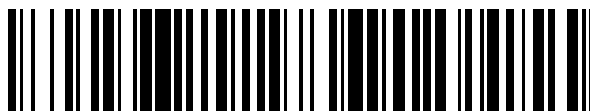


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 661**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 455/06 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2008** **E 08856745 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 2220085**

54 Título: **Compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada como agentes de formación de imágenes y sondas**

30 Prioridad:

07.12.2007 US 952340

07.12.2007 US 952325

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

28.03.2014

73 Titular/es:

GENERAL ELECTRIC COMPANY (100.0%)

1 River Road

Schenectady, NY 12345, US

72 Inventor/es:

AMARASINGHE, KANDE KANKANANAMALAGE

DAYARATHNA;

RISHEL, MICHAEL JAMES;

DINN, SEAN RICHARD y

JOHNSON, BRUCE FLETCHER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 451 661 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).

DESCRIPCION

Compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada como agentes de formación de imágenes y sondas

Antecedentes

Esta invención se refiere a compuestos carbinólicos relacionados con la tetrabenazina y a productos intermedios útiles en la preparación de tales compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada.

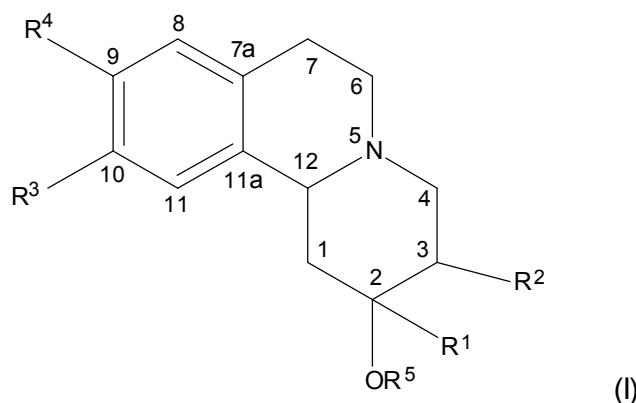
Desde que por primera vez se dio información al respecto en 1957 (Pletscher, A. (1957) Liberación de 5-hidroxitriptamina por derivados de benzoquinolizina con acción sedante, *Science* 126, 507), se ha investigado ampliamente la tetrabenazina y compuestos estructuralmente relacionados, y un número de compuestos de tetrabenazina (TBZ) y derivados de tetrabenazina se han mostrado prometedores en el tratamiento de una variedad de enfermedades que afectan a la salud humana. Por ejemplo, se ha identificado dihidrotetrabenazina como un agente para el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis (Ver por ejemplo el documento WO 2007017654 A1), y la tetrabenazina se ha mostrado prometedora como un agente en el tratamiento de la enfermedad de Huntington (Neurology (2006), 66(3), 366-372). Aunque la mayoría de las preparaciones usadas en estudios biológicos de tetrabenazina y sus derivados se han realizado en racematos, en al menos un caso la actividad biológica mostrada por enantiómeros probados por separado fue muy diferenciada (Ver Koeppe, R.A. et al. (1999) Valoración de densidad extraestriatal de sitios de unión del transportador de monoaminas vesicular usando estereoisómeros de [11C]-dihidrotetrabenazina, *J Cereb Blood Flow Metab* 19, 1376-1384).

Más recientemente se ha demostrado que derivados de 9-desmetil-(±)dihidrotetrabenazina que incorporan un átomo de flúor-18 son útiles como agentes de formación de imágenes PET, *Nuclear Medicine and Biology* 33 (2006) 685-694. Ver también *Nuclear Medicine and Biology* 34 (2007) 239-246; y *Nuclear Medicine and Biology* 34 (2007) 233-237.

La presente invención proporciona tanto una nueva clase de derivados de tetrabenazina fluorados como análogos de tetrabenazina fluorados, y da a conocer metodología sintética eficaz que se puede usar para preparar tales compuestos en formas enantioméricamente enriquecidas o racémicas. Los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada proporcionados por la presente invención son útiles como agentes de formación de imágenes PET, sondas para el desarrollo de agentes de formación de imágenes PET, y agentes terapéuticos. Además, la presente invención proporciona composiciones de nuevos productos intermedios sintéticos, que se pueden usar para preparar uno o ambos enantiómeros de los derivados de tetrabenazina del tema.

Breve descripción

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura I



en donde

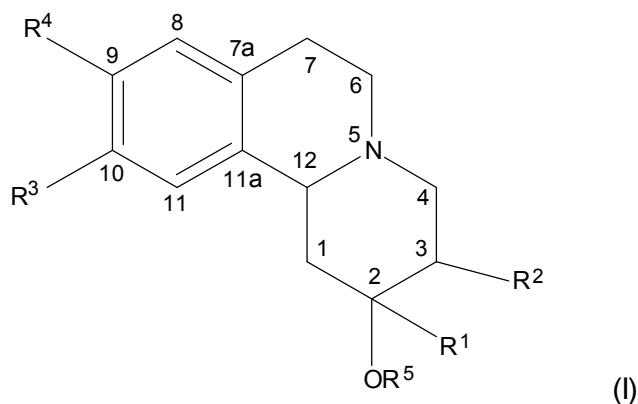
R¹ se selecciona de fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalquenilo(C₂-C₆), fluoroalquinilo(C₂-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), fluorohaloalquilo(C₁-C₆), fluorohidroxialquilo(C₁-C₆), y fluoroalquilcarbonil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), y es convenientemente fluoroalquinilo(C₂-C₆);

R² se selecciona de alquilo(C₁-C₆) y cicloalquilo(C₃-C₈), y es convenientemente alquilo(C₁-C₆);

R³ y R⁴ se selecciona cada uno independientemente de alquilo(C₁-C₆) y alcoxilo(C₁-C₆);

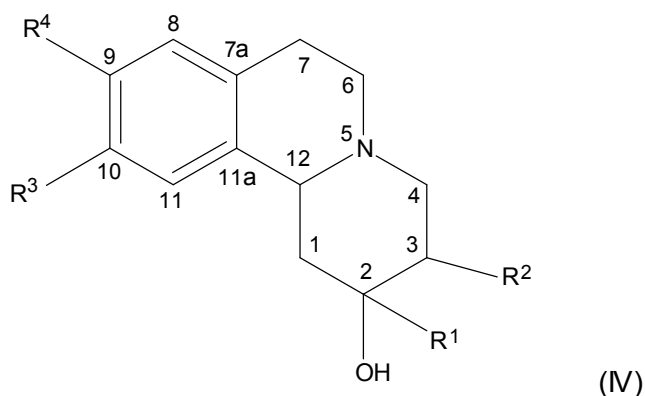
R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquil(C₁-C₆)-carbonilo, y fenilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un agente de formación de imágenes PET que comprende un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura I



5 que comprende además un átomo de flúor-18.

Además en otra realización, la presente invención proporciona compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que tienen la estructura IV



10 en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para la estructura I.

También en otra realización, la presente invención proporciona un agente de formación de imágenes PET que comprende además un átomo de flúor-18.

Descripción detallada

15 En la siguiente memoria descriptiva y reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán para tener los siguientes significados.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descritos a continuación pueden producirse o no, y que la descripción incluye casos en que se produce el evento y casos en que no.

Como se emplea en esta memoria, el término “disolvente” puede referirse a un solo disolvente o a una mezcla de disolventes.

20 El lenguaje de aproximación, como se emplea en este documento a lo largo de la memoria descriptiva y especificaciones, se puede aplicar para modificar cualquier representación cuantitativa que podría variar permisivamente sin dar como resultado un cambio en la función básica con la que está relacionada. En consecuencia, un valor modificado por un término o términos, tal como “aproximadamente”, no se ha de limitar al valor exacto especificado. En algunos casos, el lenguaje de aproximación puede corresponder a la precisión de un instrumento para medir el valor.

25 Como se emplea en esta memoria, la expresión “radical aromático” se refiere a un conjunto de átomos que tiene una valencia de al menos uno, que comprende al menos un grupo aromático. El conjunto de átomos que tiene una valencia de al menos uno, que comprende al menos un grupo aromático, puede incluir heteroátomos tales como

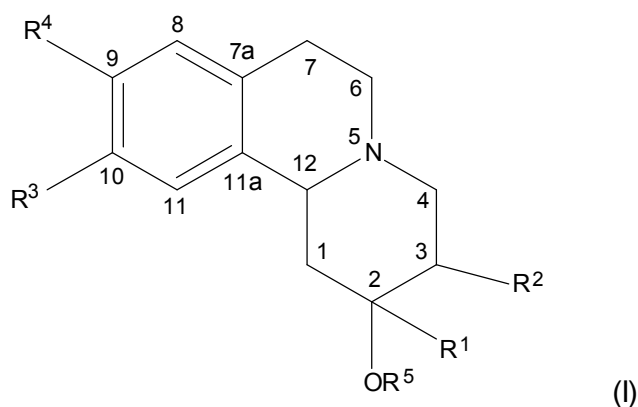
nitrógeno, azufre, selenio, silicio y oxígeno, o puede estar compuesto exclusivamente por carbono e hidrógeno. Como se emplea en esta memoria, la expresión “radical aromático” incluye, pero no se limita a, radicales fenilo, piridilo, furanilo, tienilo, naftilo, fenileno, y bifenilo. Como se ha señalado, el radical aromático contiene al menos un grupo aromático. El grupo aromático es invariablemente una estructura cíclica que tiene $4n+2$ electrones “deslocalizados”, en donde “n” es un número entero igual o mayor que 1, como se ilustra en los grupos fenilo ($n = 1$), grupos tienilo ($n = 1$), grupos furanilo ($n = 1$), grupos naftilo ($n = 2$), grupos azuleno ($n = 2$), grupos antraceno ($n = 3$) y similares. El radical aromático puede incluir también componentes no aromáticos. Por ejemplo, un grupo bencilo es un radical aromático, que comprende un anillo fenílico (el grupo aromático) y un grupo metileno (el componente no aromático). De modo similar un radical tetrahidronaftilo es un radical aromático que comprende un grupo aromático (C_6H_3) condensado con un componente no aromático $-(CH_2)_4-$. Por conveniencia, la expresión “radical aromático” se define en esta memoria para comprender una amplia serie de grupos funcionales tales como grupos alquilo, grupos alqueno, grupos alquino, grupos haloalquilo, grupos heteroaromáticos, grupos dienilo conjugados, grupos alcohol, grupos éter, grupos aldehído, grupos cetona, grupos ácido carboxílico, grupos acilo (por ejemplo derivados de ácidos carboxílicos tales como ésteres y amidas), grupos amino, grupos nitro, y similares. Por ejemplo, el radical 4-metilfenilo es un radical aromático C_7 que comprende un grupo metilo, siendo el grupo metilo un grupo funcional que es un grupo alquilo. De modo similar el grupo 2-nitrofenilo es un radical aromático C_6 que comprende un grupo nitro, siendo el grupo nitro un grupo funcional. Los radicales aromáticos incluyen radicales aromáticos halogenados tales como 4-trifluorometilfenilo, hexafluoroisopropilidibis(4-fen-1-iloxilo) (es decir, $-OPhC(CF_3)_2PhO-$), 4-clorometilfen-1-ilo, 3-trifluorovinil-2-tienilo, 3-triclorometilfen-1-ilo (es decir, $3-CCl_3Ph-$), 4-(3-bromoprop-1-il)fen-1-ilo (es decir, $4-BrCH_2CH_2CH_2Ph-$), y similares. Otros ejemplos de radicales aromáticos incluyen 4-aliloxifen-1-oxilo, 4-aminofen-1-ilo, (es decir, $4-H_2NPh-$), 3-aminocarbonilfen-1-ilo (es decir, NH_2COPh-), 4-benzoilfen-1-ilo, dicianometilidibis(4-fen-1-iloxilo) (es decir, $-OPhC(CN)_2PhO-$), 3-metilfen-1-ilo, metilidibis(4-fen-1-iloxilo) (es decir, $-OPhCH_2PhO-$), 2-etilfen-1-ilo, feniletienilo, 3-formil-2-tienilo, 2-hexil-5-furanilo, hexametil-1,6-bis(4-fen-1-iloxilo) (es decir, $-OPh(CH_2)_6PhO-$), 4-hidroximetilfen-1-ilo (es decir, $4-HOCH_2Ph-$), 4-mercaptometilfen-1-ilo (es decir, $4-HSCH_2Ph-$), 4-metiltiofen-1-ilo (es decir, $4-CH_3SPh-$), 3-metoxifen-1-ilo, 2-metoxycarbonilfen-1-iloxilo (por ejemplo, metilsalicilo), 2-nitrometilfen-1-ilo (es decir, $2-NO_2CH_2Ph$), 3-trimetilsililfen-1-ilo, 4-*t*-butildimetilsililfen-1-ilo, 4-vinilfen-1-ilo, vinilidibis(fenilo), y similares. La expresión “un radical aromático C_3-C_{10} ” incluye radicales aromáticos que contienen al menos tres, pero no más de 10, átomos de carbono. El radical aromático 1-imidazolilo ($C_3H_2N_2-$) representa un radical aromático C_3 . El radical bencilo (C_7H_7-) representa un radical aromático C_7 .

Como se emplea en esta memoria, la expresión “radical cicloalifático” se refiere a un radical que tiene una valencia de al menos uno, y comprende un conjunto de átomos que es cíclico, pero no es aromático. Como se define en esta memoria, un “radical cicloalifático” no contiene un grupo aromático. Un “radical cicloalifático” puede comprender uno o más componentes no cíclicos. Por ejemplo, un grupo ciclohexilmetilo ($C_6H_{11}CH_2-$) es un radical cicloalifático que comprende un anillo ciclohexilo (el conjunto de átomos que es cíclico, pero que no es aromático) y un grupo metileno (el componente no cíclico). El radical cicloalifático puede incluir heteroátomos tales como nitrógeno, azufre, selenio, silicio y oxígeno, y puede estar compuesto exclusivamente por carbono e hidrógeno. Por conveniencia, la expresión “radical cicloalifático” se define en esta memoria para comprender una amplia serie de grupos funcionales tales como grupos alquilo, grupos alqueno, grupos alquino, grupos haloalquilo, grupos dienilo conjugados, grupos alcohol, grupos éter, grupos aldehído, grupos cetona, grupos ácido carboxílico, grupos acilo (por ejemplo, derivados de ácidos carboxílicos tales como ésteres y amidas), grupos amino, grupos nitro, y similares. Por ejemplo, el radical 4-metilciclopent-1-ilo es un radical cicloalifático C_6 que comprende un grupo metilo, siendo el grupo metilo un grupo funcional que es un grupo alquilo. De modo similar, el radical 2-nitrociclobut-1-ilo es un radical cicloalifático C_4 que comprende un grupo nitro, siendo el grupo nitro un grupo funcional. Un radical cicloalifático puede comprender uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de halógeno incluyen, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, y yodo. Los radicales cicloalifáticos que comprenden uno o más átomos de halógeno incluyen 2-trifluorometilciclohex-1-ilo, 4-bromodifluorometilciclooct-1-ilo, 2-clorodifluorometilciclohex-1-ilo, hexafluoroisopropilidibis(2,2-bis(ciclohex-4-ilo)) (es decir, $-C_6H_{10}C(CF_3)_2C_6H_{10}-$), 2-clorometilciclohex-1-ilo, 3-difluorometilciclohex-1-ilo, 4-triclorometilciclohex-1-iloxilo, 4-bromodifluorometilciclohex-1-iltio, 2-bromoetilciclopent-1-ilo, 2-bromopropilciclohex-1-iloxilo (por ejemplo, $CH_3CHBrCH_2C_6H_{10}O-$), y similares. Otros ejemplos de radicales cicloalifáticos incluyen 4-aliloxiciclohex-1-ilo, 4-aminociclohex-1-ilo (es decir, $H_2NC_6H_{10}-$), 4-aminocarbonilciclopent-1-ilo (es decir, $NH_2COC_5H_8-$), 4-acetiloxiciclohex-1-ilo, 2,2-dicianoisopropilidibis(ciclohex-4-iloxilo) (es decir, $-OC_6H_{10}C(CN)_2C_6H_{10}O-$), 3-metilciclohex-1-ilo, metilidibis(ciclohex-4-iloxilo) (es decir, $-OC_6H_{10}CH_2C_6H_{10}O-$), 1-etilciclobut-1-ilo, ciclopropiletienilo, 3-formil-2-tetrahidrofuranilo, 2-hexil-5-tetrahidrofuranilo, hexametil-1,6-bis(ciclohex-4-iloxilo) (es decir, $-OC_6H_{10}(CH_2)_6C_6H_{10}O-$), 4-hidroximetilciclohex-1-ilo (es decir, $4-HOCH_2C_6H_{10}-$), 4-mercaptometilciclohex-1-ilo (es decir, $4HSCH_2C_6H_{10}-$), 4-metiltiociclohex-1-ilo (es decir, $4-CH_3SC_6H_{10}-$), 4-metoxyciclohex-1-ilo, 2-metoxycarbonilciclohex-1-iloxilo ($2-CH_3OCOC_6H_{10}O-$), 4-nitrometilciclohex-1-ilo (es decir, $NO_2CH_2C_6H_{10}-$), 3-trimetilsililciclohex-1-ilo, 2-*t*-butildimetilsililciclopent-1-ilo, 4-trimetoxisililciclohex-1-ilo, (por ejemplo, $(CH_3O)_3SiCH_2CH_2C_6H_{10}-$), 4-vinilciclohexen-1-ilo, vinilidibis(ciclohexilo), y similares. La expresión “un radical cicloalifático C_3-C_{10} ” incluye radicales cicloalifáticos que contienen al menos tres, pero no más de 10, átomos de carbono. El radical cicloalifático 2-tetrahidrofuranilo (C_4H_7O-) representa un radical cicloalifático C_4 . El radical ciclohexilmetilo ($C_6H_{11}CH_2-$) representa un radical cicloalifático C_7 .

