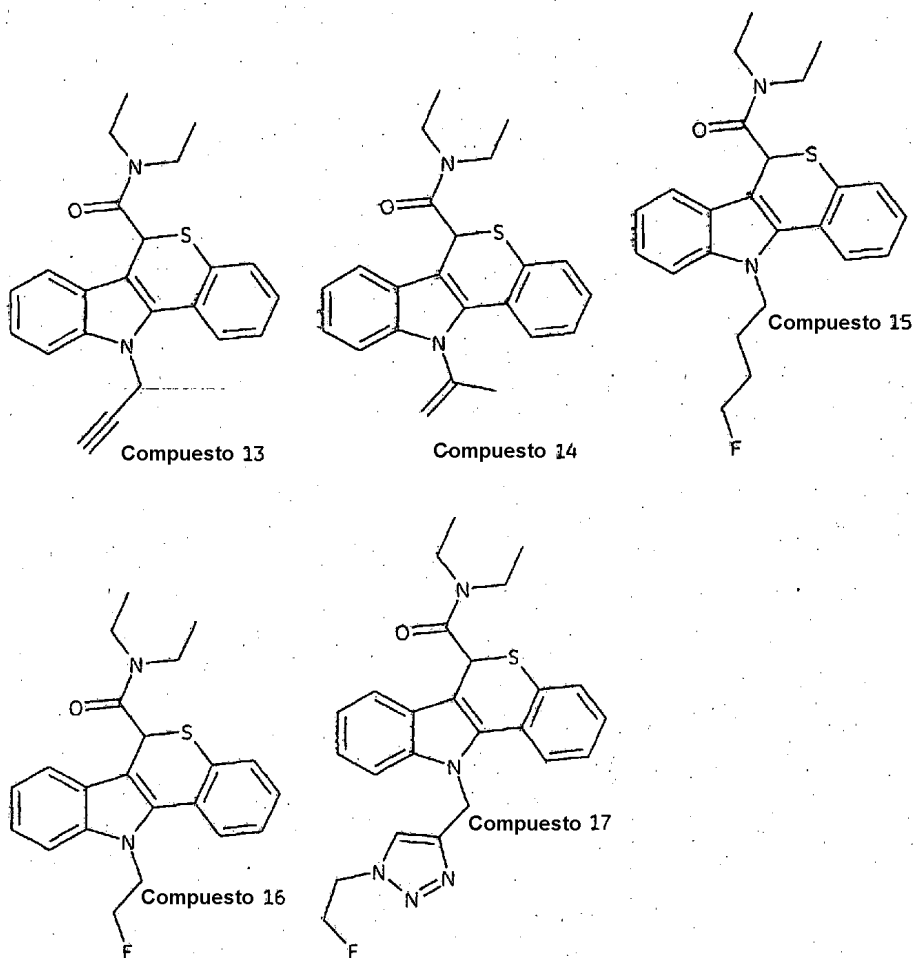
15 R^7 es como se definió previamente para R^3 , con la condición de que R^7 no sea hidrógeno, alquilo C_{1-5} o un grupo alquilo C_{2-10} que contiene nitrógeno; y,

Y^2 es como se definió anteriormente para Y^1 .

La síntesis de los compuestos de fórmula II puede realizarse adaptando los métodos descritos por Okubo *et al.* (Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, 12, 3569-3580).

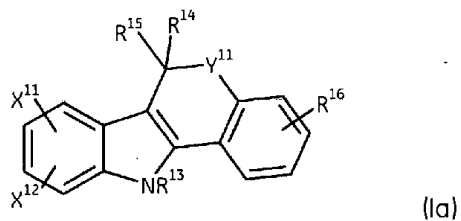
Los ejemplos de compuestos de fórmula II preferidos son los siguientes:

20



Se descubrió que los valores de K_i para los mejores compuestos, ensayados utilizando el método del siguiente ejemplo 18, estaban entre 1,0 nM y 0,1 nM.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes, que comprende la reacción de una forma química conveniente de un resto de formación de imágenes con un precursor de fórmula Ia:



en la que:

X^{11} , X^{12} , R^{13} , R^{14} y Y^{11} son como se definió para X^1 , X^2 , R^3 , R^4 y Y^{11} , respectivamente, de la anterior fórmula I, o comprenden independientemente un grupo protector adecuado;

- 10 R^{15} es el grupo $-(CH_2)_o-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, en el que o, R^{11} y R^{12} son como se definió para n, R^1 y R^2 respectivamente para la fórmula I, o comprende un grupo protector adecuado; y,

R^{16} es hidrógeno,

y con la condición de que al menos uno de X^{11} , X^{12} y $R^{11}-R^{16}$ comprende un grupo químico capaz de reaccionar con una fuente adecuada de dicho resto de formación de imágenes, en el que:

(i) cuando dicho resto de formación de imágenes es un ion metálico, dicho grupo químico es un agente quelante en el que 2-6 átomos donadores seleccionados de amina, tiol, amida, oxima y fosfina están dispuestos de modo que se forman anillos quelados de 5 o 6 miembros, o es un ligando monodentado que comprende átomos donadores seleccionado de isonitrilo, fosfina y diazenida;

5 (ii) cuando dicho resto de formación de imágenes es radioyodo, dicho grupo químico es un trialkilestanano, un trialkilsilano, un compuesto de organoboro, bromuro de alquilo, tosilato de alquilo, mesilato de alquilo, triflato de alquilo, fenol, sal de arilyodonio, arildiazonio, ariltrialquilamonio o nitroarilo;

(iii) cuando dicho resto de formación de imágenes es un isótopo radiactivo del flúor, dicho grupo químico es bromuro de alquilo, tosilato de alquilo, mesilato de alquilo;

10 (iv) hidroxilo, N-haloacetilo, sal de arildiazonio, arilnitro, sal de amonio cuaternario de arilo, cloro, P(O)Ph₃ o un éster activado;

en el que dicho resto de formación de imágenes es ¹¹C, dicho grupo químico es hidrógeno, haluro, ácido borónico, triflato u organoestaño.

15 Un "precursor" comprende un derivado del compuesto de fórmula I, diseñado de modo que se produzca una reacción química con una forma química conveniente del resto de formación de imágenes de una manera específica de sitio; puede realizarse en el número mínimo de etapas (de modo ideal, en una única etapa); y no es necesaria una purificación significativa (de modo ideal, sin más purificación), para producir el agente de formación de imágenes deseado. Estos precursores son sintéticos y pueden obtenerse de modo conveniente con una buena pureza química. El "precursor" puede comprender opcionalmente un grupo protector para ciertos grupos funcionales del compuesto de fórmula Ia.

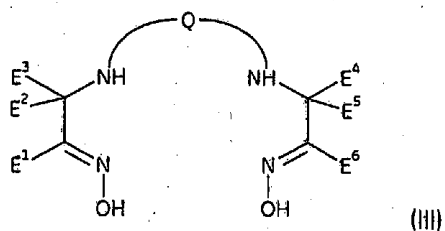
20 La expresión "grupo protector" significa un grupo que inhibe o reprime reacciones químicas indeseables, pero que está diseñado para que sea lo suficientemente reactivo como para que pueda ser escindido del grupo funcional en cuestión bajo condiciones bastante suaves que no modifiquen al resto de la molécula. Después de la desprotección se obtiene el producto deseado. Los grupos protectores son muy conocidos por los expertos en la técnica y, de forma adecuada, pueden elegirse, para los grupos amina, de Boc (siendo Boc *tert*-butiloxicarbonilo), Fmoc (siendo Fmoc fluorenilmetoxicarbonilo), trifluoroacetilo, aliloxicarbonilo, Dde (es decir, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etilo) o Npys (es decir, 3-nitro-2-piridinsulfenilo), y para grupos carboxilo, de metil éster, *tert*-butil éster o bencil éster. Para los grupos hidroxilo, los grupos protectores adecuados son metilo, etilo o *tert*-butilo; alcoximetilo o alcoxietilo; bencilo; acetilo; benzoilo; tritilo (Trt) o trialkilsililo, tal como tetrabutildimetilsililo. Para los grupos tiol, los grupos protectores adecuados son tritilo y 4-metoxibencilo. El uso de otros grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodor W. Greene y Peter G. M. Wuts (3ª edición, John Wiley & Sons, 1999).

35 Cuando el resto de formación de imágenes comprende un ion metálico, el precursor se derivatiza para incluir un grupo químico capaz de complejarse con el ion metálico para formar un complejo metálico. La expresión "complejo metálico" significa un complejo de coordinación del ion metálico con uno o más ligandos. Se prefiere especialmente que el complejo metálico sea "resistente a la transquelación", es decir, no sufra con facilidad un intercambio de ligando con otros ligandos potencialmente competidores por los sitios de coordinación del metal. Los ligandos potencialmente competidores incluyen el propio compuesto de fórmula I más otros excipientes en la preparación *in vitro* (por ejemplo, radioprotectores o conservantes antimicrobianos utilizados en la preparación), o compuestos endógenos *in vivo* (por ejemplo, glutatión, transferrina o proteínas plasmáticas).

45 Los ligandos adecuados para su uso en la presente invención que forman complejos metálicos resistentes a la transquelación incluyen agentes quelantes, en los que 2-6, preferiblemente 2-4 átomos donadores metálicos están dispuestos de modo que se forman anillos quelados de 5 o 6 miembros (teniendo un esqueleto no coordinante de átomos de carbono o heteroátomos no coordinantes que une a los átomos donadores metálicos); o ligandos monodentados que comprenden átomos donadores que se unen con fuerza al ion metálico, tales como isonitrilos, fosfinas o diazenidas. Los ejemplos de tipos de átomos donadores que se unen bien a metales como parte de agentes quelantes son aminas, tioles, amidas, oximas y fosfinas. Las fosfinas forman unos complejos metálicos tan fuertes que incluso las fosfinas monodentadas o bidentadas forman complejos metálicos adecuados. La geometría lineal de los isonitrilos y las diazenidas es de tal forma que no se prestan con facilidad a la incorporación en agentes quelantes y, por tanto, generalmente se emplean como ligandos monodentados. Los ejemplos de isonitrilos adecuados incluyen alquilisonitrilos simples, tales como *tert*-butilisonitrilo, e isonitrilos sustituidos con éter, tales como mibi (es decir, 1-isociano-2-metoxi-2-metilpropano). Los ejemplos de fosfinas adecuadas incluyen tetrofosfina, y fosfinas monodentadas, tales como *tris*(3-metoxipropil)fosfina. Los ejemplos de diazenidas adecuadas incluyen la serie HYNIC de ligandos, es decir, nicotinamidas o piridinas sustituidas con hidrazina.

55 Los ejemplos de agentes quelantes adecuados para el tecnecio que forman complejos metálicos resistentes a la transquelación incluyen, pero no se limitan a:

(i) diaminadioximas de fórmula III:



en la que E¹-E⁶ son cada uno independientemente un grupo R*;

5 cada R* es H o alquilo C₁₋₁₀, (alquil C₃₋₁₀)arilo, (alcoxi C₂₋₁₀)alquilo, hidroxialquilo C₁₋₁₀, fluoroalquilo C₁₋₁₀, carboxialquilo C₂₋₁₀ o aminoalquilo C₁₋₁₀, o dos o más grupos R*, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heterocíclico, saturado o insaturado, y en el que uno o más de los grupos R* está conjugado con el vector;

y Q es un grupo enlazador de fórmula -(J)_f;

en el que f es 3, 4 o 5, y cada J es independientemente -O-, -NR*- o -C(R*)₂-, en los que R* es como se definió previamente, con la condición de que -(J)_f contenga un máximo de un grupo J que es -O- o -NR*-.

