

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 140**

51 Int. Cl.:

C07C 319/14 (2006.01)

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 319/24 (2006.01)

C07C 323/44 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2011** **E 11721279 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 2569279**

54 Título: **Método de síntesis**

30 Prioridad:

14.05.2010 US 334599 P

14.05.2010 GB 201008047

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

11.09.2014

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)

Amersham Place Little Chalfont

Buckinghamshire HP7 9NA, GB

72 Inventor/es:

BRATHE, ANDERS;

OLSSON, ANDREAS;

THANING, MIKKEL y

BUGGE, STEFFEN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 493 140 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

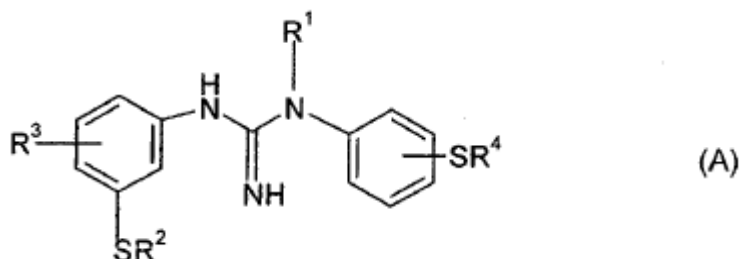
Método de síntesis

Campo técnico de la invención

- La presente invención se refiere al campo de la síntesis química. Más específicamente, la presente invención se refiere a nuevos métodos útiles en la síntesis de un trazador para tomografía por emisión de positrones (TEP) y a nuevos productos intermedios útiles en dicho método.

Descripción de técnicas relacionadas

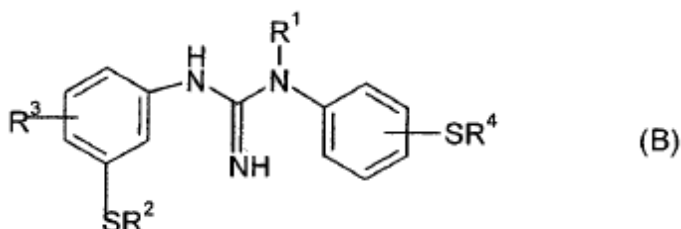
- El documento WO 94/27591 describe determinadas guanidinas sustituidas y su utilización para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades neurológicas tales como la epilepsia, enfermedades neurodegenerativas y/o muerte de células nerviosas resultante de p. ej. la hipoxia, hipoglucemia, isquemia cerebral o de la médula espinal, traumatismo cerebral o de la médula espinal. El documento WO 94/27591 describe que las guanidinas sustituidas pueden prepararse por la reacción de una amina, por lo general de una sal de amina tal como un hidrocloreto de amina, con una alquil o aril cianamida formada previamente (Safer *et al.* 1948 *J. Org. Chem.*; 13: 924) o la alquil o aril cianamida N-sustituida correspondiente.
- Los documentos WO 2004/007440 y WO 2006/136846 describen derivados de guanidina radiomarcados y su utilización diagnóstico por la imagen de receptores en el sistema nervioso central (SNC) y da a conocer la síntesis de estos derivados radiomarcados a partir de compuestos precursores. Por ejemplo, el documento WO 2006/136846 da a conocer un compuesto de fórmula (A):



o una de sus sales o solvatos, en donde:

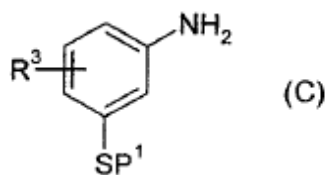
- R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^2 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_{1-4} , alquilo $[^{11}C]-C_{1-4}$ y fluoroalquilo $[^{18}F]-C_{1-4}$ con tal que al menos uno de R^2 y R^4 sea alquilo $[^{11}C]-C_{1-4}$ o fluoroalquilo $[^{18}F]-C_{1-4}$; y
- R^3 es halo.

- El documento WO 2006/136846 da a conocer que el compuesto anterior de fórmula (A) se sintetiza por reacción de una fuente de ^{11}C o ^{18}F adecuada con un compuesto precursor de fórmula (B):

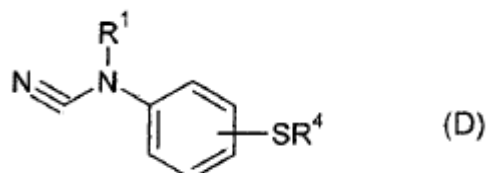


en donde uno de R^2 o R^4 es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o un grupo protector tiólico tal como bencilo; R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^3 es halo.

- El documento WO 2006/136846 da a conocer que el método para obtener el compuesto precursor de fórmula (B) anterior en donde R^2 es hidrógeno se basa en que está descrito por Hu *et al.* (*J. Med.Chem.* 1997; 40(26): 4281-9), en donde un compuesto de fórmula (C):

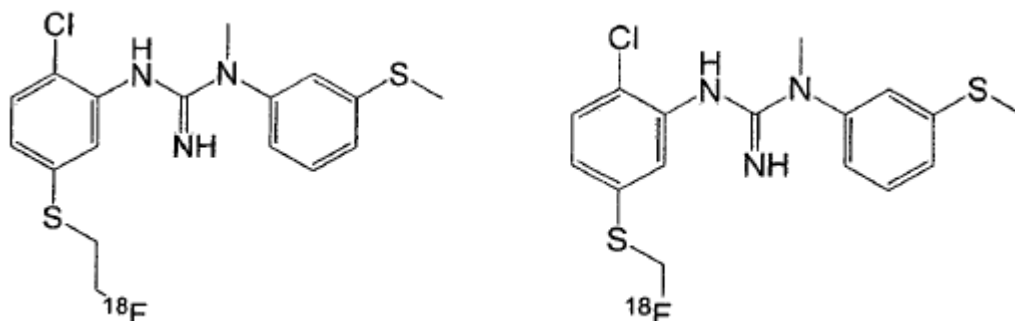


o una de sus sales o solvatos, en donde R^3 es halo y P^1 es un grupo protector tiólico; se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (D):



en donde R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^4 es como se ha definido para el compuesto deseado de fórmula (B).

Este método ha sido descrito recientemente por Robins *et al.* (2010 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20: 1749-51) como una forma lograda de obtener las S-fluoroalquil-diarilguanidinas marcadas con ^{18}F :



Sin embargo, el método de preparación del precursor radiomarcador anteriormente descrito de fórmula (B) adolece de numerosos problemas. En primer lugar, se utiliza cloruro de estaño en una etapa de reducción empleada en la preparación del compuesto de fórmula (C) a partir de la materia prima cloruro de sulfonilo. El estaño residual complica la preparación por los hidróxidos de estaño formadores de gel a $pH > 2$. Además, después de esta etapa de reducción, se introduce un grupo protector bencílico en el tiol y este grupo debe eliminarse al final de la síntesis, lo que requiere el empleo de $AlCl_3$ seguido de cromatografía ultrarrápida.

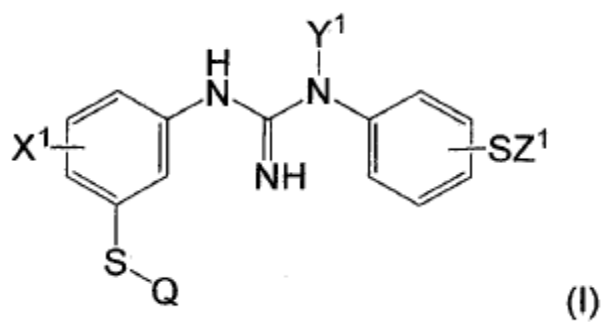
Además, y no descrito en la técnica anterior, los presentes inventores han descubierto que los compuestos de fórmula (B) en donde R^2 es hidrógeno se descompone para formar una impureza de disulfuro, incluso en lo que se considerarían condiciones inertes, lo que complica el posterior radiomarcado para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (A). Hay, por lo tanto, una necesidad adicional de estrategias alternativas para obtener dicho compuesto de fórmula (A) que no adolezca de este inconveniente.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un método para preparar un derivado de guanidina radiomarcado de guanidina. Se proporcionan además un nuevo producto intermedio y su método de síntesis. En el método de la invención, el empleo de una etapa que comprende la oxidación con yodo tiene la ventaja de que el yodo oxida cualquier estaño presente como consecuencia de la etapa inicial de reducción del cloruro de estaño. Se necesitan grupos no protectores en el método de la invención, eliminando de este modo la necesidad de una etapa de desprotección. Además, el método de la invención resuelve el problema observado por los presentes inventores con formación de una impureza de disulfuro. Por consiguiente el método de la invención resuelve numerosos problemas asociados a métodos conocidos para la preparación de derivados de guanidina radiomarcados.