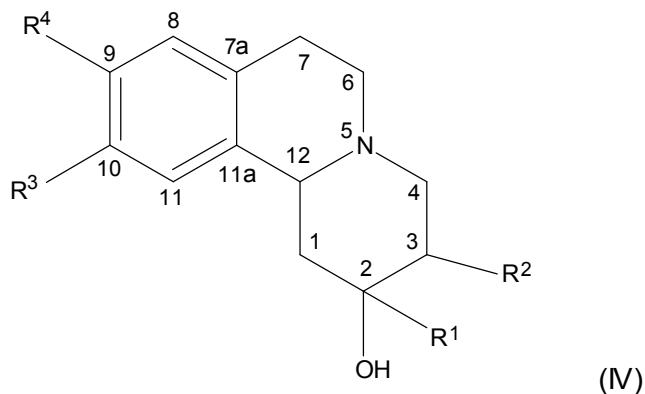
Como se emplea en esta memoria, la expresión “radical alifático” se refiere a un radical orgánico que tiene una valencia de al menos uno, que consiste en un conjunto de átomos lineal o ramificado, que no es cíclico. Se definen radicales alifáticos que comprenden al menos un átomo de carbono. El conjunto de átomos que comprende el

radical alifático puede incluir heteroátomos tales como nitrógeno, azufre, silicio, selenio y oxígeno o puede estar compuesto exclusivamente por carbono e hidrógeno. Por conveniencia, la expresión “radical alifático” se define en esta memoria para comprender, como parte del “conjunto de átomos lineal o ramificado que no es cíclico”, una amplia serie de grupos funcionales tales como grupos alquilo, grupos alquenoilo, grupos alquinilo, grupos haloalquilo, grupos dienilo conjugados, grupos alcohol, grupos éter, grupos aldehído, grupos cetona, grupos ácido carboxílico, grupos acilo (por ejemplo, derivados de ácidos carboxílicos tales como ésteres y amidas), grupos amino, grupos nitro, y similares. Por ejemplo, el radical 4-metilpent-1-ilo es un radical alifático C₆ que comprende un grupo metilo, siendo el grupo metilo un grupo funcional que es un grupo alquilo. De modo similar, el grupo 4-nitrobut-1-ilo es un radical alifático C₄ que comprende un grupo nitro, siendo el grupo nitro un grupo funcional. Un radical alifático puede ser un grupo haloalquilo que comprende uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de halógeno incluyen, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, y yodo. Los radicales alifáticos que comprenden uno o más átomos de halógeno incluyen los haluros de alquilo trifluorometilo, bromodifluorometilo, clorodifluorometilo, hexafluoroisopropilideno, clorometilo, difluorovinilideno, triclorometilo, bromodifluorometilo, bromoetilo, 2-bromotrimetileno (por ejemplo, -CH₂CHBrCH₂-), y similares. Otros ejemplos de radicales alifáticos incluyen alquilo, aminocarbonilo (es decir, -CONH₂), carbonilo, 2,2-dicianoisopropilideno (es decir, -CH₂C(CN)₂CH₂-), metilo (es decir, -CH₃), metileno (es decir, -CH₂-), etilo, etileno, formilo (es decir, -CHO), hexilo, hexametileno, hidroximetilo (es decir, -CH₂OH), mercaptometilo (es decir, -CH₂SH), metiltio (es decir, -SCH₃), metiltiommetilo (es decir, -CH₂SCH₃), metoxilo, metoxycarbonilo (es decir, CH₃OCO-), nitrometilo (es decir, -CH₂NO₂), tiocarbonilo, trimetilsililo (es decir, (CH₃)₃Si-), *t*-butildimetilsililo, 3-trimetoxisililpropilo (es decir, (CH₃O)₃SiCH₂CH₂CH₂-), vinilo, vinilideno, y similares. A modo de ejemplo adicional, un radical alifático C₁-C₁₀ contiene al menos uno, pero no más de 10, átomos de carbono. Un grupo metilo (es decir, CH₃-) es un ejemplo de un radical alifático C₁. Un grupo decilo (es decir, CH₃(CH₂)₉-) es un ejemplo de un radical alifático C₁₀.

Como se ha señalado, en una realización la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura I



Como se ha señalado, en otra realización la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura IV



Los expertos en la técnica entenderán que la expresión “compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada” se refiere a compuestos que caen dentro del alcance de la estructura genérica I. Por conveniencia, los compuestos definidos por la estructura genérica I se llaman a veces en esta memoria “compuestos carbinólicos de tetrabenazina”.

En los compuestos de las fórmulas (I) y (IV) y en otros aspectos de la invención más adelante:

R¹ se selecciona adecuadamente de fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalquenilo(C₂-C₆), fluoroalquinilo(C₂-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), fluorohaloalquilo(C₁-C₆), fluorohidroalquilo(C₁-C₆), y fluoroalquilcarbonil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆). En un aspecto de la invención R¹ es fluoroalquinilo(C₂-C₆);

5 R² se selecciona adecuadamente de alquilo(C₁-C₆) y cicloalquilo(C₃-C₈), y es más convenientemente alquilo(C₁-C₆);

R³ y R⁴ se seleccionan adecuadamente cada uno independientemente de alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆);

En los compuestos de la fórmula (I) y en aspectos relacionados de la invención más adelante, R⁵ se selecciona adecuadamente de hidrógeno, alquil(C₁-C₆)-carbonilo, y fenilo. En un aspecto R⁵ es hidrógeno. En un aspecto separado R⁵ es alquil(C₁-C₆)-carbonilo, más convenientemente CH₃C(O)-.

10 En el presente documento se demuestra que los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada proporcionados por la presente invención poseen una alta afinidad por los Transportadores Vesiculares de Monoaminas de Tipo 2 (VMAT-2), un grupo de biomarcadores que se correlacionan entre otras cosas con la actividad diabética en pacientes humanos. El descubrimiento de que la sustitución en la posición anular 2 de la estructura de tetrabenazina por un radical alifático que comprende un átomo de flúor es tolerado con respecto a la
15 unión de VMAT-2 en esta serie de nuevos compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada, permite a la compuestos de la presente invención usarse como agentes de formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) en estudios dirigidos al biomarcador VMAT-2.

Así, en una realización, la presente invención proporciona compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada radiomarcados que caen dentro del alcance de la estructura genérica I que comprende un átomo de flúor-18. En una
20 realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada radiomarcados que caen dentro del alcance de la estructura genérica IV que comprende un átomo de flúor-18. Los compuestos I carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada y los compuestos IV carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada marcados con flúor-18 son adecuados para usar como agentes de formación de imágenes para examen de pacientes humanos por tomografía de emisión de positrones (PET), por ejemplo para afecciones
25 patológicas relacionadas con la diabetes. La tomografía por emisión de positrones se ha convertido en una técnica de imagen médica de importancia crucial para la salud humana.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que caen dentro del alcance de la estructura genérica I y que comprende un átomo de flúor-19, un isótopo estable del flúor. Los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que comprenden un átomo
30 de flúor-19 son útiles en estudios de unión que permiten la identificación de los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que poseen afinidad óptima por un biomarcador diana, por ejemplo VMAT-2. Una importante afinidad de unión de un determinado compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que contiene flúor-19 para un biomarcador diana tal como VMAT-2 es un predictor fiable de utilidad en formación de imágenes PET del correspondiente compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que contiene flúor-18.
35 Como se describe en esta memoria, los compuestos I y IV carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada muestran afinidad de unión importante para el biomarcador VMAT-2.

Aunque a lo largo de esta descripción hay un considerable interés en la salud humana, los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada proporcionados por la presente invención son útiles en el estudio y tratamiento de variedades de enfermedades humanas y animales como agentes de formación de imágenes, como sondas para el
40 desarrollo de agentes de formación de imágenes, y como agentes terapéuticos.

A continuación en la Tabla 1 se ilustran compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que tienen la estructura I

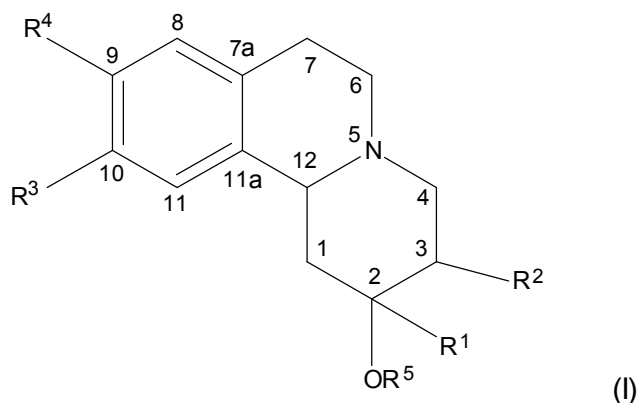


Tabla 1. Ejemplos de compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que tienen estructura I

Entrada	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Estereoquímica de Posición en el Sistema Anular*		
						RP-2	RP-3	RP-12
1a			CH ₃	CH ₃	Ac	R/S	R/S	R/S
1b			CH ₃	CH ₃	Ac	R	R	R
1c			CH ₃ O	CH ₃ O	Ph	R/S	R/S	R/S
1d			CH ₃ O	CH ₃ O	H	S	S	S
1e			EtO	CH ₃ O	Ph	R	S	R
1f			EtO	EtO	Ac	S	R	S
1g			CH ₃ CH ₂	CH ₃	Ph	R/S	R/S	R/S
1h			CH ₃ O	CH ₃ O	Ac	R	R	R
1i			CH ₃ O	CH ₃ O	H	R/S	R/S	R/S
1j			CH ₃ O	CH ₃	Ac	R/S	R/S	R/S
1k			CH ₃ O	H	H	R	R	R

* RP-2 = Posición anular 2, RP-3 = posición anular 3, RP-12 = posición anular 12

En general, y a lo largo de esta descripción en donde no se muestra estereoquímica absoluta o relativa para una estructura, como por ejemplo en la estructura I, se pretende que la estructura abarque todas las posibles configuraciones estereoquímicas absolutas y relativas. Así, la estructura I representa un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada en la que no se muestra estereoquímica absoluta o relativa alguna. Como tal la estructura I se destina a representar un género de compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que incluye el compuesto racémico 1a (Tabla 1) que tiene tanto la configuración R como la configuración S en las posiciones anulares 2, 3 y 12. En otra realización, la estructura I representa el compuesto 1b carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada (Tabla 1) que tiene la configuración R (estereoquímica absoluta) en las posiciones anulares 2, 3 y 12. En otra realización también, la estructura I representa el compuesto 1d (Tabla 1) que tiene estereoquímica absoluta opuesta a la del compuesto 1b. Los que tienen experiencia ordinaria en la técnica entenderán que los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada mostrados en la Tabla 1 de esta memoria son ilustrativos de derivados de tetrabenazina (TBZ) que caen dentro del alcance de la estructura I genérica.

Como se ha señalado, en una realización la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura I que puede ser una mezcla racémica (por ejemplo el compuesto 1a (Tabla 1)), un solo enantiómero (por ejemplo el compuesto 1b (Tabla 1)), o una composición enantioméricamente enriquecida en un solo enantiómero componente principal. Las entradas 2a-2c de la Tabla 2 ilustran a continuación compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que comprenden un enantiómero componente principal y al menos un enantiómero componente minoritario.

Tabla 2. Compuestos I carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que comprenden un enantiómero componente principal y al menos un enantiómero componente minoritario.

Entrada	Estructura del enantiómero componente principal	Estructura del enantiómero componente minoritario
2a	Chemical structure of compound 2a (R,R,R) showing a tetrabenazina core with a 3,4-dimethoxyphenyl group. The stereochemistry at positions 2, 3, and 12 is R. The structure is labeled "95% en moles" and includes an ^{18}F label.	Chemical structure of compound 2a (S,S,S) showing a tetrabenazina core with a 3,4-dimethoxyphenyl group. The stereochemistry at positions 2, 3, and 12 is S. The structure is labeled "95% en moles" and includes an ^{18}F label.
2b	Chemical structure of compound 2b (R,R,R) showing a tetrabenazina core with a 4-ethoxyphenyl group. The stereochemistry at positions 2, 3, and 12 is R. The structure is labeled "98% en moles" and includes a ^{19}F label.	Chemical structure of compound 2b (S,S,S) showing a tetrabenazina core with a 4-ethoxyphenyl group. The stereochemistry at positions 2, 3, and 12 is S. The structure is labeled "98% en moles" and includes a ^{19}F label.
2c	Chemical structure of compound 2c (S,S,S) showing a tetrabenazina core with a 4-propylphenyl group. The stereochemistry at positions 2, 3, and 12 is S. The structure is labeled "88% en moles" and includes an ^{18}F label.	Chemical structure of compound 2c (R,R,R) showing a tetrabenazina core with a 4-propylphenyl group. The stereochemistry at positions 2, 3, and 12 is R. The structure is labeled "88% en moles" and includes an ^{18}F label.

En la Tabla 2 las composiciones carbinólicas de tetrabenazina fluoroalquilada comprenden un enantiómero componente principal (apareciendo las estructuras bajo el encabezamiento del título "Estructura del enantiómero componente principal") y un "Enantiómero componente minoritario". En las composiciones carbinólicas de tetrabenazina fluoroalquilada ilustradas en la Tabla 2 el porcentaje en moles del enantiómero componente principal se da como "% en moles" y se refiere al porcentaje en moles del enantiómero componente principal que tiene la

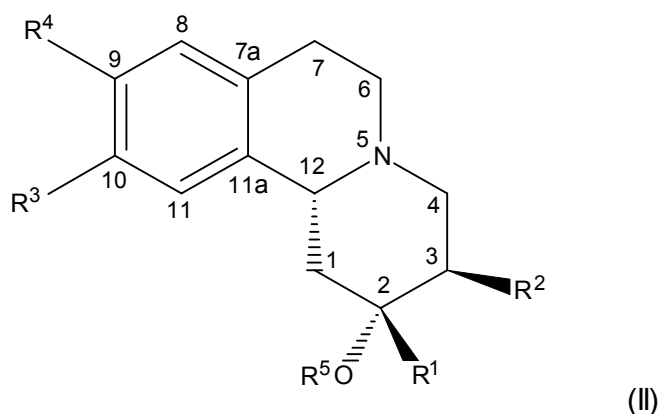
estructura mostrada con respecto a las cantidades de todos los demás componentes carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la composición. Para los fines de esta discusión, un carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada es cualquier compuesto que cae dentro del alcance de la estructura genérica I. La entrada 2a representa una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende 95% en moles del enantiómero R, R, R componente principal mostrado y una menor cantidad del enantiómero S, S, S componente minoritario. La entrada 2c representa una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende 88 por ciento en moles del enantiómero S, S, S componente principal que tiene la estructura mostrada y una menor cantidad del enantiómero R, R, R componente minoritario. Los expertos en la técnica entenderán que las composiciones de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada proporcionadas por la presente invención pueden comprender un enantiómero componente principal, un enantiómero componente minoritario, y diastereoisómeros componentes adicionales carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada. En una realización, la presente invención proporciona una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende un enantiómero componente principal y diastereoisómeros relacionados. En una realización alternativa, la presente invención proporciona una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que no tiene enantiómero componente principal y que es una mezcla diastereomérica.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada representado por la estructura I, que está enantioméricamente enriquecido y está compuesto por al menos 95 por ciento en moles (% en moles) de un enantiómero que tiene la configuración R en la posición anular 12.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada representado por la estructura I, que está enantioméricamente enriquecido y está compuesto por al menos 95 por ciento en moles (% en moles) de un enantiómero que tiene la configuración R en la posición anular 2.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura I en la que el radical alifático fluorado en la posición anular 2 (-R¹) tiene una configuración *syn* con respecto al hidrógeno en la posición anular 12. Los enantiómeros componentes principales de las entradas 2a-2b de la Tabla 2 ilustran compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada en los que el resto alifático fluorado en la posición anular 2 (-R¹) tiene una configuración *syn* con respecto al hidrógeno en la posición anular 12.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende un enantiómero componente principal que tiene la estructura II



En donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para la estructura I.