10 Los grupos Q preferidos son los siguientes:

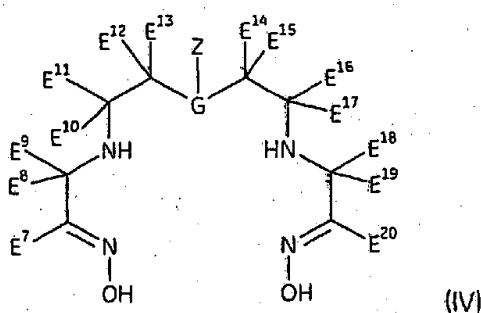
Q = -(CH₂)(CHR*)(CH₂)-, es decir, propilenaaminoxima o derivados de PnAO;

Q = -(CH₂)₂(CHR*)(CH₂)₂-, es decir, pentilenaaminoxima o derivados de PentAO;

Q = -(CH₂)₂NR*(CH₂)₂-.

15 E¹ a E⁶ se seleccionan preferiblemente de alquilo C₁₋₃, alquiarilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, fluoroalquilo, carboxialquilo o aminoalquilo. Lo más preferiblemente, cada grupo E¹ a E⁶ es CH₃.

20 El compuesto de la invención preferiblemente está conjugado en cualquier grupo R* E¹ o E⁶, o un grupo R* del resto Q. Lo más preferiblemente, está conjugado a un grupo R* del resto Q. Cuando está conjugado con un grupo R* del resto Q, el grupo R* está preferiblemente en la posición de cabeza de puente. En este caso, Q es preferiblemente -(CH₂)(CHR*)(CH₂)-, -(CH₂)₂(CHR*)(CH₂)₂- o -(CH₂)₂NR*(CH₂)₂-, lo más preferiblemente -(CH₂)₂(CHR*)(CH₂)₂-. Un quelante de diaminadioxima bifuncional especialmente preferido tiene la fórmula IV:



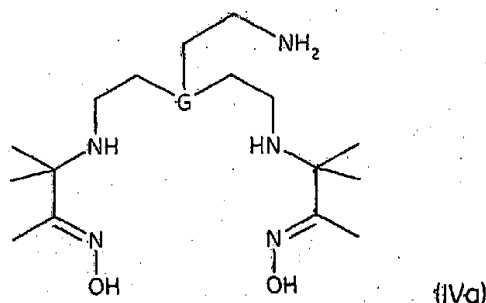
en la que:

E⁷-E²⁰ son cada uno independientemente un grupo R*, según se definió previamente;

G es N o CE²¹, en el que E²¹ es un grupo R*, según se definió previamente;

25 Z es el sitio de enlace a un compuesto de fórmula I y puede comprender un grupo conector -(L²)_r-, en el que cada L² es independientemente -O-, -NR*- , -C(R*)₂-, o un grupo arileno C₅₋₁₂, en el que R* es como se definió previamente, y r es un número entero entre 1 y 5.

Un quelante de fórmula IV preferido tiene la fórmula IVa:



en la que G es como se definió anteriormente;

de modo que el compuesto de fórmula I se conjuga a través del grupo de cabeza de puente $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Otros quelantes de la invención adecuados incluyen:

- 5 (ii) ligandos de N_3S que tienen un conjunto donante de tioltriamida, tales como MAG_3 (mercaptoacetiltriglicina) y ligandos relacionados; o que tienen un conjunto donante de diamidapiridintiol, tales como Pica;
- (iii) ligandos de N_2S_2 que tienen un conjunto donante de diaminaditiol, tales como as BAT o ECD (es decir, dímero de etilcisteinato), o un conjunto donante de amidaaminaditiol, tales como MAMA;
- 10 (iv) ligandos de N_4 que son ligandos macrocíclicos o de cadena abierta que tienen un conjunto donante de tetramina, amidatriamina o diamidadiamina, tales como ciclamo, monoxociclamo o dioxociclamo;
- (v) ligandos de N_2O_2 que tienen un conjunto donante de diaminadifenol.

Los ligandos descritos anteriormente resultan particularmente adecuados para complejar el tecnecio, por ejemplo, $^{94\text{m}}\text{Tc}$ o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, y se describen con más detalle en Jurisson *et al.* (Chem. Rev., 99, 2205-2218 (1999)). Los ligandos también son útiles para otros metales, tales como cobre (^{64}Cu o ^{67}Cu), vanadio (por ejemplo, ^{48}V), hierro (por ejemplo, ^{52}Fe), o cobalto (por ejemplo, ^{55}Co). Otros ligandos adecuados se describen en Sandoz, documento WO 91/01144, que incluye ligandos que son particularmente adecuados para el indio, el itrio y el gadolinio, en especial ligandos de ácido aminofosfónico y aminocarboxilato macrocíclicos. Los ligandos que forman complejos metálicos no iónicos (es decir, neutros) del gadolinio son conocidos y se describen en el documento US 4885363. Cuando el ion radiometálico es tecnecio, el ligando es preferiblemente un agente quelante que es tretradentado. Los agentes quelantes preferidos para el tecnecio son las diaminadioximas, o los que tienen un conjunto donante de N_2S_2 o N_3S , según se describió anteriormente.

Se contempla que el papel del grupo conector $-(\text{L}_2)_r$ sea distanciar el complejo de tecnecio relativamente voluminoso, que se produce tras la coordinación del metal, del sitio activo del compuesto de fórmula I de modo que, por ejemplo, la unión del receptor no se vea alterada.

25 Los grupos conectores $-(\text{L}_2)_r$ preferidos en el contexto de estos quelantes tienen una cadena principal (es decir, los átomos enlazados que forman el resto $-(\text{L}_2)_r$) que contiene de 2 a 5 átomos, siendo lo más preferido de 2 o 3 átomos. Una cadena principal del grupo conector mínima de 2 átomos confiere la ventaja de que el quelante de azadiaminadioxina esté bien separado del resto de transporte dirigido biológico, de modo que se minimiza cualquier interacción. Además, es poco probable que el vector compita con eficacia con la coordinación del quelante al ion metálico. De esta forma, se mantienen las características de transporte dirigido biológico del vector y la capacidad complejante de metal del quelante. Resulta muy preferido que el compuesto de fórmula I esté unido al quelante de tal forma que el enlace no sufra metabolismo en sangre con facilidad. Esto es porque dicho metabolismo daría como resultado que el complejo metálico de formación de imágenes se escinda antes de que el compuesto marcado alcance el sitio diana *in vivo* deseado. Por tanto, el compuesto de fórmula I está preferiblemente unido covalentemente a los complejos metálicos de la presente invención a través de grupos conectores $-(\text{L}_2)_r$ que no se metabolizan con facilidad.

Los grupos conectores no peptídicos, tales como grupos alquileo o grupos arileno, tienen la ventaja de que no existen interacciones de enlaces de hidrógeno significativas con el compuesto de fórmula I conjugado, de modo que el conector no se envuelve alrededor del compuesto. Los grupos espaciadores de alquileo preferidos son $-(\text{CH}_2)_q-$, en los que q es un número entero con un valor de 2 a 5. Preferiblemente, q es 2 o 3. Los espaciadores de arileno preferidos tienen la fórmula:



en la que a y b son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

5 Cuando el metal de formación de imágenes es el tecnecio, el material de partida de tecnecio habitual es el pertechnetato, es decir, TcO_4^- , que es el tecnecio en el estado de oxidación Tc(VII). El pertechnetato por sí mismo no forma complejos metálicos con facilidad, y por tanto la preparación de complejos de tecnecio generalmente requiere la adición de un agente reductor adecuado, tal como ion estano, para facilitar la complejación reduciendo el estado de oxidación del tecnecio a estados de oxidación inferiores, normalmente Tc(I) a Tc(V). El disolvente puede ser orgánico o acuoso, o sus mezclas. Cuando el disolvente comprende un disolvente orgánico, el disolvente orgánico es preferiblemente un disolvente biocompatible, tal como etanol o DMSO. Preferiblemente, el disolvente es acuoso, y lo más preferiblemente es disolución salina isotónica.

10 Cuando el resto de formación de imágenes es radioyodo, los precursores preferidos son los que comprenden un derivado que se somete a una yodación electrófila o nucleófila o que se somete a una condensación con un aldehído o una cetona marcada. Los ejemplos de la primera categoría son:

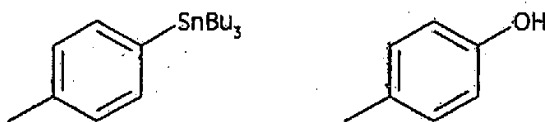
15 (a) derivados organometálicos, tales como trialquilestanano (por ejemplo, trimetilestanilo o tributilestanilo), o un trialquilsilano (por ejemplo, trimetilsililo) o un compuesto de organoboro (por ejemplo, ésteres boronato u organotrifluoroboratos);

(b) un bromuro de alquilo no radiactivo para el intercambio de halógenos o tosilato, mesilato o triflato de alquilo para la yodación nucleófila;

20 (c) anillos aromáticos activados hacia la yodación electrófila (por ejemplo, fenoles) y anillos aromáticos activados hacia la yodación nucleófila (por ejemplo, sal de arilyodonio, arildiazonio, sales de ariltrialquilamonio o derivados de nitroarilo).

25 Para la radioyodación, el precursor preferiblemente comprende un yoduro o bromuro de arilo (para permitir el intercambio de radioyodo); un anillo de arilo precursor activado (por ejemplo, un grupo fenol); un compuesto precursor organometálico (por ejemplo, trialquilestaño, trialquilsililo o un compuesto de organoboro); o un precursor orgánico, tal como triazenos o un buen grupo saliente para la sustitución nucleófila, tal como una sal de yodonio. Los precursores y los métodos para introducir radioyodo en moléculas orgánicas se describen en Bolton (J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002)). Los precursores y los métodos para introducir radioyodo en proteínas se describen en Wilbur (Bioconj. Chem., 3(6), 433-470 (1992)). Los compuestos de organoboro de éster boronato adecuados y su preparación se describen en Kabalaka *et al.* (Nucl. Med. Biol., 29, 841-843 (2002); y 30, 369-373 (2003)). Los organotrifluoroboratos adecuados y su preparación se describen en Kabalaka *et al.* (Nucl. Med. Biol., 31, 935-938 (2004)). Los precursores preferidos para la radioyodación comprenden un compuesto precursor organometálico, lo más preferiblemente un trialquilestaño.

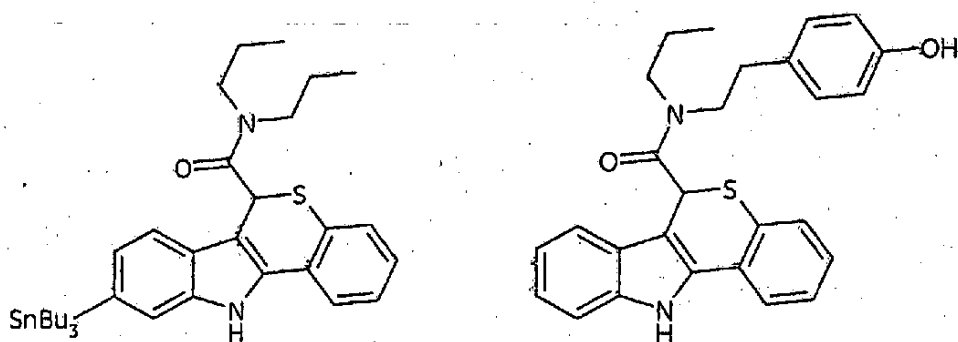
Los ejemplos de grupos arilo a los cuales puede unirse el yodo radiactivo se indican a continuación:



35 Ambos contienen sustituyentes que permiten una fácil sustitución de radioyodo sobre el anillo aromático. Pueden sintetizarse sustituyentes alternativos que contienen yodo radiactivo mediante yodación directa a través de un intercambio de radiohalógeno, por ejemplo.