Descripción detallada de la invención

en un aspecto, la presente invención proporciona un método para obtener un trazador para tomografía por emisión de positrones (TEP) de fórmula I:



en donde:

X¹ es un grupo X seleccionado de alquilo C₁₋₄ o halo;

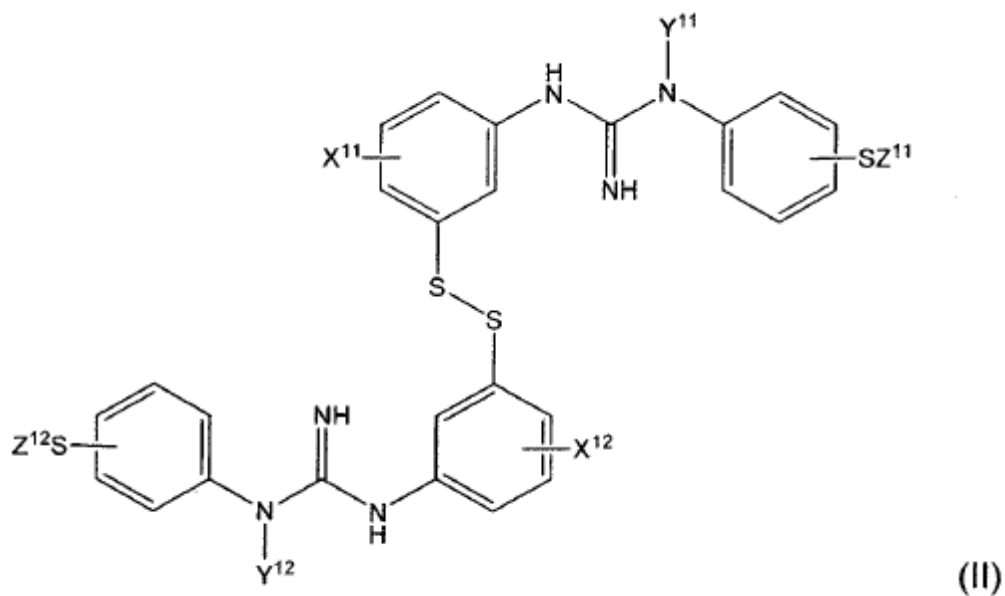
Y¹ es un grupo Y seleccionado de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 Z¹ es un grupo Z que es alquilo C₁₋₄; y

Q es alquilo [¹¹C]-C₁₋₄ o fluoroalquilo [¹⁸F]-C₁₋₄;

en donde dicho método comprende:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula II:



10 en donde:

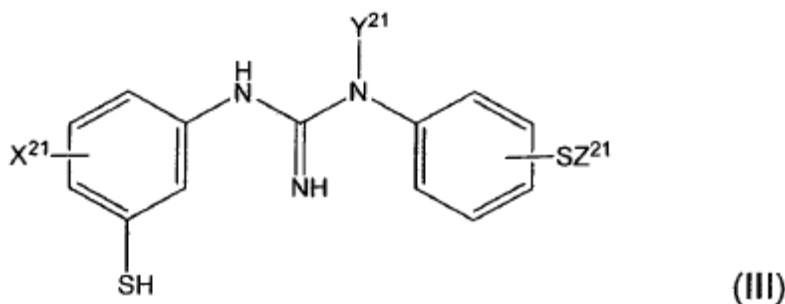
X¹¹ y X¹² son iguales y ambos son un grupo X definido por X¹;

Y¹¹ e Y¹² son iguales y ambos son un grupo Y definido por Y¹;

Z¹¹ y Z¹² son iguales y ambos son un grupo Z definido por Z¹;

(b) reducir dicho compuesto de fórmula II con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula III:

15



X^{21} es un grupo X definido por X^1 ;

Y^{21} es un grupo Y definido por Y^1 ; y

Z^{21} es un grupo Z definido por Z^1 ;

- 5 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III obtenido en la etapa (b), con LG^1 - $[^{11}C]$ alquilo C_{1-4} o LG^2 - $[^{18}F]$ fluoroalquilo C_{1-4} , en donde LG^1 y LG^2 son independientemente halo, o el grupo $-O-SO_2-R^1$ en donde R^1 representa un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o fluoroalquilo C_{1-4} , en donde dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado.

- 10 La expresión "trazador para TEP" se refiere a un compuesto químico que comprende un radionúclido que experimenta desintegración por emisión de positrones (conocida también como desintegración beta positiva) y es por lo tanto detectable utilizando formación de imágenes por TEP. Los radionúclidos para TEP más utilizados son ^{18}F y ^{11}C .

El término "alquilo", solo o en combinación, un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de fórmula general C_nH_{2n+1} . Ejemplos de dichos radicales comprenden metilo, etilo e isopropilo.

- 15 El término "halógeno" o "halo" en el contexto de la presente invención significa un sustituyente seleccionado de entre flúor, cloro, bromo o yodo.

- La expresión "agente reductor" es el elemento en una reacción de oxidación-reducción que dona un electrón a otra especie. Para la presente invención, ejemplos no limitativos de agentes reductores adecuados para su uso en la etapa (b) en el método definido anteriormente comprenden: borohidruro sódico ($NaBH_4$), cinc en ácido clorhídrico, cinc en ácido acético, magnesio en ácido clorhídrico, telururo ácido de sodio ($NaTeH$) en etanol, hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$) en tetrahidrofurano, indio en cloruro amónico e hidruro sódico (NaH). Un agente reductor preferido es $NaBH_4$. En una forma de realización preferida, el agente reductor está unido a una fase sólida tal como una resina en forma de partículas tales como bolitas.

- 20 El término "fluoroalquilo" se refiere a un alquilo definido anteriormente que comprende un átomo de flúor en lugar de un hidrógeno. Específicamente, el término fluoroalquilo como se utiliza en la presente memoria se considera que significa $[^{18}F]$ fluoroalquilo, y como tal el átomo de flúor comprendido en éste es ^{18}F radiactivo. Preferiblemente, dicho fluoroalquilo comprende un solo átomo ^{18}F , aún más preferiblemente en el extremo terminal del grupo químico.

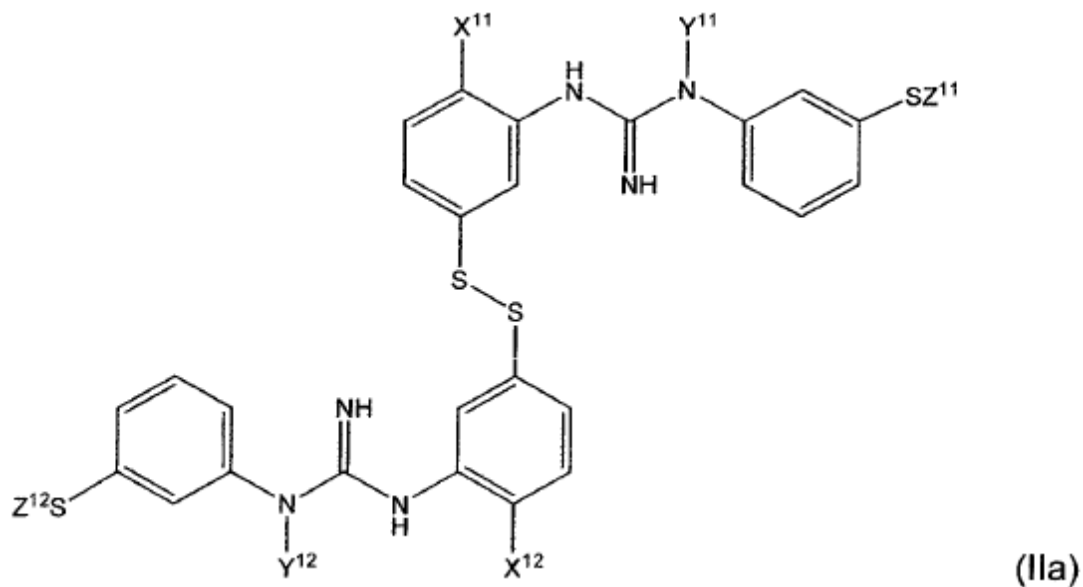
La expresión "grupo saliente" se refiere a un resto adecuado para sustitución nucleófila y es un fragmento molecular que parte con un par de electrones en la heterólisis del enlace.

