

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 027**

51 Int. Cl.:

C07F 9/40 (2006.01)

A01K 49/00 (2006.01)

C07F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06701453 .0**

96 Fecha de presentación: **20.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1973923**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **COMPUESTO INTERMEDIO DE UN COMPLEJO DE NITRURO DE TECNECIO PARA LA FORMACIÓN DE IMÁGENES RADIODIAGNÓSTICAS.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

73 Titular/es:
**NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.
3-4-10, SHINSUNA KOTO-KU
TOKYO 136-0075, JP**

72 Inventor/es:
**TISATO, Francesco;
REFOSCO, Fiorenzo;
BOLZATI, Cristina;
AGOSTINI, Stefania;
PORCHIA, Marina;
CAVAZZA-CECCATO, Mario y
TOKUNAGA, Shinji**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 027 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

Compuesto intermedio de un complejo de nitruro de tecnecio para la formación de imágenes radiodiagnósticas.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto intermedio de un complejo de nitruro de tecnecio usado para la formación de imágenes radiodiagnósticas. Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto intermedio, concretamente un compuesto de bisfosfonoamina, para preparar un complejo de nitruro de tecnecio usado para la formación de imágenes radiodiagnósticas, un método para preparar el compuesto intermedio, un método para preparar el complejo de nitruro de tecnecio usando el compuesto intermedio, y además a una composición radiofarmacéutica que contiene como un ingrediente activo el complejo de nitruro de tecnecio preparado por el método de arriba.

Fundamento de la técnica

15 Entre los metales de transición radioactivos usado en compuestos radiofarmacéuticos, Tc-99m es un nucleido usado más habitualmente en el campo de la formación de imágenes radiodiagnósticas porque es ventajoso, por ejemplo, en que, como la energía de rayos γ emitida por Tc-99m es de 141 keV y la vida media de Tc-99m es de 6 horas, el Tc-99m es adecuado para la formación de imágenes, y en que el Tc-99m puede obtenerse fácilmente por medio de un generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Así, si una sustancia fisiológicamente activa puede unirse a este nucleido sin afectar la actividad, el compuesto resultante se considera que es útil como un agente diagnóstico.

20 Se han hecho diversos intentos para alcanzar dicha unión, como se describe debajo. Los complejos de nitruro de metal de transición son excelentes en la estabilidad para hidrólisis. Por lo tanto, cuando un complejo de nitruro de metal de transición se somete a reacción de intercambio con cualquiera de diversos ligandos que tienen una actividad fisiológica, el grupo nitruro del complejo de nitruro puede permanecer fuertemente unido al átomo de metal. Por consiguiente, se han propuesto los complejos de nitruro de tecnecio que tienen diversos sustituyentes. Por ejemplo, el documento WO 90/06137 describe el complejo de bisditiocarbamato de dietilo-nitruro de Tc, complejo de bisditiocarbamato de dimetilo-nitruro de Tc, complejo de bisditiocarbamato de di-n-propilo-nitruro de Tc y complejo de bisditiocarbamato de N-etil-N-(2-etoxietilo)-nitruro de Tc. Además, los documentos WO 89/08657, WO 92/00982 y WO 93/01839 describen procedimientos para producir un complejo de nitruro de tecnecio que comprende las etapas de hacer reaccionar una polifosfina como un agente reductor para el tecnecio con óxido de tecnecio, hacer reaccionar un nitruro de un metal o amonio como una fuente de nitrógeno para el nitruro con el producto de reacción para convertirlo al nitruro correspondiente, y coordinar un anticuerpo monoclonal fisiológicamente activo con este nitruro.

30 En estos procedimientos, la elección del ligando fisiológicamente activo es tan importante que determina las propiedades del compuesto farmacéutico resultante. Sin embargo, el complejo de nitruro metálico puede tener diversos números de posiciones de coordinación del monodentado al tetradentado y por tanto, se forma en formas plurales. Por lo tanto, ha sido difícil obtener un único complejo de forma estequiométrica que tenga un ligando específico fisiológicamente activo.

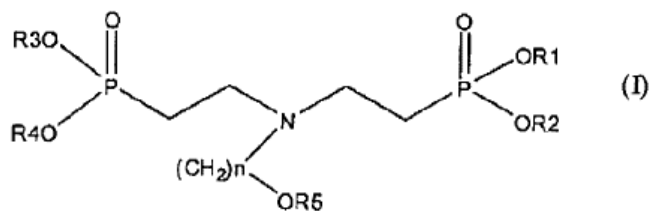
35 El documento WO 98/27100 describe que, cuando un compuesto de bisfosfina se coordina a dos de las cuatro posiciones de coordinación del nitruro de tecnecio-99m y un ligando bidentado que tiene un par de átomos dadores de electrones se coordina a las dos posiciones de coordinación restantes, el ligando bidentado se coordina de forma estequiométrica, de manera que puede obtenerse de forma estable un único heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m.

40 El documento JP 2004-505064 A describe un complejo de nitruro de tecnecio-99m en donde el compuesto de bisfosfina se coordina a dos de las cuatro posiciones de coordinación del mismo y un ligando bidentado específico se coordina a las dos posiciones de coordinación restantes del mismo. Además, el documento JP 2004-505064 A describe que el complejo de nitruro de tecnecio-99m se acumula marcadamente en órganos específicos tales como corazón y glándulas adrenales, y por lo tanto, es útil para la formación de imágenes radiodiagnósticas. Sin embargo, es extremadamente complicado y difícil preparar el compuesto de bisfosfina que es un intermedio para la preparación del complejo de nitruro de tecnecio-99m.

Descripción de la invención

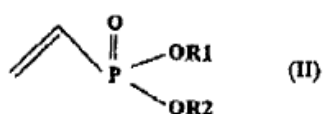
50 En vista de dichas situaciones, la presente invención se pretende que proporcione un método para preparar un compuesto intermedio útil para preparar eficazmente un complejo de nitruro de tecnecio que se acumule marcadamente en órganos específicos tales como corazón y glándulas adrenales y por lo tanto, es extremadamente útil para la formación de imágenes radiodiagnósticas.

Así, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de bisfosfonoamina representada por la fórmula (I)

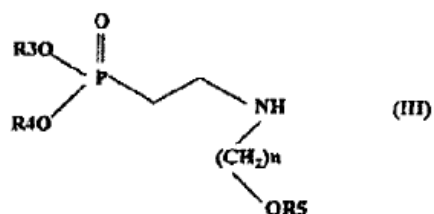


en donde R1, R2, R3, R4 y R5 son independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y n es un número entero de 1 a 6, cuyo método comprende la etapa de:

hacer reaccionar un vinilfosfeno-compuesto de la siguiente fórmula (II):

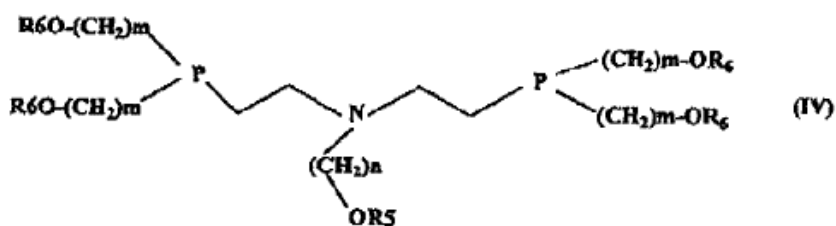


5 en donde R1 y R2 son como se definen arriba, con un compuesto de fosfina de la siguiente fórmula (III):



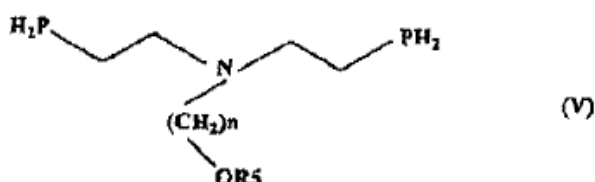
en donde R3, R4, R5 y n son como se definen arriba, en presencia de un catalizador de reacción de condensación.

10 Además, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de bisfosfina de la siguiente fórmula (IV):



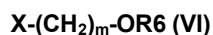
en donde R5 y n son como se definen arriba, R6 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y m es un número entero de 1 a 6, que comprende las etapas de:

- producir un compuesto representado por la fórmula (I) mediante un método como se define arriba
- 15 - reducir el compuesto representado por la fórmula (I) con un agente reductor para producir un compuesto de bisfosfina de la siguiente fórmula (V)



en donde R5 y n son como se definen arriba, y

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un compuesto halogenado de la siguiente fórmula (VI):



en donde X es un átomo de halógeno, y R6 y m son como se definen arriba.

- 5 Además, la presente invención proporciona un método para preparar un complejo de nitruro de tecnecio de la siguiente fórmula (VII):



en donde PNP es un compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (IV), y DTC es un ditiocarbamato, que comprende las etapas de:

- 10 llevar a cabo un método como se menciona arriba para producir la bisfosfinoamina de la fórmula (IV),
hacer reaccionar el compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (IV) y el ditiocarbamato con un óxido de tecnecio en presencia de un dador de nitrógeno.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

- 15 El compuesto de bisfosfonoamina de la fórmula (I) es un intermedio extremadamente útil para preparar el compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (IV) que se usa adicionalmente para preparar finalmente el complejo de nitruro de tecnecio de la fórmula (VII) útil para la formación de imágenes radiodiagnósticas.