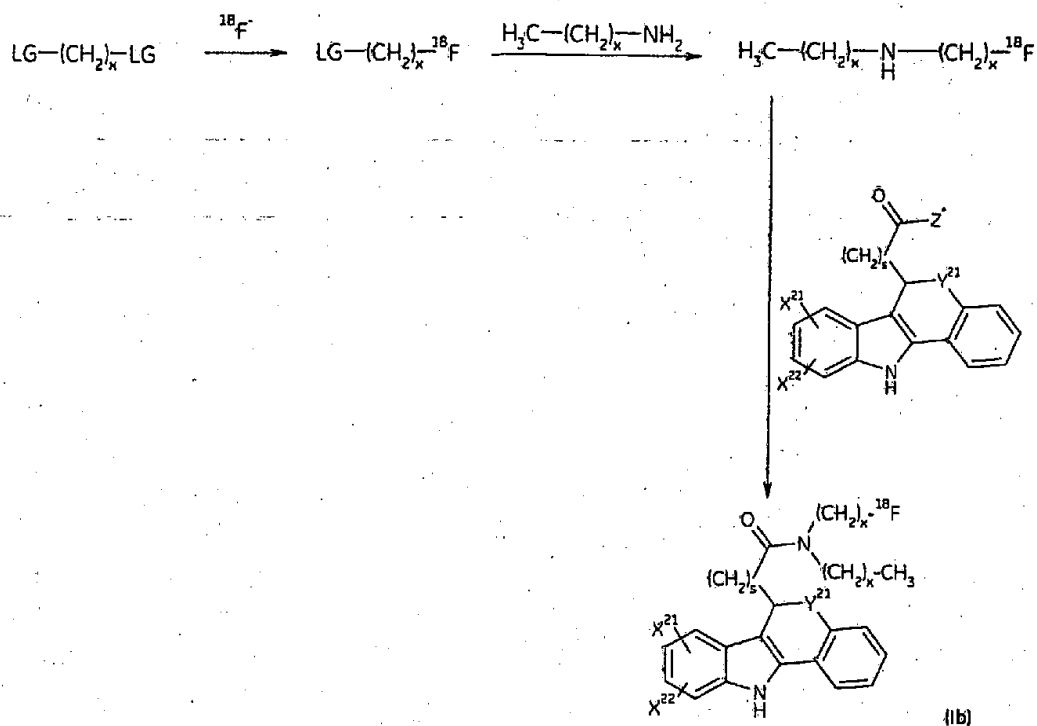
Los ejemplos de compuestos precursores de fórmula I derivatizados para incluir los anteriores grupos arilo son los siguientes:



El átomo de radioyodo se une preferiblemente a través de un enlace covalente directo a un anillo aromático, tal como un anillo benceno, o un grupo vinilo, puesto que se sabe que los átomos de yodo unidos a sistemas alifáticos saturados son propensos al metabolismo *in vivo* y, por tanto, a la pérdida del radioyodo.

5 Cuando el resto de formación de imágenes es un isótopo radiactivo del flúor, el átomo de radioflúor puede formar parte de un grupo fluoroalquilo o fluoroalcoxi, puesto que los fluoruros de alquilo son resistentes al metabolismo *in vivo*. Como alternativa, el átomo de radioflúor puede unirse a través de un enlace covalente directo a un anillo aromático, tal como un anillo de benceno. La radiofluoración puede realizarse a través de un marcaje directo utilizando la reacción de ^{18}F -fluoruro con un grupo químico adecuado en el precursor que tenga un buen grupo saliente, tal como un bromuro de alquilo, mesilato de alquilo o tosilato de alquilo. El ^{18}F también puede introducirse mediante la O-alkilación de grupos hidroxilo con $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$ o $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$. El ^{18}F también puede introducirse mediante la alquilación de grupos N-haloacetilo con un reactante de $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, para producir derivados de $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$. Para los sistemas de arilo, el desplazamiento nucleófilo de ^{18}F -fluoruro desde un sal de arildiazonio, un nitrocompuesto de arilo o una sal de amonio cuaternario de arilo son vías adecuadas para conseguir derivados de aril- ^{18}F .

15 Puede obtenerse un compuesto de la invención marcado con ^{18}F de fórmula Ib mediante la formación de ^{18}F -fluorodialquilaminas y las posterior formación de amidas, tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



en el que X^{21} , X^{22} , Y^{21} y s son iguales que X^1 , X^2 , Y^1 y n , respectivamente, descritos previamente para la fórmula I; y LG es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, Cl, Br, I, OTs, OMs, o OTf;

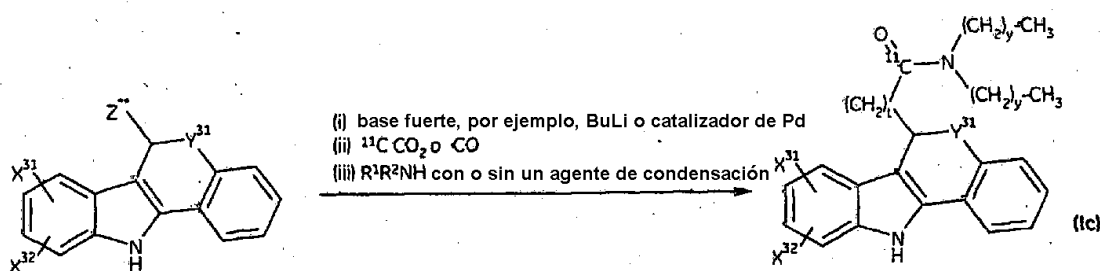
Z* es, por ejemplo, Cl, P(O)Ph₃, o un éster activado; y,

x = 0-6.

5 Como alternativa, el marcaje con ¹⁸F puede lograrse por el desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente (LG, según se definió anteriormente) a partir de un derivado de fórmula I. Estos derivados son precursores para la preparación de compuestos de la invención de formación de imágenes *in vivo*. Otra estrategia podría ser tener un grupo saliente (LG, según se definió anteriormente) en lugar de un grupo alquilamida presente sobre el precursor. De esta forma, el compuesto precursor puede marcarse en una etapa mediante la reacción con una fuente adecuada de iones [¹⁸F]-fluoruro (¹⁸F⁻), que normalmente se obtiene como una disolución acuosa a partir de la reacción nuclear ¹⁸O(p,n)¹⁸F y se convierte en reactivo mediante la adición de un contraión catiónico y la posterior eliminación del agua. Para este método, los compuestos precursores normalmente están químicamente protegidos de forma selectiva para que la radiofluoración tenga lugar en un sitio concreto sobre el compuesto. Los grupos protectores adecuados son los que se han mencionado previamente.

15 Los compuestos indicadores de PET marcados con ¹¹C pueden sintetizarse haciendo reaccionar un precursor con yoduro de metilo-¹¹C. Puesto que la semivida de ¹¹C es de solo 20,4 minutos, es importante que el intermedio de yoduro de metilo-¹¹C tenga una alta actividad específica y, por consiguiente, que se produzca utilizando un proceso de reacción que sea lo más rápido posible. Puede encontrarse un análisis a fondo de estas técnicas de marcaje con ¹¹C en Antoni *et al.*, "Aspects on the Synthesis of ¹¹C-Labelled Compounds", en Handbook of Radiopharmaceuticals, ed. M.J. Welch y C.S. Redvanly (2003, John Wiley and Sons).

Puede obtenerse un compuesto de fórmula Ic marcado con ¹¹C empleando el siguiente esquema de reacción:



20 en el que X³¹, X³², Y³¹ y t son como se describió previamente para X¹, X², Y¹ y, respectivamente, de fórmula I; y

Z** es un sustrato adecuado para catalizadores de metales de transición, por ejemplo, hidrógeno, haluro, ácido borónico, OTf, organoestaño; e,

y = 0-6.

25 El precursor se proporciona, de forma ideal, en una forma estéril apirógena. Por consiguiente, el precursor puede utilizarse para la preparación de una composición farmacéutica y también es adecuado para su inclusión como componente en un kit para la preparación de una composición farmacéutica. Estos aspectos se analizan con más detalle a continuación con relación a otros aspectos de la invención.

30 En otra realización preferida del método de la invención, el precursor está unido a una fase sólida. El precursor preferiblemente se suministra unido covalentemente a una matriz de soporte sólido. De esta manera se forma el producto deseado en disolución, mientras que los materiales de partida y las impurezas siguen unidas a la fase sólida. Como ejemplo de dicho sistema, se describen precursores para la fluoración electrófila en fase sólida con ¹⁸F-fluoruro en el documento WO 03/002489, y se describen precursores para la fluoración nucleófila en fase sólida con ¹⁸F-fluoruro en el documento WO 03/002157.

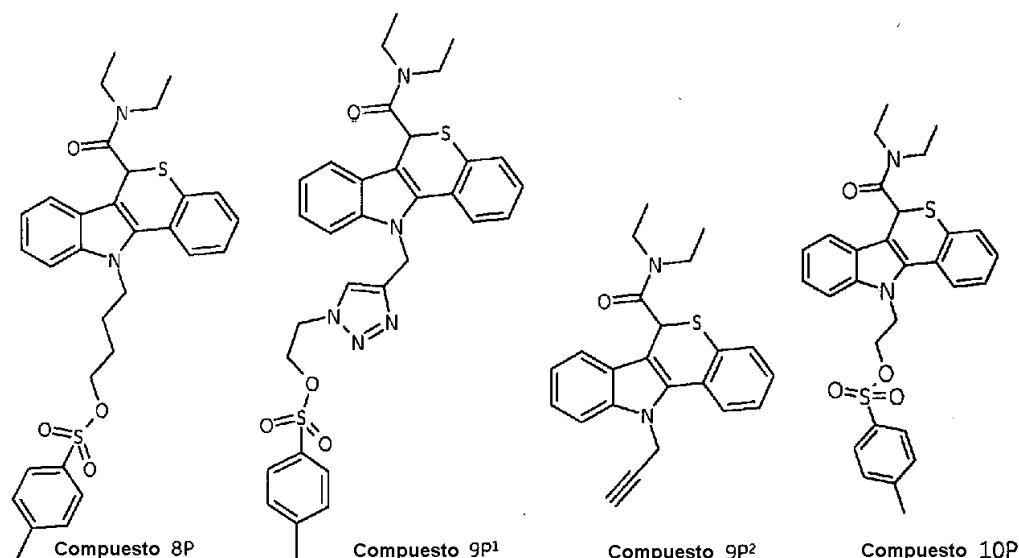
35 La siguiente sección de ejemplos describe algunos métodos para la preparación de compuestos de la invención en los que se emplean ciertos precursores:

El ejemplo 5 emplea la propilamida del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico como precursor en la síntesis del compuesto 12.

El ejemplo 14 emplea la dietilamida del ácido 11-(2-tosiloxietil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico como precursor en la síntesis del compuesto 10.

40 El ejemplo 17 emplea la dietilamida del ácido 11-(2-hidroxi-etil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico como precursor en la síntesis del compuesto 11.

En otro aspecto, la invención proporciona un precursor para la preparación del compuesto de la invención de formación de imágenes *in vivo*, en el que dicho precursor se selecciona de:



en el que el compuesto 8P es un precursor para la preparación del compuesto 8, los compuestos 9P¹ y 9P² (también del compuesto 6 no radiactivo) son precursores para la preparación del compuesto 9, y el compuesto 10P es un precursor para la preparación del compuesto 10.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, junto con un vehículo biocompatible en una forma adecuada para la administración a mamíferos.

Cuando la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes, el "vehículo biocompatible" es un fluido, en especial un líquido, en el que el compuesto se suspende o se disuelve, de modo que la composición sea fisiológicamente tolerable, es decir, pueda administrarse al cuerpo de un mamífero sin toxicidad ni molestias indebidas. El medio vehículo biocompatible, de forma adecuada, es un líquido vehículo inyectable, tal como agua para inyección apirógena estéril; una disolución acuosa, tal como disolución salina (que, de forma ventajosa, puede estar equilibrada de modo que el producto final para inyección sea isotónico o no hipotónico); una disolución acuosa de una o más sustancias de ajuste de la tonicidad (por ejemplo, sales de cationes plasmáticos con contraiones biocompatibles), azúcares (por ejemplo, glucosa o sacarosa), alcoholes de azúcares (por ejemplo, sorbitol o manitol), glicoles (por ejemplo, glicerol), u otros materiales de polioles no iónicos (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicoles y similares). El medio vehículo biocompatible también puede comprender disolventes orgánicos biocompatibles, tales como etanol. Estos disolventes orgánicos son útiles para solubilizar compuestos o formulaciones más lipófilos. Preferiblemente, el medio vehículo biocompatible es agua apirógena para inyección, disolución salina isotónica o una disolución de etanol acuoso. El pH del medio vehículo biocompatible para la inyección intravenosa está, de forma adecuada, en el intervalo de 4,0 a 10,5.

