

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 864**

51 Int. Cl.:

**C07C 17/093** (2006.01)

**C07D 277/66** (2006.01)

**A61K 31/428** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2006 E 06765263 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 1915330**

54 Título: **Procedimiento de fluoración de derivados de anilida y derivados de benzotiazol fluorados como agentes de generación de imágenes in vivo**

30 Prioridad:

**12.08.2005 GB 0516564**

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

**30.01.2015**

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (50.0%)  
Amersham Place Little Chalfont  
Buckinghamshire HP7 9NA, GB y  
GE HEALTHCARE AS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**STOREY, ANTHONY, EAMON;  
JONES, CLARE, LOUISE;  
BOUVET, DENIS, RAYMOND, CHRISTOPHE;  
LASBISTES, NICOLAS;  
FAIRWAY, STEVEN, MICHAEL;  
WILLIAMS, LORENZO;  
GIBSON, ALEXANDER, MARK;  
NAIRNE, ROBERT, JAMES;  
KARIMI, FARHAD y  
LANGSTROM, BENGT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 527 864 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).

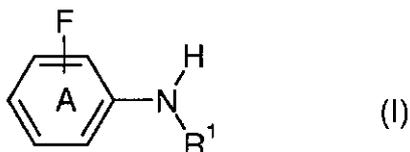
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fluoración de derivados de anilida y derivados de benzotiazol fluorados como agentes de generación de imágenes in vivo

5 La presente invención se refiere a nuevos procedimientos para la fluoración, en particular la [<sup>18</sup>F]fluoración de determinados compuestos aromáticos, y a los nuevos precursores usados en el procedimiento. La invención tiene utilidad particular para una clase de derivados de benzotiazol que se conocen como agentes de generación de imágenes in vivo.

10 La fluoración de compuestos aromáticos se puede llevar a cabo por reacción electrófila con flúor molecular, sin embargo, la fluoración electrófila de compuestos aromáticos con flúor, en general es un método pobre y no es selectivo. Se han desarrollado diferentes reactivos de fluoración electrófilos preparados a partir de flúor molecular, tales como CH<sub>3</sub>COOF "AcOF", pero tienen varios inconvenientes. Para la [<sup>18</sup>F]radiofluoración las condiciones duras y la poca disponibilidad de métodos de [<sup>18</sup>F]fluoración electrófila, y la baja actividad específica de los productos obtenidos, significa que no es un procedimiento favorable para la producción comercial de productos marcados con [<sup>18</sup>F]. Se usan más habitualmente métodos de fluoración nucleófila, usando fluoruro. El [<sup>18</sup>F]fluoruro es un reactivo más ampliamente disponible que los reactivos electrófilos y los productos obtenidos tienen mayor actividad específica, lo cual es ventajoso en el campo de la generación de imágenes in vivo. La fluoración nucleófila de anillos aromáticos, en particular los que son ricos en electrones, puede ser problemática. Por ejemplo, la fluoración nucleófila de anilinas, donde el grupo amino añade densidad electrónica al anillo aromático, es difícil de llevar a cabo. La presente invención proporciona un precursor adecuado para la fluoración nucleófila para dar una anilina fluorada, que combina una serie de efectos beneficiosos incluyendo la activación mejorada del anillo aromático para la fluoración, pocos efectos estéricos en la reacción de fluoración y fácil conversión en el producto de anilina fluorado.

Según la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):

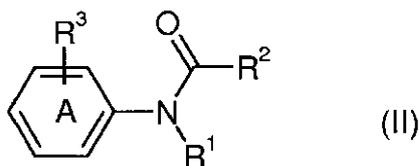


25 en donde el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes;

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>;

que comprende:

(i) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (II):

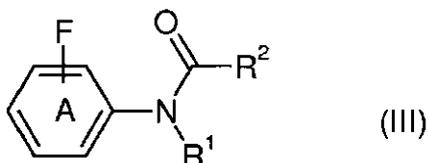


30 en donde el anillo A está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula (I); R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril(C<sub>6-14</sub>)-alquilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub> en donde q es un número entero de 1 a 10;

R<sup>1</sup> es como se define para el compuesto de fórmula (I); y

R<sup>3</sup> es un grupo lábil;

35 con fluoruro para dar un compuesto de fórmula (III), por la cual dicho grupo lábil es desplazado por dicha reacción con fluoruro



en donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen para el compuesto de fórmula (I) y el anillo de fenilo A está sustituido como se define para el compuesto de fórmula (I); seguido de la etapa (ii) y opcionalmente la etapa (iii) en cualquier orden

(ii) conversión del grupo  $-C(O)R^2$  en hidrógeno, adecuadamente por hidrólisis

5 (iii) eliminación de cualquier grupo protector más.

El anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes orgánicos seleccionados, por ejemplo, de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, -R, -OR, -OC(O)R, -C(O)R, -SR, -NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub> en donde R en cada caso se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>, halogenoalqueno C<sub>2-6</sub>, halogenoalquino C<sub>2-6</sub>, halogenoalcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo C<sub>5-12</sub>, hetarilo C<sub>5-12</sub>, en donde dichos sustituyentes arilo y hetarilo pueden estar además sustituidos con sustituyente no arilo y no hetarilo listados para el anillo de fenilo A, y un derivado protegido de cualquiera de los mismos.

10  $R^2$  en el compuesto de fórmula (II) se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub> (más adecuadamente alquilo C<sub>1-6</sub>, todavía más adecuadamente metilo), halogenoalquilo C<sub>1-10</sub> (más adecuadamente halogenoalquilo C<sub>1-6</sub> tal como fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo trifluorometilo), arilo C<sub>6-14</sub> (adecuadamente fenilo), aril(C<sub>6-14</sub>)-alquilo (adecuadamente fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>), por ejemplo bencilo), y  $-(CH_2CH_2O)_q-CH_3$  en donde q es un número entero de 1 a 10. Se pueden usar en el procedimiento compuestos de fórmula (II) en donde  $R^2$  es alquilo C<sub>4-10</sub> o  $-(CH_2CH_2O)_q-CH_3$  en donde q es un número entero de 1 a 10, cuando se desea aumentar la solubilidad del compuesto de fórmula (II), y como tal estos compuestos y el procedimiento según la invención que los usa, forman aspectos separados de la invención. Preferiblemente,  $R^2$  en el compuesto de fórmula (II) se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>, más preferiblemente  $R^2$  es hidrógeno.

$R^3$  en el compuesto de fórmula (II) es un grupo lábil, capaz de ser desplazado por fluoruro y se selecciona adecuadamente de

nitro,

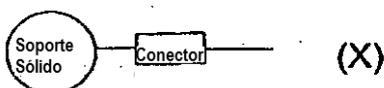
$-N_2^+$ ,

25 cloro,

bromo,

yodo,

$-NR^4(alquilo\ C_{1-6})_2^+$  en donde  $R^4$  es alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo de fórmula (X):



30  $-OSO_2R^5$  en donde  $R^5$  se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-6</sub> tal como perfluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo tal como fenilo o tolilo (por ejemplo *para*-tolilo), y un grupo de fórmula (X) como se ha definido antes; y



en donde  $R^6$  se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro y un grupo de fórmula (X) como se ha definido antes.

35  $R^3$  en el compuesto de fórmula (II) se selecciona adecuadamente de:

nitro,

$-N_2^+$ ,

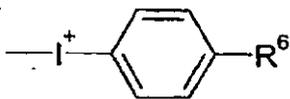
cloro,

bromo,

yodo,

$-\text{NR}^4(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2^+$  en donde  $\text{R}^4$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

5  $-\text{OSO}_2\text{R}^5$  en donde  $\text{R}^5$  se selecciona de alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , halogenoalquilo  $\text{C}_{1-6}$  tal como perfluoroalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilo tal como fenilo o toliolo (por ejemplo *para*-tolilo), y



en donde  $\text{R}^6$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , halógeno y nitro.

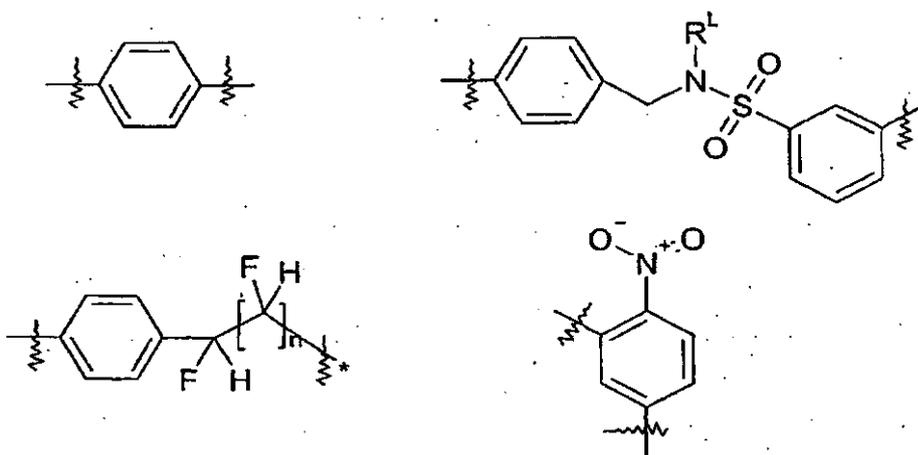
En un aspecto particular de la invención,  $\text{R}^3$  es nitro.

