



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 285**

51 Int. Cl.:
C07D 215/40 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05807786 .8**
96 Fecha de presentación : **17.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1824830**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

54 Título: **Ligandos radiomarcados basados en quinolina para la funcionalidad del receptor 5-HT6.**

30 Prioridad: **19.11.2004 GB 0425548**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2010

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Martarello, Laurent;**
Johnson, Christopher Norbert;
Witty, David R. y
Gee, Antony David

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 348 285 T3

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

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a un ligando radiomarcado para los receptores 5-hidroxitriptamina-6 (5-HT₆), útil para el marcaje y diagnóstico por imágenes de la funcionalidad del receptor 5-HT₆.

5 Se pueden usar técnicas nucleares no invasivas de formación de imágenes para obtener información básica y de diagnóstico sobre la fisiología y bioquímica de sujetos vivos, incluyendo animales experimentales, pacientes y voluntarios. Estas técnicas se basan en el uso de instrumentos de formación de imágenes que pueden detectar la radiación emitida de trazadores radiactivos administrados a sujetos vivos. La información obtenida se puede reconstruir para proporcionar imágenes planas y 10 tomográficas que ponen de manifiesto la distribución y/o concentración del trazador radiactivo en función del tiempo.

La tomografía de emisión de positrones (PET) es una técnica de formación de imágenes no invasiva que ofrece la mayor resolución espacial y temporal de todas las modalidades de formación de imágenes en medicina nuclear y tiene la ventaja añadida 15 de que puede permitir la cuantificación real de concentraciones del trazador en tejidos. La técnica implica el uso de trazadores radiactivos, marcados con radionucleidos emisores de positrones, que se diseñan para tener propiedades *in vivo* que permiten medir parámetros relacionados con la fisiología o bioquímica de varios procesos en los tejidos vivos.

20 Los compuestos se pueden marcar con radionucleidos emisores de positrones o gamma. Los radionucleidos emisores de positrones usados más habitualmente son ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C y ¹⁸F, los cuales se producen en aceleradores y tienen semividas de 2, 10, 20 y 110 minutos respectivamente. Los radionucleidos emisores gamma más ampliamente usados son ¹⁸F, ^{99m}Tc, ²⁰¹Tl y ¹²³I.

25 Los estudios *in vitro* usando antagonistas del receptor 5-HT₆ que se unen selectivamente con una alta afinidad a los receptores 5-HT₆ recombinantes y nativos han localizado a los receptores 5-HT₆ casi exclusivamente en el SNC (W. D. Hirst et al., *Br. J. Pharmacol.*, 130, 1597-1605 (2000), A. J. Sleight et al., *Br. J. Pharmacol.*, 124, 556-562 (1998)). Como diana terapéutica, el receptor 5-HT₆ se ha investigado 30 para varios trastornos del SNC incluyendo ansiedad, epilepsia, función cognitiva, psicosis de demencia y trastornos afectivos.

WO 03/080580 describe una serie de compuestos quinolina de los que se dice son antagonistas del receptor 5-HT₆ y se reivindica su utilidad en el tratamiento de varios trastornos del SNC. Cuando el Ejemplo 7 (GSK215083) de WO 03/080580 está

radiomarcado se ha encontrado que permite la formación de imágenes *in vivo* de los receptores 5HT-6 en el cerebro.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona [^{11}C -*N*-metil]3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(4-metil-1-piperazinil)quinolina.