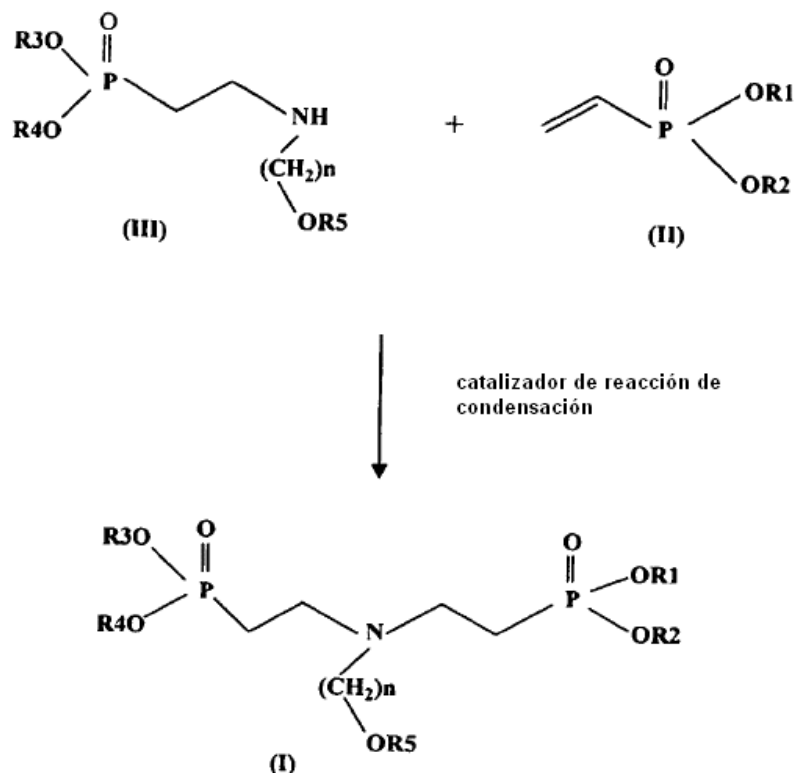
- 20 En el compuesto de bisfosfonoamina de la fórmula (I), R1, R2, R3, R4 y R5 son independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y n es un número entero de 1 a 6. Preferiblemente, R1, R2, R3 y R4 son los mismos que cada uno de los demás. Dicho grupo alquilo incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo y n-hexilo, y preferiblemente incluye metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El compuesto de bisfosfonoamina preferido de la fórmula (I) incluye los siguientes:

- N,N-bis[(dimetil-2-fosfono)etil]metoxietilamina;
N,N-bis[(dimetil-2-fosfono)etil]metoxipropilamina;
N,N-bis[(dimetil-2-fosfono)etil]etoxietilamina;
25 N,N-bis[(dimetil-2-fosfono)etil]etoxipropilamina;
N,N-bis[(dimetil-2-fosfono)etil]n-propoxietilamina;
N,N-bis[(dimetil-2-fosfono)etil]n-propoxipropilamina;
N,N-bis[(dimetil-2-fosfono)etil]isopropoxietilamina;
N,N-bis[(dimetil-2-fosfono)etil]isopropoxipropilamina;
30 N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]metoxietilamina;
N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]metoxipropilamina;
N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]etoxietilamina;
N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]etoxipropilamina;
N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]n-propoxietilamina;
35 N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]n-propoxipropilamina;
N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]isopropoxietilamina; y
N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]isopropoxipropilamina.

- 40 El compuesto de bisfosfonoamina de la fórmula (I) se prepara haciendo reaccionar un vinilfosfono-compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de fosfonoamina de la fórmula (III) en presencia de un catalizador de reacción de condensación, como se muestra en el Esquema de Reacción A debajo.

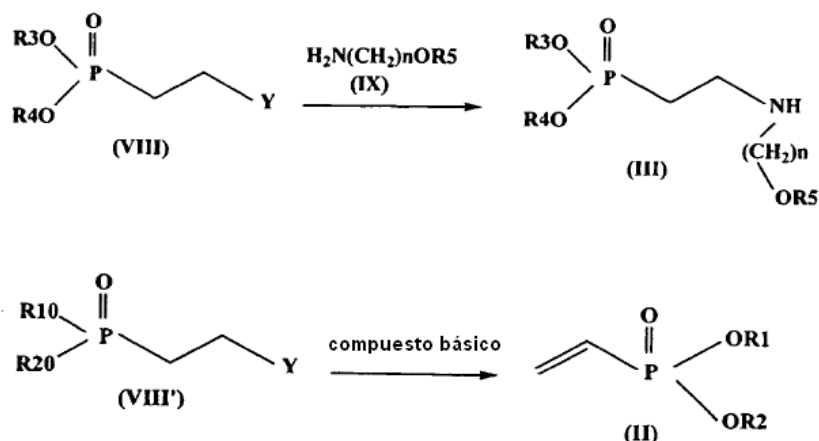
Esquema de Reacción A



5 En las fórmulas (II) y (III), R1, R2, R3, R4, R5 y n son como se definen arriba. El catalizador de reacción de condensación incluye preferiblemente perclorato de litio. La reacción del vinilfosfona-compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de fosfonoamina de la fórmula (III) puede llevarse a cabo calentándolos en presencia del catalizador de reacción de condensación en baño de aceite a una temperatura de 60 a 80°C durante 5 a 10 horas. Después de la reacción, el producto de reacción resultante se extrae con un disolvente orgánico tal como triclorometano, para dar el compuesto de bisfosfonaamina de la fórmula (I).

10 El vinilfosfona-compuesto de la fórmula (II) y el compuesto de fosfonoamina de la fórmula (III) usados en el Esquema de Reacción A pueden obtenerse según un método del Esquema de Reacción B de debajo.

Esquema de Reacción B



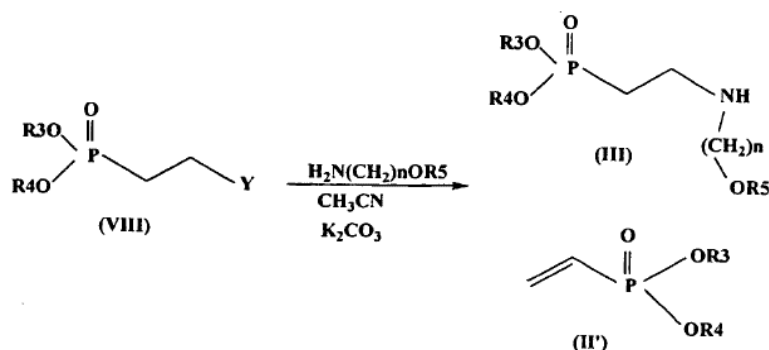
15 En el Esquema de Reacción B, un compuesto halogenado de la fórmula (VIII) o (VIII'), en donde Y es un átomo de halógeno tal como bromo, flúor, yodo o cloro, está disponible comercialmente o puede prepararse fácilmente por métodos convencionales conocidos. Por ejemplo, el compuesto halogenado puede prepararse haciendo reaccionar

5 trietilfosfito con un etano dihalogenado tal como 1,2-dibromoetano y 1,2-dicloroetano, a una cantidad en exceso a una temperatura de 60 a 70°C. Además, un compuesto amina de la fórmula (IX) está comercialmente disponible o puede prepararse fácilmente por métodos convencionales conocidos. El compuesto amina incluye preferiblemente 2-
 10 metoxietilamina, 2-etoxietilamina, 2-propanoxietilamina, 2-isopropanoxietilamina, 3-metoxietilamina, 3-etoxipropilamina, 3-propanoxipropilamina y 3-isopropanoxipropilamina. Más preferiblemente, el compuesto amina incluye 2-metoxietilamina y 2-etoxietilamina.

El compuesto halógeno de la fórmula (VIII) se hace reaccionar con el compuesto amina de la fórmula (IX) en agua a una temperatura de 100 a 110°C durante 2 a 7 horas, seguido por el tratamiento con un compuesto básico tal como hidróxido
 15 sódico e hidróxido de potasio, para producir el compuesto de fosfonoamina de la fórmula (II). El compuesto halogenado de la fórmula (VIII') se calienta en un disolvente tal como etanol en presencia de un compuesto básico tal como hidróxido de potasio e hidróxido sódico a una temperatura de 40 a 80°C durante 0,5 a 1 hora, para producir el compuesto de vinilo de la fórmula (II').

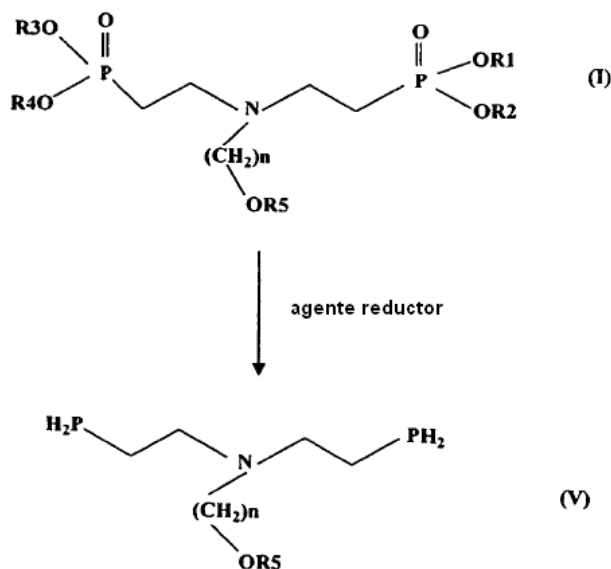
Por lo demás, como se muestra en el Esquema de Reacción C de debajo, el compuesto halogenado de la fórmula (VIII) se hace reaccionar con el compuesto amina de la fórmula (IX) en presencia de carbonato de potasio en un
 20 acetonitrilo a una temperatura de 60 a 70°C durante 2 a 3 horas para producir el compuesto de fosfonoamina de la fórmula (II) junto con el vinilfosfona-compuesto de la fórmula (II'). Porque R1, R2, R3 y R4 pueden ser iguales como cada uno de los otros como se define arriba, los vinilfosfona-compuestos de las fórmulas (II) y (II') pueden ser también iguales como cada uno de los otros. Por lo tanto, según el Esquema de Reacción C, el compuesto de fosfonaamina de la fórmula (II) junto con el vinilfosfona-compuesto de la fórmula (II) puede prepararse convenientemente mediante una única reacción.

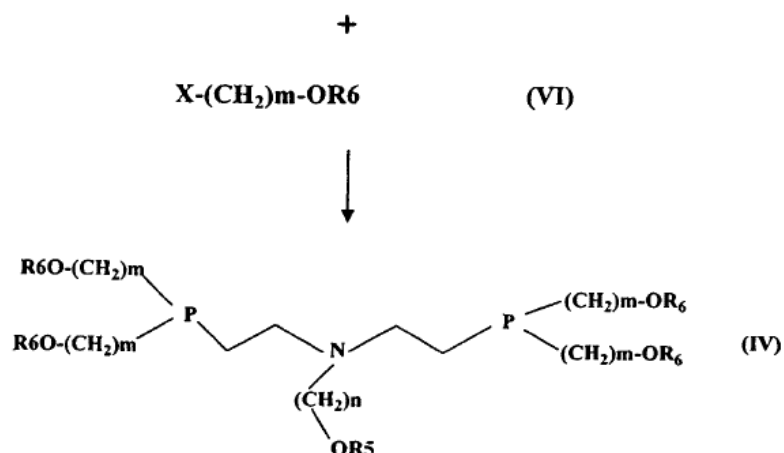
Esquema de Reacción C



A partir del compuesto de bisfosfonaamina de la fórmula (I) como el intermedio, puede prepararse un compuesto de bisfosfonaamina de la fórmula (IV) mediante un método como se muestra en el Esquema de Reacción D de debajo.