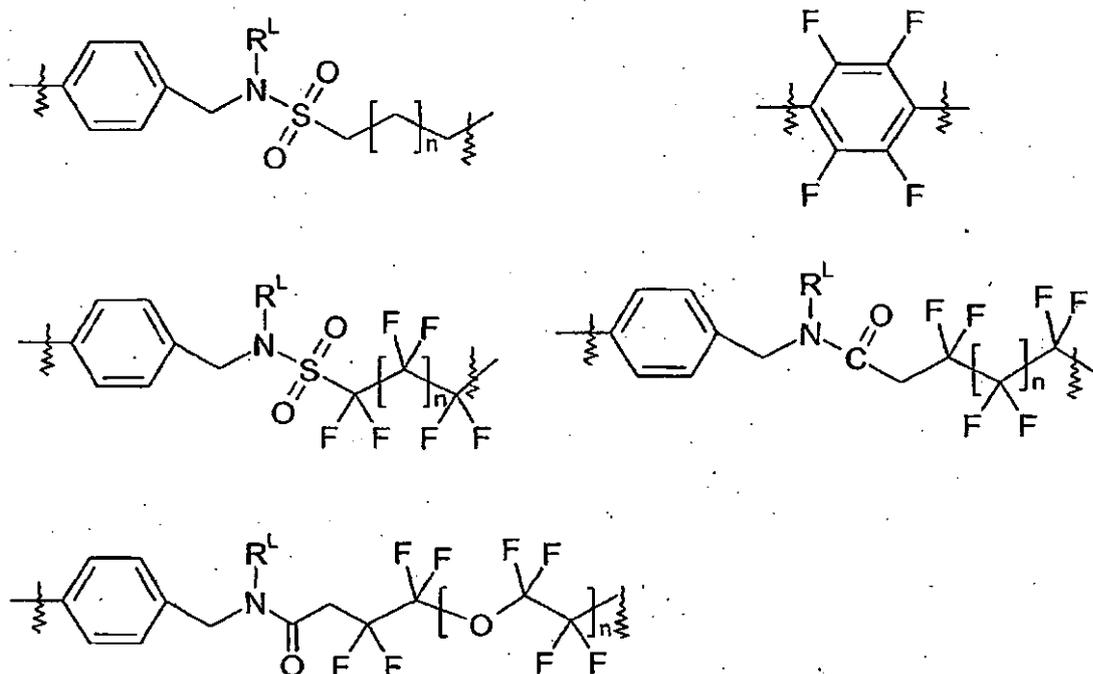
10 En el procedimiento según la invención, el uso de compuestos de fórmula (II) en los que  $\text{R}^3$  comprende un grupo de fórmula (X), permite llevar a cabo la fluoración en fase sólida, lo que puede simplificar la purificación del producto fluorado, ya que cualquier precursor sin reaccionar queda unido al soporte sólido y se puede separar por filtración del producto en fase de solución.

15 En el grupo de fórmula (X), el soporte sólido puede ser cualquier soporte en fase sólida adecuado que sea insoluble en cualquier disolvente que se vaya a usar en el procedimiento, pero al que se puede unir de forma covalente el conector y/o compuesto de fórmula (II). Los ejemplos de soporte sólido adecuado incluyen polímeros tales como poliestireno (que puede ser injertado con bloques, por ejemplo de polietilenglicol), poliacrilamida o polipropileno o vidrio o silicio revestido con dicho polímero. El soporte sólido puede estar en forma de partículas discretas pequeñas tales como perlas o agujas, o como un revestimiento en la superficie interior de un cartucho o un recipiente microfabricado.