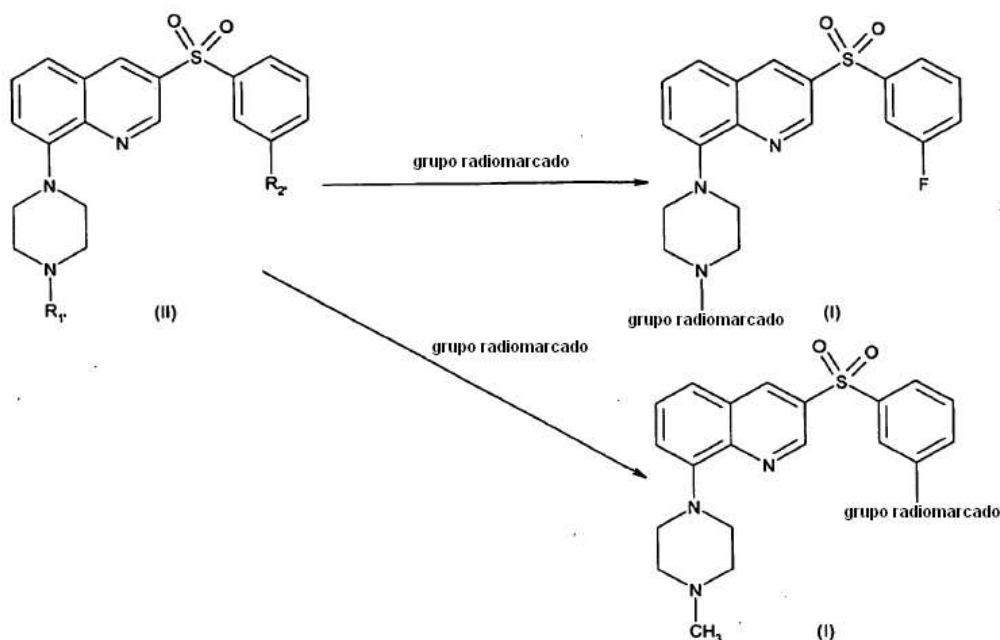
5 La presente invención también proporciona una composición radiofarmacéutica que comprende [^{11}C -*N*-metil]3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(4-metil-1-piperazinil)quinolina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, en los métodos de la presente invención el mamífero es un ser humano.

10 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de [^{11}C -*N*-metil] 3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(4-metil-1-piperazinil)quinolina que comprende hacer reaccionar 3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(1-piperazinil)quinolina con [^{11}C]metil triflato.

El compuesto (I) puede usarse en estudios clínicos para evaluar el papel de los 15 ligandos del receptor 5-HT₆ en varias áreas patológicas en las que se cree que están implicados los ligandos del receptor 5-HT₆.

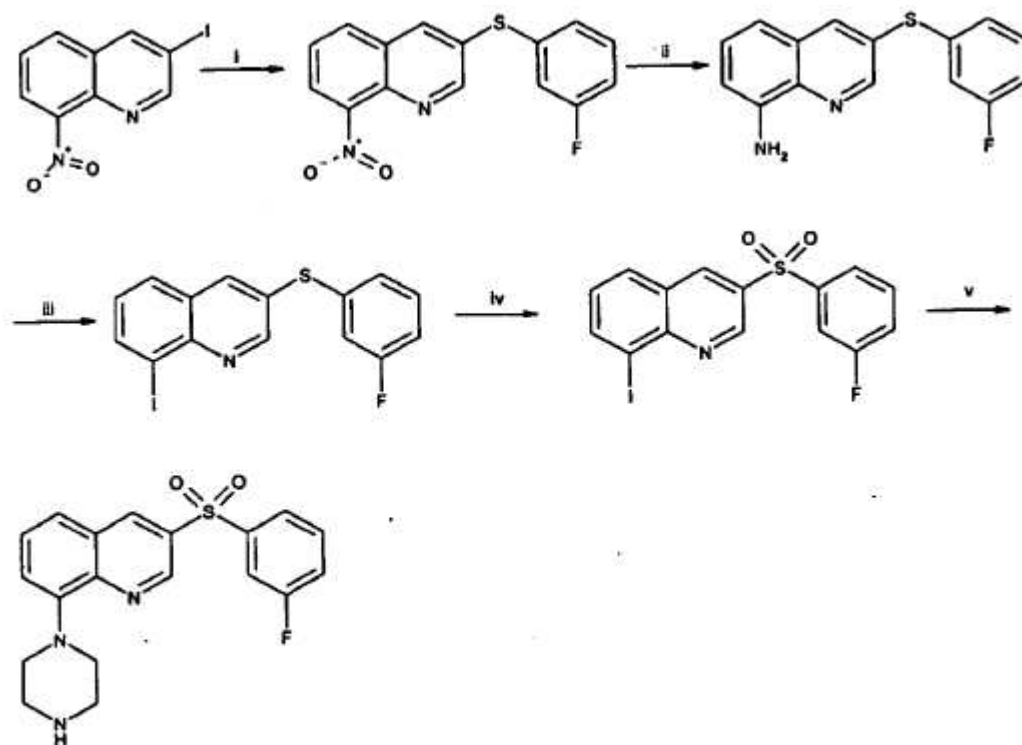
El Esquema 1 representa una ruta sintética hacia los compuestos de fórmula (I) en la que R₁' es un grupo saliente y R₂' es F o R₁' es metilo y R₂' es un grupo saliente.