Esquema de Reacción D





- Primero, el compuesto de bisfosfina de la fórmula (I) se reduce con un agente reductor en un disolvente orgánico para producir el compuesto de bisfosfina de la fórmula (V). El agente reductor es preferiblemente uno que tenga fuerte actividad reductora. Dicho agente reductor incluye preferiblemente hidruro de litio y aluminio y dicloroalano. El disolvente orgánico incluye preferiblemente dietiléter seco. La reducción del compuesto de bisfosfina puede llevarse a cabo haciéndolo reaccionar con el agente reductor en el disolvente orgánico a una temperatura de -5 a 5°C durante 0,75 a 1 hora. El compuesto de bisfosfina así producido de la fórmula (V) incluye preferiblemente N,N-bis(2-fosfinoetil)metoxietilamina, N,N-bis(2-fosfinoetil)etoxietilamina, N,N-bis(2-fosfinoetil)metoxipropilamina y N,N-bis(2-fosfinoetil)etoxipropilamina.
- Entonces, el compuesto de bisfosfina así producido de la fórmula (V) se hace reaccionar con un compuesto halogenado de la fórmula (VI) para producir el compuesto objetivo de la fórmula (IV). El compuesto halogenado de la fórmula (VI) incluye preferiblemente 1-metoxi-3-cloropropano, 1-etoxi-3-cloropropano, 1-metoxi-2-cloroetano y 1-etoxi-2-cloroetano.
- La reacción del compuesto de bisfosfina con el compuesto halogenado puede llevarse a cabo haciendo reaccionar primero el compuesto de bisfosfina con un alquil-litio tal como n-butil-litio en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano seco y después haciendo reaccionar el producto de reacción resultante con el compuesto halogenado a una temperatura de -18 a 0°C durante de 2 a 10 horas.
- Así, puede prepararse el compuesto de bisfosfina objetivo de la fórmula (IV). Preferiblemente, dicho compuesto de bisfosfina incluye los siguientes:
- Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]metoxietilamina;
 - Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]metoxipropilamina;
 - Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]etoxietilamina;
 - Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]etoxipropilamina;
 - Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]n-propoxietilamina;
 - Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]n-propoxipropilamina;
 - Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]isopropoxietilamina;
 - Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]isopropoxipropilamina;
 - Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]metoxietilamina;
 - Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]metoxipropilamina;
 - Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina;
 - Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]etoxipropilamina;
 - Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]n-propoxietilamina;
 - Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]n-propoxipropilamina;
 - Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]isopropoxietilamina;

- Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]isopropoxipropilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]metoxietilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]metoxipropoxilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]etoxietilamina;
 5 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]etoxipropilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]n-propoxietilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]n-propoxipropilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]isopropoxietilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]isopropoxipropilamina;
 10 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]metoxietilamina;
 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]metoxipropoxilamina;
 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina;
 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]etoxipropilamina;
 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]n-propoxietilamina;
 15 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]n-propoxipropilamina;
 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]isopropoxietilamina;
 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]isopropoxipropilamina;
 Bis[(di-n-propoxietilfosfino)etil]metoxietilamina;
 Bis[(di-n-propoxietilfosfino)etil]metoxipropoxilamina;
 20 Bis[(di-n-propoxietilfosfino)etil]etoxietilamina;
 Bis[(di-n-propoxietilfosfino)etil]etoxipropilamina;
 Bis[(di-n-propoxietilfosfino)etil]n-propoxietilamina;
 Bis[(di-n-propoxietilfosfino)etil]n-propoxipropilamina;
 Bis[(di-n-propoxietilfosfino)etil]isopropoxietilamina;
 25 Bis[(di-n-propoxietilfosfino)etil]isopropoxipropilamina;
 Bis[(di-n-propoxipropilfosfino)etil]metoxietilamina;
 Bis[(di-n-propoxipropilfosfino)etil]metoxipropoxilamina;
 Bis[(di-n-propoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina;
 Bis[(di-n-propoxipropilfosfino)etil]etoxipropilamina;
 30 Bis[(di-n-propoxipropilfosfino)etil]n-propoxietilamina;
 Bis[(di-n-propoxipropilfosfino)etil]n-propoxipropilamina;
 Bis[(di-n-propoxipropilfosfino)etil]isopropoxietilamina;
 Bis[(di-n-propoxipropilfosfino)etil]isopropanoxipropilamina;
 Bis[(di-iso-propoxietilfosfino)etil]metoxietilamina;
 35 Bis[(di-iso-propoxietilfosfino)etil]metoxipropoxilamina;
 Bis[(di-iso-propoxietilfosfino)etil]etoxietilamina;
 Bis[(di-iso-propoxietilfosfino)etil]etoxipropilamina;

- Bis[(di-iso-propoxietilfosfino)etil]n-propoxietilamina;
 Bis[(di-iso-propoxietilfosfino)etil]n-propoxipropilamina;
 Bis[(di-iso-propoxietilfosfino)etil]isopropoxietilamina;
 Bis[(di-iso-propoxietilfosfino)etil]isopropoxipropilamina;
 5 Bis[(di-iso-propoxipropilfosfino)etil]metoxietilamina;
 Bis[(di-iso-propoxipropilfosfino)etil]metoxipropoxilamina;
 Bis[(di-iso-propoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina;
 Bis[(di-iso-propoxipropilfosfino)etil]etoxipropilamina;
 Bis[(di-iso-propoxipropilfosfino)etil]n-propoxietilamina;
 10 Bis[(di-iso-propoxipropilfosfino)etil]n-propoxipropilamina;
 Bis[(di-iso-propoxipropilfosfino)etil]isopropoxietilamina; y
 Bis[(di-iso-propoxipropilfosfino)etil]isopropoxipropilamina;

Más preferiblemente, el compuesto de bisfosfinoamina incluye los siguientes:

- Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]metoxietilamina;
 15 Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]etoxietilamina;
 Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]metoxietilamina;
 Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]metoxietilamina;
 Bis[(dietoxietilfosfino)etil]etoxietilamina;
 20 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]metoxietilamina; y
 Bis[(dietoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina.

Lo más preferiblemente, el compuesto de bisfosfinoamina incluye los siguientes:

- Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]metoxietilamina;
 Bis[(dimetoxietilfosfino)etil]etoxietilamina;
 25 Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]metoxietilamina; y
 Bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina.

Usando el compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (IV) como se menciona arriba, puede prepararse un complejo de nitruro de tecnecio que se usa para la formación de imágenes radiodiagnósticas. Esto es, un complejo de nitruro de tecnecio de la siguiente fórmula (VII):



en donde PNP es un compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (IV), y DTC es un ditiocarbamato, puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (IV) y el ditiocarbamato con un óxido de tecnecio en presencia de un dador de nitrógeno.

- 35 El ditiocarbamato incluye preferiblemente ditiocarbamato de pirrolidina, ditiocarbamato de piperidina, ditiocarbamato de 4-etil-piperadina, ditiocarbamato de N-dietoxietilo, ditiocarbamato de N-dimetilo, ditiocarbamato de N-dietilo, ditiocarbamato de N-dipropilo, ditiocarbamato de N-metoxi-N-metilo, ditiocarbamato de N-metoxietil-N-etilo, ditiocarbamato de N-metoxipropil-N-etilo, ditiocarbamato de N-metoxietil-N-butilo, ditiocarbamato de N-dimetoxietilo, ditiocarbamato de N-dietoxipropilo, ditiocarbamato de N-dietoxibutilo, ditiocarbamato de N-dipropoxietilo, ditiocarbamato de N-dibutoxietilo, ditiocarbamato de N-dimetoxipropilo, ditiocarbamato de N-dimetoxi-isopropilo, ditiocarbamato de N-etoxi-N-etilo, ditiocarbamato de N-etoxipropil-N-propilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-isopropilo, ditiocarbamato de N-metoxietil-N-isopropilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-propilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-etilo y ditiocarbamato de N-propoxi-N-etilo. Más preferiblemente, el ditiocarbamato incluye ditiocarbamato de pirrolidina, ditiocarba-

5 mato de piperidina, ditiocarbamato de 4-etil-piperadina, ditiocarbamato de N-dietoxietilo, ditiocarbamato de N-dimetilo, ditiocarbamato de N-dietilo, ditiocarbamato de N-dipropilo, ditiocarbamato de N-metoxi-N-metilo, ditiocarbamato de N-etoxi-N-etilo, ditiocarbamato de N-metoxietil-N-etilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-isopropilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-etilo, ditiocarbamato de N-metoxipropil-N-etilo y ditiocarbamato de N-dimetoxietilo. Lo más preferiblemente, el ditiocarbamato incluye ditiocarbamato de pirrolidina, ditiocarbamato de piperidina, ditiocarbamato de 4-etil-piperadina, ditiocarbamato de N-dietoxietilo.

10 El dador de nitrógeno preferiblemente incluye ácido ditiocarbácico, derivados de ácido ditiocarbácico, hidracina, derivados de hidracina y derivados de hidracida y fosfinoaminas. Junto con el dador de nitrógeno, puede usarse un agente reductor. Dicho agente reductor incluye preferiblemente cloruro estannoso, sulfito de hidrógeno y sodio, borohidruro sódico, fosfinas terciarias y tris-(m-sulfonatofenil)fosfina.

15 Específicamente, el complejo de nitruro de tecnecio de la fórmula (VII) puede prepararse como sigue. Primero, se obtiene un intermedio ^{99m}TcN mezclando el dador de nitrógeno, el agente reductor y $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}_4]$ como el óxido de tecnecio eluido a partir de un generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc . Después, el intermedio ^{99m}TcN se hace reaccionar con dos ligandos diferentes, es decir, el compuesto de bisfosfinoamina de PNP y un ligando bidentado del ditiocarbamato, y preferiblemente un solubilizador para PNP. Así, se obtiene el complejo de nitruro de tecnecio objetivo.

20 Por lo demás, el complejo de nitruro de tecnecio de la fórmula (VII) puede prepararse fácilmente usando un equipo que contiene los componentes necesarios para formar el complejo como se menciona arriba. Por ejemplo, se prepara un vial 1 que contiene el dador de nitrógeno, el agente reductor y preferiblemente un estabilizador y un ajustador de pH, y un vial 2 que contiene dos ligandos diferentes, es decir, el compuesto de bisfosfinoamina de PNP y un ligando bidentado del ditiocarbamato, y un disolvente para PNP. Entonces, el $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}_4]$ como el óxido de tecnecio eluido a partir de un generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc se coloca en el vial 1. Por otro lado, la solución salina fisiológica se coloca en el vial 2 para disolver suficientemente los contenidos, y una cantidad definida de la disolución resultante se coloca en el vial 1, seguido de calentamiento a aproximadamente 100°C , a través del cual puede obtenerse el complejo de nitruro de tecnecio.