A continuación en la Tabla 3 se ilustran enantiómeros componentes principales que tienen la estructura II.

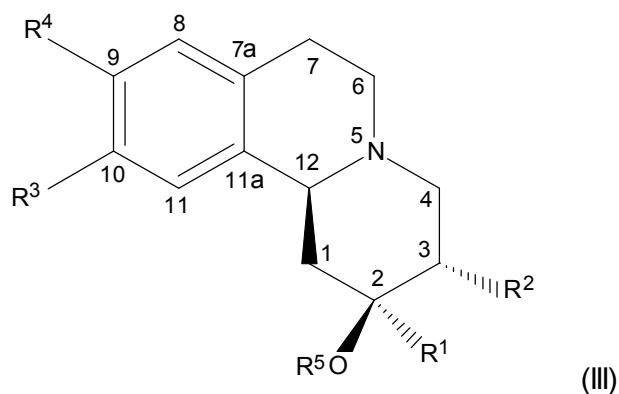
Tabla 3. Enantiómeros componentes principales que tienen la estructura II

Entrada	Estructura
3a	
3b	
3c	

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende al menos 80 por ciento en moles de un enantiómero que tiene la estructura II, por ejemplo la composición que comprende el compuesto de entrada 3a (Tabla 3) en donde el enantiómero R, R, R mostrado representa al menos 80 por ciento en moles con respecto a las cantidades de todos los demás componentes carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la composición.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que está compuesto por al menos 95% en moles de un enantiómero que tiene la estructura II, por ejemplo una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende el compuesto de entrada 3b (Tabla 3) en donde el enantiómero mostrado representa al menos 95 por ciento en moles con respecto a las cantidades de todos los demás componentes carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la composición.

Compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecidos fuera del alcance de la presente invención comprenden un enantiómero componente principal que tiene la estructura III



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para la estructura I.

A continuación en la Tabla 4 se ilustran enantiómeros componentes principales que tienen la estructura III.

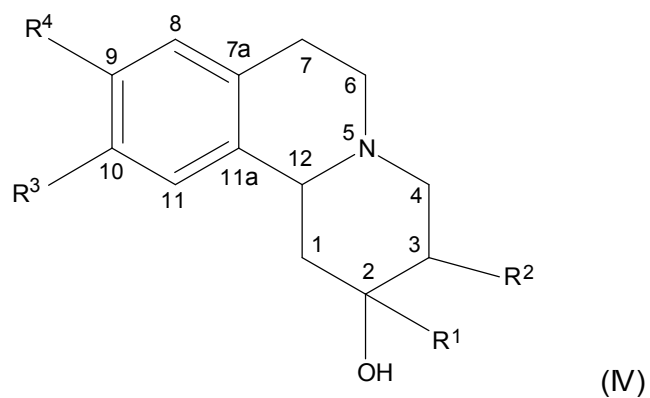
Tabla 4. Enantiómeros componentes principales que tienen la estructura III

Entrada	Estructura
4a	
4b	
4c	

5 Como se ha señalado con respecto a las estructuras I, II y III, en una realización el grupo $-OR^5$ no es un grupo hidroxilo y en vez de ello es un resto de éster, por ejemplo un grupo acetato como se ejemplifica por la entrada 1a de la Tabla 1, o por ejemplo un resto de éter arílico, por ejemplo un grupo fenoxilo como se ejemplifica por la entrada 1g de la Tabla 1. En una realización, el grupo $-OR^5$ es un resto de éster alifático seleccionado del grupo que consiste en acetato, propanoato, butanoato, pentanoato, hexanoato, y heptanoato.

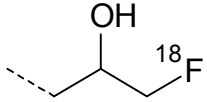
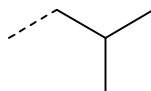
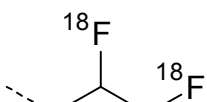
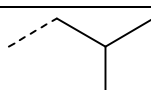
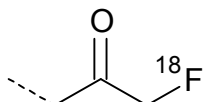
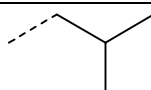
10 Como se ha señalado, la presente invención proporciona nuevos compuestos carbinólicos I y IV de tetrabenazina fluoroalquilada, y en ciertas realizaciones mezclas de ellos. A continuación en la Tabla 5 se ilustran compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura IV.

5



10 Tabla 5. Ejemplos de compuesto carbinólico de tetrabenazina fluorófilo que tiene la estructura IV

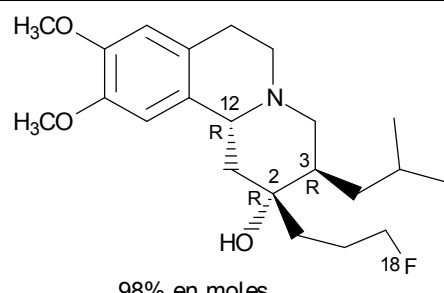
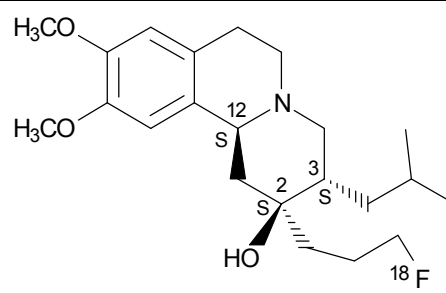
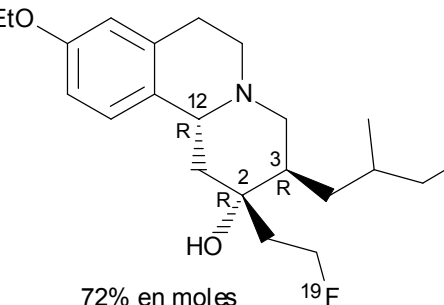
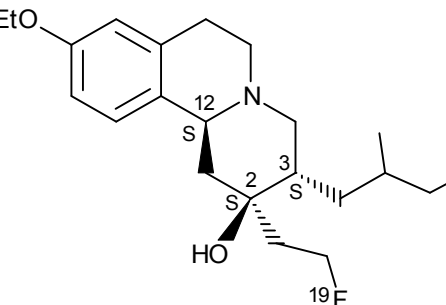
Entrada	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Estereoquímica de Posición en el Sistema Anular*		
					RP-2	RP-3	RP-12
5a			CH ₃	CH ₃	R/S	R/S	R/S
5b			CH ₃	CH ₃	R	R	R
5c			CH ₃ O	CH ₃ O	R/S	R/S	R/S
5d			CH ₃ O	CH ₃ O	S	S	S
5e			EtO	CH ₃ O	R	R	R
5f			EtO	EtO	S	S	S
5g			CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	R/S	R/S	R/S
5h			CH ₃ O	CH ₃ O	R	R	R

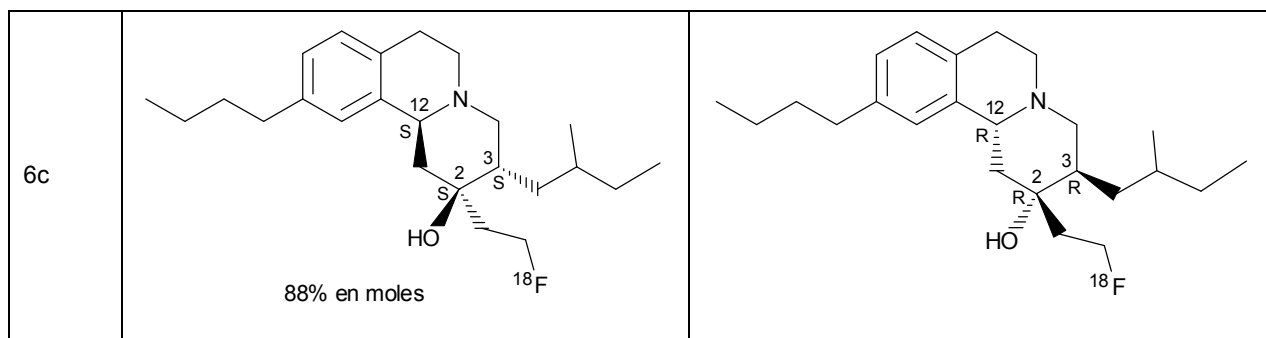
5i			CH ₃ O	CH ₃ O	R/S	R/S	R/S
5j			CH ₃ O	CH ₂ CH ₃	R/S	R/S	R/S
5k			CH ₃ O	H	R	R	R

La estructura IV representa un género de compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que incluye el compuesto racémico 5a (Tabla 5) que tiene tanto la configuración R como la configuración S en las posiciones anulares 2, 3, y 12. En otra realización la estructura IV representa el compuesto 5b carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada (Tabla 5) que tiene la configuración R (estereoquímica absoluta) en las posiciones anulares 2, 3, y 12. También en otra realización la estructura IV representa el compuesto 5d (Tabla 5) que tiene estereoquímica absoluta opuesta a la del compuesto 5b. Los que tienen experiencia ordinaria en la técnica entenderán que los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada individuales mostrados en la Tabla 5 de esta memoria son ilustrativos de derivados carbinólicos de tetrabenazina que caen dentro del alcance de la estructura genérica IV. Los expertos en la técnica entenderán también que los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada 5a, 5c, 5g, 5i y 5j representan mezclas racémicas.

Como se ha señalado, en una realización la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura IV que puede ser una mezcla racémica (por ejemplo el compuesto 5a (Tabla 5)), un solo enantiómero (por ejemplo el compuesto 5b (Tabla 5)), o una composición enantioméricamente enriquecida en un enantiómero componente principal. A continuación las entradas 6a-6c de la Tabla 6 ilustran compuestos IV carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que comprenden un enantiómero componente principal y al menos un enantiómero componente minoritario.

Tabla 6. Compuestos IV carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que comprenden un enantiómero componente principal y al menos un enantiómero componente minoritario.

Entrada	Estructura del enantiómero componente principal	Estructura del enantiómero componente minoritario
6a	 98% en moles	
6b	 72% en moles	



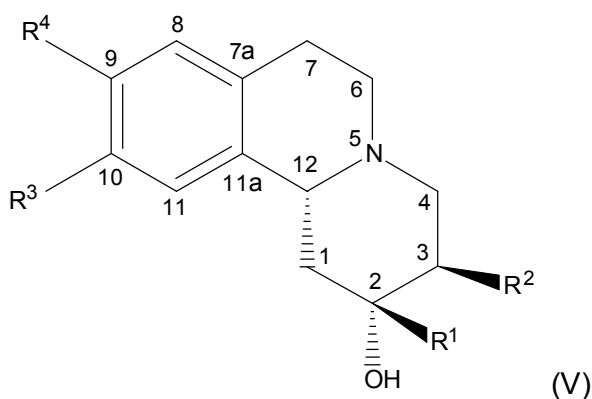
En la Tabla 6 las composiciones de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada comprenden un enantiómero componente principal y un enantiómero componente minoritario. En las composiciones de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada ilustradas en la Tabla 6 el porcentaje en moles del enantiómero componente principal se da como “% en moles” y se refiere al porcentaje en moles del enantiómero componente principal que tiene la estructura mostrada con respecto a las cantidades de todos los demás componentes carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la composición. Para los fines de esta discusión, un carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada es cualquier compuesto que cae dentro del alcance de la estructura genérica I. Los expertos en la técnica entenderán que todos los compuestos que caen dentro del alcance de la estructura genérica IV caen también dentro del alcance de la estructura genérica I. La entrada 6a representa una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende 98% en moles del enantiómero R, R, R componente principal mostrado y una menor cantidad del enantiómero S, S, S componente minoritario. La entrada 6c representa una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende 88 por ciento en moles del enantiómero S, S, S componente principal que tiene la estructura mostrada y una menor cantidad del enantiómero R, R, R componente minoritario.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada representado por la estructura IV, que está enantioméricamente enriquecido y está compuesto por al menos 95 por ciento en moles (% en moles) de un enantiómero que tiene la configuración R en la posición anular 12.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada representado por la estructura IV, que está enantioméricamente enriquecido, y está compuesto por al menos 95 por ciento en moles (% en moles) de un enantiómero que tiene la configuración R en la posición anular 2.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura IV en la que el radical alifático fluorado en la posición anular 2 ($-R^1$) tiene una configuración *syn* con respecto al hidrógeno en la posición anular 12. Los enantiómeros componentes principales de las entradas 6a-6c de la Tabla 6 ilustran compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada en los que el resto alifático fluorado en la posición anular 2 ($-R^1$) tiene una configuración *syn* con respecto al hidrógeno en la posición anular 12.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende un enantiómero componente principal que tiene la estructura V



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la estructura I.

A continuación en la Tabla 7 se ilustran enantiómeros componentes principales que tienen la estructura V.

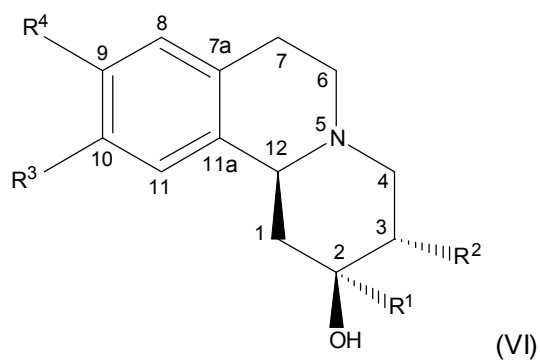
Tabla 7. Enantiómeros componentes principales que tienen la estructura V

Entrada	Estructura
7a	
7b	
7c	

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende al menos 80 por ciento en moles de un enantiómero que tiene la estructura V, por ejemplo la composición que comprende el compuesto de la entrada 7a (Tabla 7) en donde el enantiómero R, R, R mostrado representa al menos 80 por ciento en moles con respecto a las cantidades de todos los demás componentes carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la composición.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido, que está compuesto por al menos 95% en moles de un enantiómero que tiene la estructura V, por ejemplo una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende el compuesto de la entrada 7b (Tabla 7) en donde el enantiómero R, R, R mostrado representa al menos 95 por ciento en moles con respecto a las cantidades de todos los demás componentes carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la composición.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende un enantiómero componente principal que tiene la estructura VI

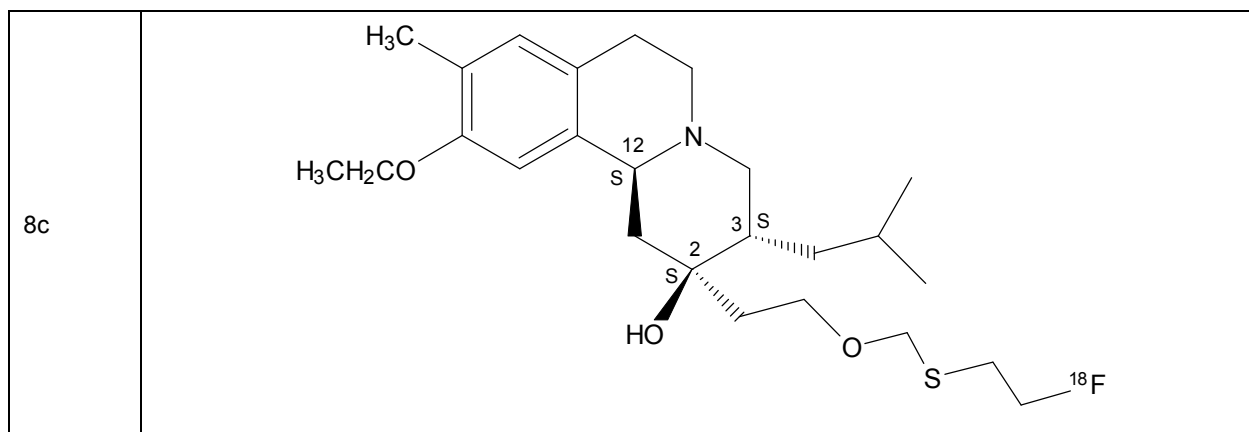


en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la estructura 1.

A continuación en la Tabla 8 se ilustran enantiómeros componentes principales que tienen la estructura VI.

Tabla 8. Enantiómeros componentes principales que tienen la estructura VI.

Entrada	Estructura
8a	
8b	



En una realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende al menos 80 por ciento en moles de un enantiómero que tiene la estructura VI, por ejemplo una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende el compuesto de entrada 8a (Tabla 8) en donde el enantiómero S, S, S mostrado representa al menos 80 por ciento en moles con respecto a las cantidades de todos los demás componentes carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la composición. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende al menos 95 por ciento en moles de un enantiómero que tiene la estructura VI, por ejemplo una composición de carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada que comprende el compuesto de entrada 8b (Tabla 8) en donde el enantiómero S, S, S mostrado representa al menos 95 por ciento en moles con respecto a las cantidades de todos los demás componentes carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la composición.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que tiene la estructura IV, en donde R^1 es un radical(C_1 - C_{10}) alifático fluorado que comprende al menos un átomo de flúor-18; R^2 es un radical(C_5 - C_{10}) alifático; y R^3 y R^4 son grupos metoxilo.