- 30 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un único anillo (es decir, fenilo) o anillos condensados (es decir, naftaleno).

- Un grupo químico definido en la presente memoria como "opcionalmente sustituido" puede no tener sustituyentes o puede incluir uno o más sustituyentes. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halo y nitro, en donde alquilo es como se ha definido anteriormente que comprende un halo, halo es como se ha definido anteriormente, y "nitro" se refiere al grupo $-NO_2$. Según lo anterior, ejemplos de grupos $-O-SO_2-R^1$ preferidos para la presente invención comprenden: ácido toluensulfónico, ácido nitrobenzenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido fluorosulfónico y ácido perfluoroalquilsulfónico.

- La etapa (c) de reacción con LG^1 - $[^{11}C]$ alquilo C_{1-4} o LG^2 - $[^{18}F]$ fluoroalquilo C_{1-4} es una reacción de alquilación llevada a cabo en un disolvente adecuado. Un "disolvente adecuado" es aquel en el que los reactivos son fácilmente solubles y reaccionan fácilmente para producir el producto deseado. Un disolvente adecuado de este tipo puede seleccionarse de entre el grupo que comprende N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, diclorometano (DCM), cloroformo, sulfóxido de dimetilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo.

En una forma de realización preferida del método de la invención dicho compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIa:



en donde:

- 5 X^{11} y X^{12} son iguales y ambos son un grupo X como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria;
- Y^{11} e Y^{12} son iguales y ambos son un grupo Y como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria; y
- 10 Z^{11} y Z^{12} son iguales y ambos son un grupo Z como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria.

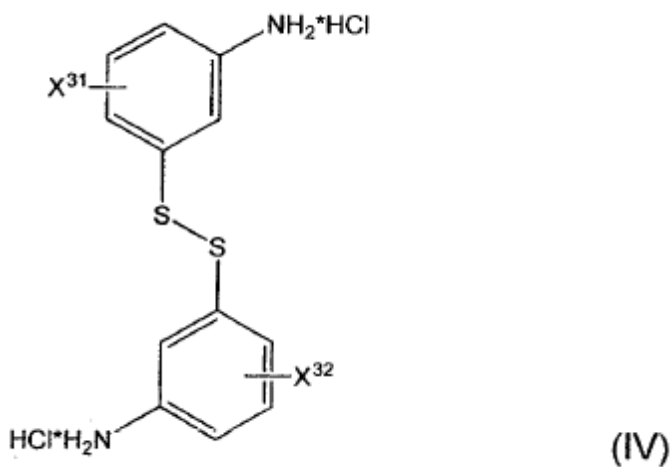
Preferiblemente para el método de la invención dicho grupo X es halo, aún más preferiblemente cloro.

Preferiblemente para el método de la invención dicho grupo Y es alquilo C1-4, aún más preferiblemente metilo.

Preferiblemente para el método de la invención dicho grupo Z es metilo.

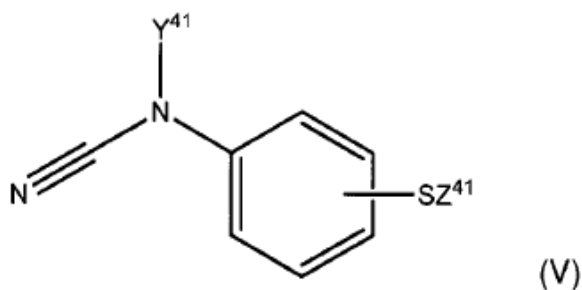
- 15 En una forma de realización preferida para los productos intermedios y el producto del método de la invención, dicho grupo X es cloro, dicho grupo Y es metilo y dicho grupo Z es metilo.

En resumen, el compuesto de fórmula II proporcionado en la etapa (a) del método de la invención se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV:



en la que X^{31} y X^{32} son iguales y ambos son un grupo X como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria;

con un compuesto de fórmula V:

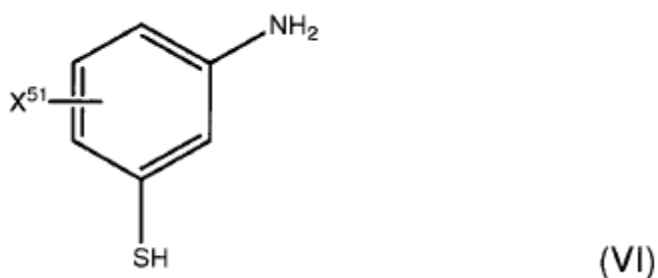


5

en la que Y^{41} es un grupo Y como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria, y Z^{41} es un grupo Z como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria.

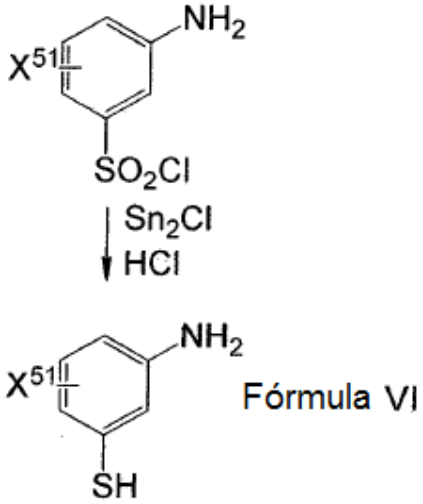
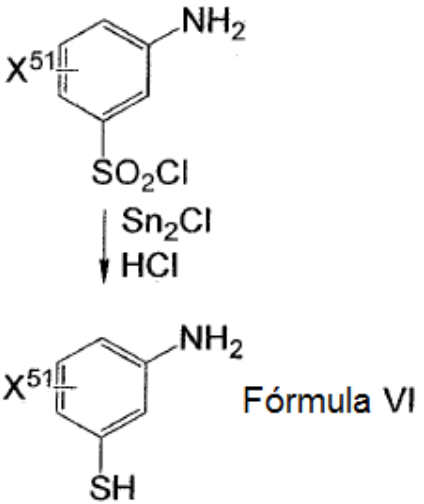
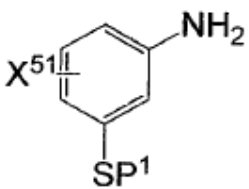
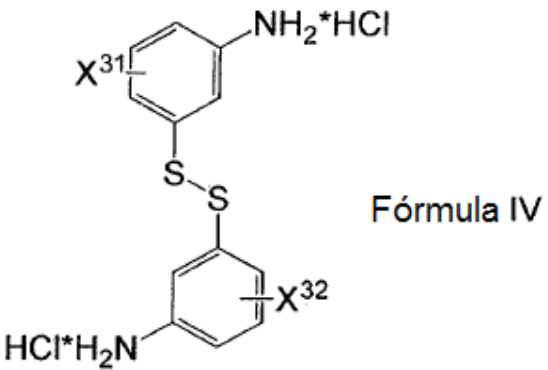
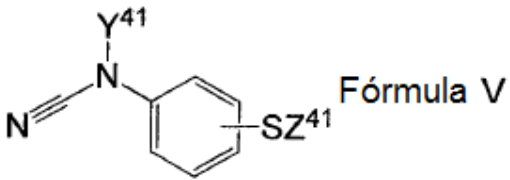
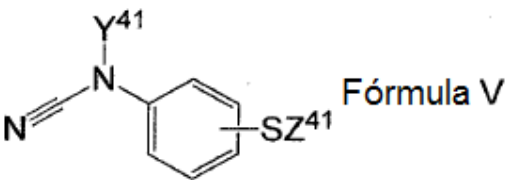
El acoplamiento del compuesto de fórmula IV con la cianamida de fórmula V puede llevarse a cabo sin disolvente, o en presencia de un disolvente aprótico de alto punto de ebullición tal como clorobenceno, tolueno o xileno. Esta
10 reacción puede efectuarse a temperatura elevada, por ejemplo 50 a 200°C, preferiblemente a alrededor de 130°C.