25 En los métodos anteriores, como el estabilizador, se usa preferiblemente ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Como el ajustador de pH, se usan preferiblemente tampón de fosfato sódico y tampón de carbonato sódico. Además, por ejemplo, se usa preferiblemente γ -ciclodextrina como un tensioactivo para evitar la unión del complejo de nitruro de tecnecio lipofílico al caucho y las paredes de la jeringa. Además, puede usarse un solubilizador para el compuesto de bisfosfinoamina de PNP.

30 El complejo de nitruro de tecnecio así obtenido se acumula marcadamente en el corazón y las glándulas adrenales, y por tanto es extremadamente útil para la formación de imágenes diagnósticas del corazón y las glándulas adrenales.

35 El complejo de nitruro de tecnecio puede formularse en una composición radiofarmacéutica para la formación de imágenes diagnósticas mezclando bajo condiciones asépticas con aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, estabilizadores tales como ácido ascórbico y ácido p-aminobenzoico; ajustadores de pH tales como tampón de carbonato sódico y tampón de fosfato sódico; solubilizadores tales como α, β, γ -ciclodextrinas, meglumina; y excipientes tales como D-manitol. La composición radiofarmacéutica para formación de imágenes diagnósticas puede proporcionarse en forma de un equipo para la preparación inmediata cuando se usa. Dicho equipo se obtiene combinando el complejo de nitruro de tecnecio con los aditivos de arriba.

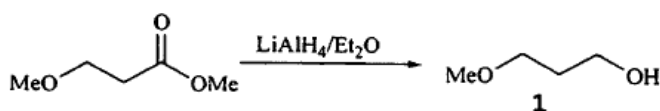
40 La composición radiofarmacéutica puede administrarse mediante unos modos parenterales convencionales tales como administración intravenosa, y la dosis de la misma se determina dependiendo de un nivel radiactivo al que la formación de imágenes se considera posible, en vista de la edad y peso corporal de un paciente, la condición de una enfermedad a curar, un aparato de formación de imágenes radiactivas a usar, etc. La dosis es normalmente de 37 MBq a 1.850 MBq, preferiblemente 185 MBq a 740 MBq, en términos de radiactividad del tecnecio-99m.

45 La presente invención se ilustra debajo en más detalle con ejemplos, aunque la presente invención no se limita a esos ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de bis(dimetoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina (PNP5) por un método conocido

(i) Síntesis de 3-metoxi-1-propanol (1)

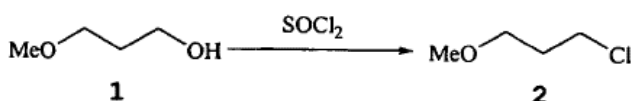


50

5 Un matraz de 12L seco en un horno se enjuagó con argón y se cargó con hidruro de litio y aluminio (78 g, 2,1 moles) y éter (3 L). Se añadió en gotas metil-3-metoxipropionato (424 g, 3,59 moles) durante un periodo de 4 horas. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante unos 30 minutos adicionales, después se enfrió a 0°C. La reacción se apagó mediante una cuidadosa adición en gotas de agua (78 mL), seguido por hidróxido sódico al 15% (78 mL), y finalmente agua (234 mL). Se añadió celite (200 g) como un compuesto auxiliar de filtrado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

10 La suspensión marrón se filtró, y la torta de filtrado se lavó minuciosamente con éter (500 mL). Los filtrados combinados se transfirieron a un embudo de extracción. La fase acuosa se descargó, y la fase orgánica se vació en un matraz Erlenmeyer de 4L. Se añadió sulfato de magnesio anhidro (100 g) al matraz y se agitó durante 30 minutos. La sal inorgánica se filtró a partir de la disolución disolvente, y el filtrado se concentró en el rotavapor a presión atmosférica para dar 285 g de aceite incoloro claro. El aceite se agitó a temperatura ambiente al vacío toda la noche para dar 196 g (60%) de aceite incoloro claro. Este intermedio se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(ii) Síntesis de 3-metoxi-1-cloropropano (2)

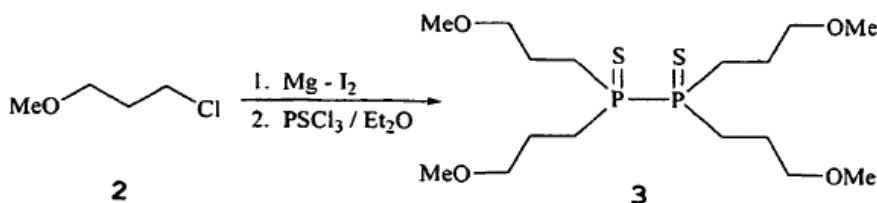


15 Un matraz de 2L seco en horno se enjuagó con argón y se cargó con 3-metoxipropanol (1) (196 g, 2,17 moles) y piridina anhidra (176 mL, 2,17 moles). El matraz se enfrió a 10°C en un baño de hielo y agua. Se añadió en gotas cloruro de tionilo (388 g, 3,26 moles) durante un periodo de 4 horas para asegurar que la temperatura permanecía entre 10°C y 30°C. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a 70°C durante 4 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente.

20 La mezcla de reacción en bruto se vertió en una suspensión de hielo (600 g) y ácido clorhídrico concentrado (110 mL) con agitación vigorosa. La disolución bifásica se transfirió a un embudo de extracción. La fase orgánica se recogió en un matraz, y la fase acuosa se extrajo con éter (300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de potasio al 5% (300 mL). La fase orgánica se secó sobre carbonato de potasio (100 g). La fase orgánica se filtró, y el filtrado se concentró en el rotavapor para dar 400 ml de líquido amarillo.

25 El producto en bruto se destiló a presión atmosférica a 105-108°C para dar 166,5 g (71%) de aceite incoloro claro.

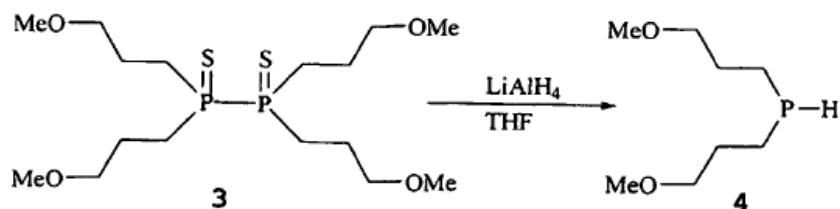
(iii) Síntesis de disulfuro de tetrakis(3-metoxipropil)difosfano (3)



30 Un matraz de 3L seco en horno se enjuagó con argón, y se cargó con 3-metoxi-1-cloropropano (2) (66 g, 0,61 moles), virutas de magnesio (37,2 g, 1,53 moles), y éter (1L). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se dejó estar durante 10 min. Un único cristal diminuto de yodo se vertió en el matraz y se colocó en la superficie de una viruta de magnesio. Una vez que el éter comenzó a hervir (aproximadamente 15 min.) el compuesto 2 restante (100 g, 0,92 moles) se añadió. La cantidad total de material de partida fue 166 g, 1,53 moles.

35 Después de parar el hervido, se preparó una disolución de cloruro de tiofosforilo (54 mL, 0,54 moles) en éter (363 mL) en argón y se colocó en un embudo de adición. El reactivo de Grignard se enfrió a 0°C, y la disolución de cloruro de tiofosforilo se añadió en gotas a la mezcla de reacción durante un periodo de 1 hora mientras se mantenía la temperatura entre 0°C y 5°C. Después de completarse la adición, el matraz de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación continuada, y luego la reacción se puso a reflujo durante 2 horas. Después, se enfrió a 0°C.

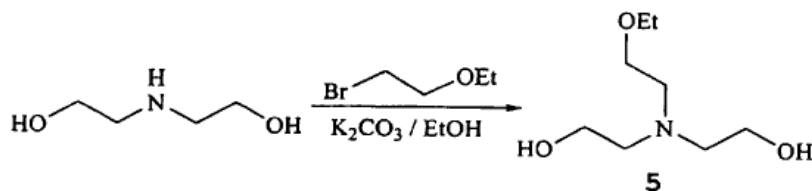
40 La mezcla de reacción en bruto se vertió en una suspensión de hielo (3,3 L) y ácido sulfúrico (134 mL) con agitación vigorosa. La disolución bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La disolución se transfirió a presión a un embudo de extracción en atmósfera de argón. La fase orgánica se recogió y se concentró en el rotavapor para dar 48 g (42%) de aceite incoloro claro. Este intermedio se usó en la siguiente etapa sin purificación.

(iv) Síntesis de bis(3-metoxipropil)fosfina (4)

5 Un matraz de 2L seco en horno se enjuagó con argón y se cargó con hidruro de litio y aluminio 1M en THF (168 mL, 168 mmoles). Se disolvió disulfuro de tetrakis(3-metoxipropano)disfosfano (3) (64 g, 153 mmoles) en tetrahidrofurano desgasificado (375 mL). Esta disolución se añadió en gotas al matraz de reacción durante un periodo de 4 horas con agitación. La disolución se puso a reflujo a 60°C durante 3 horas.

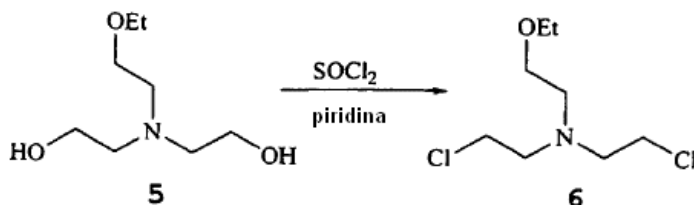
10 La reacción se enfrió a 0°C. Con cuidado, se añadió agua desgasificada (6,4 mL) en gotas con agitación vigorosa. Se añadió hidróxido sódico al 15% desgasificado (6,4 mL), y finalmente se añadió agua desgasificada (19,2 mL). La agitación se cesó, y la mezcla se dejó estar a temperatura ambiente toda la noche en argón. Se añadieron éter desgasificado (500 mL) y agua desgasificada (500 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La agitación se paró, y las fases se dejaron separarse. La fase orgánica superior se transfirió por presión a un matraz de 3L. La fase acuosa se extrajo con éter (500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato sódico (300 g) toda la noche. La fase orgánica seca se decantó por presión en un matraz de 3L usando un filtro en línea. La disolución se concentró al vacío con un condensador lleno de hielo seco/isopropanol y cantidad mínima de calor.

15 El producto en bruto se transfirió por presión a un matraz de 100 mL, y se destiló al vacío (0,4 mm de Hg) a 55°C-60°C para dar 9,55 g (18%) de aceite incoloro claro. El intermedio se usó en la etapa final sin ninguna purificación adicional.