Como será evidente para un experto normal en la técnica, el término "fluoroalquilo" se refiere al grupo R^1 de las estructuras I-VI que representa un radical(C_1 - C_{10}) alifático y no está restringido al significado ordinario del término "alquilo". Así, aunque la expresión carbinol de tetrabenazina fluoroalquilada se usa extensivamente en esta memoria por conveniencia y significa un compuesto de tetrabenazina que cae dentro del alcance de la estructura genérica I y que comprende un radical(C_1 - C_{10}) alifático fluorado en la posición anular 2.

Como se demuestra más adelante, los compuestos marcados con flúor-18 de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), y (VI) se usan como agentes de formación de imágenes PET para el biomarcador VMAT-2. Por tanto, según un aspecto adicional de la invención se proporciona un método para detección de VMAT-2 en un sujeto, que comprende:

(i) administración de un compuesto marcado con flúor-18 de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo a dicho sujeto;

(ii) detección de la absorción de dicho compuesto marcado con flúor-18 por imágenes PET *in vivo*.

Tal método proporciona información y datos que tienen utilidad en el diagnóstico e investigación clínica de trastornos relacionados con el VMAT-2, por ejemplo proporcionando un método para determinar masa de células beta. El sujeto es un mamífero, lo más adecuadamente un humano que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno relacionado con el VMAT-2. En un aspecto alternativo, un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, se puede usar también para obtener imágenes de VMAT-2 en voluntarios humanos sanos para fines de investigación clínica por ejemplo. La formación de imágenes de VMAT-2 se puede realizar cuantitativamente de manera que la cantidad o cambio en la cantidad de VMAT-2 se puede determinar para diagnosticar o rastrear el desarrollo de una enfermedad. Alternativamente, la formación de imágenes de VMAT-2 se puede usar para localizar el VMAT-2.

La expresión "trastorno relacionado con el VMAT-2" significa una enfermedad en el cerebro relacionada con el VMAT-2 tal como la de Huntington, Parkinson, o esquizofrenia, o del páncreas tal como el trastorno asociado a las células beta que incluye un insulinoma u otro tumor neuroendocrino, o diabetes (por ejemplo diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, o diabetes de tipo 1 preclínica). En un aspecto de la invención, el trastorno relacionado con el VMAT-2 es la diabetes. En un aspecto alternativo de la invención, el trastorno relacionado con el VMAT-2 es la esquizofrenia.

En consecuencia, se proporciona además el uso de un compuesto marcado con flúor-18 de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo en la fabricación de un radiofármaco para el diagnóstico o formación de imágenes *in*

vivo por PET de un trastorno relacionado con el VMAT-2. Alternativamente, se proporciona un compuesto marcado con flúor-18 de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo para usar en diagnóstico o formación de imágenes por PET *in vivo* de un trastorno relacionado con el VMAT-2.

En otro aspecto, se proporciona un método para diagnóstico o formación de imágenes *in vivo* de un trastorno relacionado con el VMAT-2 en un sujeto, preferiblemente un humano, que comprende administración de un compuesto marcado con flúor-18 de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo y detectar la absorción de dicho compuesto por una técnica de formación de imágenes PET *in vivo*. El método se prefiere especialmente para el diagnóstico o formación de imágenes *in vivo* de la diabetes. En un aspecto de la invención, el método comprende detectar la absorción de un compuesto marcado con flúor-18 de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo por una técnica de formación de imágenes PET *in vivo* en un sujeto, preferiblemente un humano al que se ha pre-administrado dicho compuesto.

La invención proporciona además un método para monitorizar el efecto del tratamiento de un sujeto, preferiblemente un humano, con un fármaco para combatir un trastorno relacionado con el VMAT-2, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto un compuesto marcado con flúor-18 de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo y detectar la absorción de dicho compuesto por una técnica de formación de imágenes PET *in vivo*, siendo efectuada dicha administración y dicha detección opcionalmente pero preferiblemente repetidas veces, por ejemplo antes, durante y después del tratamiento con dicho fármaco.

Un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo se administra preferiblemente para uso *in vivo* en una formulación farmacéutica que comprende dicho compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable, por tanto tal formulación forma un aspecto adicional de la invención. Una "formulación farmacéutica" se define en la presente invención como una formulación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo en una forma adecuada para administración a un mamífero, convenientemente un humano. El "excipiente farmacéuticamente aceptable" es convenientemente un fluido, especialmente un líquido, en el que el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo se puede disolver o formar una suspensión, de manera que la formulación es tolerable fisiológicamente, es decir, se puede administrar al cuerpo del mamífero sin toxicidad o malestar excesivo. El excipiente farmacéuticamente aceptable es convenientemente un vehículo líquido inyectable tal como agua estéril, libre de pirógenos, para inyección; una disolución acuosa tal como disolución salina (que convenientemente se puede equilibrar de manera que la formulación final para inyección sea isotónica); una disolución acuosa de una o más sustancias reguladoras 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 poliólicos no iónicos (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicoles y similares). Preferiblemente el excipiente farmacéuticamente aceptable es agua libre de pirógenos para inyección o disolución salina isotónica.

La formulación farmacéutica puede contener opcionalmente excipientes adicionales tales como un agente de conservación antimicrobiano, agente regulador del pH, carga, estabilizante o agente regulador de la osmolaridad. Por la expresión "agente de conservación antimicrobiano" se entiende un agente que inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente perjudiciales tales como bacterias, levaduras o mohos. El agente de conservación antimicrobiano puede presentar también algunas propiedades bactericidas, dependiendo de la dosificación usada. El papel principal del (los) agente(s) de conservación antimicrobiano(s) de la presente invención es inhibir el crecimiento de cualquiera de tales microorganismos en la formulación farmacéutica. Sin embargo, el agente de conservación antimicrobiano también puede usarse opcionalmente para inhibir el crecimiento de microorganismos potencialmente perjudiciales en uno o más componentes de estuches usados para preparar dicha formulación farmacéutica antes de la administración. El (los) agente(s) de conservación antimicrobiano(s) adecuado(s) incluyen: los parabenos, es decir, metil-, etil-, propil- o butil-parabeno o sus mezclas; alcohol bencílico; fenol; cresol, cetrimida y tiomersal. Agente(s) de conservación antimicrobiano(s) preferido(s) son los parabenos.

La expresión "agente regulador del pH" significa un compuesto o mezcla de compuestos útiles para garantizar que el pH de la formulación farmacéutica está dentro de los límites aceptables (aproximadamente pH 4,0 a 10,5) para administración a humanos o mamíferos. Tales agentes reguladores del pH adecuados incluyen tampones farmacéuticamente aceptables, tales como tricina, fosfato o TRIS [es decir, *tris*(hidroximetil)aminometano], y bases farmacéuticamente aceptables tales como carbonato sódico, bicarbonato sódico o sus mezclas. Cuando la formulación farmacéutica se usa en forma de estuche, el agente regulador del pH se puede proporcionar opcionalmente en un vial o recipiente separado, de manera que el usuario del estuche puede ajustar el pH como parte de un procedimiento multi-etapa.

Por el término "carga" se entiende un ingrediente para carga farmacéuticamente aceptable que puede facilitar la manipulación del material durante la producción y liofilización. Las cargas adecuadas incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico, y azúcares solubles en agua o alcoholes de azúcares tales como sacarosa, maltosa, manitol o trehalosa.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se suministran típicamente en viales o recipientes adecuados que comprenden un envase sellado que permite el mantenimiento de integridad estéril y/o seguridad radioactiva, además de opcionalmente un gas de espacio de cabeza inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón), mientras que permite la

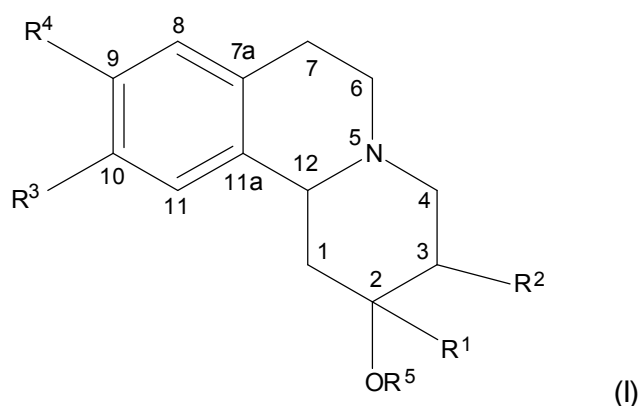
adición y retirada de disoluciones por jeringa o cánula. Un tal envase preferido es un vial sellado con septo, en donde el cierre impermeable al gas se engarza con un sobresellado (típicamente de aluminio). El cierre es adecuado para punción única o múltiple con una aguja hipodérmica (por ejemplo, un cierre engarzado sellado con septo) manteniendo al mismo tiempo la integridad estéril. Tales envases tienen la ventaja adicional de que el cierre puede resistir el vacío si se desea (por ejemplo, cambiar el gas de espacio de cabeza o desgasificar disoluciones), y resistir cambios de presión tales como reducciones en la presión sin permitir la entrada de gases atmosféricos externos tales como el oxígeno o vapor de agua.

Los envases de dosis múltiples preferidos comprenden un solo vial voluminoso (por ejemplo de 10 a 30 cm³ de volumen) que contiene múltiples dosis de pacientes, por lo que se pueden extraer así dosis individuales de pacientes en jeringas de grado clínico en diversos intervalos de tiempo durante el tiempo de vida de la preparación que conviene a la situación clínica. Se diseñan jeringas pre-cargadas para contener una sola dosis para humanos, o "dosis unitaria" y, por tanto, son preferiblemente una jeringa desechable u otra adecuada para el uso clínico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención tienen preferiblemente una dosificación adecuada para un solo paciente y se proporcionan en una jeringa o envase adecuados, como se ha descrito anteriormente.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar bajo condiciones de fabricación aséptica (es decir, sala limpia) para dar el producto deseado estéril, apirógeno. Es preferible que los componentes clave, especialmente los excipientes más las partes del aparato que hacen contacto con la formulación farmacéutica (por ejemplo, los viales) sean estériles. Los componentes de la formulación farmacéutica se pueden esterilizar por métodos conocidos en la técnica, que incluyen: filtración estéril, esterilización terminal usando por ejemplo irradiación con rayos gamma, acción del autoclave, calor seco o tratamiento químico (por ejemplo, con óxido de etileno). Es preferible esterilizar de antemano algunos componentes, de manera que se necesite realizar el mínimo número de operaciones. Sin embargo, como precaución, se prefiere incluir al menos una etapa de filtración estéril como etapa final en la preparación de la formulación farmacéutica.

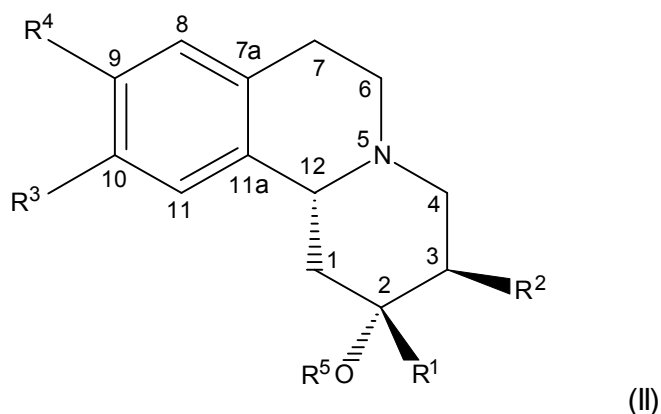
Una "cantidad eficaz" de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal del mismo significa una cantidad que es eficaz para usar en formación de imágenes PET *in vivo* o para usar en terapia y variará dependiendo del compuesto exacto a administrar, del peso del sujeto o paciente, y de otras variables como sería evidente para el médico experto en la técnica. Los compuestos marcados con flúor-18 de esta invención se pueden administrar a un paciente para formación de imágenes PET en cantidades suficientes para producir la señal deseada, típicas dosificaciones de radionúclidos de 0,01 a 100 mCi, preferiblemente 0,1 a 50 mCi, serán normalmente suficientes por 70 kg de peso corporal.

Como se ha señalado, los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada I, II, III, IV, V y VI proporcionados por la presente invención pueden comprender un átomo de flúor-18 en el resto alifático fluorado -R¹. En diversas realizaciones, tales compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que comprenden un átomo de flúor-18 se útiles como agentes de formación de imágenes PET. Por tanto, en una realización la presente invención proporciona un agente de formación de imágenes PET que comprende un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura (I)



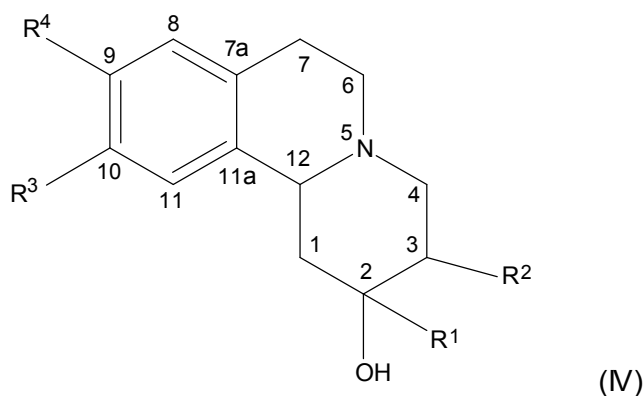
en donde R¹ es como se ha definido anteriormente y comprende al menos un átomo de flúor-18; R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un agente de formación de imágenes PET que comprende un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende un enantiómero componente principal que tiene la estructura II



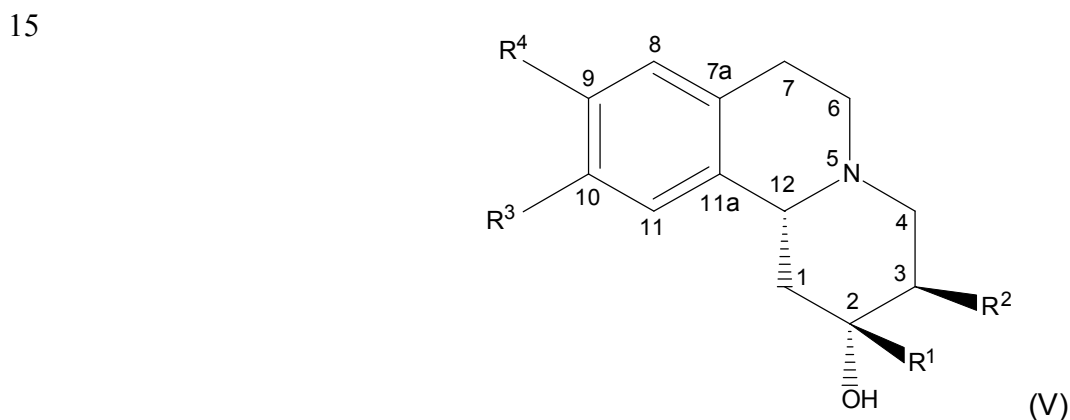
5 en donde R^1 es como se ha definido anteriormente y comprende al menos un átomo de flúor-18; R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente.

También en otra realización, la presente invención proporciona un agente de formación de imágenes PET que comprende un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura IV



10 en donde R^1 es como se ha definido anteriormente y comprende al menos un átomo de flúor-18; R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido para la estructura I.

En otra realización, la presente invención proporciona una agente de formación de imágenes PET que comprende un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido que comprende un enantiómero componente principal que tiene la estructura V



en donde R^1 es como se ha definido anteriormente y comprende al menos un átomo de flúor-18; R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido para la estructura I.

La expresión "agente de formación de imágenes PET" como se usa en esta memoria se refiere a una composición que comprende un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con flúor-18, que se puede

administrar a un paciente con el fin de realizar una exploración por PET. Típicamente, el agente de formación de imágenes se presenta al paciente en forma de una formulación acuosa que contiene una cantidad suficiente de compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con flúor-18 para realizar la exploración por PET. Típicamente, la cantidad de compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con flúor-18 presentado a un paciente corresponde a un peso del compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con flúor-18 del orden de nanogramos. Con referencia a las cantidades relativas de compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que contiene flúor-19 no radioactivo presente en el agente de formación de imágenes PET presentado al paciente, el agente de formación de imágenes PET tiene típicamente una actividad específica en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por ciento. En una realización, el agente de formación de imágenes PET tiene una actividad específica en un intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 95 por ciento. En otra realización, el agente de formación de imágenes PET tiene una actividad específica en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 90 por ciento.