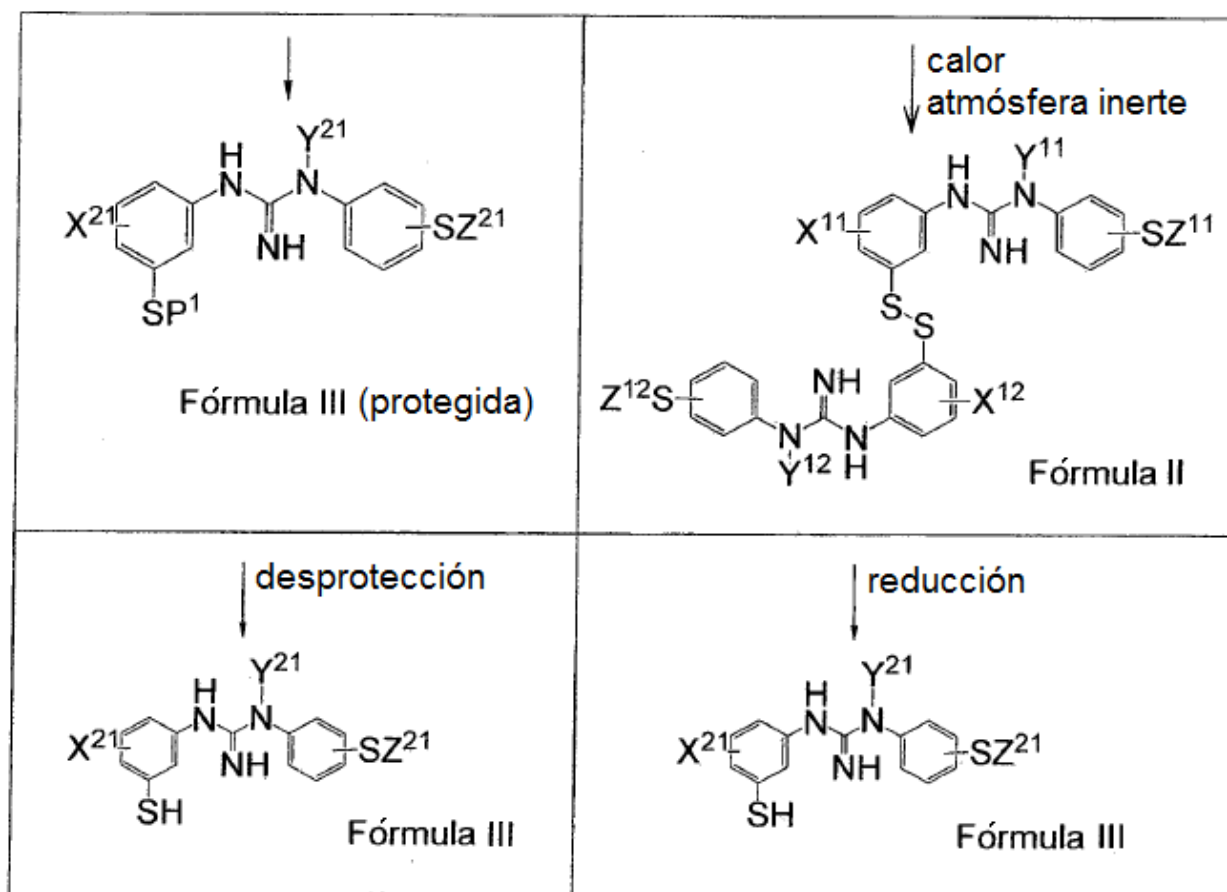
El compuesto de fórmula IV definido anteriormente se obtiene por oxidación con yodo de un compuesto de fórmula VI:



en donde X^{51} es un grupo X como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria.

15 La tabla 1 ilustra a continuación un método conocido para obtener un compuesto de fórmula III junto a los métodos utilizados en la presente invención:

Técnica anterior	Presente invención
 Fórmula VI	 Fórmula VI
↓ añadir grupo protector tiólico 	↓ I₂  Fórmula IV
+  Fórmula V	+  Fórmula V



En la tabla 1:

cada grupo X, Y y Z es como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria para X, Y y Z, respectivamente; y

5 P¹ es un grupo protector tiólico.

Los grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica. Para los grupos tiólicos los grupos protectores adecuados son bencilo, tritilo y 4-metoxibencilo. La utilización de más grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodorora W. Greene y Peter G. M. Wuts (cuarta edición, John Wiley & Sons, 2007).

- 10 La materia prima cianamida de fórmula V en la tabla 1 puede prepararse según el método descrito por Hu *et al.* (1997 *J. Med. Chem.*; 40: 4281-4289), por reacción del bromuro de cianógeno con la amina primaria en éter dietílico o por alquilación de una arilcianamida con hidruro sódico o haluro de alquilo en tetrahidrofurano. La materia prima cloruro de nitrobenzenosulfonilo ilustrada en la tabla 1 está disponible en el mercado. La primera etapa en la tabla 1, común con el método de la técnica anterior y el método de la presente invención, es la reducción de la materia prima
- 15 cloruro de nitrobenzenosulfonilo para formar el compuesto intermedio aminobenzenotiol de fórmula VI. En la segunda etapa del método de la técnica anterior, se coloca un grupo protector en el grupo tiol, el cual se retira al final de la síntesis utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, cuando el grupo protector del tiol es bencilo, puede utilizarse AlCl₃ y cromatografía ultrarrápida para su eliminación. El disulfuro de fórmula IV se obtiene en el método de la invención por oxidación con yodo del compuesto intermedio aminobenzenotiol de fórmula VI. Esta etapa tiene
- 20 la ventaja de que el yodo oxida además cualquier estaño presente. En el método de la temperatura ambiente, el estaño restante complica la preparación debido a que los hidróxidos de estaño forman geles a pH > 2. El método utilizado en la presente invención resuelve este problema ya que el estaño oxidado no forma geles, con lo que se facilita la preparación extractiva del producto. El método además presenta ventajas porque la utilización del compuesto intermedio disulfuro de fórmula IV elude la necesidad de proteger el grupo tiol. El método utilizado en la
- 25 presente invención para obtener un compuesto de fórmula III ilustrado en la tabla 1 anterior puede considerarse como otro aspecto de la presente invención.

Los presentes inventores han observado que el compuesto de fórmula III se descompone para formar el sulfuro de fórmula II, incluso en condiciones que se considerarían "inertes". Este problema está superado eficazmente por

almacenamiento del compuesto disulfuro de fórmula II en lugar del compuesto de fórmula III. En el método para obtener un trazador para TEP de fórmula I el compuesto de fórmula II es reducido por la etapa (b) inmediatamente antes de la etapa (c) de radiomarcaje. Para facilitar esto, las etapas (b) y (c) se llevan a cabo preferiblemente en el mismo recipiente. Una ventaja adicional de esta estrategia sobre los métodos de la técnica anterior es que no es necesario incluir una base en la etapa de reacción (c). Se requiere la inclusión de una base en la reacción por los métodos dados a conocer por la técnica anterior para desprotonar el tiol a fin de dejar la reacción con el síntón radiomarcado. Las bases adecuadas dadas a conocer en los métodos de la técnica anterior comprenden bases inorgánicas tales como carbonato potásico, hidróxido potásico o hidruro sódico, o bases orgánicas tales como una trialkilamina, por ejemplo tritilamina, diisopropiletilamina o dimetilaminopiridina. En el método de la presente invención, una vez el compuesto de fórmula II se ha reducido en la etapa (b) puede hacerse reaccionar directamente en la etapa (c) con $\text{LG}^1\text{-}^{11}\text{C}$ alquilo C_{1-4} o $\text{LG}^2\text{-}^{18}\text{F}$ fluoroalquilo C_{1-4} para obtener el trazador para TEP de fórmula I sin ningún requisito para añadir una base.

El $\text{LG}^1\text{-}^{11}\text{C}$ alquilo C_{1-4} proporcionado en la etapa (c) puede prepararse utilizando métodos bien conocidos en la técnica de radioquímica. Por ejemplo, el yoduro de ^{11}C metilo puede prepararse por reducción de dióxido de ^{11}C carbono con hidruro de litio y aluminio seguido de reacción con ácido yodhídrico. El dióxido de ^{11}C carbono se produce normalmente por la reacción de $^{14}\text{N}(\rho, \sigma)^{11}\text{C}$ procedente de gas nitrógeno que contiene cantidades mínimas de oxígeno. El triflato de ^{11}C metilo puede prepararse a partir de yoduro de ^{11}C metilo o por reacción en fase gas del bromuro de ^{11}C metilo preparado a partir de ^{11}C metano. Todos estos métodos están descritos con más detalle en "Aspects on the Synthesis of ^{11}C -Labelled Compounds", capítulo 3 de Handbook of Radiopharmaceuticals (2003 Welch & Redvanly eds. págs. 141-194). Un $\text{LG}^1\text{-}^{11}\text{C}$ alquilo C_{1-4} preferido se selecciona de entre ^{11}C metil- LG^1 o ^{11}C etil- LG^1 y LG^1 es preferiblemente yodo.