20 En el grupo de fórmula (X), el conector puede ser cualquier grupo orgánico adecuado que sirva para separar suficientemente el sitio reactivo de la estructura de soporte sólido de forma que se maximice la reactividad. De forma adecuada, el conector comprende de cero a cuatro grupos arilo (adecuadamente fenilo) y/o un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o halogenoalquilo  $\text{C}_{1-6}$  (adecuadamente fluoroalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ), y opcionalmente de 1 a 4 grupos funcionales adicionales tales como grupos amida o sulfonamida. Los ejemplos de dichos conectores son bien conocidos para los expertos en la técnica de química en fase sólida, pero incluyen:

25





en donde en cada caso,  $n$  es un número entero de 0 a 3 y  $R^L$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

La etapa (i) del procedimiento según la reacción, es decir la reacción de un compuesto de fórmula (II) con fluoruro, adecuadamente  $[^{18}\text{F}]$ fluoruro, se puede realizar usando una fuente de fluoruro tal como NaF, KF, CsF, fluoruro de tetraalquilamonio o fluoruro de tetraalquilfosfonio, adecuadamente una fuente de  $[^{18}\text{F}]$ fluoruro tal como  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ,  $\text{K}^{18}\text{F}$ ,  $\text{Cs}^{18}\text{F}$ ,  $[^{18}\text{F}]$ fluoruro de tetraalquilamonio (por ejemplo,  $[^{18}\text{F}]$ fluoruro de tetrabutilamonio), o  $[^{18}\text{F}]$ fluoruro de tetraalquilfosfonio. Para aumentar la reactividad del fluoruro, se puede añadir un catalizador de transferencia de fase tal como un aminopoliéter o éter corona, por ejemplo, 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano (Kryptofix 2.2.2) y llevar a cabo la reacción en un disolvente adecuado. Estas condiciones dan iones fluoruro reactivos. Opcionalmente, se puede usar una trampa de radicales libres para mejorar los rendimientos de fluoración, como se describe en el documento WO 2005/061415. La expresión "trampa de radicales libres" se define como cualquier agente que interacciona con radicales libres y los inactiva. Una trampa de radicales libre adecuada para este propósito se puede seleccionar de N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), 1,2-difeniletieno (DPE), ascorbato, ácido para-aminobenzoico (PABA),  $\alpha$ -tocoferol, hidroquinona, di-*t*-butil-fenol,  $\beta$ -caroteno y ácido genticóico. Las trampas de radicales libres preferidas para usar en el procedimiento de la invención son TEMPO y DPE, siendo TEMPO la más preferida.

El tratamiento con fluoruro, adecuadamente  $[^{18}\text{F}]$ fluoruro, en la etapa (i) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, sulfolano, N-metilpirrolidinona, o en un líquido iónico tal como un derivado de imidazolio (por ejemplo, hexafluorofosfato de 1-etil-3-metilimidazolio), un derivado de piridinio (por ejemplo, tetrafluoroborato de 1-butil-4-metilpiridinio), un compuesto de fosfonio, o compuesto de tetraalquilamonio a una temperatura no extrema, por ejemplo, de  $15^\circ\text{C}$  a  $180^\circ\text{C}$ , preferiblemente a temperatura elevada, tal como de  $80^\circ\text{C}$  a  $150^\circ\text{C}$ , por ejemplo aproximadamente  $120^\circ\text{C}$ . El disolvente orgánico adecuadamente es anhidro, pero en algunos casos puede contener niveles bajos de agua.

En un aspecto de la invención, el grupo fluoro en el compuesto de fórmula (I) es  $[^{18}\text{F}]$ fluoro y el fluoruro usado en la etapa (i) del procedimiento es  $[^{18}\text{F}]$ fluoruro. Se necesitan en particular métodos de radiofluoración nuevos, en especial para la radiofluoración de sistemas aromáticos ricos en electrones.

La etapa (ii) en el procedimiento, es decir, la conversión del grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$  en hidrógeno, se lleva a cabo de forma adecuada por hidrólisis ácida o básica, usando un ácido orgánico o inorgánico, a temperatura no extrema, por ejemplo, de temperatura ambiente a temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente acuoso o disolvente orgánico, por ejemplo, alcohol  $C_{1-4}$  tal como metanol o etanol o acetonitrilo, o una mezcla de disolventes acuosos y orgánicos.

Los ácidos adecuados usados en la etapa (ii) incluyen bromhídrico, trifluoroacético, fosfórico y clorhídrico.

Las bases adecuadas usadas en la etapa (ii) incluyen hidróxido sódico o hidróxido potásico. El uso de hidróxido sódico en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, a temperatura elevada, por ejemplo aproximadamente  $100^\circ\text{C}$  puede dar lugar a buenos rendimientos radioquímicos y facilitar la purificación del producto fluorado.

Bases alternativas usadas en la etapa (ii) incluyen base no nucleófilas tales como hidruro sódico. Este método da lugar a buenos rendimientos radioquímicos y también facilita la purificación del producto fluorado. El tratamiento con hidruro sódico se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico adecuado tal como acetonitrilo o propionitrilo y a temperatura elevada, tal como de 40°C a 120°C, típicamente aproximadamente 100°C. El borohidruro sódico, borohidruro de litio e hidruro de litio y aluminio también son bases adecuadas para usar en la etapa (ii).