Estas composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes se suministran, de forma adecuada, en un recipiente que se proporciona con un sello que es adecuado para una única punción o para múltiples punciones con una aguja hipodérmica (por ejemplo, un cierre de sello de septo corrugado) al mismo tiempo que se mantiene íntegra la esterilidad. Estos recipientes pueden contener dosis individuales o múltiples para pacientes. Los recipientes de múltiples dosis preferidos comprenden un vial de un único volumen (por ejemplo, un volumen de 10 a 30 cm³) que contiene dosis múltiples para pacientes, mientras que las dosis individuales para pacientes pueden así extraerse hacia jeringas de calidad clínica en diversos intervalos de tiempo durante la caducidad viable de la preparación para ajustarse a la situación clínica. Las jeringas prerrellenas se diseñan para contener una única dosis humana, o "dosis unitaria" y, por tanto, son preferiblemente una jeringa desechable u otra jeringa adecuada para un uso clínico.

Preferiblemente, cuando el compuesto es un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes, la composición farmacéutica es una composición radiofarmacéutica. Para las composiciones radiofarmacéuticas, la jeringa prerrellena puede proporcionarse opcionalmente con una pantalla de jeringa para proteger al operario frente a las dosis radiactivas. Las pantallas de jeringas radiofarmacéuticas de este tipo son conocidas en la técnica y preferiblemente comprenden plomo o wolframio.

Los productos radiofarmacéuticos pueden administrarse a pacientes para la formación de imágenes por SPECT o PET en cantidades suficientes para producir la señal deseada, y normalmente serán suficientes una dosificaciónes de radionúclidos típicas de 0,01 a 100 mCi, preferiblemente de 0,1 a 50 mCi por 70 kg de peso corporal.

5 La composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes puede prepararse a partir de kits, tal como se describe a continuación. Como alternativa, dicha composición farmacéutica puede prepararse bajo condiciones de fabricación asépticas para producir el producto estéril deseado. Esta composición farmacéutica también puede prepararse bajo condiciones no estériles, seguido por una esterilización final utilizando, por ejemplo, irradiación con rayos gamma, un autoclave, calor seco o un tratamiento químico (por ejemplo, con óxido de etileno). Preferiblemente, la composición farmacéutica que
10 comprende el compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes se prepara a partir de un kit.

Cuando la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula II, el vehículo biocompatible puede ser un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable sólido o líquido. Estos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen los que tienen un origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo
15 preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse disoluciones salinas y disoluciones de glicerol y dextrosa acuosas como vehículos líquidos, en particular para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Estas composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, comprimidos,
20 píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin. Estas composiciones contendrán una cantidad terapéutica eficaz del compuesto junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para la administración apropiada al hospedante. Aunque la inyección intravenosa es una forma de administración muy eficaz, pueden emplearse otras vías, por ejemplo, la administración oral.

La posología depende de los efectos requeridos y del método de administración utilizado. Por ejemplo, por la vía oral, puede estar entre 20 y 100 mg de sustancia activa diarios, con unas dosis unitarias de 5 a 200 mg.

En otro aspecto, la presente invención proporciona kits para la preparación de las composiciones farmacéuticas en las que el compuesto es un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes. Estos kits comprenden un precursor seleccionado de los compuestos 8P, 9P¹, 9P² y 10P (definidos anteriormente), preferiblemente en forma apirógena estéril, de modo que la reacción con una fuente estéril de un resto de formación de imágenes produzca el producto farmacéutico deseado con el número mínimo de manipulaciones. Estas consideraciones son particularmente importantes para los productos radiofarmacéuticos, en particular cuando el radioisótopo tiene una semivida relativamente corta, y para la facilidad de manipulación y, por tanto, el radiólogo
30 recibirá una dosis reducida de radiación. Por tanto, el medio de reacción para la reconstitución de dichos kits es preferiblemente un "vehículo biocompatible", tal como se definió anteriormente, y lo más preferiblemente es acuoso.

Los recipientes de kits adecuados comprende un recipiente sellado que permite el mantenimiento de la integridad de la esterilización y/o la seguridad con respecto a la radiactividad, más opcionalmente un gas inerte en el espacio superior (por ejemplo, nitrógeno o argón), al mismo tiempo que permite la adición y la extracción de disoluciones mediante una jeringa. Un recipiente preferido de este tipo es un vial con un sello de septo, en el que el cierre hermético a gases está corrugado y presenta un sobresello (generalmente de aluminio). Estos recipientes tienen la ventaja adicional de que el cierre puede soportar el vacío si se desea, por ejemplo, para cambiar el gas del espacio superior o desgasificar las disoluciones.

En el caso de precursores unidos a una fase sólida, el recipiente sellado puede ser un cartucho proporcionado como parte del kit, que puede enchufarse a un sintetizador automático adaptado de modo adecuado. El cartucho puede contener, además del precursor unido al soporte sólido, una columna para eliminar el ion fluoruro no deseado, y un recipiente adecuado conectado de modo que permita que la mezcla de reacción se evapore y permita que el producto se formule según sea necesario. Estos cartuchos son especialmente útiles para la preparación de los compuestos de la invención marcados con radioisótopos de vida corta, tales como ¹¹C o ¹⁸F.

50 Las realizaciones preferidas del precursor, cuando se emplean en el kit, son como se describieron anteriormente. Los precursores para su uso en el kit pueden emplearse bajo condiciones de fabricación asépticas para producir el material apirógeno estéril deseado. Los precursores también pueden emplearse bajo condiciones no estériles, seguido de una esterilización final utilizando, por ejemplo, irradiación con rayos gamma, un autoclave, calor seco o un tratamiento químico (por ejemplo, con óxido de etileno). Preferiblemente, los precursores se emplean en forma apirógena estéril. Lo más preferiblemente, los precursores apirógenos estériles se emplean en el recipiente sellado tal como se describió anteriormente.

Los kits también pueden contener opcionalmente otros componentes, tales como radioprotectores, conservantes antimicrobianos, agentes para el ajuste del pH o cargas.

5 El término "radioprotector" significa un compuesto que inhibe las reacciones de degradación, tales como los procesos redox, atrapando los radicales libres altamente reactivos, tales como los radicales libres que contienen oxígeno que surgen de la radiolisis del agua. Los radioprotectores de la presente invención se selecciona de forma adecuada de ácido ascórbico, ácido *para*-aminobenzoico (es decir, ácido 4-aminobenzoico), ácido gentísico (es decir, ácido 2,5-dihidroxibenzoico) y sus sales con un catión biocompatible. El "catión biocompatible" y sus realizaciones preferidas son como se describió anteriormente.

10 La expresión "conservante antimicrobiano" significa un agente que inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente perjudiciales, tales como bacterias, levaduras o mohos. El conservante antimicrobiano también puede mostrar algunas propiedades bactericidas, dependiendo de la dosis. El papel principal del conservante o conservantes antimicrobianos de la presente invención es inhibir el crecimiento de cualquiera de estos microorganismos en la composición farmacéutica después de la reconstitución, es decir, en el propio producto de formación de imágenes radiactivo. Sin embargo, el conservante antimicrobiano también puede utilizarse opcionalmente para inhibir el crecimiento de microorganismos potencialmente perjudiciales en uno o más componentes del kit no radiactivo de la presente invención antes de la reconstitución. El conservante o conservantes antimicrobianos adecuados incluyen los parabenos, es decir, metil-, etil-, propil- o butilparabeno o sus mezclas; alcohol bencílico; fenol; cresol; cetrimida y tiomersal. El conservante o conservantes antimicrobianos preferidos son los parabenos.

20 La expresión "agente para el ajuste del pH" significa un compuesto o una mezcla de compuestos útil para asegurar que el pH del kit reconstituido esté dentro de límites aceptables (aproximadamente pH 4,0 a 10,5) para la administración a seres humanos o mamíferos. Los agentes para el ajuste del pH de este tipo adecuados incluyen tampones farmacéuticamente aceptables, tales como tricina, fosfato o TRIS (es decir, *tris*(hidroximetil)aminometano), y bases farmacéuticamente aceptables, tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o sus mezclas. Cuando el conjugado se emplea en una forma de sal de ácidos, el agente para el ajuste del pH puede proporcionarse opcionalmente en un vial o recipiente distinto, de modo que el usuario del kit pueda ajustar el pH como parte de un procedimiento de múltiples etapas.

25 El término "carga" significa un agente de carga farmacéuticamente aceptable que puede facilitar la manipulación del material durante la producción y la liofilización. Las cargas adecuadas incluyen sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio, y azúcares o alcoholes de azúcares hidrosolubles, tales como sacarosa, maltosa, manitol o trehalosa.

30 Los compuestos de la invención son útiles para la formación de imágenes *in vivo*. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de formación de imágenes *in vivo*, tal como SPECT o PET, que son preferidos, y la formación de imágenes de resonancia magnética (MRI) o la formación de imágenes ópticas. El método de formación de imágenes puede utilizarse para estudiar los PBR en sujetos sanos, o en sujetos que se sabe o se sospecha que padecen un trastorno patológico asociado con la expresión anómala de PBR (un "trastorno de PBR"). Preferiblemente, dicho método se refiere a la formación de imágenes *in vivo* de un sujeto sospechoso de padecer un trastorno de PBR y, por tanto, tiene utilidad para el diagnóstico de dicho trastorno. Los ejemplos de dichos trastornos de PBR en los que la formación de imágenes *in vivo* puede utilizarse incluyen neuropatologías, tales como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington, en la que está presente una neuroinflamación. Otros trastornos de PBR en los se que pueden formar imágenes de forma útil con los compuestos de la invención incluyen dolor neuropático, artritis, asma, aterosclerosis y cáncer.

40 Este aspecto de la invención también proporciona un método para el diagnóstico o la formación de imágenes *in vivo* de un trastorno de PBR en un sujeto, que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. Dicho sujeto es preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano. En una realización alternativa, este aspecto de la invención proporciona también el uso del compuesto de la invención para la formación de imágenes *in vivo* en un sujeto de un trastorno de PBR, en el que a dicho sujeto se le ha administrado previamente la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes.

45 "Se le ha administrado previamente" significa que la etapa que implica al médico, en la que el agente de formación de imágenes se administra al paciente, por ejemplo, una inyección intravenosa, ya ha sido realizada. Este aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes para la fabricación de un agente de diagnóstico para la formación de imágenes de diagnóstico *in vivo* de un trastorno de PBR.

Además, este aspecto de la invención proporciona el uso del compuesto de la invención para la fabricación de un producto farmacéutico para el diagnóstico o la formación de imágenes *in vivo* de un trastorno de PBR.

55 Los compuestos de fórmula I también pueden utilizarse para la formación de imágenes *in vivo* de los PBR en sujetos humanos y animales en el contexto de su uso como herramientas de investigación, por ejemplo, para la realización de estudios de competición que permitan la interacción de un fármaco con los PBR que se van a estudiar. Estos estudios incluyen estudios de ocupación de dosis, la determinación de la dosis terapéutica óptima, estudios de selección de candidatos a fármacos, y la determinación de la distribución de los PBR en el tejido de interés.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, según se define en la presente, para su uso en un método para controlar el efecto del tratamiento de un cuerpo humano o animal con un fármaco para combatir un trastorno de PBR, comprendiendo dicho método la administración a dicho cuerpo de un compuesto de fórmula I marcado con un resto de formación de imágenes y la detección de la captación de dicho compuesto, realizándose dicha administración y detección opcional pero preferiblemente varias veces, por ejemplo, antes, durante y después del tratamiento con dicho fármaco.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno de PBR en un mamífero, preferiblemente un ser humano, mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula II. Los detalles de la naturaleza de dicha composición farmacéutica, su administración y dosificación se describieron anteriormente.