El $\text{LG}^2\text{-}^{18}\text{F}$ fluoroalquilo C_{1-4} proporcionado en la etapa (c) del método puede prepararse radiomarcando dihaluros o sulfonatos de alquilo utilizando ^{18}F fluoruro. El ^{18}F fluoruro se obtiene por lo general en forma de solución acuosa que es un producto de la irradiación de una diana ^{18}O -agua. Se ha generalizado la práctica de llevar a cabo varias etapas a fin de convertir el ^{18}F fluoruro en un reactante nucleófilo reactivo, de modo que sea adecuado para su utilización en reacciones nucleofílicas de radiomarcado. Estas etapas incluyen la eliminación de agua procedente de del ion ^{18}F fluoruro y el suministro de un contraión adecuado (Handbook of Radiopharmaceuticals 2003 Welch & Redvanly eds. cap. 6 págs. 195-227). Los contraiones adecuados comprenden iones metálicos grandes pero dúctiles tales como rubidio o cesio, potasio acompañado con un criptando tal como KryptofixTM, o sales de tetraalkilamonio. Un $\text{LG}^2\text{-}^{18}\text{F}$ fluoroalquilo C_{1-4} preferido es el $\text{LG}^2\text{-}^{18}\text{F}$ fluoroetilo en el que LG^2 es preferiblemente un sulfonato, aún más preferiblemente tosilato.

Preferiblemente para el método con objeto de obtener dicho trazador para PET de fórmula I, la etapa de reducción (b) y la etapa de reacción (c) se llevan a cabo en secuencia inmediata. La expresión "en secuencia inmediata" debe interpretarse como que la etapa (c) de reacción se lleva a cabo tan pronto como sea posible, es decir directamente, después de la etapa (b) de reducción, de modo que existe un periodo tan pequeño como sea posible en la práctica entre las dos etapas y lo ideal sería ningún tiempo entre las dos etapas. De este modo, cualquier descomposición del compuesto de fórmula III para formar el disulfuro se minimiza, con lo que se facilita la reacción de radiomarcado.

En una forma de realización particularmente preferida, el método descrito anteriormente para obtener dicho trazador para TEP de fórmula I está automatizado. Los trazadores de TEP, y los trazadores con ^{18}F en particular, están actualmente con frecuencia convenientemente preparados en un aparato automático de radiosíntesis. Existen varios ejemplos de dicho aparato disponibles en el mercado, como por ejemplo TracerlabTM y FastlabTM (ambos de Healthcare Ltd.). Dicho aparato normalmente comprende un "cassette", disponible con frecuencia, en el que se lleva a cabo la radioquímica, que está adaptado al aparato para llevar a cabo una radiosíntesis. El cassette comprende normalmente rutas de fluidos, un recipiente de reacción de reacción, y puertos para recibir viales con reactivo así como algunos cartuchos de extracción en fase sólida utilizados en etapas de limpieza posradiosintéticas. La presente invención proporciona por lo tanto en otro aspecto un cassette para llevar a cabo estas etapas en la que dicho cassette comprende:

(i) un recipiente que contiene el compuesto de fórmula II como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria;

(ii) medios para hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula II con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula III, en donde dicho agente reductor y dicho compuesto de fórmula III son como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria; y,

(iii) medios para hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula III con $\text{LG}^1\text{-}^{11}\text{C}$ alquilo C_{1-4} o $\text{LG}^2\text{-}^{18}\text{F}$ fluoroalquilo C_{1-4} para obtener un trazador para TEP de fórmula I, en donde LG^1 , LG^2 y dicho trazador para TEP de fórmula I son como se ha definido adecuada y preferiblemente en la presente memoria.

Estos medios para hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula II con dicho agente reductor puede ser un recipiente que contiene el agente reductor en solución (o en una forma soluble), en el que el agente reductor atraviesa el recipiente que contiene el compuesto de fórmula II a fin de efectuar la reducción. Alternativamente,

dichos medios pueden ser un recipiente en el que el agente reductor se une a una fase sólida, en el que el compuesto de fórmula II atraviesa el recipiente que contiene el agente reductor a fin de efectuar la reducción. Las realizaciones adecuadas y preferidas descritas en la presente memoria para la etapa (b) de reducción y la etapa (c) de reacción también se aplican al método lleva a cabo en el cassette de la invención.

5 El cassette puede comprender además:

- (i) un cartucho de intercambio iónico para la eliminación de $\text{LG}^1\text{-}[^{11}\text{C}]\text{alquilo C}_{1-4}$ o $\text{LG}^2\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluoroalquilo C}_{1-4}$ en exceso.

- El trazador para TEP de fórmula I obtenido por el método de la invención es útil como radioligando para el receptor NMDA y puede utilizarse en un método de diagnóstico *in vivo* o de diagnóstico por la imagen tal como la tomografía por emisión de positrones (TEP). Un trazador para TEP de fórmula I como se ha definido anteriormente, o una de sus sales o solvatos, puede utilizarse para diagnosticar por la imagen el receptor NMDA en personas voluntarias sanas. Debido a que el trazador para TEP de fórmula I es útil para el diagnóstico por la imagen *in vivo* de receptores NMDA tiene por lo tanto utilidad también en el diagnóstico de trastornos en donde interviene como mediador NMDA, tal como accidente cerebrovascular, traumatismo cerebral o de la médula espinal, epilepsia, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Huntington.

Breve descripción de los ejemplos

El ejemplo 1 describe la síntesis de 1,1'-(5,5'-disulfanodiilbis(2-cloro-5,1-fenilen))bis(3-metil-3-(3-(metiltio)fenil)guanidina).

El ejemplo 2 describe la síntesis de 3-(2-cloro-5-mercaptopenil)-1-metil-1-(3-(metiltio)fenil)guanidina.

- 20 El ejemplo 3 describe la síntesis de 3-(2-cloro-5-((2-fluoroetil)tio)fenil)-1-metil-1-(3-(metiltio)fenil)guanidina.

El ejemplo 4 describe la síntesis de 3-(2-cloro-5-((2-fluoroetil)tio)fenil)-1-metil-1-(3-(metiltio)fenil)guanidina utilizando borohidruro unido a resina.

Lista de abreviaturas empleadas en los ejemplos

DCM	diclorometano
25 EtOH	etanol
g	gramo(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
M	molar
MeOH	metanol
30 mg	miligramo(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(es)
RMN	resonancia magnética nuclear
T.A.	temperatura ambiente

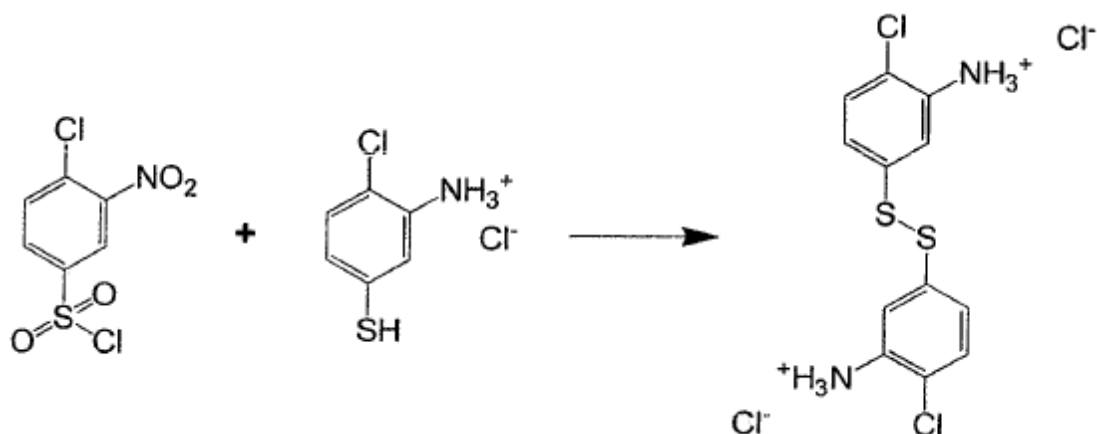
35

Ejemplos

A menos que se especifique lo contrario, los compuestos intermedios y reactivos utilizados en los ejemplos se adquirieron en Sigma Aldrich, Merck o Alfa Aesar.