Como será evidente para el experto en la técnica, a veces es necesario usar estrategias de grupo protector para prevenir reacciones secundarias no deseadas durante la síntesis orgánica. Los ejemplos de dichas estrategias se pueden encontrar en "Protecting Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc., que describe métodos para incorporar y eliminar grupos protectores. Para evitar etapas sintéticas innecesarias, es particularmente beneficioso si todos los grupos protectores que quedan en el compuesto de fórmula (III) se eliminan en las condiciones de la etapa (ii) para así evitar una etapa de desprotección separada.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" usado solo o como parte de otro grupo significa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "alqueno" usado solo o como parte de otro grupo, significa un radical hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, *tert*-butenilo, *n*-pentenilo o *n*-hexenilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquino" usado solo o como parte de otro grupo significa un radical hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como etinilo, propinilo, isopropinilo, butinilo, isobutinilo, *tert*-butinilo, *n*-pentinilo o *n*-hexinilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "halogeno-" usado solo o como parte de otro grupo, significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

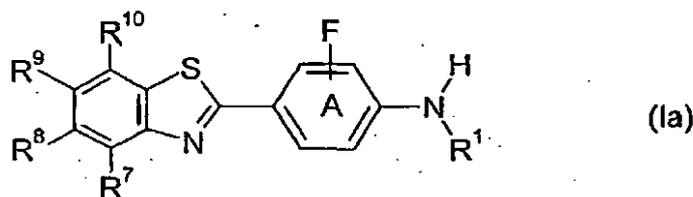
Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" usado solo o como parte de otro grupo, significa un solo anillo hidrocarbonado aromático o sistema de anillos condensados, tales como fenilo o naftilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "heterarilo" usado solo o como parte de otro grupo, significa un solo anillo hidrocarbonado aromático o sistema de anillos condensados que además comprende 1 o más heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, tal como piridilo, tiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo o furilo.

El procedimiento según la invención tiene utilidad particular para la síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y en particular metilo, por lo tanto, los procedimientos en donde R<sup>1</sup> en los compuestos de fórmula (I), (II), (III) es alquilo C<sub>1-6</sub>, y en particular metilo, forman un aspecto separado de la invención.

El procedimiento según la invención es particularmente útil cuando el grupo fluoro en el compuesto de fórmula (I) está en *orto* o *para* del grupo -N(R<sup>1</sup>)C(O)R<sup>2</sup> ya que el -N(R<sup>1</sup>)C(O)R<sup>2</sup> situado en *orto* o *para* de R<sup>3</sup> en el correspondiente compuesto de fórmula (II) puede activar R<sup>3</sup> para el desplazamiento nucleófilo por el fluoruro. Preferiblemente, el grupo fluoro en el compuesto de fórmula (I) está en *orto* del grupo -N(R<sup>1</sup>)C(O)R<sup>2</sup> y el grupo R<sup>3</sup> en el correspondiente compuesto de fórmula (II) está en *orto* del grupo -N(R<sup>1</sup>)C(O)R<sup>2</sup>.

Algunos compuestos de fórmula (I) se sabe que son útiles en métodos de diagnóstico y terapéuticos, por ejemplo, los derivados de benzotiazol descritos para la generación de imágenes in vivo de amiloide según los métodos descritos en los documentos WO 02/16333 y WO 2004/083195. Los métodos descritos previamente para preparar estos derivados de benzotiazol, aunque son adecuados para preparar pequeñas cantidades de los compuestos, tienen bajos rendimientos radioquímicos y poca reproducibilidad, de modo que son necesarios procedimientos mejorados para su preparación, en particular para un marco comercial. Como se ha mencionad antes, la fluoración nucleófila de un anillo aromático puede ser problemática cuando el anillo es rico en electrones. En los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) más adelante, el patrón de sustitución hace que el anillo aromático sea difícil de fluorar. Los intentos de diseñar un precursor adecuado para la fluoración, que sea estable, que se pueda fluorar con buen rendimiento y después se pueda convertir fácilmente en el producto final, eran problemáticos como se demuestra más adelante en el ejemplo 3. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ia):



en donde

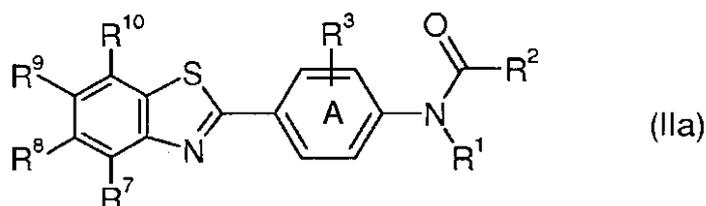
R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;