La formulación acuosa que contiene el compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con flúor-18 se administra típicamente por vía intravenosa y puede contener diversos agentes que favorecen la dispersión en agua del agente de formación de imágenes PET. En una realización, el agente de formación de imágenes PET se puede administrar a un paciente en una formulación acuosa que comprende etanol y el compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con flúor-18. En una realización alternativa, el agente de formación de imágenes PET se puede administrar a un paciente como una formulación acuosa que comprende dextrosa y el compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con flúor-18. También en otra realización, el agente de formación de imágenes PET se puede administrar a un paciente como una formulación acuosa que comprende disolución salina y el compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con flúor-18. Tal formulación puede contener opcionalmente otros excipientes como se ha descrito anteriormente, que incluyen más típicamente uno o más excipientes tales como tampones; solubilizantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, ciclodextrinas o tensioactivos tales como Pluronic, Tween o fosfolípidos); estabilizantes o antioxidantes farmacéuticamente aceptables (tales como ácido ascórbico, ácido genticónico o ácido *para*-aminobenzoico).

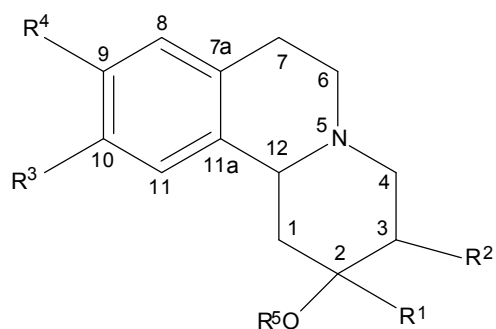
Además de ser útiles como agentes de formación de imágenes PET y como sondas para determinar la conveniencia de un determinado compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada para usar como un agente de formación de imágenes PET, se cree que los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada proporcionados por la presente invención poseen utilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades tales como la esquizofrenia y enfermedad de Huntington. Por tanto, en una realización la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura I que es útil al tratar una afección patológica en un paciente. En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura IV que es útil al tratar una afección patológica en un paciente. En otras realizaciones diversas, la presente invención proporciona compuestos carbinólicos II, III, V, y VI (y sus mezclas) de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecidos, que son útiles al tratar una afección patológica en un paciente. Típicamente la cantidad del compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada administrado a un paciente en una determinada dosis es del orden de miligramos.

Los expertos en la técnica entenderán que los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada que caen dentro del alcance de la estructura genérica I pueden, bajo una variedad de condiciones, formar sales que son útiles como agentes de formación de imágenes PET, sondas para el descubrimiento y desarrollo de agentes de formación de imágenes, y/o como agentes terapéuticos. Por tanto, la presente invención proporciona un gran número de nuevos y útiles compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada y sus sales.

Las sales adecuadas según la invención incluyen (i) sales de adición ácida fisiológicamente aceptables tales como las derivadas de ácidos minerales, por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y las derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos tartárico, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, metanosulfónico, y *para*-toluensulfónico; y (ii) sales básicas fisiológicamente aceptables tales como sales de amonio, sales de metales alcalinos (por ejemplo las de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo las de calcio y magnesio), sales con bases orgánicas tales como trietanolamina, N-metil-D-glucamina, piperidina, piridina, piperazina, y morfina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina. En una realización particular, la presente invención proporciona las sales hidroclouros de los nuevos compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada, por ejemplo la sal hidrocloruro del compuesto de entrada 4a de la Tabla 4.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), o (VI) o una sal del mismo para usar en medicina.

Los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de métodos que incluyen los proporcionados en la sección experimental de esta descripción. En una realización, el compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada se prepara por reacción de ión fluoruro nucleofílico o un agente fluorante electrofílico con un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluorófilo que tiene la estructura VII



(VII)

5 en donde R^1 es un radical (C_1-C_{20}) alifático que comprende al menos un grupo funcional susceptible de reaccionar con ión fluoruro nucleofílico o un agente fluorante electrofílico; R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido para la estructura I.

Por tanto en una realización la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluorófilo que tiene la estructura VII. A continuación en la Tabla 9 se ilustran compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluorófilos que tienen la estructura VII.

Tabla 9. Ejemplos de compuestos de tetrabenazina fluorófilos que tienen la estructura VII

Entrada	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Estereoquímica de Posición en el Sistema Anular*		
						RP-2	RP-3	RP-12
9a			CH ₃	CH ₃	Ac	R/S	R/S	R/S
9b			CH ₃	CH ₃	Ac	R	R	R
9c			CH ₃ O	CH ₃ O	Ph	R/S	R/S	R/S
9d			CH ₃ O	CH ₃ O	H	S	S	S
9e			EtO	CH ₃ O	Ph	R	S	R
9f			EtO	EtO	Ac	S	R	S
9g			CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	Ph	R/S	R/S	R/S

9h			CH ₃ O	CH ₃ O	Ac	R	R	R
9i			CH ₃ O	CH ₂ CH ₃	H	R/S	R/S	R/S
9j			CH ₃ O	H	Ac	R/S	R/S	R/S
9k			CH ₃ O	CH ₃ O	H	R	R	R
9l			CH ₃ O	CH ₃ O	Ph	R	R	R

Como se ha señalado, en una realización la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura VII, en donde R¹ es un radical (C₁-C₂₀) alifático, que comprende al menos un grupo funcional susceptible de reaccionar con el ión fluoruro nucleofílico. En una realización, el grupo funcional susceptible de reaccionar con el ión fluoruro nucleofílico es un éster sulfonato aromático (por ejemplo tosilato, bencensulfonato, naftalensulfonato). En una realización alternativa, el grupo funcional susceptible de reaccionar con el ión fluoruro nucleofílico es un éster sulfonato alifático (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato). En una realización, el grupo funcional susceptible de reaccionar con el ión fluoruro nucleofílico se selecciona del grupo que consiste en grupos tosilato, mesilato, y trifluorometanosulfonato.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura VII en la que el grupo R¹ comprende al menos un grupo tosilato susceptible de reaccionar con el ión fluoruro nucleofílico. Ver por ejemplo las entradas 9a, 9j y 9k de la Tabla 9. Como se define en esta memoria, el grupo tosilato es un radical aromático y el grupo R¹ que comprende el grupo tosilato es también un radical aromático. En el compuesto mostrado en la entrada 9a por ejemplo, el grupo R¹ que comprende el grupo tosilato es un radical aromático C₉ que por desplazamiento con ion fluoruro se convierte en radical alifático C₂ fluorado.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura VII en la que el grupo R¹ comprende al menos un grupo mesilato susceptible de reaccionar con el ion fluoruro nucleofílico.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura (VII) en la que el grupo R¹ comprende al menos un grupo trifluorometanosulfonato (triflato) susceptible de reaccionar con el ion fluoruro nucleofílico. Ver por ejemplo la entrada 9b de la Tabla 9.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura VII en la que el grupo R¹ comprende al menos un grupo *p*-nitrobenzoato susceptible de reaccionar con el ion fluoruro nucleofílico. Ver por ejemplo la entrada 9c de la Tabla 9.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura VII en la que el grupo R¹ comprende al menos un grupo metanosulfonato susceptible de reaccionar con el ion fluoruro nucleofílico. Ver por ejemplo la entrada 9d de la Tabla 9.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura VII en la que el grupo R¹ comprende al menos un grupo epoxilo susceptible de reaccionar con el ion fluoruro nucleofílico. Ver por ejemplo la entrada 9i de la Tabla 9.

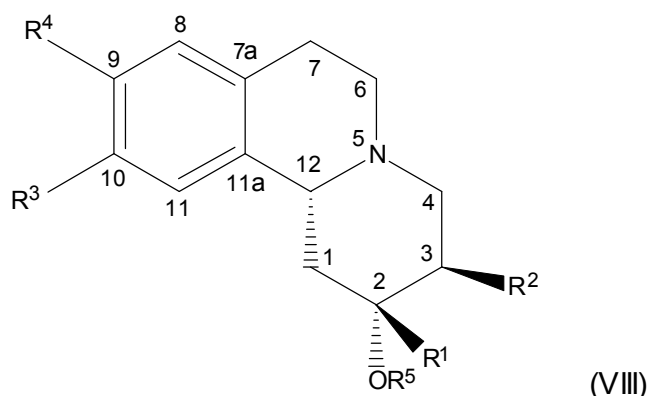
En otra realización también, la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura VII en la que el grupo R^1 comprende al menos un grupo sulfato cíclico susceptible de reaccionar con el ion fluoruro nucleofílico. Ver por ejemplo la entrada 9l de la Tabla 9.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto fluorófilo que tiene la estructura VII, en la que R^1 es un radical(C_2 - C_{20}) alifático que comprende al menos un grupo funcional susceptible de reaccionar con un agente fluorante electrofílico, por ejemplo flúor gaseoso, fluoruro de perclorilo, fluoruro mercurico, y fluoruro de fenilselenenilo.

Por tanto en una realización el grupo funcional susceptible de reaccionar con un agente fluorante electrofílico se selecciona del grupo que consiste en dobles enlaces carbono-carbono y triples enlaces carbono-carbono. Las entradas 9e, 9f, 9g, 9h y 9k de la Tabla 9 ilustran compuestos que caen dentro del alcance de la estructura genérica VII, que son susceptibles de reaccionar con un agente fluorante electrofílico. Se llama la atención a la entrada 9k en la que el grupo R^1 comprende grupos funcionales susceptibles de reaccionar con un agente fluorante electrofílico (doble enlace) y de reaccionar con el ion fluoruro nucleofílico (grupo tosilato).

Los compuestos VII carbinólicos de tetrabenazina fluorófilos se pueden preparar en formas enantioméricamente enriquecida o racémica. Por ejemplo, un compuesto VII de tetrabenazina fluorófilo se puede enriquecer en el enantiómero R, R, R mostrado en la entrada 9b de la Tabla 9. Alternativamente, un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluorófilo se puede enriquecer en un enantiómero que tiene estereoquímica absoluta opuesta a la de la entrada 9b de la Tabla 9, por ejemplo el enantiómero S, S, S de la entrada 9d.

Por tanto en una realización la presente invención proporciona un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluorófilo enantioméricamente enriquecido que comprende un enantiómero componente principal que tiene la estructura VIII

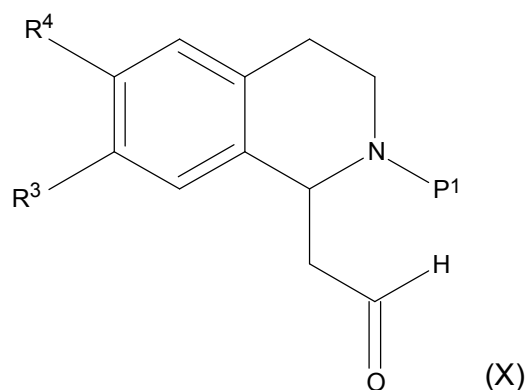


en donde R^1 es un radical(C_1 - C_{10}) alifático que comprende al menos un grupo funcional susceptible de reaccionar con el ion fluoruro nucleofílico o un agente fluorante electrofílico; R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido para la estructura I. Los enantiómeros VIII componentes principales se ilustran por las entradas 9b, 9h, 9k y 9l de la Tabla 9.

Como se ha señalado, con respecto a las estructuras VII, VIII, y XI, en una realización el grupo $-OR^5$ no es un grupo hidroxilo y es en su lugar un radical(C_1 - C_{10}) alifático, un radical(C_2 - C_{10}) cicloalifático, o un radical(C_2 - C_{20}) aromático. Por tanto, en una realización el grupo $-OR^5$ es un resto éster, por ejemplo un grupo acetato como se ejemplifica por la entrada 9a de la Tabla 9, o por ejemplo un resto ariléter, por ejemplo un grupo fenoxilo como se ejemplifica por la entrada 9c de la Tabla 9. En una realización, el grupo $-OR^5$ es un resto éster alifático seleccionado del grupo que consiste en formiato, acetato, propanoato, butanoato, pentanoato, hexanoato, y heptanoato. En una realización alternativa, el grupo $-OR^5$ es un resto sililéter, por ejemplo trietilsililoxilo.

La solicitud de patente internacional en tramitación con la presente PCT/US3008/065738 describe métodos para la preparación de composiciones de tetrabenazina racémicas y enriquecidas enantioméricamente que se pueden usar para la preparación de compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluorófilos proporcionados por la presente invención. Además, la sección de ejemplos de la presente descripción proporciona descripciones experimentales detalladas de la preparación y caracterización de compuestos VII carbinólicos de tetrabenazina.

En general, los compuestos VII carbinólicos de tetrabenazina se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto de tetrabenazina. Los compuestos de tetrabenazina se pueden preparar haciendo reaccionar una especie de alquenilo nucleofílico con un compuesto aldehídico que tiene la estructura X



- 5 en donde R^3 y R^4 son como se han definido para la estructura I; y P^1 es un grupo protector, para proporcionar un alcohol alílico (ver el método 4 de la sección de ejemplos) que se oxida después para proporcionar una enona llamada “el primer producto intermedio” (ver el ejemplo 1 de la sección de ejemplos), cuyo grupo protector se elimina después y el primer producto intermedio resultante desprotegido sufre una reacción de aminociclación para proporcionar el correspondiente compuesto de tetrabenazina (TBZ).

En la Tabla 10 se dan compuestos aldehídicos representativos abarcados por la fórmula genérica X.

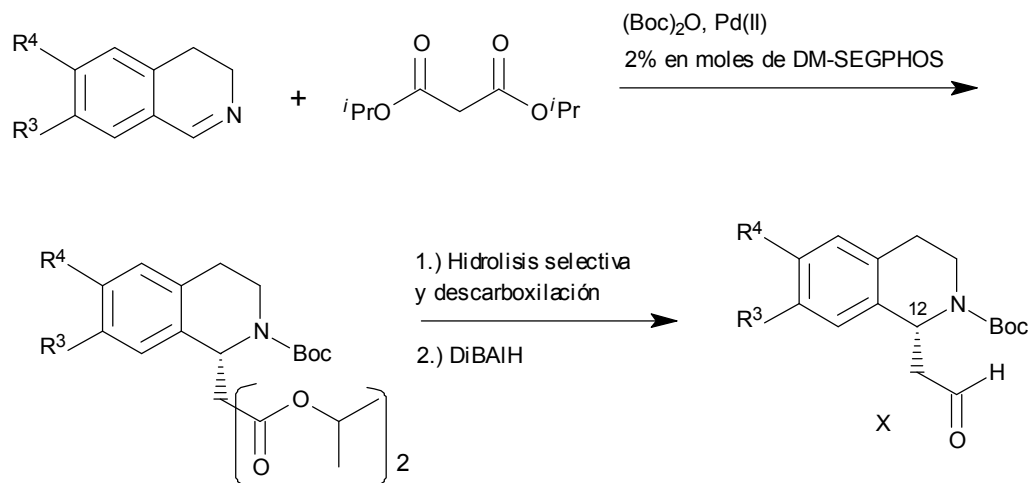
10 Tabla 10. Compuestos aldehídicos representativos abarcados por la fórmula X

Entrada	Tipo de compuesto	Estereoquímica de Posición en el Sistema Anular*	Estructura
10a	Enantiómero “R” único. Grupo P^1 protector “Boc”	RP-12 “R”	
10b	Enantiómero “S” único. Grupo P^1 protector “Boc”	RP-12 “S”	
10c	Mezcla de enantiómeros “R” y “S” enantioméricamente enriquecida. Grupo P^1 protector “alloc”	RP-12 “R/S”	

10d	Mezcla racémica de enantiómeros "R" y "S"; grupo P ¹ protector "Fmoc"	RP-12 "R/S"	
10e	Mezcla racémica de enantiómeros "R" y "S"; grupo P ¹ protector "Cbz"	RP-12 "R/S"	
10f	Mezcla racémica de enantiómeros "R" y "S"; grupo P ¹ protector "Teoc"	RP-12 "R/S"	
10g	Enantiómero "R" único; grupo P ¹ protector "Boc"	RP-12 "R"	

La preparación del compuesto aldehídico que aparece en la entrada 10a de la Tabla 10 se describe en la sección de ejemplos de esta descripción (Métodos 1-3). En general, la clase de compuestos aldehídicos representada por la estructura X se puede preparar por métodos reconocidos en la técnica, por ejemplo usando la metodología representada en el esquema 1.

5



Esquema 1

Los compuestos aldehídicos X se pueden preparar a partir de productos intermedios preparados usando metodología descrita por Sasamoto et al. (Journal of the American Chemical Society 128, 14010-14011, 2006). Sasamoto et al. describen la preparación de compuestos de malonato de tetrahydroquinolina enantioméricamente enriquecidos, que se pueden convertir en el compuesto aldehídico X por hidrólisis selectiva de uno de los restos éster del malonato de tetrahydroquinolina y descarboxilación seguida por reducción del resultante monoéster de tetrahydroisoquinolina al compuesto aldehídico X como se representa en el esquema 1.