Esquema 1

20

Una ruta sintética para la síntesis de un compuesto de fórmula (II) se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2.

Las etapas implicadas en la preparación del compuesto (II) son i: Yoduro de cobre (I), fosfato de potasio, etilen glicol, 3-fluorobenzenotiol, 80 °C, 3,5 h; ii: hierro en polvo, ácido acético, 60 °C, 5 h; iii: trifluoroacético, *n*-butilnitrito y yoduro de tetra-*n*-butilamonio, r.t, 1 h; iv: peroxifitalato de monomagnesio hexahidrato, 40 °C, 12 h; y v: Pd₂(dba)₃, 1,1'-bis-difenilfosfenoferrroceno, *terc*butóxido de sodio, piperazina, 40 °C, 16½h.

Los materiales de partida y otros reactivos están disponibles en el comercio o se pueden sintetizar mediante métodos conocidos y convencionales.

10

Ejemplo 1

[¹¹C-N-metil]-3-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina ([¹¹C]GSK215083)

La producción de [¹¹C]CO₂ a través de la reacción ¹⁴N(p,α)¹¹C se realizó por irradiación de una diana nitrógeno (N₂, 99,99%) con 0,5% O₂ (99,99%) en un ciclotrón 17 MeV (General Electric trazador PET). [¹¹C]CH₃I se preparó por reducción catalítica (Ni) de [¹¹C]CO₂ a [¹¹C]CH₄ seguido de yodinación en fase de gas con I₂ usando el trazador PET Mel MicroLab system (General Electric). Posteriormente, [¹¹C]CH₃I se

15

pasó a través de un tubo de cuarzo cargado con triflato de plata calentado a 195°C para la conversión a [¹¹C]MeOTf.

El [¹¹C]metil triflato se administró a una reacción que contiene el compuesto (II) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina en metanol:acetonitrilo a temperatura ambiente. Después de esta primera etapa, la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 5 min y se inyectó en una columna semi-preparativa para purificación. Para todas las radiosíntesis la pureza radioquímica del producto fue >99%. El rendimiento radioquímico (corregido con la desintegración, respecto a [¹¹C]metilioduro) varió entre 50 y 60% y la actividad específica fue >200 GBq/μmol. El tiempo medio para la síntesis fue 40 min desde el extremo del haz (EOB) incluyendo la purificación por HPLC y la formulación.

El compuesto del título se obtuvo por metilación del compuesto precursor desmetilo correspondiente (II) con [¹¹C]MeOTf. El [¹¹C]MeOTf producido se atrapó a temperatura ambiente en un contenedor de vidrio de 1 ml cargado con el compuesto (II) (1 mg) 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (10 μl) en MeOH:acetonitrilo, 2:1 (300 μl). Después de atrapar, la mezcla de reacción se calentó 5 min a 80°C y se inyectó en una columna semi-preparativa para purificación. El compuesto del título se purificó en una columna C18 (Sphereclone ODS(2) C-18 250 x 7,4 mm); usando ACN:70 mM NaH₂PO₄ (60:40) como fase móvil a una velocidad de caudal de 9 ml/min, el compuesto del título eluyó a 10,5 min con una separación en la línea base entre el producto y el material de partida. La fracción del producto recogida después de 10min se evaporó a sequedad, y se reformuló en 10 ml de 0,9% NaCl. Los controles de calidad se realizaron en una Sphereclone ODS(2) C-18 250 x 4,6 mm usando ACN:70 mM NaH₂PO₄ (60:40) como fase móvil a una velocidad de caudal de 2 ml/min, el compuesto del título eluyó a 3,5 min.

Datos Biológicos

1. Actividad in vitro

GSK215083 tiene una afinidad muy alta para el receptor 5-HT₆ humano recombinante expresado de manera estable en la línea celular HeLa, con un valor pK_i de 9,82 (estudios de competición con [³H]LSD como radioligando) y es selectivo para el receptor 5-HT₆ humano por encima de otros receptores cribados hasta la fecha.