5 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>11</sup> (en donde m=1, 2 o 3), CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Y, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Y, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Y (en donde Y se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo), CN, (C=O)-R<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, O(CO)R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COOR<sup>11</sup>, R<sub>ph</sub>, CR<sup>11</sup>=CR<sup>11</sup>-R<sub>ph</sub>, CR<sup>11</sup><sub>2</sub>-CR<sup>11</sup><sub>2</sub>-R<sub>ph</sub> (en donde R<sub>ph</sub> representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido, seleccionándose los sustituyentes del fenilo de cualquiera de los sustituyentes no fenilo definidos para R<sup>7</sup> a R<sup>10</sup> y en donde R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>) y un derivado protegido de cualquiera de los mismos; y

10 el anillo de fenilo A está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose de cualquiera de los sustituyentes no fenilo definidos para R<sup>7</sup> a R<sup>10</sup>;

que comprende:

(i) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (IIa):



en donde

15 R<sup>1</sup> es como se define para el compuesto de fórmula (Ia),

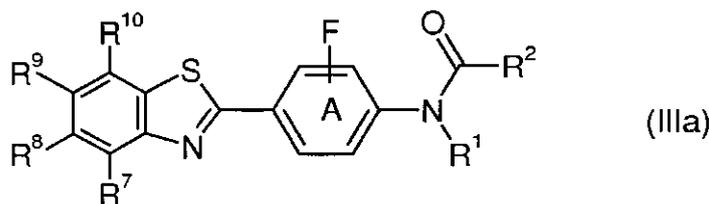
el anillo de fenilo A está sustituido como se define para el compuesto de fórmula (Ia); y

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril(C<sub>6-14</sub>)-alquilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub> en donde q es un número entero de 1 a 10;

R<sup>3</sup> es un grupo lábil como se define para el compuesto de fórmula (II);

20 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula (Ia);

con fluoruro para dar un compuesto de fórmula (IIIa), por la cual dicho grupo lábil es desplazado por dicha reacción con fluoruro



25 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula (IIa), el anillo de fenilo A está sustituido como se define para el compuesto de fórmula (Ia);

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula (Ia); seguido de la etapa (ii) y opcionalmente la etapa (iii) en cualquier orden

(ii) conversión del grupo -C(O)R<sup>2</sup> en hidrógeno, de forma adecuada por hidrólisis

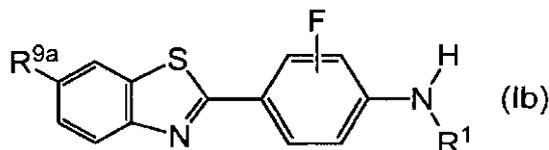
(iii) eliminación de cualquier grupo protector más.

30 En los compuestos de fórmula (Ia), (IIa) y (IIIa) y el correspondiente procedimiento según la invención, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan adecuadamente de hidrógeno, hidroxilo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOR<sup>11</sup>, -OCH<sub>2</sub>OR<sup>11</sup> (en donde R<sup>11</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, y un derivado protegido de cualquiera de los mismos. Los derivados protegidos adecuados de los sustituyentes R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> serán evidentes para el experto en la técnica, y se describen en Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts citado en

35 los que antecede. Por ejemplo, cuando R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> es hidroxilo, la función hidroxilo se protege adecuadamente como un grupo alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-metoxi tal como etoximetoxi y metoximetoxi.

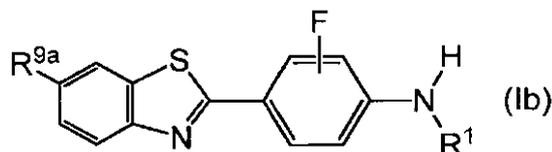
Una clase preferida de compuestos de fórmula (Ia) para usar en la generación de imágenes in vivo de amiloide, son

los de fórmula (Ib)



en donde R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>; y

- 5 R<sup>9a</sup> se selecciona de hidroxilo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOR<sup>11</sup>, -OCH<sub>2</sub>OR<sup>11</sup> (en donde R<sup>11</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, y un derivado protegido de cualquiera de los mismos, y se selecciona preferiblemente de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> y un derivado protegido de cualquiera de los mismos, y se selecciona más preferiblemente de hidroxilo, metoxi y un derivado protegido de cualquiera de los mismos. Por lo tanto, según un aspecto preferido de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ib):