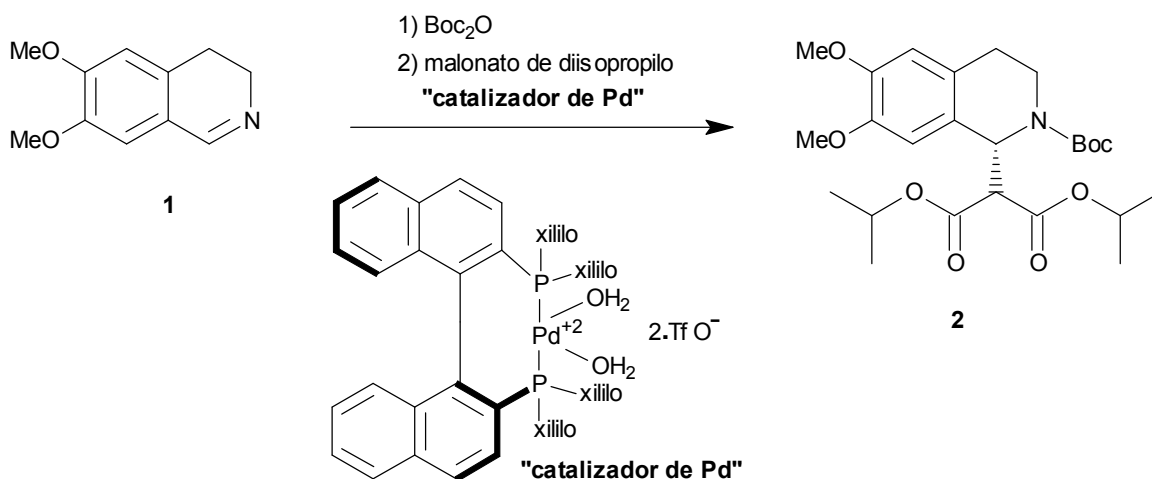
Un experto normal en la técnica entenderá que 2 por ciento en moles de DM-SEGPPOS mostrado en el esquema 1 representa un catalizador quiral responsable del enriquecimiento enantiomérico del producto aldehído X, y además que el uso de DM-SEGPPOS de quiralidad opuesta como catalizador quiral proporcionará un producto aldehído X enantioméricamente enriquecido en el enantiómero "S" (compuesto aldehídico X que tiene la configuración S en la posición anular 12 (ver por ejemplo la entrada 10b de la Tabla 10). Los catalizadores quirales adecuados incluyen los descritos por Sasamoto et al. (Journal of the American Chemical Society 128, 14010-14011, 2006), por ejemplo (S)-Binap, (R)-Binap, (S)-DM-Binap, (R)-DM-Binap, (S)-DM-SEGPPOS, y (R)-DM-SEGPPOS. Típicamente el uso de un catalizador que consiste en un ligando que posee una sola configuración, por ejemplo "S", produce aductos de malonato estereoquímicamente enriquecidos de la configuración "R" opuesta y *viceversa*.

Además del uso de un catalizador quiral para generar compuestos aldehídicos X enriquecidos en una sola configuración en la posición anular 12, hay disponible una amplia variedad de métodos para la separación de aldehído X racémico en sus enantiómeros constituyentes. Por ejemplo, el compuesto aldehídico X racémico se puede separar en sus enantiómeros constituyentes mediante cromatografía líquida de alta resolución (hplc) sobre una columna hplc quiral.

Otros métodos para producir composiciones enantioméricamente enriquecidas proporcionadas por la presente invención incluyen la conversión de un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada racémico, que tiene la estructura I, en un aducto que comprende una mezcla de diastereoisómeros que se separan después por cristalización fraccionada. Por ejemplo, un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada racémico que tiene la estructura I se puede hacer reaccionar con ácido (-)-tartárico para formar un aducto (sal de tartrato amónico) del compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada racémico, comprendiendo dicho aducto una mezcla de sales de tartrato amónico diastereoisómeras que se separan después por cristalización fraccionada.

Ejemplos

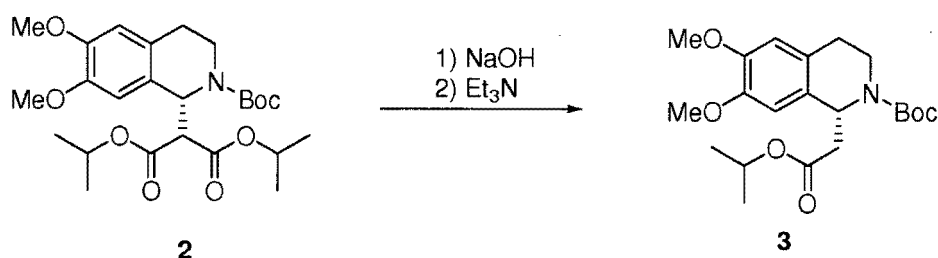
Método 1. Preparación de diéster 2 protegido



La dihydroisoquinolina 1 (1,0 eq.) y anhídrido Boc (1,5 eq.) se disolvieron en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente para proporcionar una disolución 1,5 M con respecto a la dihydroisoquinolina. La mezcla se dejó agitando durante 30 min. Después del tiempo asignado, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción malonato de diisopropilo (1,5 eq.) seguido por una disolución pre-enfriada del catalizador de Pd (0,008 eq.) en diclorometano para proporcionar una concentración final de reacción de 0,84 M con respecto a la dihydroisoquinolina de partida. La mezcla de reacción continuó agitándose a $-2,5^\circ\text{C}$ durante 15 h. Después de este tiempo se añadieron EtOAc y salmuera a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto no purificado. El material no purificado se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó por cromatografía flash sobre SiO_2 (15-30% de EtOAc-hexanos, se observó elución a 285 nm y 228 nm). El producto 2 fue un sólido incoloro que existía como una mezcla de rotámeros en disolución a temperatura ambiente, 94%: $[\alpha]_D^{26} -69,0$ (c 0,21, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,81-1,02 (m, 6H), 1,06-1,17 (m, 6H),

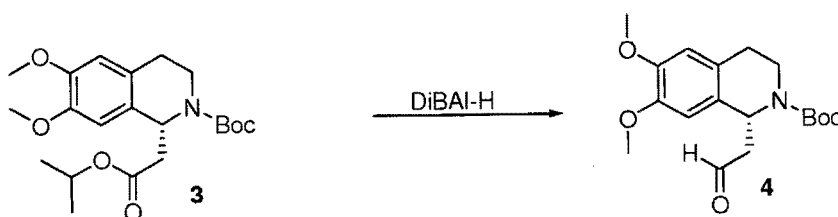
1,23-1,38 (m, 9H), 2,51-2,63 (m, 1H), 2,64-2,77 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 0,6H), 3,32-3,41 (m, 0,4H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 6H), 3,70-3,76 (m, 0,4H), 3,91-4,01 (m, 0,6H), 4,65-4,82 (m, 1H), 4,83-4,98 (m, 1H), 5,71 (d aparente, $J = 5,7$ Hz, 0,6H), 5,78 (d aparente, $J = 7,9$ Hz, 0,4H), 6,42-6,49 (m, 1H), 6,77 (s, 0,6H), 6,81 (s, 0,4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21,01, 21,09, 21,18, 21,32, 27,24, 27,95, 28,02, 37,60, 39,34, 52,11, 52,83, 55,48, 59,28, 60,08, 68,58, 68,76, 68,82, 79,46, 80,03, 110,09, 110,73, 111,13, 126,11, 126,37, 127,07, 146,81, 146,87, 147,93, 153,86, 154,30, 166,29, 166,78, 166,94, 167,06.

Método 2. Hidrólisis selectiva y descarboxilación del éster protegido **3**



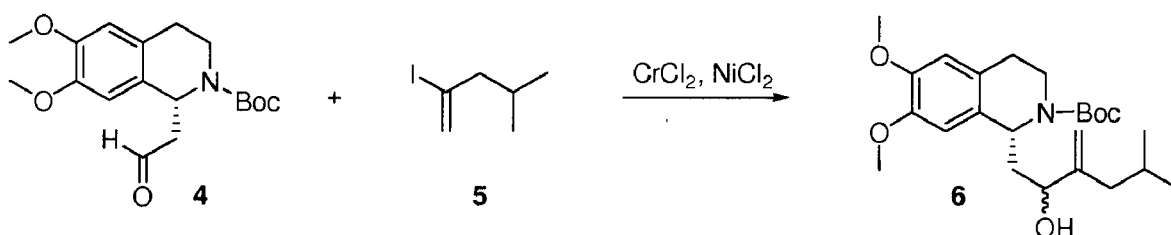
El material de partida **2** se recogió en isopropanol para proporcionar disolución 0,2 M de **2**. A esta disolución se añadió NaOH 1 M acuoso, llevando la concentración final de la mezcla de reacción a 0,1 M con respecto al malonato **2**. La mezcla de reacción se calentó y mantuvo a 70°C durante 22 min. (la temporización comenzó cuando la temperatura de la mezcla de reacción excedió de 65°C). Tras el tiempo asignado la mezcla de reacción se enfrió rápidamente a 0°C. La mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso 2 M y se extrajo con tres porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El material aislado se recogió en THF para proporcionar una disolución 0,1 M (basada en la cantidad original de **2** usado en la mezcla de reacción) y se añadió trietilamina (1,0 eq.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a su temperatura de reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se purificó inmediatamente por cromatografía en columna sobre SiO_2 (15-40% de EtOAc-hexanos; 40%, el eluyente se monitorizó a 284 nm). El producto **3** existía como una mezcla de rotámeros a temperatura ambiente y era una espuma incolora, 79%: $[\alpha]_D^{26} -82$ (c 0,24, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,19-1,25 (m, 6H), 1,43-1,49 (m, 9H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,78-2,92 (m, 1H), 3,13-3,43 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 6H), 3,86-4,01 (m, 1H), 4,91-5,05 (m, 1H), 5,38-5,61 (m, 1H), 6,56-6,61 (m, 1H), 6,64-6,70 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21,75, 21,90, 27,93, 28,08, 28,44, 37,53, 38,75, 42,22, 42,81, 51,11, 51,87, 55,92, 56,02, 68,08, 79,74, 80,21, 109,60, 109,99, 111,44, 111,54, 126,28, 126,48, 128,54, 128,76, 147,51, 147,97, 154,39, 154,51, 170,36, 170,59; LRMS-(ESI+) calculado para ($\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6 + \text{H}$) ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 394,22, encontrado 394,16.

Método 3. Preparación de compuesto aldehídico **4**



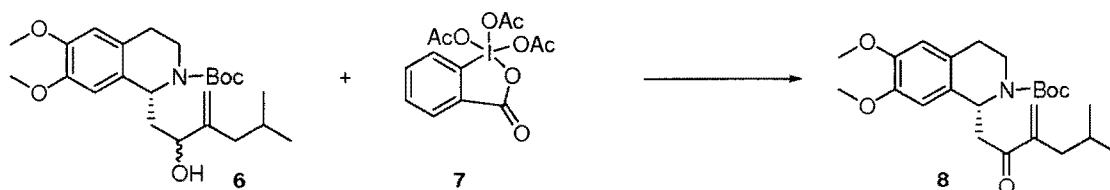
A una disolución 0,12 M del monoéster de partida (**3**, 1,0 eq.) en tolueno a -78°C se añadió una disolución 1,5 M de DiBAL-H en hexanos (1,5 eq.) gota a gota mediante una bomba de jeringa. Después de la adición la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de EtOAc y después se acidificó con disolución acuosa saturada de ácido cítrico. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y continuó agitándose durante 30 min. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con dos porciones de disolución acuosa de HCl 2 M, salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto no purificado se sometió a purificación en SiO_2 (15-35% de EtOAc-hexanos; la elución se observó a 285 nm y 228 nm). El producto aislado, compuesto aldehídico **4**, fue una espuma incolora. El producto existía como una mezcla 1:1 de rotámeros a temperatura ambiente, 76%: $[\alpha]_D^{26} -116$ (c 0,26, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,40 (s, 9H), 2,58 (t aparente, $J = 3,8$ Hz, 0,5H), 2,61 (t aparente, $J = 3,5$ Hz, 0,5H), 2,68-2,88 (m, 3H), 3,02-3,27 (m, 1H), 3,78 (s aparente, 6H), 3,87-3,99 (m, 0,5H), 4,08-4,23 (m, 0,5H), 5,37-5,68 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 9,78 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20,90, 28,02, 28,27, 37,23, 38,65, 49,29, 49,93, 51,12, 55,83, 55,96, 80,13, 80,64, 109,42, 109,52, 111,52, 126,34, 126,51, 127,78, 127,82, 147,72, 147,97, 153,85, 154,62, 200,08, 200,33.

Método 4. Reacción de compuesto aldehídico **4** con especies alquenilo nucleofílicas derivadas de yoduro de alquenilo **5** para proporcionar alcohol alílico **6**



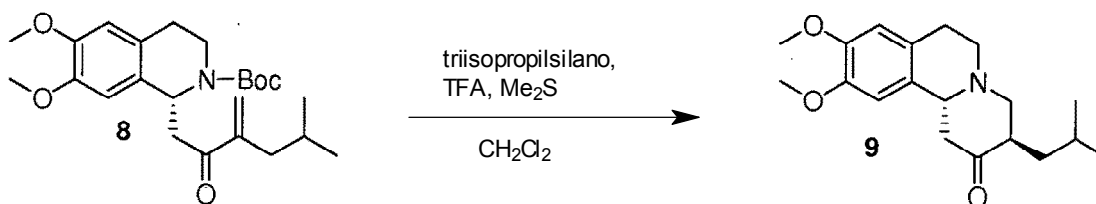
A una mezcla pura del yoduro de alquenilo **5** (1,0 eq.) y del compuesto aldehídico **4** (1,0 eq.) a temperatura ambiente se añadió 2,65 eq. de cloruro de cromo dopado con 0,5% de NiCl₂ (peso/peso). La mezcla se sometió a vórtice durante 2 min. aproximadamente para proporcionar una pasta homogénea, verde/gris y después se agitó bajo nitrógeno durante 10 min. adicionales tras los cuales se añadió DMF anhidra para llevar la concentración final de reacción a 0,36 M. La mezcla de reacción era de color verde oscuro y se dejó continuar agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Tras el tiempo asignado, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc-hexanos 1:1 y se añadió una disolución acuosa de EDTA 0,5 M (pH 9) y toda la mezcla se dejó en agitación durante 1,5 h. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite verde. El material no purificado se sometió a cromatografía en columna sobre SiO₂ (35% de EtOAc-hexanos; la elución se observó a 285 nm y 228 nm). El alcohol alílico producto **6** era un aceite amarillo pálido, aislado con 53% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros, que se tomó para la siguiente etapa sin caracterización o análisis adicional.

Método 5. Oxidación de alcohol alílico **6** para proporcionar el primer producto intermedio **8**



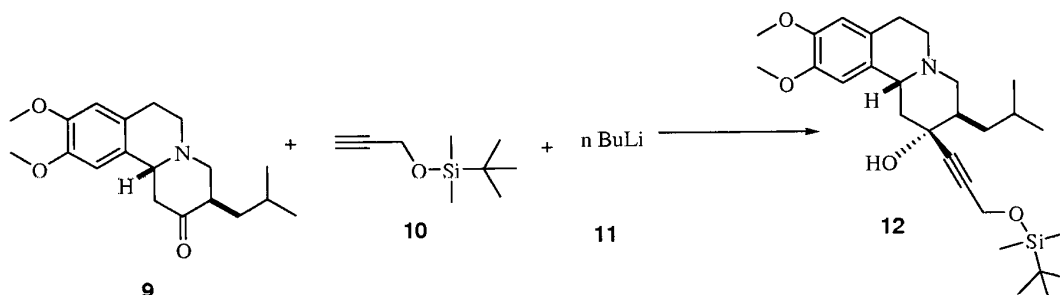
A una disolución 0,1 M de alcohol alílico **6** (1,0 eq.) en diclorometano a 0°C se añadió 1,1 eq. de reactivo de Dess-Martin **7**. La mezcla de reacción se dejó en agitación, calentándose lentamente hasta temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con acetato de etilo. Las capas orgánica y acuosa se repartieron y separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El material no purificado se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (10-30% de EtOAc-hexanos, la elución se observó a 285 nm y 228 nm). El primer producto intermedio **8** fue un aceite incoloro maloliente que existía a 26°C como una mezcla 60:40 de rotámeros en disolución (66%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,82 (t aparente, J = 7,6 Hz, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,70 (sept. aparente, J = 6,62 Hz, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,75-2,91 (m, 1H), 2,93-3,07 (m, 1H), 3,07-3,29 (m, 1,6H), 3,30-3,43 (m, 0,4H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 3,4H), 4,04-4,16 (m, 0,6H), 5,52-5,62 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,90 (s, 0,6H), 6,04 (s, 0,4H), 6,57 (s, 1H), 6,63 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22,45, 27,04, 27,25, 28,11, 28,41, 38,01, 39,33, 40,39, 45,20, 45,90, 51,62, 55,92, 55,98, 79,75, 80,23, 109,85, 110,25, 110,28, 111,41, 125,65, 125,72, 126,26, 129,25, 147,57, 147,87, 148,16, 148,29, 148,35, 154,40, 154,51, 199,53; HRMS-(ESI⁺) calculado para (C₂₄H₃₅NO₅) + H ([M+H]⁺) 418,2594, encontrado 418,2590.