Ejemplo 1: Síntesis de 1,1'-(5,5'-disulfanodiilbis(2-cloro-5,1-fenilen))bis(3-metil-3-(3-(metiltio)fenil)guanidina)

- 40 1(a) Síntesis de cloruro de 5,5'-disulfanodiilbis(2-clorobencenaminio)

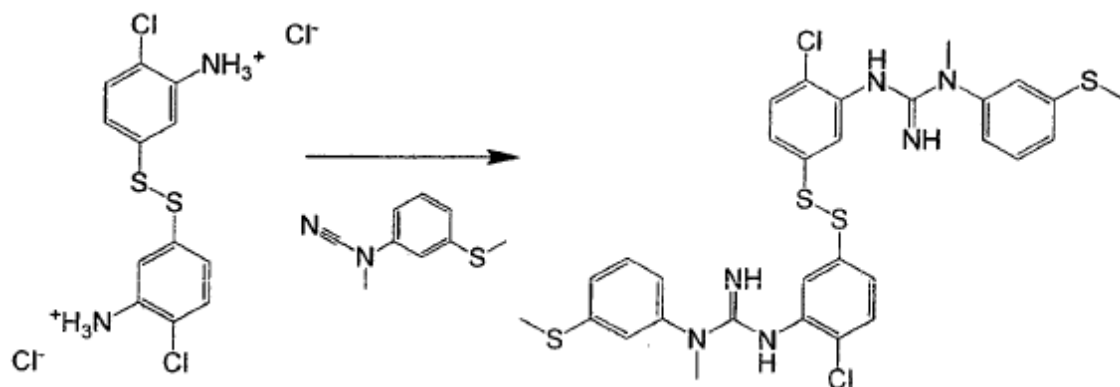


Se disolvió cloruro de estaño (II) (33,32 g, 175,74 mmol) en ácido clorhídrico al 30% (99,7 ml) y se añadió cloruro de 4-cloro-3-nitrobenceno-1-sulfonilo (5,00 g, 19,553 mmol) antes de sumergir el matraz en un baño de aceite precalentado a 125°C. Después de 3 horas todo el material sólido se había disuelto y la mezcla de reacción se dejó enfriar a T.A., lo que dio lugar a cristalización espontánea.

Los cristales (contaminados con estaño) se filtraron, se disolvieron en agua (250 ml) y se añadieron porciones de solución de yodo (50 mg/ml) hasta que el análisis por HPLC confirmó que todo el cloruro de 2-cloro-5-mercaptobencenaminio se había convertido en cloruro de 5,5'-disulfanodiilbis(2-clorobencenaminio). Se filtró la solución, y se añadió agua (400 ml) al filtrado, seguido de agitación y neutralización utilizando solución de NaOH (~1 ml, 10%). Se extrajo la solución con éter dietílico (4 x 150 ml), se secó con sulfato de magnesio (anhidro) y se filtró. A la solución etérea se añadió HCl (anhidro, 1 M en éter dietílico, 10 ml), se filtró la solución y se secó el filtrado al vacío para dar cloruro de 5,5'-disulfanodiilbis(2-clorobencenaminio) en forma de un polvo blanquecino (21,47 g, 63%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,154 (d, J = 8,3 Hz, 2H), δ 6,865 (d, J = 2,2 Hz, 2H), δ 6,783 (dd, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 8,3 Hz, 2H), δ 4,080 (s ancho, 4H)

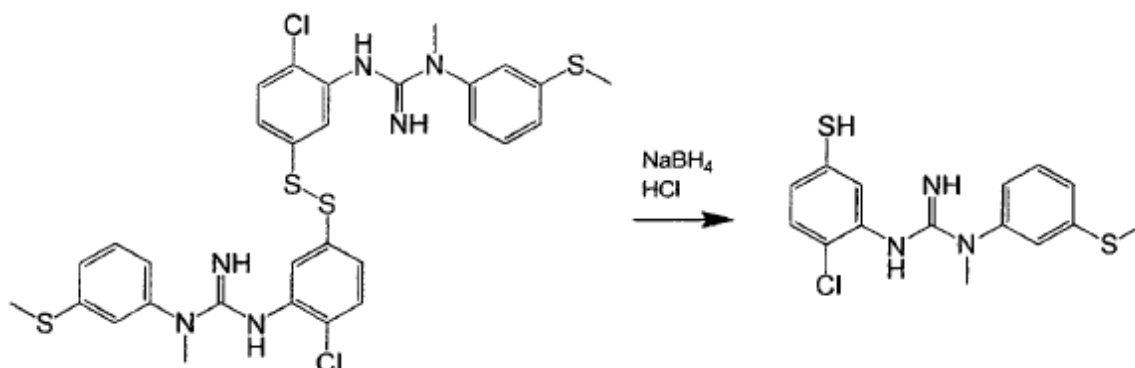
1(b) Síntesis de 1,1'-(5,5'-disulfanodiilbis(2-cloro-5,1-fenilen))bis(3-metil-3-(3-(metiltio)fenil)guanidina)



Se calentó a 130°C una mezcla de cloruro de 5,5'-disulfanodiilbis(2-clorobencenaminio) (1,0 g, 2,6 mmol) y N-metil-N-(3-(metiltio)fenil)cianamida (1,83 g, 10,3 mmol). Esta fusión espesa se dejó a agitación lenta durante 17 h (rendimiento por HPLC después de 1 hora ~80%), a continuación se dejó enfriar a T.A. El sólido se disolvió en DCM (25 ml), se extrajo con agua (3 x 200 ml) y las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con DCM (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio (~5 g), se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar 1,1'-(5,5'-disulfanodiilbis(2-cloro-5,1-fenilen))bis(3-metil-3-(3-(metiltio)fenil)guanidina) (1,16 g, 1,7 mmol, 67%, 94,8% de pureza por HPLC) como un polvo blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,300 (t, J = 7,9 Hz, 2H), δ 7,298 (d, J = 8,3 Hz, 2H), δ 7,175 (t, J₁ = 1,9 Hz, 2H), δ 7,122 (ddd, J₁ = 1,0 Hz, J₂ = 1,8 Hz, J₃ = 7,9 Hz, 2H), δ 7,108 (d, J = 2,3 Hz, 2H), δ 7,054 (ddd, J₁ = 1,0 Hz, J₂ = 2,2 Hz, J₃ = 7,9 Hz, 2H), δ 7,049 (dd, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 8,3 Hz, 2H), δ 3,893 (s ancho, 4H), δ 3,338 (s, 6H), δ 2,494 (s, 6H).

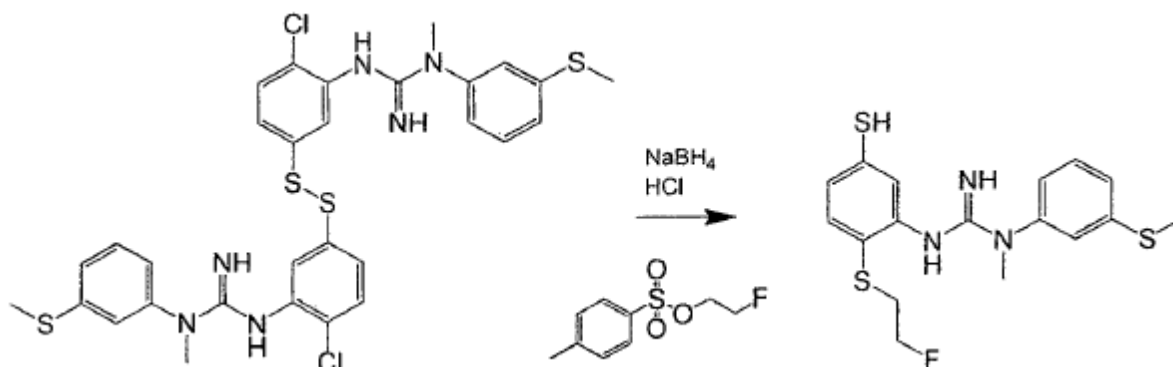
Ejemplo 2: Síntesis de 3-(2-cloro-5-mercaptofenil)-1-metil-1-(3-(metiltio)fenil)guanidina



La 1,1'-(disulfanodiilbis(2-cloro-5,1-fenilen))bis(3-metil-3-(3-(metiltio)fenil)-guanidina) (3,1 g, 4,6 mmol), obtenida como se ha descrito en el ejemplo 1, se puso en suspensión en EtOH (62 ml) y a continuación se añadió en porciones borohidruro sódico (0,5 g, 13,8 mmol). La solución de reacción se dejó en agitación toda la noche bajo una atmósfera inerte. Se enfrió la reacción a 10 grados antes de enfriar con ácido clorhídrico en éter (2 M) y se concentró a sequedad a presión reducida para dar un sólido cremoso. El sólido se purificó por cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3 \rightarrow 7\% \text{ MeOH en } \text{CHCl}_3$) para dar 3-(2-cloro-5-mercaptofenil)-1-metil-1-(3-(metiltio)fenil)guanidina (2,5 g, 6,7 mmol, 73,6%) en forma de una espuma blanca.