(v) Síntesis de N-etoxietil-N,N-dietanolamina (5)

20 Un matraz de 3L seco en horno se enjuagó con argón y se cargó con etanol absoluto (240 mL), carbonato de potasio (276 g, 1,97 moles), y dietanolamina (120 mL, 1,14 moles). Se añadió en gotas bromoetil-etil-éter (304 g, 1,97 moles) durante un periodo de 3 horas. La mezcla se puso a reflujo durante 2 días en argón. La mezcla se enfrió a 0°C y se filtró. La torta de filtrado se lavó con etanol (500 mL), y los filtrados combinados se concentraron en el rotavapor para dar 800 g de aceite amarillo.

25 El producto en bruto se destiló al vacío (0,5 mm de Hg) a 125°-127°C para dar 121 g (60%) de aceite amarillo claro. Este intermedio se purificó adicionalmente en gel de sílice (1 kg) usando metanol al 10% en diclorometano (10 L) para dar 60 g (30%) del producto purificado.

(vi) Síntesis de N,N-bis(2-cloroetil)-N-etoxietilamina (6)

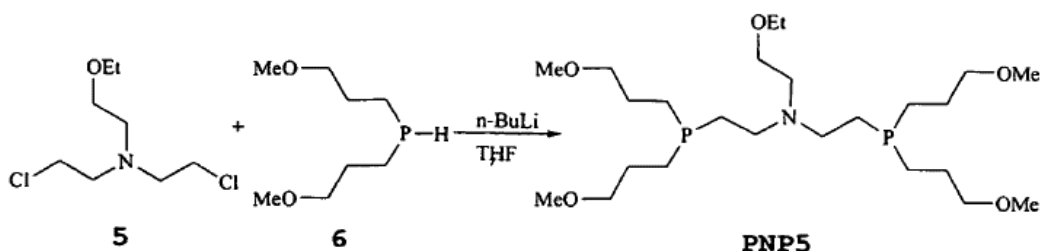
30 Un matraz de 1L seco en horno se enjuagó con argón y se cargó con piridina anhidra (25 mL, 304 mmoles) y N-etoxietil-N,N-dietanolamina (5) (27 g, 152 mmoles). El matraz se enfrió a 0°C con un baño de NaCl/agua helada. Se añadió cloruro de tionilo (108,5 g, 912 mmoles) en gotas durante un periodo de 6 horas mientras se mantenía la

temperatura entre 0°C y 10°C. La disolución de reacción viscosa se agitó en argón a temperatura ambiente toda la noche en ausencia de luz.

5 El condensador se sustituyó con una cabeza de destilación, y el cloruro de tionilo no reaccionado se eliminó por destilación al vacío. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a 0°C. Con cuidado, se añadió agua en gotas (200 mL) al matraz con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora. La temperatura disminuyó entonces a -5°C y se añadió en porciones carbonato sódico (40 g) con agitación vigorosa. La agitación se continuó durante 1 hora mientras se dejaba a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió éter (400 mL), se interrumpió la agitación, y se dejó a las fases separarse. La disolución bifásica se transfirió a un embudo de extracción. La fase orgánica se dejó a un lado, y la fase acuosa se extrajo con éter (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio (100 g), se filtraron, y el filtrado se concentró en el rotavapor en presencia de tolueno (20 mL) para dar 37 g de aceite amarillo.

10 El producto en bruto se cromatografió en gel de sílice (400 g) usando hexano/éter (5/1) [3L]. Las fracciones propias se acumularon y se concentraron en el rotavapor. El producto purificado se agitó a temperatura ambiente toda la noche al vacío para dar 19 g (58%) de aceite amarillo claro. El almacenaje de este intermedio durante un periodo de tres semanas se probó que era perjudicial, y tuvo que cromatografiarse una segunda vez en condiciones similares antes de su uso en la etapa final 7.

(vii) Síntesis de bis(dimetoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina (PNP5)



20 Un matraz de 500 mL seco en horno se enjuagó con argón y se cargó con bis(3-metoxipropil)fosfina (4) (9,5 g, 53,3 mmoles) y THF anhidro (115 mL). Se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos) [23,4 mL, 58,6 mmoles] en gotas durante un periodo de 4 horas. El matraz de reacción se enfrió a 0°C, y la disolución que contenía N,N-bis(2-cloroetil)-N-etoxietilamina (6) (5,7 g, 26,7 mmoles) en THF anhidro (10 mL) se añadió en gotas durante un periodo de 3 horas. La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente toda la noche.

25 Se añadió cuidadosamente agua fría desgasificada (40 mL) al matraz de reacción. Se añadió éter desgasificado (100 mL), y la disolución bifásica se transfirió por presión a un embudo de extracción. La fase acuosa se drenó y se dejó aparte en argón. La fase orgánica se drenó también y se dejó aparte en argón. La fase acuosa se extrajo con éter desgasificado (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico (20 g), se filtraron en un paraguas de argón, y el filtrado se concentró en el rotavapor. El producto en bruto se agitó al vacío toda la noche para dar 12,17 g (92%) de aceite amarillo claro, que fue puro al 90%, por HPLC.

30 El producto en bruto se cromatografió en sílice (150 mL de volumen del lecho). Las impurezas menos polares se lavaron de la columna usando hexano/éter (1/1) [2 L]. El producto deseado se eluyó de la columna con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones propias se acumularon y se concentraron para dar 10 g (75%) de aceite amarillo claro, que fue puro al 94%, por HPLC. Una segunda purificación por cromatografía en gel de sílice similar a la primera dio 6 g (45%) de aceite amarillo claro, que fue puro al 95,3% por HPLC. El producto purificado se almacenó en argón.

35 ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 3,48 (m, 4H); 3,41 (t, 8H); 3,33 (s, 12H); 2,65 (m, 6H); 1,68 (m, 8H); 1,56 (m, 4H); 1,45 (m, 8H); 1,19 (m, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 73,36 (d); 68,93 (s); 66,34 (s); 58,37 (s); 52,45 (s); 50,88 (d); 25,88 (d); 24,26 (d); 23,33 (d); 15,06 (s).

40 ³¹P{¹H} (CDCl₃): δ (ppm) = -31,8.

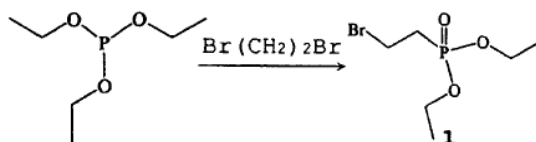
Como está claro a partir del Ejemplo de Referencia 1 de arriba, el compuesto de bisfosfinoamina se preparó mediante siete etapas según un método conocido como se describe en Claudio Bianchini et al., *Organometallics* 1995, 14, 1489-1502.

45

Ejemplo 1

Síntesis de bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina (PNP5) mediante el método de la presente invención

(i) Síntesis de (2-bromoetil)fosfonato de dietilo (1)

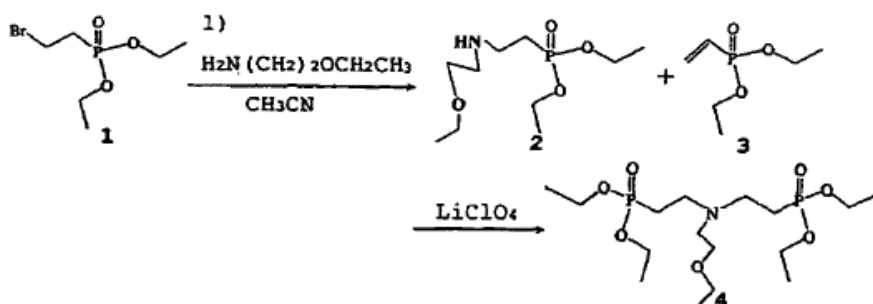


- 5 Se vertió 1,2-dibromoetano (69 ml, 0,8 moles) en un matraz de fondo redondo de 150 mL de dos cuellos. Se añadió trietilfosfito (34,3 ml, 0,2 moles) bajo agitación y la mezcla se puso después a reflujo durante 2 horas. El exceso de 1,2-dibromoetano se eliminó por rotaevaporación bajo calentamiento suave a 60-70°C. El residuo se destiló a presión reducida (2 mm de Hg, 95-105°C o 1 mm de Hg, 75°C). Rendimiento de 95%.

1H RMN (CDCl₃), δ (ppm) = 4,01 (m, 4H); 3,42 (q, 2H); 2,27 (m, 2H); 1,22 (t, 6H).

- 10 ³¹P{¹H} (CDCl₃): δ (ppm) = 26,4.

(ii) Síntesis de N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]etoxietilamina (4)



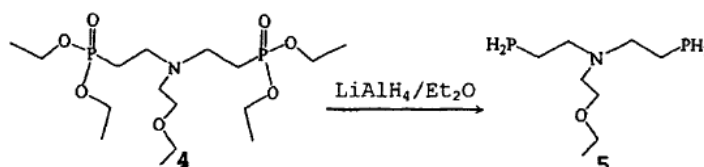
- 15 En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 mL equipado con un agitador automático y un calentador, y con un condensador, se añadieron (2-bromoetil)fosfonato de dietilo (1) (0,45 ml, 2,5 mmoles), 2-etoxietilamina (0,26 ml, 2,5 mmoles), K₂CO₃ (0,346 g, 2,5 mmoles) y acetonitrilo (10 ml). La mezcla se mantuvo a 70°C por medio de un baño de aceite durante 3 horas bajo agitación. Después de enfriar la mezcla se filtró (frita G3), y se lavó con acetonitrilo (2 x 3 ml). El disolvente se eliminó totalmente por rotaevaporación dando un aceite amarillo. (El ³¹P{¹H} RMN en CDCl₃ mostró dos señales de aproximadamente igual intensidad a 31,2 y 18,0 ppm, que corresponden al intermedio 2 mono-sustituido y un exceso estequiométrico del intermedio 3 derivado de vinilo, respectivamente).

- 20 Los 0,70 ml de aceite amarillo recuperados arriba se añadieron a un vial de 2 ml junto con LiClO₄ (133 mg, 1,25 mmoles). El vial se desgasificó con dinitrógeno, y después se cerró rápida y fuertemente. El vial se introdujo durante 7 horas a 75°C en un baño de aceite. El aceite amarillo resultante se tomó con CHCl₃ (3 x 2 ml), después se trató en un embudo separador con H₂O (6 ml) y la fase orgánica inferior se recuperó. La fase acuosa se trató de nuevo con CHCl₃ (3 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron finalmente con una corriente de dinitrógeno y después bajo una bomba de vacío (para descargar el exceso de compuesto no reaccionado 3). Se obtuvo un aceite amarillo viscoso (rendimiento de 85%).