Método 5. Separación del grupo protector Boc del primer producto intermedio **8** y aminociclación para proporcionar (+)-tetrabenazina **9**



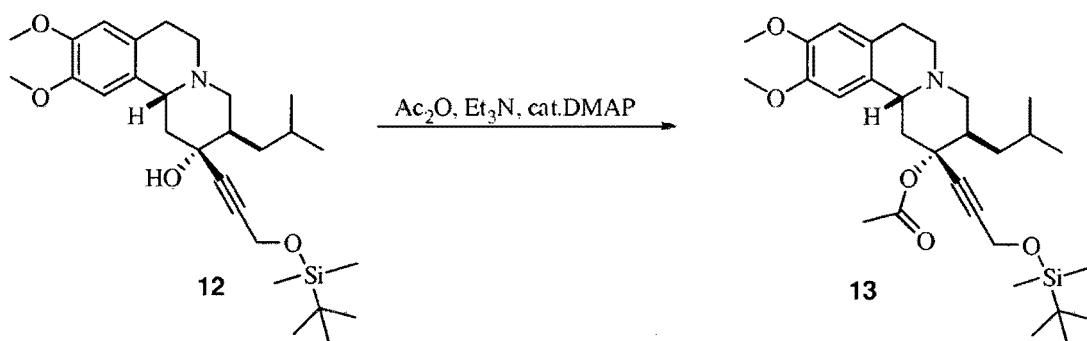
El primer producto intermedio **8** (1 eq.) se disolvió en Me₂S al 10% en diclorometano para proporcionar una disolución 82 mM. La disolución se enfrió a 0°C y a la mezcla de reacción se añadió triisopropilsilano (1,1 eq.) seguido por TFA (pre-enfriado a 0°C) para proporcionar una concentración final de 41 mM. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 1 h. Tras el tiempo asignado la mezcla de reacción se inactivó a 0°C por adición de disolución acuosa saturada de carbonato potásico y se concentró a presión reducida para separar la mayoría del sulfuro de dimetilo. La mezcla se extrajo con cinco porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el producto no purificado como un sólido amarillo. El producto no purificado se recrystalizó en dimetoxietano al 3,5% en hexanos. Los cristales incoloros resultantes se lavaron con hexanos para proporcionar (+)-tetrabenazina pura (**9**), 46%: p.f. 126,0°C (3,5% de DME en hexanos) (un polimorfo cristalino se observó a 116°C); [α]_D²⁶ +37,2 (c 0,41, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 0,89 (t aparente, *J* = 7,2 Hz, 6H), 0,98 (ddd, *J* = 12, 6,0, 4,0 Hz, 1H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,74 (ddd, *J* = 12, 5,9, 5,7 Hz, 1H), 2,32 (t aparente, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,46 (t aparente, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,55 (ddd, *J* = 12, 10,0, 3,8 Hz, 1H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 5,5, 2,8 Hz, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,25 (dd, *J* = 9,7, 6,3 Hz, 1H), 3,47 (d aparente, *J* = 12 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,60 (s, 1H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 21,98, 23,02, 25,51, 29,46, 35,16, 47,47, 47,63, 50,47, 55,87, 56,01, 61,47, 62,46, 108,46, 111,72, 126,37, 128,96, 147,65, 147,98, 209,72; HRMS-(ESI⁺) calculado para (C₁₉H₂₇NO₃ + H) ([M+H]⁺ 318,2069, encontrado 318,2082.

Ejemplo 1. Conversión de (+)-tetrabenazina **9** en compuesto **12** carbinólico de tetrabenazina



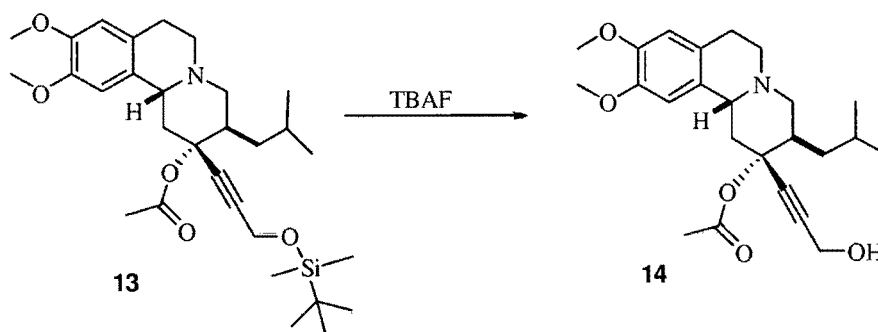
A *tert*-butildimetil(prop-2-inaloxi)silano **10** (0,27 mL, 1,323 mmoles) en THF (4 mL) se añadió nBuLi **11** (0,53 mL, 2,5 M en hexano, 1,323 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. A la anterior mezcla de reacción se añadió gota a gota tetrabenazina **9** (210 mg, 0,660 mmoles) en THF (4 mL) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Después del tiempo asignado la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro amónico (NH₄Cl) saturado. La mezcla se extrajo con tres porciones de EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto no purificado. El producto no purificado se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (12 g, 10% a 60% de EtOAc en hexano) para proporcionar 210 mg del producto **12** (mezcla de diastereoisómeros, r.d. = 4:1) como un sólido amarillo (65%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,64 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,46 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 2,99-3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, *J* = 15,0 & 5,9 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,49-2,58 (m, 3H), 2,28 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,77 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,21-1,27 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,14 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 147,41, 147,10, 129,03, 126,48, 111,47, 107,82, 86,25, 85,11, 72,18, 59,71, 58,54, 55,91, 55,82, 51,76, 51,48, 45,57, 43,92, 37,17, 29,15, 25,80, 25,58, 24,10, 21,84, 18,27.

Ejemplo 2. Esterificación del compuesto **12** carbinólico de tetrabenazina para proporcionar el acetato **13**



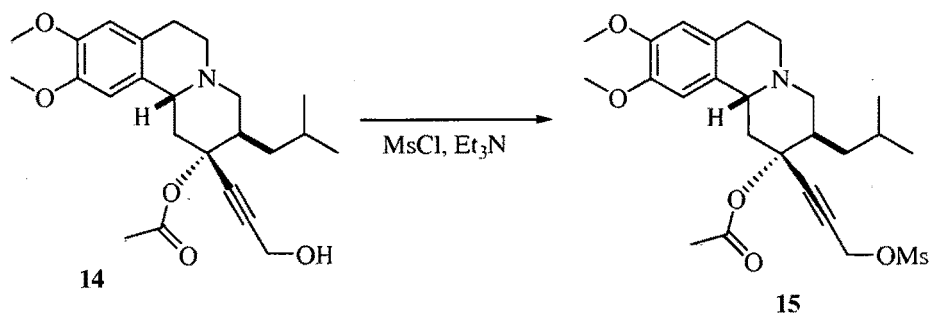
A una disolución de (2*R*, 3*R*, 11*bR*)-2-(3-(*tert*-butildimetilsililoxy)prop-1-inil)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1-*H*-pirido[2,1- α]isoquinolin-2-ol **12** (140 mg, 0,287 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 mL) (pre-enfriado a 0°C) se añadió Ac₂O (60 μ L, 0,631 mmoles), Et₃N (0,12 mL, 0,861 mmoles) y DMAP (4 mg, 0,03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h (0°C a temperatura ambiente). Después del tiempo asignado la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (NaHCO₃). La mezcla se extrajo con tres porciones de CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto no purificado. El producto no purificado se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (12 g, 10% a 40% de EtOAc en hexano) para proporcionar 98 mg del compuesto **13** (diastereoisómero único) como un sólido ligeramente amarillo (66%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,66 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,50 (d, *J* = 11,00 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 12,47 & 2,16 Hz, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,96-2,99 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 12,17 & 4,04 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 16,05 Hz, 1H), 2,53 (td, *J* = 11,43 & 4,08 Hz, 1H), 2,44 (t, *J* = 11,97 Hz, 1H), 2,12-2,16 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,20-1,25 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,14 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169,76, 147,89, 147,61, 129,31, 126,96, 111,88, 108,56, 88,11, 81,61, 79,27, 59,50, 58,31, 56,52, 56,19, 52,16, 51,79, 42,78, 41,59, 37,80, 29,61, 26,15, 26,09, 24,28, 22,44, 18,59, 4,61, 4,71.

Ejemplo 3. Desprotección de acetato **13** a compuesto **14** carbinólico de tetrabenazina



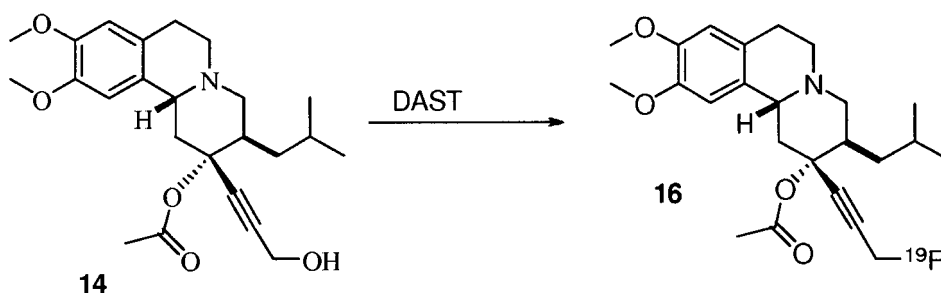
A una disolución de acetato de (2*R*, 3*R*, 11*bR*)-2-(3-(*tert*-butildimetilsililoxy)prop-1-inil)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1-*H*-pirido[2,1- α]isoquinolin-2-ilo **13** (98 mg, 0,185 mmoles) en THF (1 mL) se añadió gota a gota una disolución de TBAF (0,56 mL, 1M en THF, 0,555 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó (0°C a temperatura ambiente) durante 2 h. Después del tiempo asignado la mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico (NH₄Cl) saturado. La mezcla se extrajo con tres porciones de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto no purificado. El producto no purificado se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (12 g, 10% a 50% de EtOAc en hexano) para producir 68 mg del compuesto **14** como un sólido ligeramente amarillo (88%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,67 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 12,00 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* = 11,24 Hz, 1H), 3,04-3,10 (m, 1H), 2,97-3,00 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 12,04 & 3,68 Hz, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,65 (d, *J* = 14,99 Hz, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,50 (td, *J* = 13,58 & 2,95 Hz, 1H), 1,16-1,21 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,60 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,60 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170,20, 147,99, 147,64, 129,03, 126,86, 111,92, 108,65, 88,42, 82,15, 79,31, 59,40, 58,22, 56,58, 56,20, 51,62, 51,31, 42,59, 41,49, 37,62, 29,49, 26,11, 26,05, 24,49, 22,42.

Ejemplo 4. Preparación de compuesto carbinólico de tetrabenazina fluorófilo, mesilato **15**



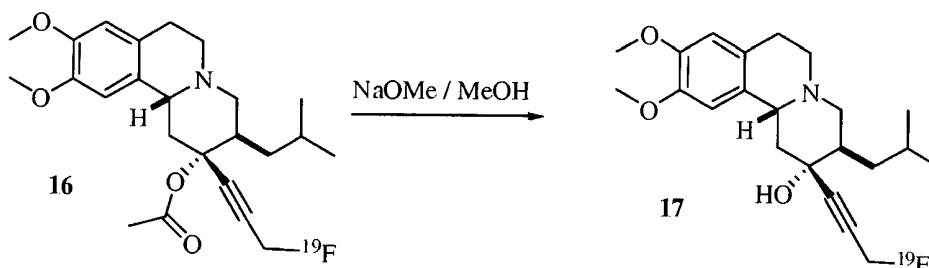
A una disolución a 0°C de acetato de (2*R*, 3*R*, 11*bR*)-2-(3-hidroxiprop-1-inil)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1-*H*-pirido[2,1- α]isoquinolin-2-ilo **14** (60 mg, 0,144 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 mL) se añadió gota a gota Et₃N (61 μ L, 0,433 mmoles) seguido por cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (17 μ L, 0,216 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h aproximadamente. Después del tiempo asignado la mezcla de reacción se vertió en agua fría y se separaron capas. La mezcla de reacción se extrajo con tres porciones de CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (12 g, 10% a 70% de EtOAc en hexano) para dar 38 mg del producto como un sólido amarillo del compuesto **15** (53%).

Ejemplo 5. Preparación de compuesto **16** carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada



Una disolución de acetato de (2*R*, 3*R*, 11*bR*)-2-(3-hidroxiprop-1-inil)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1-*H*-pirido[2,1- α]isoquinolin-2-ilo **14** (10 mg, 0,024 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) se enfrió a -78°C. A esta disolución enfriada se añadió gota a gota una disolución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (10 μ L, 0,072 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,1 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (0% a 10% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar 3 mg del producto **16** como un sólido blanco (30%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,68 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 47,43 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 11,56 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 12,40 & 2,36 Hz, 1H), 3,06-3,12 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 15,12 Hz, 1H), 2,57 (td, *J* = 11,03 & 4,09 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 11,85 Hz, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,70 (t, *J* = 11,04, 2H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,20-1,25 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,62 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,62 Hz, 3H).

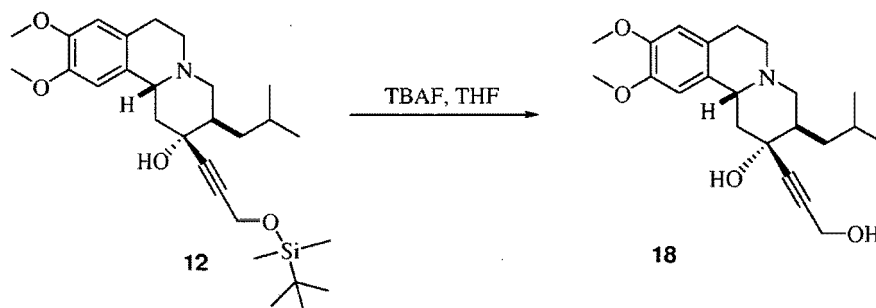
Ejemplo 6. Preparación de compuesto **17** carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada



El compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada de partida, acetato de (2*R*, 3*R*, 11*bR*)-2-(3-fluoroprop-1-inil)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1-*H*-pirido[2,1- α]isoquinolin-2-ilo **16** (1,8 mg, 0,0043 mmoles), se añadió a 1 mL de una disolución preparada por disolución de sodio recién cortado (1 mg, 0,043 mmoles) en MeOH frío (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró bajo una corriente de N₂ y se disolvió en cloruro amónico (NH₄Cl) saturado. Después del tiempo asignado la mezcla se extrajo con tres porciones de CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron,

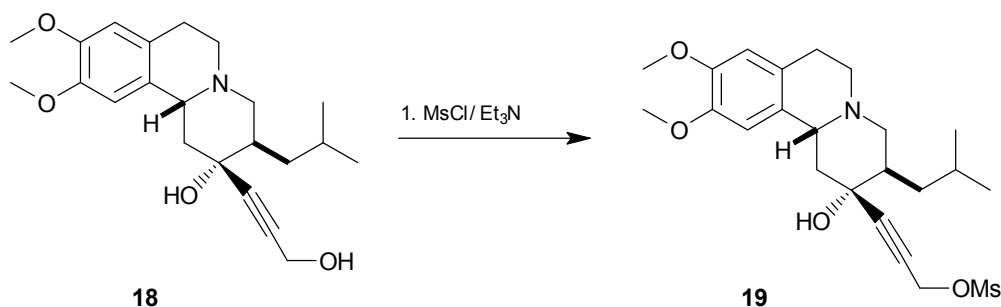
se concentraron y secaron a vacío para dar 1,5 mg del producto como un sólido blanco **17** que era > 95% de pureza según el análisis por HPLC (92%). HRMS calculado para (M+H) 376,2288, encontrado 376,2290.