10

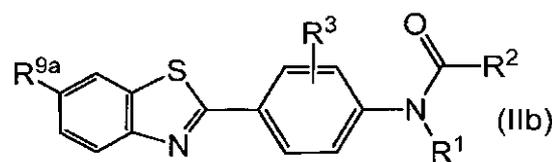
en donde

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>; y

- 15 R<sup>9a</sup> se selecciona de hidroxilo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOR, -OCH<sub>2</sub>OR, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, y un derivado protegido de cualquiera de los mismos, y se selecciona preferiblemente de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> y un derivado protegido de cualquiera de los mismos, y se selecciona más preferiblemente de hidroxilo, metoxi y un derivado protegido de cualquiera de los mismos;

que comprende:

(i) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (IIb)

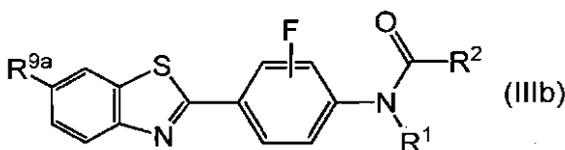


- 20 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>; y R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril(C<sub>6-14</sub>)-alquilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub> en donde q es un número entero de 1 a 10;

R<sup>3</sup> es un grupo lábil como se define para el compuesto de fórmula (II);

R<sup>9a</sup> es como se define para el compuesto de fórmula (Ib);

- 25 con fluoruro para dar un compuesto de fórmula (IIIb), por la cual dicho grupo lábil es desplazado por dicha reacción con fluoruro



en donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen para el compuesto de fórmula (IIb);

$R^{9a}$  es como se define para el compuesto de fórmula (Ib); seguido de la etapa (ii) y opcionalmente la etapa (iii) en cualquier orden

(ii) conversión del grupo  $-C(O)R^2$  en hidrógeno, de forma adecuada por hidrólisis

5 (iii) eliminación de cualquier grupo protector más en el sustituyente  $R^9$ .

Los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) que tienen los grupos  $R^3$  adecuados como se han definido antes para la fórmula (II), son precursores importantes, útiles para preparar agentes de generación de imágenes in vivo, y por lo tanto forman aspectos adicionales de la invención.

10 Los precursores preferidos de fórmula (IIa) y (IIb) incluyen aquellos donde  $R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , adecuadamente metilo, más adecuadamente  $R^2$  es hidrógeno;  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , adecuadamente metilo; de estos, los precursores en los que  $R^3$  es nitro pueden tener utilidad particular. Los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) en los que  $R^9$  y  $R^{9a}$  son respectivamente hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$  o un derivado protegido de los mismos, también pueden tener particular utilidad. Uno de dichos precursores preferido es el 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxibenzotiazol.

15 De forma conveniente, un precursor de fórmula (II), (IIa) o (IIb) se podría proporcionar como parte de un kit, por ejemplo para usar en un producto radiofarmacéutico. El kit puede contener un cartucho que se puede enchufar en un sintetizador automático adecuadamente adaptado. El cartucho puede contener, aparte del precursor, una columna para eliminar el ion fluoruro no deseado, y un recipiente adecuado conectado para permitir que la mezcla de reacción se evapore y permitir que el producto sea formulado según sea necesario. Los reactivos y disolventes y otros consumibles necesarios para la síntesis también se pueden incluir junto con un disco compacto que lleva el software que permite que el sintetizador funcione de forma que cumpla los requisitos de los usuarios de concentración radiactiva, volúmenes, tiempo de suministro, etc. De forma conveniente, todos los componentes del kit son desechables para minimizar las posibilidades de contaminación entre ejecuciones y puedan ser estériles y de calidad garantizada.

25 La invención proporciona además un kit radiofarmacéutico para preparar un trazador marcado con  $^{18}F$  para usar en PET, que comprende:

(i) un recipiente que contiene un compuesto de fórmula (II), (IIa) o (IIb); y

(ii) medios para eluir el recipiente con una fuente de  $^{18}F^-$ ;

(iii) un cartucho de intercambio iónico para eliminar el exceso de  $^{18}F^-$ ; y opcionalmente

30 (iv) un cartucho para desproteger el producto resultante de fórmula (I), (Ia) o (Ib).