Breve descripción de los ejemplos

15 El ejemplo 1 describe una vía sintética alternativa a Okubo *et al.* para obtener la dietilamida del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (esta es una versión no radiactiva del compuesto 1 de la invención). La síntesis alternativa puede adaptarse con facilidad para obtener otros compuestos de fórmula I. Se obtiene un mayor rendimiento del producto (54%) utilizando este método comparado con el método de Okubo *et al.*

El ejemplo 2 describe la síntesis de un quelado de fórmula IIIa, en la que G es C. Este quelado es adecuado para formar un complejo con ^{99m}Tc .

El ejemplo 3 describe cómo conjugar el quelado del ejemplo 1 con un compuesto de fórmula I para obtener un compuesto precursor de la invención.

20 El ejemplo 4 describe cómo pueden marcarse los compuestos precursores obtenidos mediante el método del ejemplo 2 con ^{99m}Tc para obtener compuestos de la invención.

El ejemplo 5 describe la síntesis de un compuesto precursor adecuado para la reacción con ^{18}F y cómo marcar el compuesto precursor con ^{18}F para formar un compuesto 12.

25 El ejemplo 6 describe la síntesis de un compuesto precursor adecuado para la reacción con ^{11}C y cómo marcar el compuesto precursor con ^{11}C para formar un compuesto de la invención.

Los ejemplos 7-13 describen cómo obtener versiones no radiactivas de los compuestos 3-9 de la invención.

El ejemplo 14 describe cómo obtener una versión no radiactiva del compuesto 10 a través de una vía que puede utilizarse, por analogía, para obtener la versión radiactiva.

El ejemplo 15 describe la vía sintética utilizada para obtener el compuesto 10.

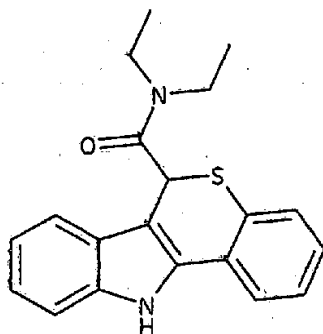
30 El ejemplo 16 describe cómo obtener una versión no radiactiva del compuesto 11 a través de una vía que puede utilizarse, por analogía, para obtener la versión radiactiva.

El ejemplo 17 es un ejemplo profético que describe un método adecuado para la preparación del compuesto 11.

El ejemplo 18 describe el método utilizado para seleccionar los compuestos de la invención para su afinidad por PBR.

35 Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de la dietilamida del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 1 no radiactivo)



a) 3-fenilsulfanildihidrofuran-2,5-diona

Se añadió gota a gota trietilamina (0,8 ml) a una disolución de bencenol (9,3 ml, 91 mmol) y anhídrido maleico (8,9 g, 91 mmol) en tolueno (125 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 hr, el disolvente se evaporó para dejar 20 g de 3-fenilsulfanildihidrofuran-2,5-diona bruta como un aceite marrón. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,20-7,70 (5H, m), 4,20 (1H, dd), 3,40 (1H, dd), 2,90 (1H, dd).

b) Ácido 4-oxotiocroman-2-carboxílico

La 3-fenilsulfanildihidrofuran-2,5-diona bruta (20 g, 91 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de aluminio (18,16 g, 136 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (1000 ml) y se vertió en HCl concentrado enfriado en hielo (1000 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para producir un sólido marrón. El sólido se trituró con Et_2O para producir 8,98 g del ácido 4-oxotiocroman-2-carboxílico como un sólido de color marrón pálido. RMN de ^1H (DMSO) δ 7,96 (1H, dd), 7,20-7,60 (3H, m), 4,40 (1H, dd), 3,20-3,33 (2H, m).

c) Éster etílico del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico

A una disolución del ácido 4-oxotiocroman-2-carboxílico (3 g, 14 mmol) y fenilhidrazina (1,4 ml, 14 mmol) en EtOH (14 ml) se le añadió H_2SO_4 (1,8 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 hr. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el sólido, que se había formado durante la noche, se filtró, se lavó con EtOH frío y Et_2O frío para producir 2,26 g (51%) del éster etílico del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico como un sólido de color crema. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,47 (1H, s), 7,53-7,58 (1H, m), 7,10-7,40 (7H, m), 5,00 (1H, s), 4,09 (2H, q), 1,15 (3H, t).

d) Ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico

Una disolución de KOH (1,64 g, 29 mmol) en agua (6 ml) se añadió al éster etílico del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (2,26 g, 7 mmol) en EtOH (16 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 hr. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para producir 1,65 g (80%) del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico como una espuma amarilla. RMN de ^1H (DMSO) δ 12,55 (1H, s), 11,70 (1H, s), 7,74-7,82 (1H, m), 7,00-7,57 (7H, m), 5,17 (1H, s).

e) Dietilamida del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico

Al ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (1,65 g, 6 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le añadió dietilamina (0,7 ml, 7 mmol), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (2,75 g, 6 mmol) y diisopropiletilamina (3,1 ml, 18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con HCl 1 N, una disolución de NaHCO_3 saturada, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50%/éter de petróleo para producir 1,07 g (54%) de la dietilamida del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,23 (1H, s), 7,33 (1H, dd), 7,20 (1H, dd), 7,69-7,08 (5H, m), 6,66-6,72 (1H, m), 5,33 (1H, s), 3,34-3,76 (4H, m), 1,39 (3H, t), 1,37 (3H, t).

Ejemplo 2: Síntesis del quelado de fórmula IIIa (en la que G = C)Etapa a: Preparación de tris(metiloxycarbonilmetil)metano

Se agitó el éster dimetilico del ácido 3-(metoxycarbonilmetil)glutárico (89 g, 267 mmol) en metanol (200 ml) con paladio al 10% sobre carbón:agua al 50% (9 g) bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso (3,5 bar) durante 30 h. La disolución se filtró a través de diatomita y se concentró al vacío para producir el éster dimetilico del ácido 3-(metoxycarbonilmetil)glutárico como un aceite; rendimiento (84,9 g, 94%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,48 (6H, d, J = 8 Hz, $3\times\text{CH}_2$), 2,78 (1H, heptete, J = 8 Hz, CH_2), 3,7 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 28,6, CH; 37,50, $3\times\text{CH}_3$; 51,6, $3\times\text{CH}_2$; 172,28, $3\times\text{COO}$.

45 Etapa b: Amidación del éster trimetilico con p-metoxibencilamina

El tris(metiloxycarbonilmetil)metano (2 g, 8,4 mmol) se disolvió en p-metoxibencilamina (25 g, 178,6 mmol). El aparato se dispuso para la destilación y se calentó hasta 120 °C durante 24 hr bajo un flujo de nitrógeno. El avance de la reacción se controló mediante la cantidad de metanol recolectado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 30 ml de acetato de etilo, y después el producto de triamida precipitado se agitó durante 30 min. La triamida se aisló mediante filtración y la torta del filtro se lavó varias veces con cantidades suficientes de acetato de etilo para eliminar el exceso de p-metoxibencilamina. Después de secar, se obtuvieron 4,6

g, 100% de un polvo blanco. El producto muy insoluble se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más purificación ni caracterización.

Etapa c: Preparación de 1,1,1-tris[2-(p-metoxibencilamino)etil]metano

5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml enfriado en un baño de agua helada se añadió cuidadosamente la triamida de la etapa 2(a) (10 g, 17,89 mmol) a 250 ml de una disolución de borano 1 M (3,5 g, 244,3 mmol). Después de completar la adición, el baño de agua helada se retiró y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 hr. Se extrajo una muestra de la mezcla de reacción (1 ml), y se mezcló con 0,5 ml de HCl 5 N y se dejó en reposo durante 30 min. A la muestra se le añadieron 0,5 ml de NaOH 50, seguido de 2 ml de agua, y la disolución se agitó hasta que todo el precipitado blanco se hubo disuelto. La disolución se extrajo con éter (5 ml) y se evaporó. El residuo se disolvió en acetonitrilo a una concentración de 1 mg/ml y se analizó mediante MS. Si se observa mono y diamida ($M+H/z = 520$ y 534) en el espectro de MS, significa que la reacción no se ha completado. Para completar la reacción se añaden 100 ml más de disolución en THF de borano 1 M, y la mezcla de reacción se agita durante 6 hr más a 60 °C y se extrae una nueva muestra siguiendo el procedimiento de toma de muestras previo. Si es necesario se vuelve a añadir disolución en THF de borano 1 M hasta la conversión completa a la triamina.

10 La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añade lentamente HCl 5 N (CUIDADO: se produce una vigorosa formación de espuma). Se añade HCl hasta que ya no se observa producción de gas. La mezcla se agitó durante 30 min y después se evaporó. La torta se suspendió en una disolución de NaOH acuoso (al 20-40%, 1:2 en p/v) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla después se diluyó con agua (3 volúmenes). La mezcla después se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml) (CUIDADO: no utilizar disolventes halogenados). Las fases orgánica reunidas después se lavaron con agua (1 x 200 ml), salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Rendimiento después de la evaporación: 7,6 g, 84% como un aceite.

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,45, (6H, m, $3xCH_2$), 1,54 (1H, septete, CH), 2,60 (6H, t, $3xCH_2N$), 3,68 (6H, s, $ArCH_2$), 3,78 (9H, s, $3xCH_3O$), 6,94 (6H, d, $6xAr$), 7,20 (6H, d, $6xAr$).

25 RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ 32,17, CH; 34,44, CH_2 ; 47,00, CH_2 ; 53,56, $ArCH_2$; 55,25, CH_3O ; 113,78, Ar; 129,29, Ar; 132,61; Ar; 158,60, Ar.

Etapa d: Preparación de 1,1,1-tris(2-aminoetil)metano

30 El 1,1,1-tris[2-(p-metoxibencilamino)etil]metano (20,0 gramos, 0,036 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió $Pd(OH)_2$ (5,0 gramos). La mezcla se hidrogenó (3 bar, 100 °C, en un autoclave) y se agitó durante 5 horas. Se añadió $Pd(OH)_2$ en dos porciones más (2 x 5 gramos) después de 10 y 15 horas, respectivamente.

La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con metanol. La fase orgánica reunida se evaporó y el residuo se destiló al vacío (1×10^{-2} , 110 °C) para producir 2,60 gramos (50%) de 1,1,1-tris(2-aminoetil)metano.

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 2,72 (6H, t, $3xCH_2N$), 1,41 (H, septete, CH), 1,39 (6H, q, $3xCH_2$).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ 39,8 (CH_2NH_2), 38,2 (CH_2), 31,0 (CH).

35 Etapa e: Preparación de la fórmula IIIa (en la que G = C)

A una disolución de tris(2-aminoetil)metano (4,047 g, 27,9 mmol) en etanol seco (30 ml) se le añadió carbonato de potasio anhidro (7,7 g, 55,8 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente con agitación vigorosa bajo una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió una disolución de 3-cloro-3-metil-2-nitrosobutano (7,56 g, 55,8 mol, 2 eq.) en etanol seco (100 ml) y 75 ml de esta disolución se goteó lentamente hacia la mezcla de reacción. La reacción se siguió mediante TLC sobre sílice (las placas se ensayaron en diclorometano, metanol, amoníaco concentrado (0,88 sg), 100/30/5, y la placa de TLC se reveló pulverizando con ninhidrina y calentando). Se observaron los productos mono-, di- y trialquilados con RF crecientes en ese orden. Se realizó una HPLC analítica utilizando una columna de RPR en fase inversa en un gradiente de acetonitrilo al 7,5-75% en amoníaco acuoso al 3%. La reacción se concentró al vacío para eliminar el etanol y se resuspendió en agua (110 ml). La suspensión acuosa se extrajo con éter (100 ml) para eliminar algo del compuesto trialquilado y las impurezas lipófilas, dejando el producto monoalquilado y el producto dialquilado deseado en la capa acuosa. La disolución acuosa se tamponó con acetato de amonio (2 eq., 4,3 g, 55,8 mmol) para asegurar una buena cromatografía. La disolución acuosa se conservó a 4 °C durante la noche antes de purificar mediante HPLC preparativa automática; rendimiento (2,2 g, 6,4 mmol, 23%).