1H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 4,12-4,04 (m, 8H); 3,50-3,46 (m, 4H); 2,84-2,78 (m, 4H); 2,66-2,62 (t, 2H); 1,98-1,87 (m, 4H); 1,35-1,29 (t, 12H); 1,21-1,16 (t, 3H).

³¹P RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 31,3.

30 (iii) Síntesis de N,N-bis(2-fosfinoetil)etoxietilamina (5)

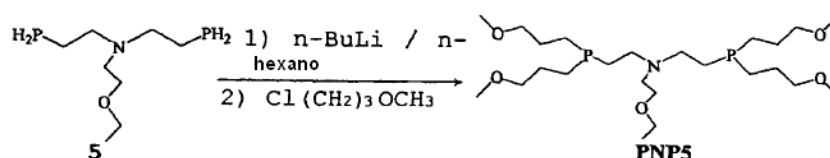


Se añadió dietiléter anhidro recién destilado a un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml que contenía N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]etoxietilamina (4) (533 mg, 1,28 mmoles) en una atmósfera de dinitrógeno. El matraz se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió LiAlH₄ (1,0 M en disolución de Et₂O; 8 mL, 8 mmoles) lentamente (3 minutos) a través de un septo de caucho con una jeringa. La evolución del hidrógeno gaseoso se observó junto con el olor característico de P(III). El baño de hielo se eliminó y la mezcla turbia blancuzca se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. El matraz se enfrió entonces de nuevo a 0°C (baño de hielo) y se añadió en gotas una disolución de agua saturada desgasificada de Na₂SO₄ (5 ml) en dinitrógeno (si fuera necesario podría añadirse más dietiléter para mantener el volumen de la mezcla de reacción constante). Bajo agitación, se añadió Na₂SO₄ anhidro sólido adicional (300-500 mg) a la suspensión blanca para quitar completamente el agua. La mezcla se filtró después (frita G2) en una atmósfera de dinitrógeno y el filtrado se recogió en un matraz de 50 mL de dos cuellos. El sólido en la frita se lavó con dietiléter (2 x 10 ml), y diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron en una corriente de dinitrógeno, y después al vacío (casi rendimiento cuantitativo).

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 3,50-3,48 (m, 4H); 2,95-2,90 (t, 2H); 2,68-2,66 (m, 6H); 2,30-2,25 (t, 2H); 1,64-1,62 (m, 4H); 1,29-1,17 (t, 3H).

³¹P{¹H} (CDCl₃): δ (ppm) = -145,7.

(iv) Síntesis de bis[(dimetoxipropilfosfino)etil]etoxietilamina (PNP5)



Un ligero exceso de n-BuLi (2,5 M en n-hexano; 2 mL, 4,87 mmoles) se añadió por medio de una cánula en una atmósfera de dinitrógeno a través de un septo de caucho a un matraz que contenía N,N-bis(2-fosfinoetil)etoxietilamina (5) (243 mg, 1,16 mmoles) en THF recién destilado (10 mL). La disolución se coloreó de amarillo-verde pálido. El matraz se enfrió a 0°C con un baño de hielo y, bajo agitación, se añadió en gotas 1-metoxi-3-cloropropano (504 mg, 4,64 mmoles). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se redujo entonces a un tercio del volumen inicial mediante una suave corriente de dinitrógeno. El matraz se enfrió de nuevo con un baño de hielo y se añadió en gotas agua desgasificada (5 mL). Se formaron dos fases. Se añadió dietiléter (20 mL) y la mezcla se transfirió en un embudo de separación por medio de una cánula para evitar el contacto con la atmósfera. Siempre en una atmósfera de dinitrógeno, la fase acuosa inferior se recuperó en otro embudo de separación y se trató con dietiléter adicional (20 mL). Después la fase acuosa se descargó y las fases etéreas combinadas se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía Na₂SO₄ anhidro (500 mg). El sólido se filtró y se lavó con dietiléter anhidro adicional (2 x 10 ml). Las fases etéreas combinadas se concentraron en dinitrógeno y después al vacío (rendimiento de 58%).

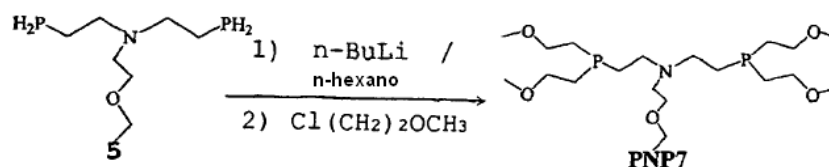
¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 3,55-3,44 (m, 4H); 3,42-3,38 (t, 8H); 3,32 (s, 12H); 2,68-2,61 (m, 6H); 1,75-1,63 (m, 8H); 1,59-1,56 (m, 4H); 1,48-1,42 (m, 8H); 1,22-1,17 (m, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 73,57 (d); 69,07 (s); 66,46 (s); 58,49 (s); 52,60 (s); 51,19 (d); 26,1 (d); 24,53 (d); 23,56 (d); 15,17 (s).

³¹P{¹H} (CDCl₃): δ (ppm) = -31,7.

Ejemplo 2

Síntesis de bis[(dimetoxietilfosfino)etil]etoxietilamina (PNP7)



Se añadió un ligero exceso de n-BuLi (2,5 M en n-hexano; 1,61 mL, aproximadamente un 5% de exceso respecto a la cantidad estequiométrica que corresponde a 1,53 mL, 3,84 mmoles) por medio de una cánula a través de un septo de caucho a un matraz que contenía N,N-bis(2-fosfinoetil)etoxietilamina (5) (200 mg, 0,96 mmoles) en THF recién destilado (10 mL). La disolución se coloreó de amarillo-verde. El matraz se enfrió a 0°C con un baño de hielo y, bajo agitación, se añadió en gotas 2-cloroetilmetiléter (379 mg, 4,02 mmoles). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se redujo entonces a un tercio del volumen inicial mediante una suave corriente de dinitrógeno.

El matraz se enfrió de nuevo con un baño de hielo y se añadió en gotas agua desgasificada (5 mL). Se formaron dos fases: la fase orgánica superior se coloreó de gris-verde, mientras que la fase acuosa era casi incolora. Se añadió dietiléter desgasificado (20 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación (fluxado previamente con dinitrógeno) por medio de una cánula para evitar el contacto con la atmósfera. Siempre bajo una atmósfera de dinitrógeno, la fase acuosa inferior se recuperó en otro embudo de separación y se trató con dietiléter adicional (20 mL). Después la fase acuosa se descargó y las fases etéreas combinadas se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía Na₂SO₄ anhidro (aproximadamente 500 mg). El sólido se filtró y se lavó con dietiléter anhidro adicional (2 x 10 ml). Las fases etéreas combinadas se concentraron en dinitrógeno y después al vacío (rendimiento aproximadamente del 50%).

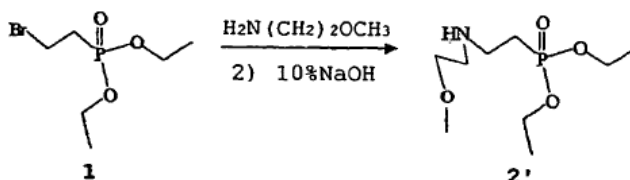
- 10 1H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 3,57-3,47 (12H); 3,33 (s, 12H); 2,66 (m, 6H); 1,77 (t, 8H); 1,64 (m, 4H); 1,20 (t, 3H).
 13C RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 70,37 (d); 69,01 (s); 66,51 (s); 58,50 (s); 52,60 (s); 50,94 (d); 27,87 (d); 24,73 (d); 15,18 (s).
 31P{1H} (CDCl₃): δ (ppm) = -39,1.

- 15 Como está claro a partir del Ejemplo 1 como se menciona anteriormente, el compuesto de bisfosfinoamina se preparó a partir de (2-bromoetil)fosfonato de dietilo mediante cuatro etapas según el método de la presente invención.

Ejemplo 3

Síntesis de bis(dimetoxietilfosfino)etil]metoxietilamina (PNP10)

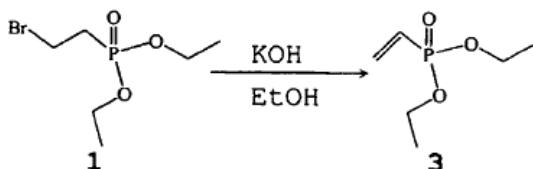
(i) Síntesis de N-(dietil-2-fosfono)etiletoxietilamina (2')



- 20 En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 25 ml se colocó (2-bromoetil)fosfonato de dietilo (1) (2,45 g, 0,01 moles). Se añadieron agua (2 ml) y 2-metoxietilamina (6 ml, 0,07 moles). Se añadió agua adicional (4 ml) y la mezcla se puso a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla era incolora y viscosa. Se añadió NaOH al 10% (5 ml) y después la mezcla se redujo en volumen por rota-evaporación para eliminar el exceso de la amina no reaccionada y agua. El residuo viscoso se trató con dietiléter (3 x 30 ml) bajo agitación vigorosa. Las fases etéreas combinadas se trataron con Na₂SO₄ (aproximadamente 500 mg), se filtraron y se concentraron mediante una suave corriente de nitrógeno y el residuo se secó en bomba de vacío (rendimiento del 55%).

- 25 1H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 4,09 (m, 4H), 3,48 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,31 (t, 6H).
 31P{1H} (CDCl₃): δ (ppm) = 31,1.

- 30 (ii) Síntesis de vinilfosfonato de dietilo (3)

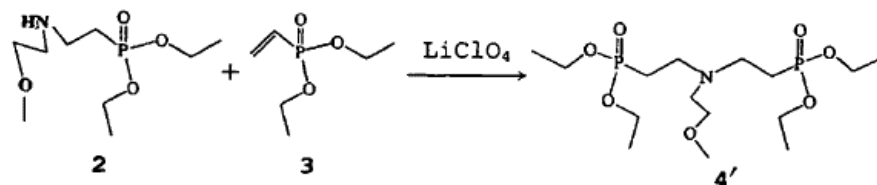


- 35 Se rellenó un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 150 ml con EtOH (85 ml). Se añadieron bolitas de KOH (2,52 g, 0,045 moles). La mezcla se agitó en un baño de hielo hasta la completa disolución de KOH. Se añadió en gotas (2-bromoetil)fosfonato de dietilo (1) (8,1 ml, 0,045 moles) (30 minutos) por medio de un embudo de ecualización de presión. Mientras se formó un sólido blanco. La mezcla se puso a reflujo durante 15 minutos, y, después del enfriamiento, se filtró usando una frita. El sólido blanco se lavó con EtOH absoluto y el filtrado se roto-evaporó, y finalmente se secó en una bomba de vacío durante 15 minutos. El residuo se destiló con un micro-destilador. La primera fracción (43°C, 0,5 mm de Hg) correspondió a vinilfosfonato de dietilo puro (3) (rendimiento del 90%).