Ejemplo 7. Preparación de compuesto carbinólico de tetrabenazina, diol **18**



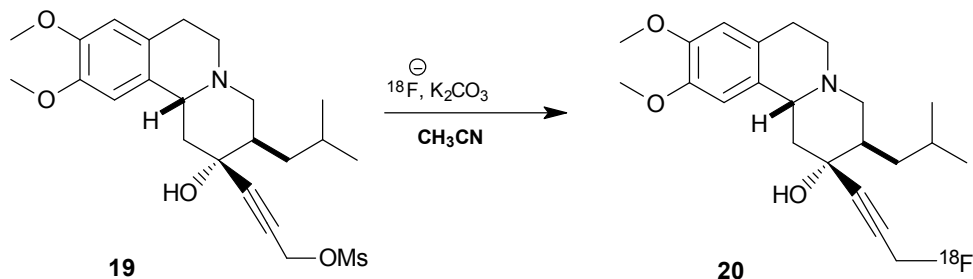
- 5 A una disolución pre-enfriada (0°C) de compuesto **12** carbinólico de tetrabenazina (112 mg, 0,220 mmoles) en 2 mL de THF se añadió gota a gota una disolución de TBAF (330 mL, 0,33 mmoles, 1 M en THF). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Después del tiempo asignado la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro amónico (NH₄Cl) saturado. La mezcla se extrajo con tres porciones de EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar un producto. El producto se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (12 g, 0% a 10% de MeOH en CH₂Cl₂) para producir 49 mg del compuesto carbinólico de tetrabenazina, diol **18** como un sólido ligeramente amarillo (60%).
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,67 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,42 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 2,94-3,00 (m, 2H), 2,62 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,50 (td, J = 11,2 & 4,0 Hz, 1H), 2,17-2,26 (m, 2H), 2,08 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 148,1, 147,59, 128,67, 123,63, 111,85, 108,43, 88,70, 84,75, 72,31, 60,64, 58,64, 56,55, 56,05, 52,36, 50,36, 44,19, 37,01, 28,73, 25,89, 24,64, 22,50.
- 15

Ejemplo 8. Preparación de compuesto carbinólico de tetrabenazina fluorófilo, mesilato **19**



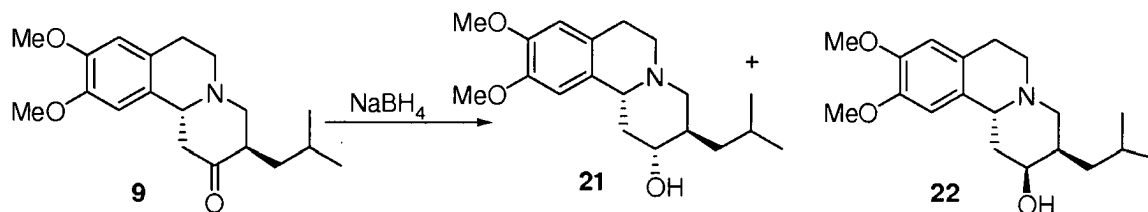
- 20 A una disolución a 0°C de diol **18** (1 equivalente) en CH₂Cl₂ se añade gota a gota Et₃N (3 equivalentes) seguido por cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (1,5 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h aproximadamente. Después del tiempo asignado la mezcla de reacción se vierte en agua fría y se separan capas. La mezcla de reacción inactivada se extrae con tres porciones de CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y concentran. El residuo se puede someter a cromatografía sobre SiO₂ (10% a 70% de EtOAc en hexano) para proporcionar el producto mesilato **19**.
- 25

Ejemplo 9. Preparación del agente **20** de formación de imágenes PET



A un vial de reacción recubierto de teflón contenido en una campana protegida y dotado de una entrada de purga de nitrógeno y barra de giro magnética, se añade aproximadamente 1 mililitro de una disolución en acetonitrilo acuoso de ion fluoruro F-18, carbonato potásico (aproximadamente 1 mg), y Kryptofix 221 (aproximadamente 10 mg). El vial se calienta a 100°C bajo una corriente de nitrógeno para efectuar la separación azeotrópica del agua. Se añade acetronitrilo seco adicional (1 mL) y se evapora. Este protocolo de secado azeotrópico se repite tres veces. Tras la etapa final de evaporación se añade una mezcla de dimetilformamida y acetonitrilo (aproximadamente 1 mL) que contiene el compuesto carbinólico de tetrabenazina fluorófilo, mesilato **20** (2 mg), y se sella el vial. La mezcla de reacción se agita y calienta a 100°C durante 10 minutos y después se enfría a temperatura ambiente. La mezcla producto que comprende el mesilato **19** de partida y el producto compuesto **20** carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada marcado con F-18 se diluye con agua (10 mL) y se aplica a un cartucho Sep-Pak. El cartucho se lava después con agua (3x) para separar el ion fluoruro sin reaccionar y otros componentes solubles en agua de la mezcla producto. Después el compuesto **20** carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada radiomarcado y el mesilato **19** de partida se eluyen del cartucho con acetonitrilo. La mayor parte del acetonitrilo se evapora después y el residuo se disuelve en acetonitrilo acuoso y se somete a HPLC de fase reversa preparativa para proporcionar una formulación acuosa que comprende el agente **20** de formación de imágenes PET.

Método 6. Reducción de (+)-tetrabenazina **9** a una mezcla diastereoisómera de los compuestos **21** y **22** de dihidrotetrabenazina



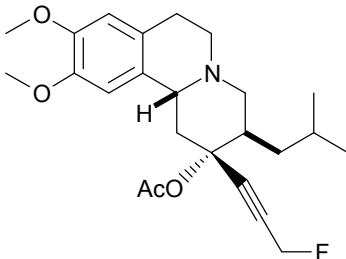
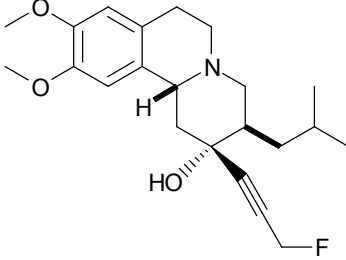
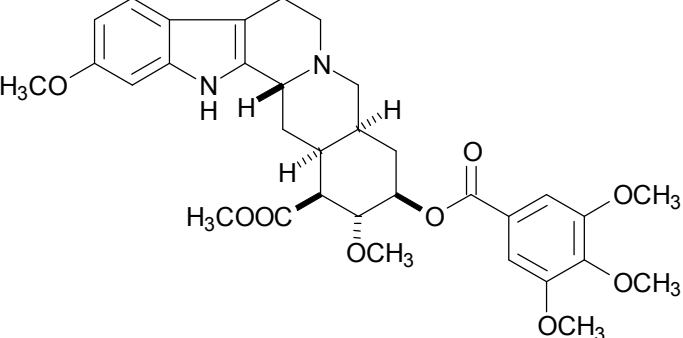
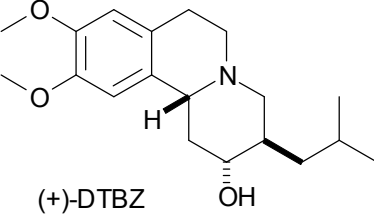
A una disolución 0,11 M de (+)-TBZ (**9**) en etanol a 0°C se añadió NaBH₄ (2,85 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 60 min. a temperatura ambiente. El disolvente se separó cuidadosamente bajo presión reducida, y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con tres porciones de K₂CO₃ acuoso saturado. Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con dos porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite incoloro que cristalizó tras reposo a alto vacío. La purificación del producto no purificado se obtuvo por cromatografía sobre SiO₂ (2,5-5% de MeOH-CH₂Cl₂, la elución se observó a 285 nm). Las fracciones activas al UV se reanalizaron por TLC. Dos productos, **21** y **22**, se aislaron mediante este procedimiento. El producto mayoritario **21** fue un sólido incoloro, 74%: [α]_D²⁶ +48 (c 0,30, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,04 (ddd, J = 14,6, 8,7, 4,3 Hz, 1H), 1,42 (dd, J = 20,2, 11,4 Hz, 1H), 1,59 (ddd, J = 13,7, 9,6, 3,3 Hz, 1H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,96 (t aparente, J = 11,4 Hz, 1H), 2,27 (br s, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,54 (ddd, J = 12,3, 3,7, 2,3 Hz, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 3H), 3,11 (d aparente, J = 11,1 Hz, 1H), 3,35 (ddd, J = 10,4, 10,4, 4,5 Hz, 1H), 3,80-3,81 (m, 6H), 6,60 (s, 1H), 6,69 (s, 1H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 21,61, 24,02, 25,33, 29,30, 39,68, 40,81, 41,58, 51,83, 55,74, 55,91, 60,02, 60,92, 74,32, 108,42, 111,73, 126,68, 129,76, 147,35, 147,61; HRMS-(ESI⁺) calculado para (C₁₉H₂₉NO₃ + H)⁺ [M+H]⁺ 320,2226, encontrado 320,2242. El producto minoritario **22** fue un aceite amarillo, 4%: ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13-1,20 (m, 1H), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,60-1,77 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 2H), 2,53 (ddd, J = 10,5, 10,5, 3,8 Hz, 1H), 2,58-2,70 (m, 2H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,48 (d aparente, J = 11,6 Hz, 1H), 3,80-3,82 (s aparente, 6H), 4,07 (d aparente, J = 3,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,68 (s, 1H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 22,74, 22,81, 24,87, 29,30, 37,83, 38,87, 39,42, 52,44, 55,76, 55,96, 56,32, 56,43, 67,88, 108,45, 111,78, 127,18, 130,38, 147,30, 147,54.

Medida de la afinidad de unión de compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada a VMAT-2

Las afinidades de unión a VMAT-2 se midieron para los compuestos **16** y **17** carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada proporcionados por la presente invención. Las medidas de afinidad de unión a VMAT-2 se realizaron

5 por Novascreen Biosciences Corporation (Hanover, Maryland, USA) usando el protocolo de No. Cat. 100-0751. Novascreen, Inc. es un proveedor comercial de ensayos biológicos para la industria farmacéutica. Los datos de afinidad de unión se presentan en la Tabla 11 e ilustran afinidades de unión muy altas para los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la presente invención (compuestos **16** y **17**) en relación con un control de reserpina (ejemplo comparativo 1) y un control de dihidrotetrabenazina (DTBZ) (ejemplo comparativo 2). Los datos obtenidos para los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada **16** y **17** revelan una inesperada tolerancia de sustituyentes fluoroalquilo en la posición anular 2, que combina un cambio en el tamaño y lipofilia del grupo en la posición anular 2 con la incertidumbre que surge cada vez que un hidrógeno en una molécula biológicamente activa se sustituye por flúor. Además, las constantes de unión K_i expresadas en unidades de concentración nanomolar (nM) indican una afinidad muy alta de los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada de la presente invención por el biomarcador VMAT-2.

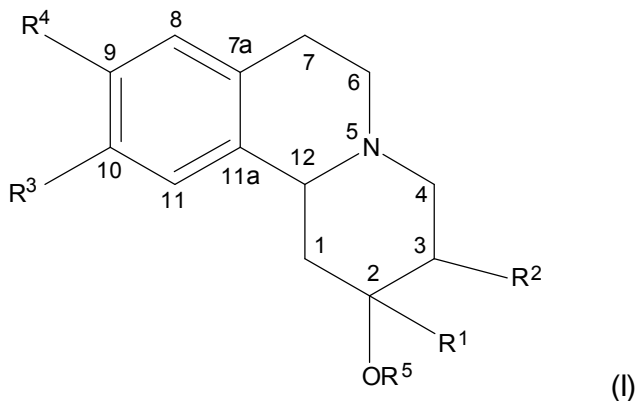
Tabla 11. Afinidad de unión a VMAT-2 de los compuestos carbinólicos de tetrabenazina fluoroalquilada 16 y 17

Ejemplo No.	Compuesto No.	Estructura	K_i (nM)
Ejemplo 5	16		19
Ejemplo 6	17		19
Ejemplo comparativo 1	Reserpina 23		162*
Ejemplo comparativo 2	DTBZ 21	 (+)-DTBZ	3

*Promedio de dos valores de K_i obtenidos para reserpina 70 nM y 254 nM

REIVINDICACIONES

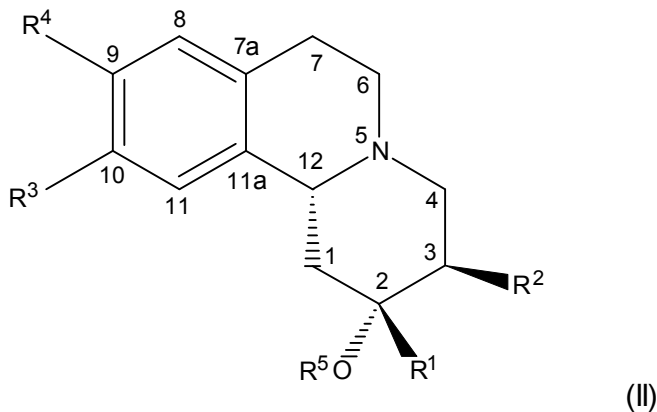
1. Un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada que tiene la estructura I



5 en donde R^1 se selecciona de fluoroalquilo(C_1-C_6), fluoroalquenilo(C_2-C_6), fluoroalquinilo(C_2-C_6), fluoroalcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), fluorohaloalquilo(C_1-C_6), fluorohidroalquilo(C_1-C_6), y fluoroalquilcarbonil(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6); R^2 se selecciona de alquilo(C_1-C_6) y cicloalquilo(C_3-C_8); R^3 y R^4 se selecciona cada uno independientemente de alquilo(C_1-C_6) y alcoxilo(C_1-C_6), y R^5 se selecciona de hidrógeno, alquil(C_1-C_6)-carbonilo, y fenilo.

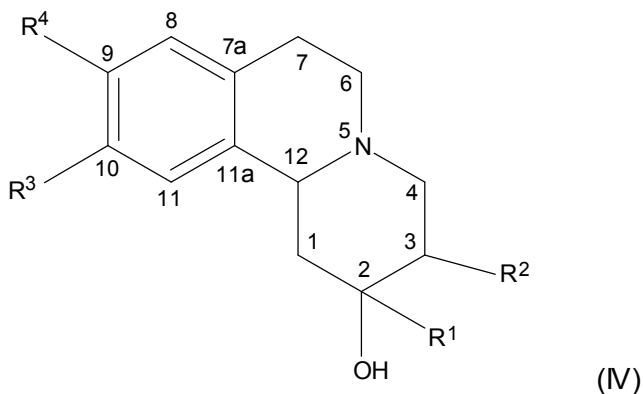
10 2. Compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada según la reivindicación 1, que está enantioméricamente enriquecido.

3. El compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido según la reivindicación 2 que comprende un enantiómero componente principal que tiene la estructura II



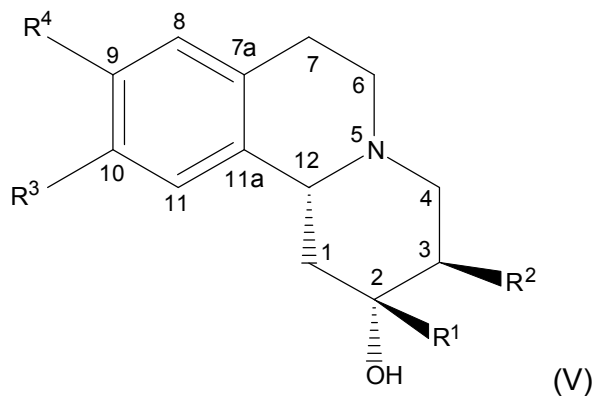
15 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada según la reivindicación 1 que tiene la estructura IV

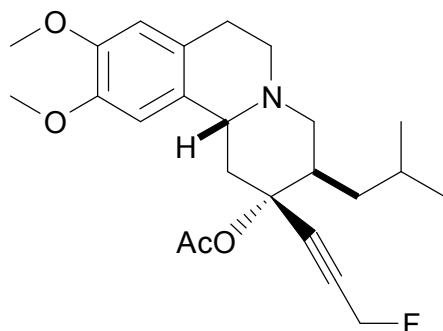


en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido en la reivindicación 1.

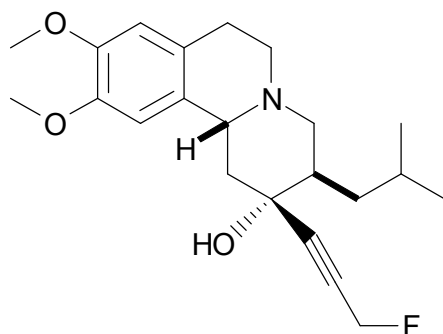
5. Un compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada según la reivindicación 4 que está enantioméricamente enriquecido y que comprende un enantiómero componente principal que tiene la estructura V



- 5 6. El compuesto carbinólico de tetrabenazina fluoroalquilada enantioméricamente enriquecido según la reivindicación 3 o la reivindicación 5, que está enantioméricamente enriquecido en al menos 80%.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde $-OR^5$ es un resto éster.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene la estructura



- 10 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene la estructura



- 10 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende un átomo de flúor-18 o un átomo de flúor-19.
- 15 11. Una sal de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en medicina.
14. Un compuesto marcado con flúor-18 según la reivindicación 10, o una sal suya para usar en formación de imágenes PET *in vivo*.