- 10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9,686 (s, 1H), δ (s, 2H), δ 7,132 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), δ 7,032 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), δ 7,022 (d, $J_1 = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), δ 7,014 (s, 1H), δ 6,922 (s, 1H), δ 6,892 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), δ 6,855 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), δ 3,740 (s, 1H), δ 3,656 (s, 3H), δ 2,460 (s, 3H).

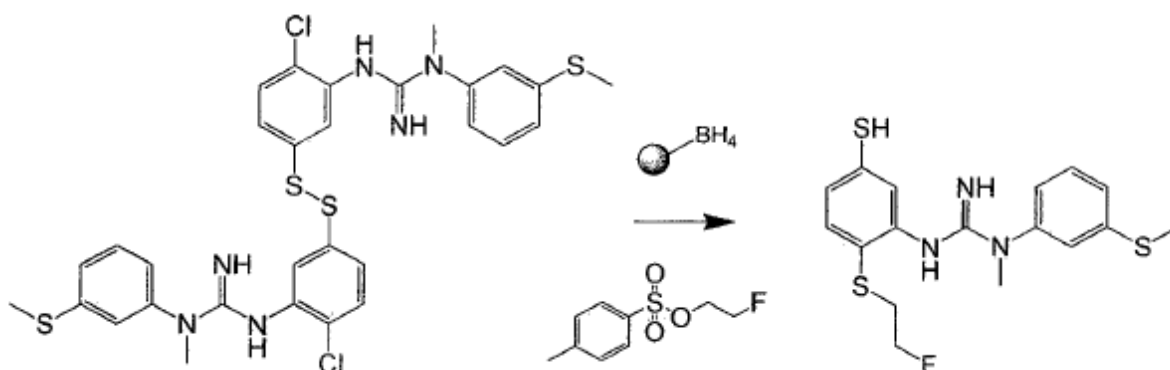
Ejemplo 3: Síntesis de 3-(2-cloro-5-((2-fluoroetil)tio)fenil)-1-metil-1-(3-(metiltio)fenil)guanidina



- 15 La 1,1'-(disulfanodiilbis(2-cloro-5,1-fenilen))bis(3-metil-3-(3-(metiltio)fenil)-guanidina) (3,0 g, 4,45 mmol), obtenida como se ha descrito en el ejemplo 1, se disolvió en etanol (120 ml) y se añadió 4-metilbencensulfonato de 2-fluoroetilo (2,1 g, 9,8 mmol). La solución transparente se calentó a 60°C en atmósfera inerte y se añadió en porciones borohidruro sódico (0,8 g, 22,3 mmol). La reacción se calentó durante 25 minutos antes de concentrarse a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3 \rightarrow 2\% \text{ MeOH en } \text{CHCl}_3$) para dar 3-(2-cloro-5-((2-fluoroetil)tio)fenil)-1-metil-1-(3-(metiltio)fenil)guanidina (2,2 g, 5,6 mmol, 62,9%) en forma de un aceite transparente que cristaliza lentamente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,35 (m, 2H), δ 7,05-7,25 (m, 4H), δ 6,90-6,95 (dd, $J_1 = 3,18 \text{ Hz}$, $J_2 = 8,33 \text{ Hz}$, 1H), δ 4,6 (t, $J = 6,75 \text{ Hz}$, 1H), δ 4,5 (t, $J = 6,75 \text{ Hz}$, 1H), δ 3,9 (s ancho, 1H), δ 3,4 (s, 3H), δ 3,2 (t, $J = 6,75 \text{ Hz}$, 1H), δ 3,15 (t, $J = 6,75 \text{ Hz}$, 1H), δ 2,52 (s, 3H), δ 1,65 (s ancho, 1H)

Ejemplo 4: Síntesis de 3-(2-cloro-5-((2-fluoroetil)tio)fenil)-1-metil-1-(3-(metiltio)fenil)guanidina utilizando borohidruro unido a resina

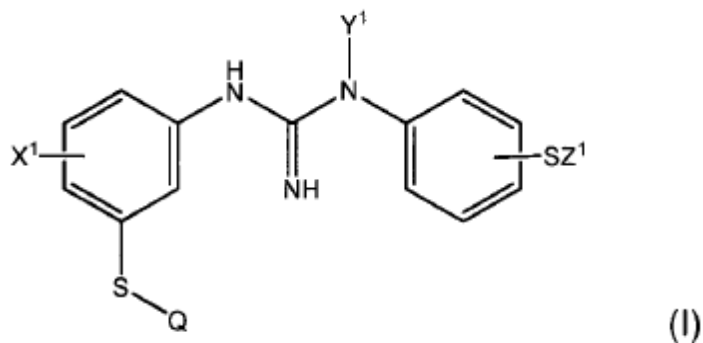


La 1,1'-(disulfanodiilbis(2-cloro-5,1-fenilen))bis(3-metil-3-(3-(metiltio)fenil)-guanidina) (0,15 g, 0,22 mmol), obtenida
 5 como se ha descrito en el ejemplo 1, y 4-metilbencensulfonato de 2-fluoroetilo (0,10 g, 0,45 mmol) se disolvió en
 etanol (96%, 10 ml) y se añadió borohidruro (0,45 g, ~1,11 mmol) soportado en fase sólida. La suspensión de la
 reacción resultante se calentó en atmósfera inerte a 60°C durante 17 horas. Se filtró la suspensión y el material en
 fase sólida se lavó con etanol 86%, 2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida
 para dar un producto en bruto húmedo que se redisolvió en diclorometano (10 ml), se secó con sulfato de magnesio
 10 (~0,3 g, 2,492 mmol), se filtró y se concentró a sequedad para dar 3-(2-cloro-5-((2-fluoroetil)tio)fenil)-1-metil-1-(3-
 (metiltio)fenil)guanidina (0,13 g, 0,32 mmol, 70,7% de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,35 (m, 2H), δ 7,05-7,25 (m, 4H), δ 6,90-6,95 (dd, J₁ = 3,18 Hz, J₂ = 8,33 Hz, 1H), δ 4,6 (t, J = 6,75 Hz, 1H), δ 4,5 (t, J = 6,75 Hz, 1H), δ 3,9 (s ancho, 1H), δ 3,4 (s, 3H), δ 3,2 (t, J = 6,75 Hz, 1H), δ 3,15 (t, J = 6,75 Hz, 1H), δ 2,52 (s, 3H), δ 1,65 (s ancho, 1H)

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener un trazador para tomografía por emisión de positrones (TEP) de fórmula I:

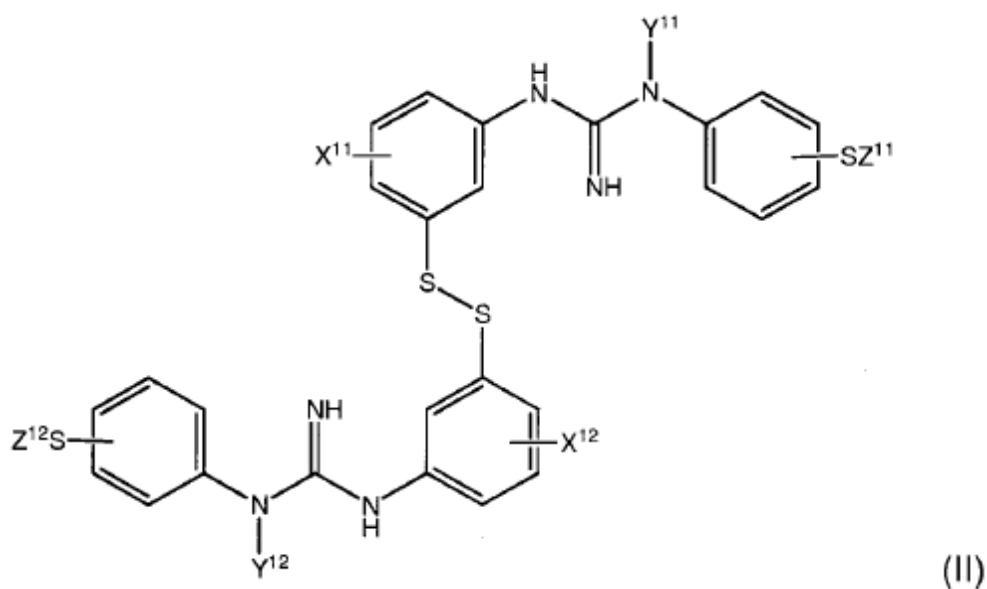


en donde:

- 5 X^1 es un grupo X seleccionado de alquilo C_{1-4} o halo;
 Y^1 es un grupo Y seleccionado de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 Z^1 es un grupo Z que es alquilo C_{1-4} ; y
 Q es alquilo $[^{11}C]C_{1-4}$ o fluoroalquilo $[^{18}F]-C_{1-4}$;

en donde dicho método comprende:

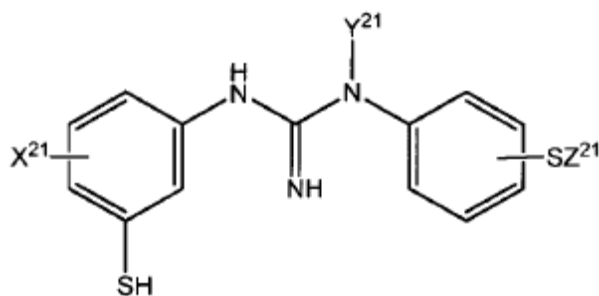
- 10 (a) proporcionar un compuesto de fórmula II:



en donde:

- X^{11} y X^{12} son iguales y ambos son un grupo X definido por X^1 ;
 Y^{11} e Y^{12} son iguales y ambos son un grupo Y definido por Y^1 ; y,
 Z^{11} y Z^{12} son iguales y ambos son un grupo Z definido por Z^1 ;

- 15 (b) reducir dicho compuesto de fórmula II con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula III:



(III)

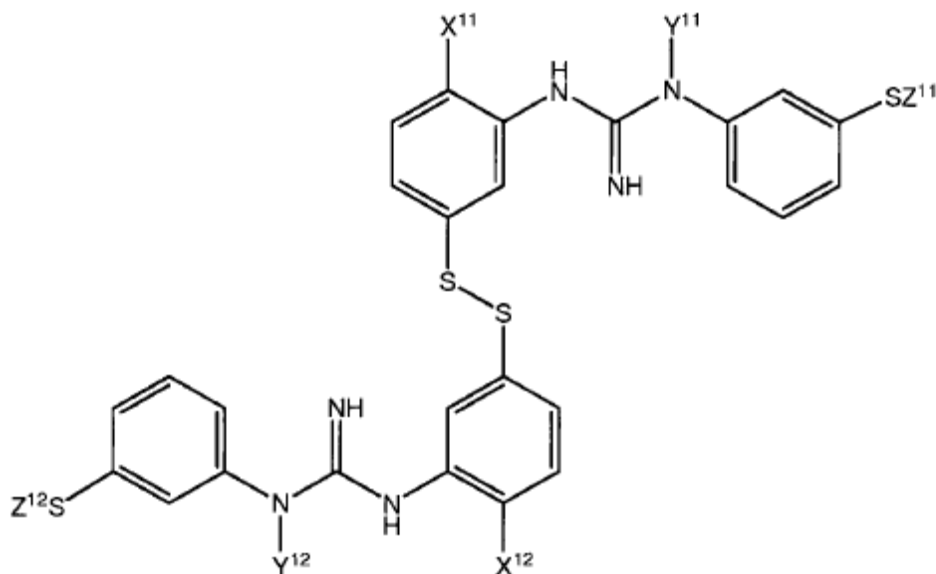
X^{21} es un grupo X definido por X^1 ;

Y^{21} es un grupo Y definido por Y^1 ; y

Z^{21} es un grupo Z definido por Z^1 ;

- (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III obtenido en la etapa (b), con LG^1 - $[^{11}C]$ alquilo C_{1-4} o LG^2 - $[^{18}F]$ fluoroalquilo C_{1-4} , en donde LG^1 y LG^2 son independientemente halo, o el grupo $-O-SO_2-R^1$ en donde R^1 representa un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o fluoroalquilo C_{1-4} , en donde dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado.

2. El método como se ha definido en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIa:



(IIa)

10

en donde:

X^{11} y X^{12} son iguales y ambos son un grupo X como se ha definido en la reivindicación 1;

Y^{11} e Y^{12} son iguales y ambos son un grupo Y como se ha definido en la reivindicación 1; y

Z^{11} y Z^{12} son iguales y ambos son un grupo Z como se ha definido en la reivindicación 1.

15

3. El método como se ha definido en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, en donde dicho grupo X es halo.

4. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho grupo Y es alquilo C_{1-4} .

5. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho grupo Z es metilo.

6. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho grupo X es cloro, dicho grupo Y es metilo y dicho grupo Z es metilo.

20

7. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho agente reductor utilizado en la etapa (b) se selecciona entre borohidruro sódico ($NaBH_4$), cinc en ácido clorhídrico, cinc en ácido

acético, magnesio en ácido clorhídrico, telururo ácido de sodio (NaTeH) en etanol, hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) en tetrahidrofurano, indio en cloruro amónico e hidruro sódico (NaH).

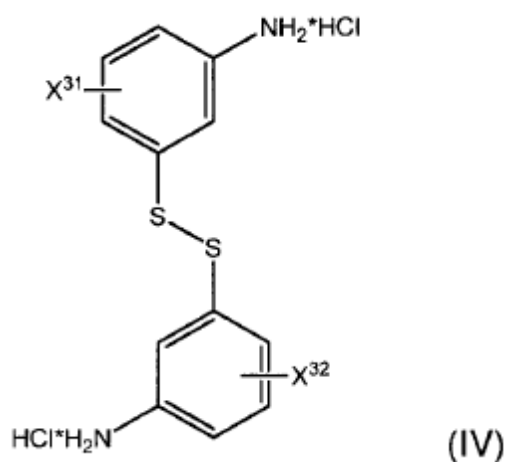
8. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde en dicha etapa (c) de reacción el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con LG²-¹⁸F]fluoroalquilo C₁₋₄.

5 9. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde en dicha etapa (b) de reducción y dicha etapa (c) de reacción se llevan a cabo en secuencia inmediata.

10. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde en dicha etapa (b) de reducción y dicha etapa (c) de reacción se llevan a cabo en el mismo recipiente.

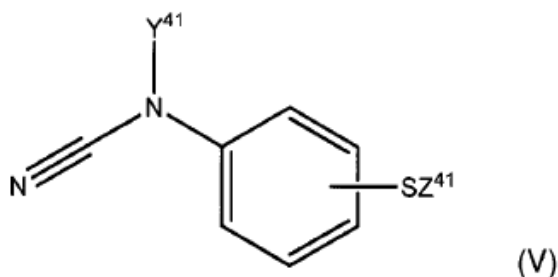
10 11. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicho método esta automatizado.

12. Un método para la preparación del compuesto de fórmula III como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



15 en la que X³¹ y X³² son iguales y ambos son un grupo X como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 6;

con un compuesto de fórmula V:



en la que Y⁴¹ es un grupo Y como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 6, y Z⁴¹ es un grupo Z como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6;

20 para obtener un compuesto de fórmula II como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y,

reducir dicho compuesto de fórmula II utilizando un agente reductor como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 7 para obtener dicho compuesto de fórmula III.

13. Un cassette para llevar a cabo el método como se ha definido en la reivindicación 11, en el que dicho cassette comprende:

(i) un recipiente que contiene el compuesto de fórmula II como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

(ii) medios para hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula II con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula III, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6; y,

- 5 (iii) medios para hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula III con $LG^1-[^{11}C]$ alquilo C_{1-4} o $LG^2-[^{18}F]$ fluoroalquilo C_{1-4} para obtener un trazador para TEP de fórmula I, en donde LG^1 , LG^2 y dicho trazador para TEP de fórmula I son como se han definido en la reivindicación 1.

14. El cassette como se ha definido en la reivindicación 12, que comprende además:

- 10 (iv) un cartucho de intercambio iónico para la eliminación de $LG^1-[^{11}C]$ alquilo C_{1-4} o $LG^2-[^{18}F]$ fluoroalquilo C_{1-4} en exceso.