1H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 5,99- 6,36 (3H), 4,09 (m, 4H), 1,33 (t, 6H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 18,1.

(iii) Síntesis de N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]metoxietilamina (4')

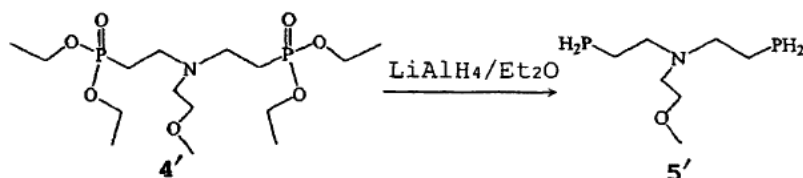


5 En un vial de 2 ml se añadieron N-(dietil-2-fosfono)etiletoxiethylamina (2') (148,3 mg, 0,625 mmoles), vinilfosfonato de dietilo (3) (66,5 mg, 0,625 mmoles) y LiClO_4 (66,5 mg, 0,625 mg). El vial se desgasificó con dinitrógeno, y después se cerró rápida y fuertemente. El vial se sumergió durante 7 horas a 75°C en un baño de aceite. El aceite amarillo resultante se trató entonces con CHCl_3 (3 x 2 ml) y se extrajo con H_2O (6 mL) en un embudo de separación. La fase orgánica inferior se recuperó mientras la fase acuosa se trató de nuevo con CHCl_3 (3 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron con un caudal de N_2 dando un residuo oleoso. El exceso de compuesto 3 se eliminó al vacío (2h, 10-2 torr). Rendimiento del 89%.

10 ^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm) = 4,09 (m, 8H); 3,45 (t, 2H); 3,34 (s, 3H); 2,83 (m, 4H); 2,65 (t, 2H); 1,93 (m, 4H); 1,33 (t, 12H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 31,3.

(iv) Síntesis de N,N-bis(2-fosfinoetil)metoxietilamina (5')



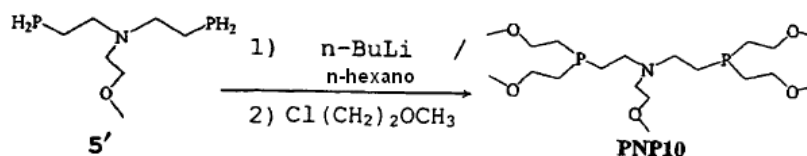
15 Todas las siguientes manipulaciones se llevaron a cabo en N_2 . Todo el disolvente se desgasificó previamente.

20 Se colocó N,N-bis[(dietil-2-fosfono)etil]metoxietilamina (4') (533 mg, 1,32 mmoles) en un matraz de dos cuellos seco en horno (50 ml) y se añadió dietiléter anhidro recién destilado (5 mL). El matraz se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió lentamente LiAlH_4 (1M en disolución de Et_2O ; 8 mL, 8 mmoles) en 3 minutos a través de un septo de caucho con una jeringa. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. Al final la disolución era blanca y turbia. El matraz se enfrió entonces de nuevo a 0°C (baño de hielo) y se añadió cuidadosamente una disolución acuosa saturada desgasificada de Na_2SO_4 (5 mL) (si fuera necesario se añadirían otras alícuotas de Et_2O (5 mL cada una) para mantener un volumen constante). Se añadió Na_2SO_4 anhidro (aproximadamente 400 mg) para eliminar toda la cantidad de agua. Después de 15 min, el sólido se separó por filtración en una frita G2. El filtrado se recogió en un matraz de dos cuellos pesado previamente (50 ml). La disolución etérea se evaporó con un caudal de N_2 seguido por succión por bomba de vacío (30 min a 10-2 torr). Rendimiento del 88%.

25 ^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm) = 3,46 (t, 2H); 3,35 (s, 3H); 2,93 (t, 2H); 2,28 (t, 2H); 2,67 (m, 6H); 1,63 (m, 4H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 144,6.

30 (v) Síntesis de bis[(dimetoxietilfosfino)etil]metoxietilamina (PNP10)



Se añadió un exceso de $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en $n\text{-hexano}$; 1,0 mL, cantidad estequiométrica correcta que corresponde a 0,50 mL, 1,24 mmoles) por medio de una cánula a través de un septo de caucho a un matraz que contenía N,N-bis(2-fosfinoetil)metoxietilamina (5') (60 mg, 0,31 mmoles) en THF recién destilado (10 mL) a 0°C . La disolución se

5 volvió oscura (de color negro-violeta). Aún a 0°C, con agitación, se añadió en gotas 2-cloroetilmetiléter (236 mg, 2,48 mmoles) disuelto en THF destilado (5 mL). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente toda la noche coloreándose de amarillo-oro. Se redujo entonces a un tercio del volumen inicial mediante una suave corriente de dinitrógeno. Se añadió dietiléter destilado (20 mL). El matraz se enfrió de nuevo con un baño de hielo y se añadió en gotas agua desgasificada (5 mL). Se formaron dos fases: la fase orgánica superior se coloreó de amarillo-oro, mientras que la fase acuosa era casi incolora. Se añadió dietiléter desgasificado (20 mL), y la mezcla se transfirió a un embudo de separación (fluxada previamente con dinitrógeno) por medio de una cánula para evitar el contacto con la atmósfera. Siempre en una atmósfera de dinitrógeno, la fase acuosa inferior se recuperó en otro embudo de separación y se trató con dietiléter adicional (2 x 10 mL). Después la fase acuosa se descargó y las fases etéreas combinadas se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía Na₂SO₄ anhidro (aproximadamente 500 mg). El sólido se filtró bajo dinitrógeno y se lavó con dietiléter anhidro adicional (2 x 10 mL). Las fases etéreas combinadas se concentraron bajo dinitrógeno y después al vacío (rendimiento aproximadamente del 60%).

1H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 3,57-3,47 (10H); 3,33 (s, 12H); 3,32 (s, 3H); 2,66 (m, 6H); 1,78 (t, 8H); 1,65 (m, 4H).

13C RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 71,02 (s); 70,39 (d); 58,86 (s); 52,48 (s), 52,52 (s); 50,83 (d); 27,96 (d); 24,75 (d).

15 31P{1H} (CDCl₃): δ (ppm) = -39,0.

Ejemplo 4

Preparación de ^{99m}TcN-PNP5-DBODC

El complejo de nitruro de tecnecio de ^{99m}TcN-PNP5-DBODC se preparó en el Ejemplo 4. Aquí, PNP5 y DBODC indican lo que sigue:

20 PNP5: bis(dimetoxipropilfosfinoetil)etoxietilamina

DBODC: dietoxietilditiocarbamato

25 Un cloruro estannoso anhidro (0,1 mg, Nakaraitesuk Lot. VIP5014), hidracida succínica recristalizada (SDH) (1 mg, Ardrich Lot. 00229EQ) y dihidrato de etilendiaminotetraacetato disódico (1 mg, Dojin Kagaku, Lot. KKO78) se disolvieron en solución salina fisiológica (0,1 mL). A la disolución se le añadió una disolución de ácido de pertecneio-^{99m} (^{99m}TcO₄⁻) (0,85 mL, 651 MBq/mL) y se dejó estar a una temperatura ambiente durante 15 minutos. La disolución resultante se ajustó a pH aproximadamente 6,5 añadiendo 20 µL de una disolución acuosa de hidróxido sódico (0,1 mol/L). Así, se obtuvo la disolución intermedia de ^{99m}TcN.

30 A la disolución intermedia se añadieron 0,5 mL de una disolución de (4 mg/mL) (que contenía γ-ciclodextrina (Wako, Lot. LDK1242) a la concentración de 4 mg/mL como un solubilizador) y 0,5 mL de una disolución de DBODC (4 mg/mL). Además, la disolución resultante se ajustó a pH aproximadamente 9 mediante la adición de 20 µL de una disolución acuosa de hidróxido sódico (0,1 mol/L). Entonces, la disolución ajustada se calentó a una temperatura de 100°C durante 15 minutos para obtener una disolución de ^{99m}TcN-PNP5-DBODC.

35 Para la disolución obtenida de ^{99m}TcN-PNP5-DBODC, el análisis TLC se llevó a cabo según las condiciones como se mencionan debajo para determinar una pureza radioquímica mediante la medida del % del área del pico. Como resultado, las disoluciones de ^{99m}TcN-PNP5-DBODC mostraron una pureza del 92,1%.

Condiciones de TLC:

Placa de TLC: gel de sílice 60 (Merck)

Fase de desarrollo: etanol/cloroforno/tolueno/acetato de amonio 0,5 M = 5/3/3/0,5

Longitud del desarrollo: 10 cm

40 Detector: Radiochromatogramas (Aroka, tipo PS-201)

Ejemplo 5

Preparación de ^{99m}TcN-PNP7-DBODC y ^{99m}TcN-PNP10-DBODC

Los complejos de nitruro de tecnecio de ^{99m}TcN-PNP7-DBODC y ^{99m}TcN-PNP10-DBODC se prepararon en el Ejemplo 5. Aquí, PNP7 y PNP10 indican lo que sigue:

45 PNP7: bis(dimetoxietilfosfinoetil)etoxietilamina

PNP10: bis(dimetoxietilfosfinoetil)metoxietilamina

Un cloruro estannoso anhidro (0,1 mg, Nakaraitesuk Lot. VIP5014), hidracida de ácido cítrico (SDH) (1 mg, Tokio Kasei) y dihidrato de etilendiaminatetraacético disódico (1 mg, Dojin Kagaku, Lot. KKO78) se disolvieron en solución

salina fisiológica (0,1 mL). A la disolución, se añadió una disolución de ácido de pertecneio-99m ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) (1,5 mL, 3460 MBq/mL en el caso de PNP7 y 3778 MBq/mL en el caso de PNP10) y se dejó estar a una temperatura ambiente durante 15 minutos. La disolución resultante se ajustó a pH aproximadamente 6,5 añadiendo 20 μL de una disolución acuosa de hidróxido sódico (0,1 mol/L). Así, se obtuvo una disolución intermedia de ^{99m}TcN .