Espectro de masas: ion positivo, 10 V de voltaje de cono. Encontrado: 344; calculado $M+H = 344$.

50 RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,24 (6H, s, $2xCH_3$), 1,3 (6H, s, $2xCH_3$), 1,25-1,75 (7H, m, $3xCH_2$, CH), (3H, s, $2xCH_2$), 2,58 (4H, m, CH_2N), 2,88 (2H, t, CH_2N_2), 5,0 (6H, s, NH_2 , $2xNH$, $2xOH$).

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$) δ 1,1, $4xCH$; 1,29, $3xCH_2$; 2,1 (4H, t, $2xCH_2$).

RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,0 (4xCH₃), 25,8 (2xCH₃), 31,0, 2xCH₂, 34,6, CH₂, 56,8, 2xCH₂N, 160,3; CN.

Condiciones de HPLC: caudal, 8 ml/min utilizando una columna PRP de 25 mm.

A = disolución de amoniaco al 3% (gravedad específica = 0,88)/agua; B = acetonitrilo

Tiempo	% de B
0	7,5
15	75,0
20	75,0
22	7,5
30	7,5

- 5 Se cargan 3 ml de disolución acuosa por ensayo, y se recoge en una ventana de tiempo de 12,5-13,5 min.

Ejemplo 3: Síntesis de precursores de la invención para el marcaje con $^{99\text{m}}\text{Tc}$

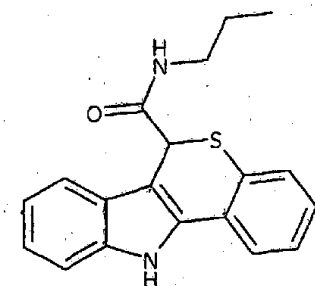
El quelado producido en el ejemplo 2 puede conjugarse en R¹ o R² de un compuesto de fórmula I a través del grupo de cabeza de puente -CH₂CH₂NH₂ del quelado para formar un compuesto precursor.

Ejemplo 4: Marcaje con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de los precursores del ejemplo 3

- 10 Para el marcaje con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, se añaden 50 μg de un compuesto precursor a un vial relleno de nitrógeno y se disuelve en 50 μl de agua, 150 μl de una disolución de gluconato de sodio (25 mg en 6 ml de H₂O), 100 μl de acetato de amonio (pH 4,0, 50 mM), 1 ml de una disolución de TcO₄ (500 MBq) y 50 μl de una disolución de SnCl₂ (20 mg en 100 ml de H₂O). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 minutos antes de un análisis por ITLC y HPLC.

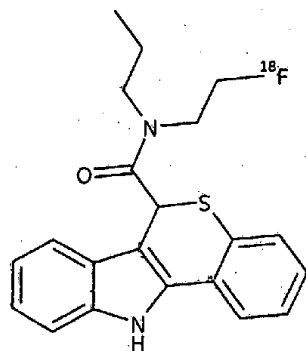
- 15 **Ejemplo 5: Preparación de la N-1-[^{18}F]-propil-N-propilamida del ácido (\pm)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 12)**

(i) Preparación de la propilamida del ácido (\pm)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico



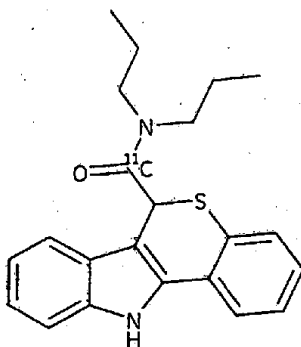
Este compuesto puede prepararse utilizando la vía sintética descrita para la versión de dipropilamida (compuesto 12f de Okubo *et al.*, Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 3569-3580) sustituyendo la dipropilamina por N-propil-N-propiltosilatoamina.

- 20 (ii) Preparación de la N-1-[^{18}F]-propil-N-propilamida del ácido (\pm)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico



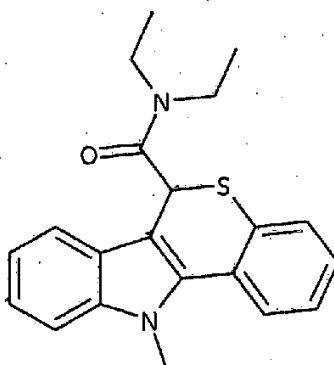
5 A 5.1.4 propilamida del ácido (\pm)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico en un disolvente adecuado (acetonitrilo, DMSO, DMF, THF, dioxano) se le añade una base (LDA, NaH, o similar). A la mezcla se le añade ^{18}F -bromuro de fluoropropilo (u otro grupo saliente, tal como tosilato, etc.) y la mezcla se calienta hasta 50-100 °C durante 5-30 min, seguido de una purificación mediante HPLC. Se requiere la protección de la indolamina durante la radiofluoración.

Ejemplo 6: Preparación de la dipropilamida del ácido (\pm)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6- ^{11}C carboxílico



10 El 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoreno se desprotona utilizando una base fuerte, tal como carbonato de potasio, y el intermedio desprotonado resultante se hace reaccionar con ^{11}C CO₂ 1 mM para producir 5.1.4. ácido (\pm)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6- ^{11}C carboxílico. La reacción de este reactivo con un reactivo de acoplamiento (tal como se describe en Christensen, *Molecules*, 2001, 6, pp. 47-51) para producir un éster activado o anhídrido mixto, seguido de la adición de dipropilamina, proporciona el compuesto del título.

15 **Ejemplo 7: Preparación de la dietilamida del ácido 11-metil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 3 no radiactivo)**



Este método es una adaptación del "método D" descrito por Okubo *et al.*, *supra*.

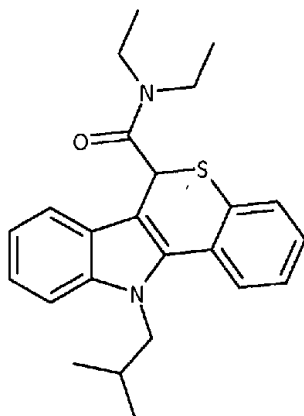
Se disolvieron 100 mg (0,3 mmol) de la dietilamida del ácido 6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (síntesis descrita en el ejemplo 1) en 3 ml de DMSO. Se añadieron 84 mg (1,5 mmol) de hidróxido de potasio, y la

- 5 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 0,04 ml (0,6 mmol) de yoduro de metilo gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se extinguió con 20 ml de agua, y se extrajo con 2 x 20 ml de éter. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice, utilizando una mezcla 3:7 de acetato de etilo y hexano como eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC: 94,3%

500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (3H, m), 1,34 (3H, m), 3,39-3,70 (4H, m), 4,01 (3H, s), 5,14 (1H, s), 7,12-7,741 (7H, m), 7,72 (1H, d).

- 10 **Ejemplo 8: Preparación de la dietilamida del ácido 11-isobutil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 4 no radiactivo)**

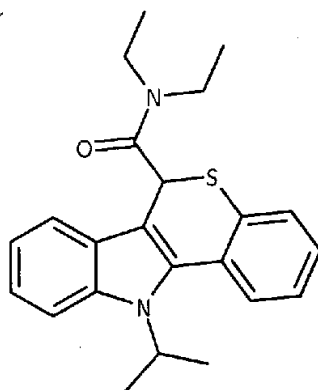


Se empleó el método de la reivindicación 9 pero sustituyendo el yoduro de metilo por 1-bromo-2-metilpropano para obtener el derivado de isobutilo. El producto se obtuvo como un sólido blanco.

HPLC: 91,2%

- 15 500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,76 (6H, dd), 1,10 (3H, m), 1,34 (3H, m), 2,16 (1H, m), 3,39-3,70 (4H, m), 4,24-4,38 (2H, m), 7,12-7,741 (7H, m), 7,72 (1H, d).

- Ejemplo 9: Preparación de la dietilamida del ácido 11-isopropil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 5 no radiactivo)**

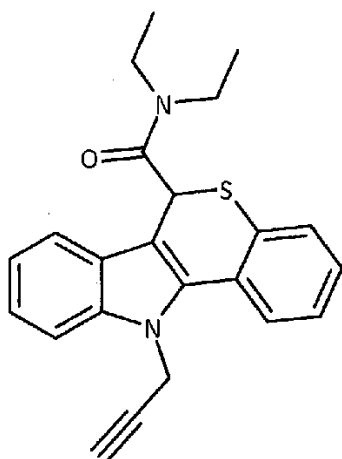


- 20 Se empleó el método de la reivindicación 9 pero sustituyendo el yoduro de metilo por 1-bromopropano para obtener el derivado de isopropilo. El producto se obtuvo como un sólido blanco.

HPLC: 90%; Rendimiento, 44%

500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (3H, m), 1,34 (3H, m), 1,60 (3H, m), 1,88 (3H, m), 3,39-3,70 (4H, m), 5,07 (1H, s), 5,11 (1H, m), 7,10-7,60 (8H, m).

- 25 **Ejemplo 10: Preparación de la dietilamida del ácido 11-propil-2-inil-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 6/compuesto 9P² no radiactivo)**

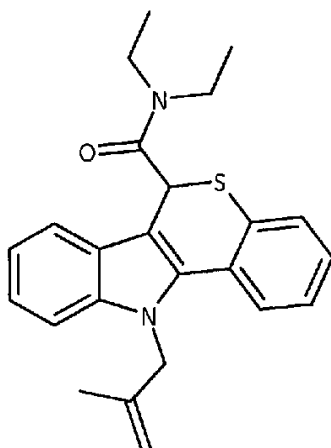


Se empleó el método de la reivindicación 9 pero sustituyendo el yoduro de metilo por bromuro de propargilo al 80% en tolueno para obtener el derivado de prop-2-inilo. El producto se obtuvo como un sólido amarillo.

HPLC: 99,3%

5 500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (3H, m), 1,34 (3H, m), 2,50 (1H, s), 3,39-3,70 (4H, m), 4,91-5,06 (2H, m), 5,20 (1H, s), 7,11-7,50 (7H, m), 7,89 (1H, d).

Ejemplo 11: Preparación de la dietilamida del ácido 11-(2-metilalil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 7 no radiactivo)



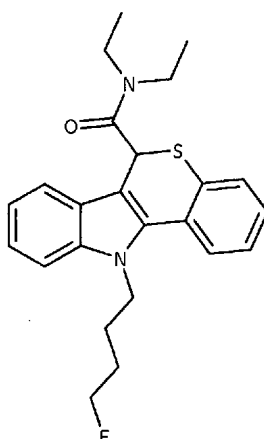
Se empleó el método de la reivindicación 9 pero sustituyendo el yoduro de metilo por 3-bromo-2-metilpropeno para obtener el derivado de 2-metilalilo. El producto se obtuvo como un sólido amarillo.

10 HPLC: 99,2%; Rendimiento, 41%

500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (3H, m), 1,34 (3H, m), 1,91 (3H, s), 3,31-3,66 (4H, m), 4,61-4,82 (3H, m), 5,08 (1H, s), 5,21 (1H, s), 7,12-7,53 (8H, m).

Ejemplo 12: Preparación de la dietilamida del ácido 11-(4-fluorobutil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 8 no radiactivo)

15

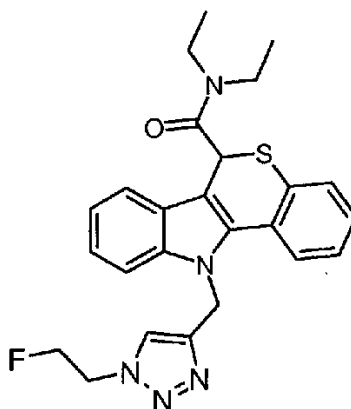


Se empleó el método de la reivindicación 9 pero sustituyendo el yoduro de metilo por bromofluorobutano para obtener el derivado de 4-fluorobutilo. El producto se obtuvo como un sólido amarillo.