Receptor	pK _i	Receptor	pK _i
5-HT _{1A}	<5,15	5-HT ₆	9,82
5-HT _{1B}	6,98	5-HT ₇	<5
5-HT _{1D}	7,16	Adrenoreceptor α_{1B}	6,01
5-HT _{2A}	9,14	Dopamina D ₂	6,04
5-HT _{2B}	8,04	Dopamina D ₃	6,01
5-HT _{2C}	7,75		

Tabla 1. Perfil de Unión (valores pK_i) de GSK215083

2. Localización de 5-HT₆ en el cerebro

Se alojaron porcinos Yorkshire/Danish Landrace (- 40 Kg; n=4) individualmente en establos controlados termostáticamente (20 °C) e iluminados con luz natural. Se proporcionó a los cerdos pienso Soavl® (DLG, Denmark) y agua *ad libitum* por comedero. Los animales ayunaron durante 24 horas antes del examen PET, con acceso libre al agua durante este intervalo. Los animales se anestesiaron por inducción con ketamina y midazolam (tanto intramuscular como intravenosa (i.v.)) y se mantuvieron en anestesia profunda usando isoflurano (1 - 2 %; Abbott, Dinamarca). Se canularon quirúrgicamente la arteria y la vena femoral izquierda de cada animal usando catéteres (Avanti® tamaño 4F-7F). La arteria femoral para el muestreo de sangre y registros de presión sanguínea (BP) y la vena femoral para la administración de los agentes radiomarcados y no marcados. Los animales se pusieron en supino en un tomógrafo Siemens ECAT EXACT HR, con la cabeza inmovilizada en un dispositivo de soporte hecho a medida. Durante el estudio, se monitorizaron los niveles de pH sanguíneo, pCO₂ y pO₂ y se mantuvieron dentro del intervalo fisiológico normal. Además, se registraron BP y frecuencia cardíaca a lo largo del estudio. Al final de cada día del estudio el animal se sacrificó mediante una dosis intravenosa de pentobarbital de sodio (20 ml). [¹¹C]GSK215083 se administró intravenosamente en la vena femoral como una inyección en bolo de 1 minuto. El escaneado PET y la toma de muestra de sangre arterial se inició tras empezar la administración del radioligando.

[¹¹C]GSK215083 entra fácilmente en el cerebro alcanzando concentraciones pico regionales en el tejido aproximadamente 20min después de la inyección seguido de un lavado lento de regiones cerebrales que se sabe que son ricas en receptores 5-HT₆ con una internalización y retención más altas observadas en el estriado. El orden

de rango observado de las concentraciones cerebrales regionales fue estriado>regiones corticales>cerebelo, consistente con las densidades indicadas del receptor 5-HT₆ y la localización determinada por autorradiografía de secciones de tejido en animales y ser humano. La concentración de [¹¹C]GSK215083 fue más baja en el cerebelo, una región cerebral que se sabe que posee un nivel muy bajo de receptores 5-HT₆.

3. Saturación de los receptores 5-HT₆ en el cerebro

Se realizaron cuatro administraciones iv del radioligando con alta actividad específica ([¹¹C]GSK215083) en el mismo animal, mismo día. Después de un escaneo de la línea base, [¹¹C] GSK215083 se coadministró con una dosis creciente de GSK215083 no marcado (0,005, 0,05 y 0,5mg/kg). [¹⁵O]CO y [¹⁵O]H₂O se administraron antes y después de la administración de GSK215083 para monitorizar y para corregir los cambios en el volumen sanguíneo cerebral y los cambios en el caudal sanguíneo cerebral. Después de la inyección de [¹¹C]GSK215083, se alcanzaron proporciones estriado a cerebelo y corteza a cerebelo de 2 a 1 y 1,5 a 1, respectivamente 60 min después de la inyección. Por el contrario, las mismas proporciones disminuyeron a 1,5 a 1 y 1,2 a 1 60 min después de la coinyección con 0,005mg/kg de GSK215083. Cuando se administraron 0,05mg/kg de GSK215083 las proporciones estriado a cerebelo y corteza a cerebelo disminuyeron más hasta 1,3 a 1 y 1,1 a 1, respectivamente. Finalmente, las proporciones de 1,1 a 1 y 1 a 1, respectivamente se midieron 60min después de la administración de 0,5mg/kg. La disminución dependiente de la dosis de [¹¹C]GSK215083 indica las regiones cerebrales que se sabe que son ricas en 5-HT₆.

25

Reivindicaciones

1. [¹³C-N-metil]-3-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolina.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1.
3. Un proceso para la preparación del compuesto según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar 3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(1-piperazinil)quinolina con
10 [¹³C]metil triflato.
4. Un método para detectar la unión de un compuesto de ensayo a los receptores 5-HT₆ que comprende el uso de los compuestos del compuesto (I) según la reivindicación 3.