- 5 A la disolución intermedia se añadieron 0,5 mL de una disolución de PNP7 o PNP10 (1 mg/mL) (que contenía γ -ciclodextrina (Wako, Lot. .LDK1242) a la concentración de 4 mg/mL como un solubilizador) y 0,1 mL de una disolución de DBODC (4 mg/mL). Además, la disolución resultante se ajusta a pH aproximadamente 9 por la adición de 30 μL de una disolución acuosa de hidróxido sódico (0,1 mol/L). Entonces, la disolución ajustada se calentó a una temperatura de 100°C durante 15 minutos para obtener una disolución de $^{99m}\text{TcN-PNP7-DBODC}$ o $^{99m}\text{TcN-PNP10-DBODC}$.

La disolución obtenida se sometió a HPLC en las condiciones como se mencionan debajo para purificar y recuperar $^{99m}\text{TcN-PNP7-DBODC}$ o $^{99m}\text{TcN-PNP10-DBODC}$.

Condiciones de HPLC:

Columna: Beckman Ultrasphere ODS 4,6 mm x 25 cm + precolumna 4,6 mm x 4,5 cm

- 15 Fase móvil: 80% de MeOH/20% de 0,02 MPB (pH 7,4)

Caudal: 1,0 mL/min

Detector: Detector RI (Steffi), absorciometría Ultravioleta

- 20 Los tiempos de retención (TR) de $^{99m}\text{TcN-PNP7-DBODC}$ y $^{99m}\text{TcN-PNP10-DBODC}$ fueron 14,5 y 11,7 minutos, respectivamente. Las disoluciones fraccionadas se evaporaron y secaron en atmósfera de argón. Al residuo resultante se añadió una disolución acuosa de EtOH (10%).

Para la disolución obtenida finalmente de $^{99m}\text{TcN-PNP7-DBODC}$ o $^{99m}\text{TcN-PNP10-DBODC}$, el análisis TLC se llevó a cabo según las condiciones como se mencionan debajo para determinar una pureza radioquímica mediante la medida del % de área del pico. Como resultado, las disoluciones de $^{99m}\text{TcN-PNP7-DBODC}$ y $^{99m}\text{TcN-PNP10-DBODC}$ mostraron purzas del 92,7% y 91,0%, respectivamente.

- 25 Condiciones TLC:

Placa de TLC: gel de sílice 60 (Merck)

Fase de desarrollo: etanol/cloroforno/tolueno/acetato de amonio 0,5 M = 5/3/3/0,5

Longitud de desarrollo: 10 cm

Detector: Radiochromatogramschana (Aroka, tipo PS-201)

- 30 Ejemplo 6

Biodistribución de los complejos de nitruro de tecnecio

La biodistribución de los complejos de nitruro de tecnecio obtenidos en los Ejemplos 4 y 5 se evaluaron cuando esos complejos se administraron a ratas.

- 35 Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley (ratas SD, hembras, 10 semanas de edad) con inyecciones intraperitoneales de ketamina (80 mg/kg) y xilazina (19 mg/kg). Después de cuarenta y cinco minutos de que las ratas se anestesiaran, se administró cada uno de $^{99m}\text{TcN-PNP5-DBODC}$, $^{99m}\text{TcN-PNP7-DBODC}$ y $^{99m}\text{TcN-PNP10-DBODC}$ en la vena de la cola de las ratas a una concentración radiactiva de 140 a 180 MBq/mL. Dos minutos y sesenta minutos después de la administración, se recuperó la sangre de la aorta abdominal de las ratas. Después, las ratas se mataron sin dolor, y se quitaron los órganos de las ratas. Los órganos quitados se pesaron y midieron para la radiactividad mediante un analizador de un único canal (Applied Optical Research Industry Incorporated, tipo 701-IC). A partir de los valores así obtenidos de las radiactividades, se calculó un índice acumulado (% de ID/g) del complejo de nitruro de tecnecio en cada órgano usando una ecuación que es como sigue:

Índice acumulado (% de ID/g) para cada órgano = (radiactividad de cada órgano (cpm) – fondo (cpm))/(Total de radiactividad de cada órgano (valores corregidos en los tiempos) x peso de cada órgano (g)) x 100

- 45 Además, en base a los índices acumulados obtenidos, se obtuvieron también las relaciones de corazón/pulmones y corazón/hígado.

En los experimentos anteriores, las medidas se repitieron tres o cuatro veces.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Radiodistribución de Complejos

Índice acumulado (% de ID/g)	Corazón		Pulmones		Hígado		Sangre		Corazón/pulmones		Corazón/hígado	
	2	60	2	60	2	60	2	60	2	60	2	60
Tiempo (min.)												
TcN- PNP10- DBODC	3,45 ± 0,31	3,33 ± 0,13	1,25 ± 0,13	0,54 ± 0,02	2,14 ± 0,12	0,18 ± 0,03	0,35 ± 0,06	0,01 ± 0,00	2,76	6,17	1,61	18,50
TcN- PNP7- DBODC	3,12 ± 0,39	3,31 ± 0,12	1,48 ± 0,24	0,63 ± 0,15	2,58 ± 0,36	0,18 ± 0,01	0,29 ± 0,04	0,01 ± 0,00	2,11	5,25	1,21	18,39
TcN- PNP5- DBODC	3,53 ± 0,20	2,98 ± 0,20	1,22 ± 0,15	0,32 ± 0,04	2,25 ± 0,58	0,14 ± 0,05	0,10 ± 0,02	0,00 ± 0,01	2,89	9,31	1,57	21,29

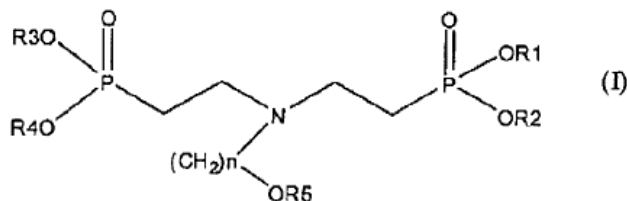
5 Como se ve a partir de los resultados en la Tabla 1, sesenta minutos después de la administración de los complejos, se observaron los aclaramientos de todos los complejos para todos los órganos excepto para el corazón. Así, las relaciones de corazón/pulmones y corazón/hígado fueron excelentes, y se reveló que los complejos preparados por el método de la presente invención pueden acumularse marcadamente en el corazón, y por lo tanto, es extremadamente útil para la formación de imágenes radiodiagnósticas.

Aplicabilidad Industrial

10 El método de la presente invención permite la preparación industrialmente ventajosa y eficaz de un compuesto intermedio, concretamente un compuesto de bisfosfonoamina, que se usa para preparar un complejo de nitruro de tecnecio para la formación de imágenes radiodiagnósticas. Así, según el método de la presente invención, el complejo de nitruro de tecnecio puede prepararse de forma ventajosa y eficaz.

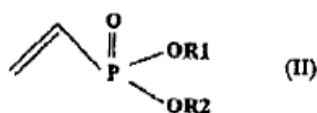
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de bisfosfoamina representado por la fórmula (I)

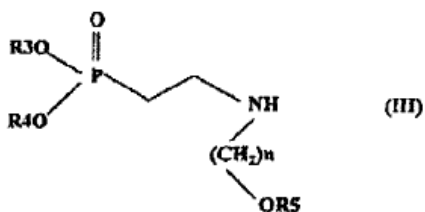


5 en donde R1, R2, R3, R4 y R5 son independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y n es un número entero de 1 a 6, cuyo método comprende la etapa de:

hacer reaccionar un vinilfosfo-compuesto de la siguiente fórmula (II):



en donde R1 y R2 son como se definen arriba, con un compuesto de fosfoamina de la siguiente fórmula (III):



10 en donde R3, R4, R5 y n son como se definen arriba, en presencia de un catalizador de reacción de condensación.

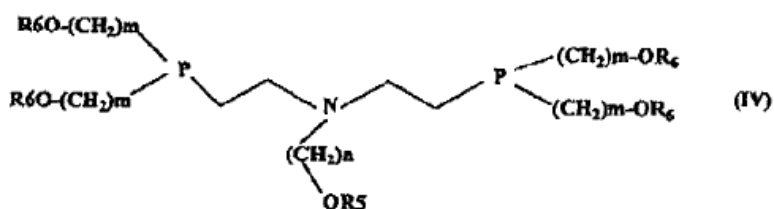
2. El método según la reivindicación 1, en donde R1, R2, R3 y R4 son iguales que cada uno de los otros.

3. El método según la reivindicación 2, en donde R1, R2, R3 y R4 son metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R5 es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

15 5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador de reacción de condensación es perclorato de litio.

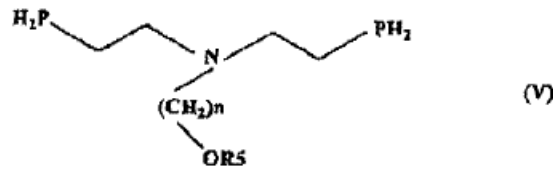
6. Un método para preparar un compuesto de bisfosfoamina de la siguiente fórmula (IV):



en donde R5 y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, R6 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y m es un número entero de 1 a 6, cuyo método comprende las etapas de:

20 - producir un compuesto representado por la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 mediante un método como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

- reducir el compuesto representado por la fórmula (I) con un agente reductor para producir un compuesto de bisfosfinoamina de la siguiente fórmula (V)



y

- 5 - hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un compuesto halogenado de la siguiente fórmula (VI):



en donde X es un átomo de halógeno.

7. El método según la reivindicación 6, en donde el agente reductor es hidruro de litio y aluminio o dicloroalano.

8. El método según la reivindicación 6 o 7, en donde el compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (V) es

- 10 N,N-bis(2-fosfinoetil)metoxietilamina,
 N,N-bis(2-fosfinoetil)etoxietilamina,
 N,N-bis(2-fosfinoetil)metoxipropilamina o
 N,N-bis(2-fosfinoetil)etoxipropilamina.

- 15 9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el compuesto halogenado de la fórmula (VI) es 1-metoxi-3-cloropropano, 1-metoxi-3-cloroetano o 1-etoxi-3-cloroetano.

10. Un método para preparar un complejo de nitruro de tecnecio de la siguiente fórmula (VII):



en donde PNP es un compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (IV) y DTC es un ditiocarbamato, que comprende las etapas de:

- 20 - llevar a cabo un método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para producir la bisfosfinoamina de la fórmula (IV), y
- hacer reaccionar el compuesto de bisfosfinoamina de la fórmula (IV) y el ditiocarbamato con un óxido de tecnecio en presencia de un dador de nitrógeno y un agente reductor.
- 25 11. El método según la reivindicación 10, en donde el ditiocarbamato es ditiocarbamato de pirrolidina, ditiocarbamato de piperidina, ditiocarbamato de 4-etil-piperidina o ditiocarbamato de N-dietoxietilo.