HPLC: 96%; Rendimiento, 33%

5 500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (3H, m), 1,34 (3H, m), 1,78 (2H, m), 2,08 (1H, m), 3,31-3,66 (4H, m), 4,40-4,50 (4H, m), 5,10 (1H, s), 7,11-7,50 (7H, m), 7,89 (1H, d).

Ejemplo 13: Preparación de la dietilamida del ácido 11-[1-(2-fluoroetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 9 no radiactivo)



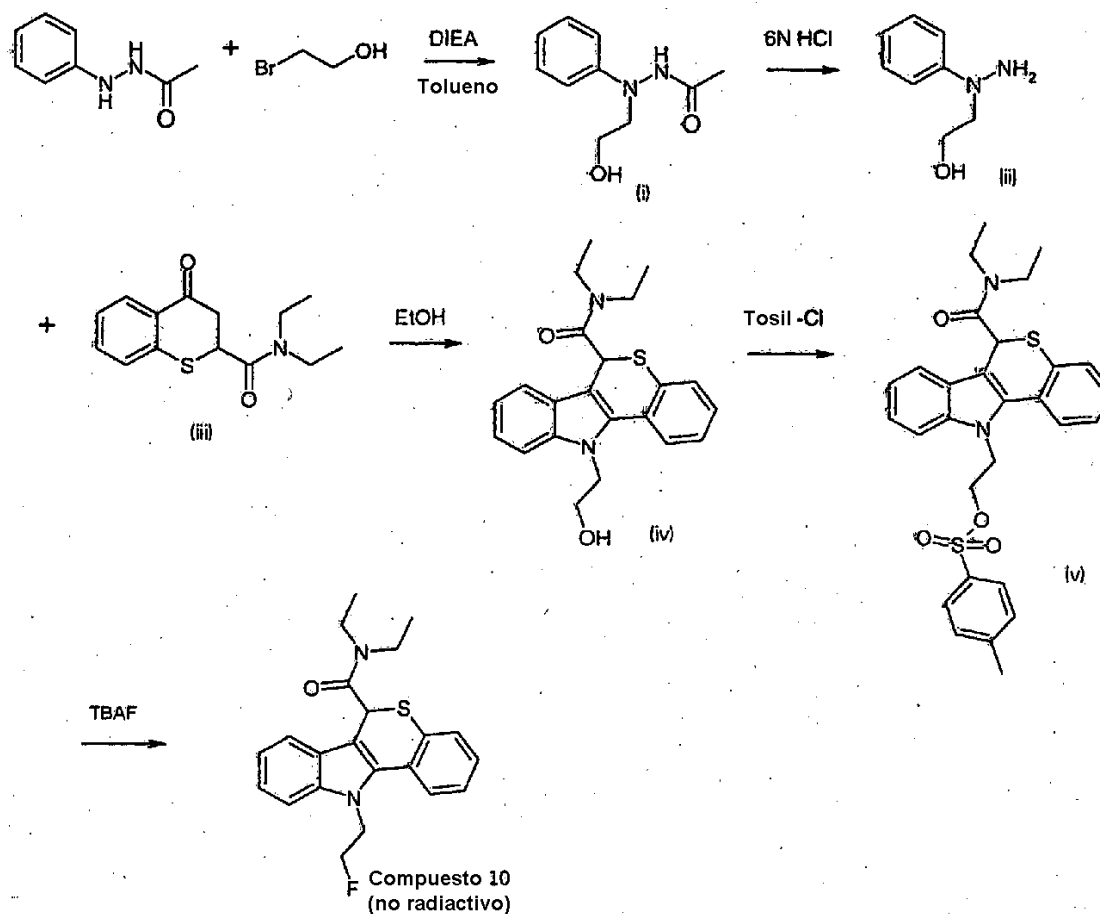
10 Se sintetizó 1-azido-2-fluoroetano añadiendo una disolución de fluoroetilsilato (100 mg, 0,46 mmol) en dimetilformamida anhidra a 2 ml de azida de sodio (90 mg, 1,4 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 24 horas. El producto se preparó como una disolución en dimetilformamida después de retirar el sólido mediante filtración. La disolución se utilizó sin más purificación en la siguiente etapa.

15 A una disolución de sulfato de cobre(II) pentahidrato (1,6 mg, 0,007 mmol) y ácido L-ascórbico (2,5 mg, 0,014 mmol) en agua (0,1 ml) se le añadió una disolución del compuesto 9P² no radiactivo según se preparó en el ejemplo 10 (50 mg, 0,134 mmol) en dimetilformamida anhidra (1 ml) y una disolución de 1-azido-2-fluoroetano en dimetilformamida (0,16 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 10 horas. Después de enfriar, la reacción se extinguió con 20 ml de agua, y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice utilizando una mezcla 3:7 de acetato de etilo y hexano como eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se eliminó al vacío para producir el producto como un sólido amarillo.

20 500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (3H, m), 1,40 (3H, m), 2,19 (2H, s), 3,38-3,60 (4H, m), 5,12 (1H, s), 5,45 (2H, m), 5,56 (2H, m), 7,12-7,28 (5H, m), 7,44 (3H, m).

MS: m/z = 462 (M^+) encontrado (masa calculada, 462)

Ejemplo 14: Preparación de la dietilamida del ácido 11-(2-fluoroetil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 10 no radiactivo)



Síntesis de acetil-2-(2-hidroxi-etil)-2-fenilhidrazina (i)

A una disolución de 1-acetil-2-fenilhidrazina (2 g, 13,3 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) se le añadió bromoetanol (1,04 ml, 14,6 mmol) y diisopropiletilamina (2,54 ml, 14,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 40 horas. Después de enfriar, la reacción se extinguió con 100 ml de agua, y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en columna sobre sílice utilizando un gradiente de una mezcla de acetato de etilo al 50% y hexano hasta acetato de etilo al 100% como eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se eliminó al vacío para producir el producto como un sólido amarillo, 0,9 g (rendimiento, 35%).

GC/MS: $m/z = 194$ (M^+).

Síntesis de 2-(N-fenilhidrazina)etanol (ii)

Una disolución de acetil-2-(2-hidroxi-etil)-2-fenilhidrazina (i) (0,5 g, 2,57 mmol) en cloruro de hidrógeno 6 N (5 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se basificó con hidróxido de sodio 6 N hasta pH 8. La disolución se extrajo con DCM (2 x 50 ml), y se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se retiró al vacío. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

GC/MS: $m/z = 152$ (M^+).

Síntesis de la dietilamida del ácido 11-(2-hidroxi-etil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (iv)

A una disolución de 2-(N-fenilhidrazina)etanol (ii) (0,59 g, 1,9 mmol) y dietilamida del ácido 4-oxotriocroman-2-carboxílico (iii) (0,5 g, 1,9 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 20 horas. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre agua (50 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (3 x 30 ml). Después se secó en secadores al vacío con P_2O_5 como agente secante para producir el producto de dietilamida del ácido 11-(2-hidroxi-etil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (iv) como un sólido amarillo (0,62 g), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. Rendimiento: 86%.

500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (3H, m), 1,40 (3H, m), 3,38-3,70 (4H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 4,40 (1H, m), 4,60 (1H, m), 5,31 (1H, s), 7,12-7,47 (7H, m), 7,90 (1H, d).

Síntesis de la dietilamida del ácido 11-(2-tosiloxietil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 10P)

5 A una disolución de la dietilamida del ácido 11-(2-hidroxi-etil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (iv) (100 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se le añadió cloruro de toluensulfonilo (100 mg, 0,52 mmol) y piridina (0,2 ml, 2,6 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de extinguir con 20 ml de agua, la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en sílice utilizando un gradiente de una mezcla de acetato de etilo al 20% y hexano hasta acetato de etilo al 40% como eluyente. Se reunieron las fracciones apropiadas y el disolvente se eliminó al vacío para producir el producto de dietilamida del ácido 11-(2-tosiloxietil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 10P) como un sólido blanco (98 mg). Rendimiento: 48%.

15 500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (3H, m), 1,40 (3H, m), 2,12 (3H, s), 3,38-3,60 (4H, m), 4,40-4,71 (4H, m), 5,02 (1H, s), 7,12-7,27 (7H, m), 7,38 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,75 (2H, d).

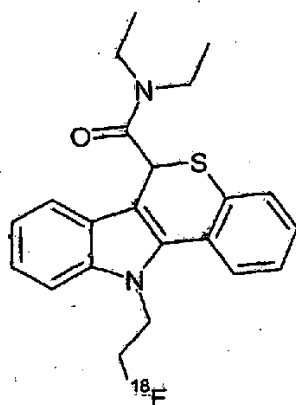
Síntesis de la dietilamida del ácido 11-(2-fluoroetil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 10 no radiactivo)

20 A una disolución de la dietilamida del ácido 11-(2-tosiloxietil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 10P) (100 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,4 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas. Después de extinguir con 20 ml de agua, la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en sílice utilizando un gradiente de una mezcla de acetato de etilo al 20% y hexano hasta acetato de etilo al 40% como eluyente. Se reunieron las fracciones apropiadas y el disolvente se eliminó al vacío para producir el producto de dietilamida del ácido 11-(2-fluoroetil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 10 no radiactivo) como un sólido amarillo (41 mg). Rendimiento: 55%.

25 500 MHz, RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (3H, m), 1,40 (3H, m), 3,38-3,60 (4H, m), 4,56-4,78 (2H, m), 4,85-4,98 (2H, m), 5,12 (1H, s), 7,12-7,48 (7H, m), 7,64 (1H, d).

MS: m/z 383 (M^+) encontrado (masa calculada, 383)

30 **Ejemplo 15: Preparación de la dietilamida del ácido 11-(2-[^{18}F]fluoroetil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 10)**

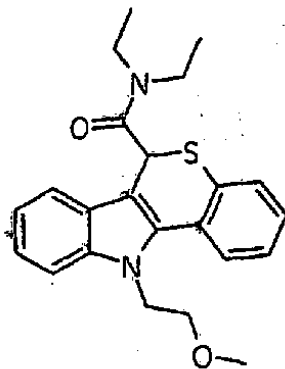


35 Se preparó [^{18}F]fluoruro de potasio anhidro mediante secado azeotrópico de [^{18}F]fluoruro acuoso en presencia de carbonato de potasio (0,3 mg) y Kryptofix® 2.2.2. (18 mg) y acetonitrilo anhidro (3 x 0,5 ml). Se añadió una disolución de la dietilamida del ácido 11-(2-tosiloxietil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 10P) en DMSO anhidro (0,4 ml) al vial que contiene el complejo anhidro de potasio-Kryptofix® 2.2.2.-[^{18}F]fluoruro y el vial de la reacción se selló y se calentó hasta 130 °C con agitación rápida durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se diluyó con 0,5 ml de fase móvil de HPLC (acetonitrilo:agua, 60:40). Se inyectó una parte alícuota de la disolución resultante en una columna de HPLC analítica (Phenomenex Luna 5u, C18(2), 100 Å, 150 mm x 4,6 mm) y se eluyó con un caudal de 1 ml/min. El compuesto del título eluyó de la columna con un tiempo de retención de 8,5 minutos con un rendimiento de marcaje

40

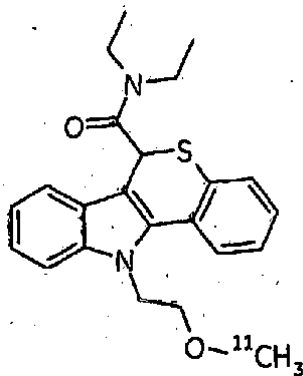
del 50% mediante integración de HPLC. Se confirmó la identidad del producto mediante la coelución con una muestra auténtica no marcada de la dietilamida del ácido 11-(2-fluoroetil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico.

5 **Ejemplo 16: Preparación de la dietilamida del ácido 11-(2-metoxietil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 11 no radiactivo)**



10 A una disolución agitada del intermedio iv (a partir de la síntesis descrita en el ejemplo 15) (60 mg, 0,158 mmol) en DMSO anhidro (3 ml) se le añadió hidróxido de potasio (84 mg, 1,58 mmol) y yodometano (1,58 mmol, 0,12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla después se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La reacción se vertió sobre agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml), y se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se eliminó al vacío. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano, el producto se filtró y se secó al vacío para producir un sólido amarillo (34 mg). Rendimiento: 55%.

Ejemplo 17: Preparación de la dietilamida del ácido 11-(2-[¹¹C]metoxietil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (compuesto 11)



15 Se atrapa [¹¹C]yoduro de metilo en una disolución agitada de la dietilamida del ácido 11-(2-hidroxietil)-6,11-dihidro-5-tia-11-azabenzofluoren-6-carboxílico (intermedio iv del ejemplo 14) y una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de potasio, 10 equivalentes) en DMSO anhidro (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó con rapidez a temperatura ambiente o a una temperatura elevada para realizar la reacción de [¹¹C]metilación.

Después del consumo del [¹¹C]yoduro de metilo, la mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se purifica mediante una cromatografía de HPLC.

20 **Ejemplo 18: Método de selección para los compuestos de la invención**

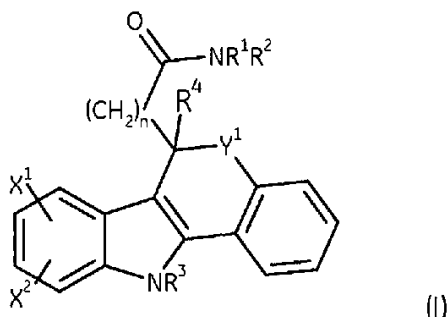
Los compuestos se seleccionan para su afinidad por PBR utilizando un método adaptado de Le Fur *et al.*, 1983 (Life Sci. USA, 33, pp. 449-457).

25 Los compuestos que se van a ensayar (disueltos en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, que contiene DMSO al 1%) compiten por la unión a PBR de corazón de rata Wistar con el receptor contra [³H]PK-11195 0,3 nM. La reacción se realiza en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, durante 15 minutos a 25 °C.

Se descubrió que los valores de K_i para los mejores compuestos ensayados estaban entre 1,0 nM y 0,1 nM.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I:



o una de sus sales o solvatos, en el que dicho compuesto está marcado con un resto de formación de imágenes, y en el que:

- 5 X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} ;
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , un grupo polietilenglicol (PEG), cicloalquilo C_{3-10} , cicloéteres C_{3-10} , y cicloaminas C_{3-10} ;
- R^3 es el grupo $-A-R^5$, en el que:
- 10 A es el grupo opcional $-(CH_2)_z-R^6$, en el que $z = 0-6$, R^6 es un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y en el que R^5 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalqueno C_{1-6} , haloalquino C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquilsulfinilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquil cetona C_{1-6} , (haloalquil C_{1-6})sulfinilo, (haloalquil C_{1-6})sulfonilo, un grupo polietilenglicol (PEG), hidroxialquilo C_{1-6} , un alquilo C_{2-10} que contiene nitrógeno e hidroxilo;
- 15 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , hidroxilo, o halógeno;
- Y^1 es S, SO, SO_2 , o CH_2 ;
- n es de 0 a 10; y
- en el que dicho resto de formación de imágenes se selecciona de:
- (i) un ion de metal radiactivo;
- 20 (ii) un ion de metal paramagnético;
- (iii) un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma;
- (iv) un no metal radiactivo emisor de positrones;
- (v) un núcleo activo en RMN hiperpolarizado;
- (vi) un indicador adecuado para la formación de imágenes ópticas *in vivo*; y
- 25 (vii) un emisor- β adecuado para la detección intravascular.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- X^1 y X^2 son ambos hidrógeno;
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , metoxialquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- 30 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , o fluoroalquilo C_{1-6} , o es A-alquilo C_{1-6} , o A-fluoroalquilo C_{1-6} , en los que A es como se definió previamente;
- R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , acetilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} ;
- Y^1 es S, SO_2 , o CH_2 ; y,
- n es 0.

3.- El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R¹ y R² son ambos alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcanóilo C₁₋₃, alqueno C₁₋₃, alquino C₁₋₃, o fluoroalquilo C₁₋₆, o es A-alquilo C₁₋₆ o A-fluoroalquilo C₁₋₆, en el que para A, R⁶ es un heterociclo que contiene N de 5 o 6 miembros;

5 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o acetilo C₁₋₆; y

Y¹ es S o SO₂.

4.- El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

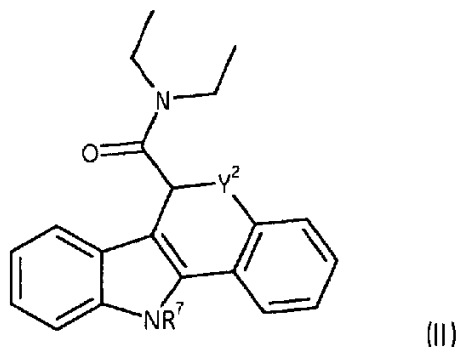
R¹ y R² son ambos etilo;

10 R³ es hidrógeno, metilo, etilo, 2-metoxietilo, prop-2-ino, isopropilo, isobutilo, 2-metilalilo, acetilo, o 4-fluorobutilo, o es A-fluoroalquilo C₁₋₆, en el que para A, R⁶ es un heterociclo que contiene N de 5 miembros;

R⁴ es hidrógeno; e

Y¹ es S.

5.- Un compuesto de fórmula II:

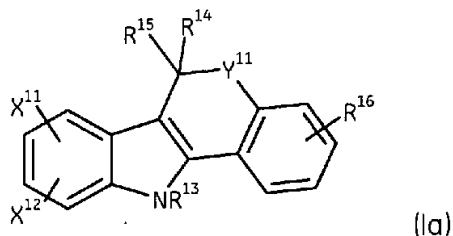


o una de sus sales o solvatos, en la que:

15 R⁷ es como se define en las reivindicaciones 1-4 para R³, con la condición de que R⁷ no sea hidrógeno, alquilo C₁₋₅ o un grupo alquilo C₂₋₁₀ que contiene nitrógeno; y,

Y² es como se define para Y¹ en las reivindicaciones 1-4.

6.- Un método para la preparación del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende la reacción con una forma química conveniente de un resto de formación de imágenes con un precursor de fórmula Ia:



20 en la que:

X¹¹, X¹², R¹³, R¹⁴ y Y¹¹ son como se definió para X¹, X², R³, R⁴ e Y¹¹, respectivamente, de la fórmula I de las reivindicaciones 1-4, o comprenden independientemente un grupo protector adecuado;

R¹⁵ es el grupo -(CH₂)_n-C(=O)-NR¹¹R¹², en el que o, R¹¹ y R¹² son como se definió para n, R¹ y R² para la fórmula I de las reivindicaciones 1-4, o comprende un grupo protector adecuado; y,

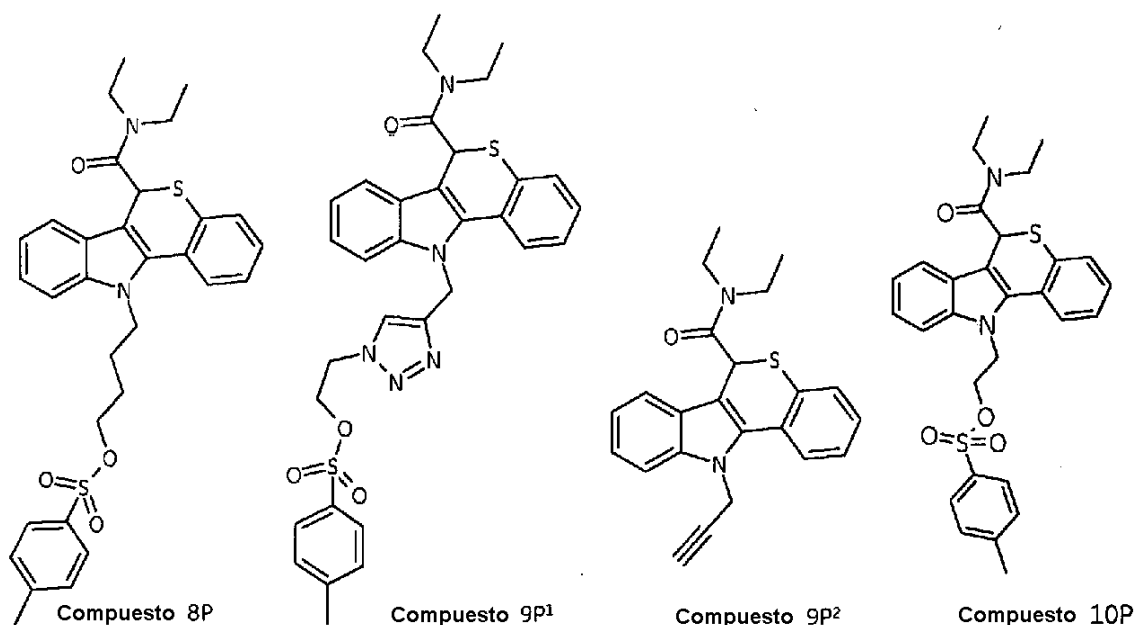
25 R¹⁶ es hidrógeno,

y con la condición de que al menos uno de X¹¹, X¹² y R¹¹-R¹⁶ comprende un grupo químico capaz de reaccionar con

con una fuente adecuada de dicho resto de formación de imágenes, en el que:

- 5 (i) cuando dicho resto de formación de imágenes es un ion metálico, dicho grupo químico es un agente quelante en el que 2-6 átomos donadores seleccionados de amina, tiol, amida, oxima y fosfina están dispuestos de modo que se forman anillos quelados de 5 o 6 miembros, o es un ligando monodentado que comprende átomos donadores seleccionado de isonitrilo, fosfina y diazenida;
- (ii) cuando dicho resto de formación de imágenes es radioyodo, dicho grupo químico es un trialquilestanano, un trialquilsilano, un compuesto de organoboro, bromuro de alquilo, tosilato de alquilo, mesilato de alquilo, triflato de alquilo, fenol, sal de arilyodonio, arildiazonio, ariltrialquilamonio o nitroarilo;
- 10 (iii) cuando dicho resto de formación de imágenes es un isótopo radiactivo del flúor, dicho grupo químico es bromuro de alquilo, tosilato de alquilo, mesilato de alquilo, hidroxilo, N-haloacetilo, sal de arildiazonio, arilnitro, sal de amonio cuaternario de arilo, cloro, P(O)Ph₃ o un éster activado;
- (iv) cuando dicho resto de formación de imágenes es ¹¹C, dicho grupo químico es hidrógeno, haluro, ácido borónico, triflato u organoestaño.

15 7.- Un precursor para la preparación del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho precursor se selecciona de:



8.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, junto con un vehículo biocompatible en una forma adecuada para la administración a mamífero.

9.- La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que es un agente de formación de imágenes *in vivo* que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

20 10.- La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que es una composición terapéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 5.

11.- Un kit que comprende el precursor de la reivindicación 7, en el que dicho kit es adecuado para la preparación de la composición farmacéutica de la reivindicación 8.

25 12.- Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en un método de diagnóstico o de formación de imágenes *in vivo*.

13.- El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la fabricación de un producto farmacéutico para el diagnóstico o la formación de imágenes *in vivo* de un trastorno de PBR.

30 14.- Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en un método para controlar el efecto del tratamiento de un cuerpo humano o animal con un fármaco para combatir un trastorno de PBR, comprendiendo dicho método administrar a dicho cuerpo la composición farmacéutica de la reivindicación 9, y detectar la captación de dicha composición farmacéutica.