La invención proporciona además un cartucho para un kit radiofarmacéutico para preparar un trazador marcado con  $^{18}F$  para usar en PET, que comprende:

(i) un recipiente que contiene un compuesto de fórmula (II), (IIa) o (IIb); y

(ii) medios para eluir el recipiente con una fuente de  $^{18}F^-$ .

35 Los compuestos de fórmula (II), (IIa) y (IIb) se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles en el comercio o usando materiales de partida descritos en los documentos WO 02/16333 y WO 2004/083195, por métodos convencionales de química orgánica, por ejemplo por los métodos descritos más adelante en los ejemplos.

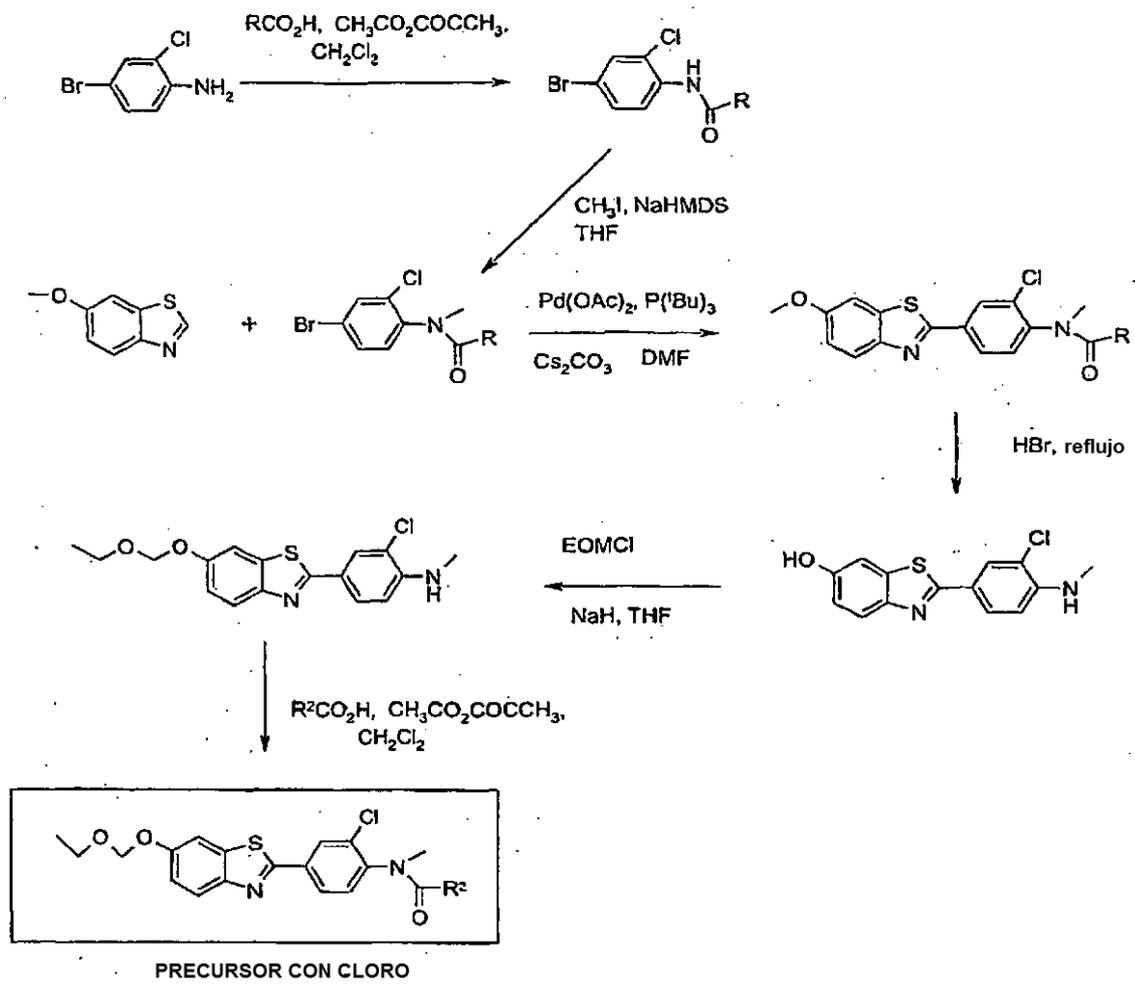
Los compuestos de fórmula (II), (IIa) y (IIb) en donde  $R^3$  es nitro, se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 1.

40 Los compuestos de fórmula (II), (IIa) y (IIb) en donde  $R^3$  es cloro, bromo, yodo, tosilato o una sal de yodonio, se pueden preparar por métodos análogos a los mostrados en los esquemas 1 a 4, respectivamente.

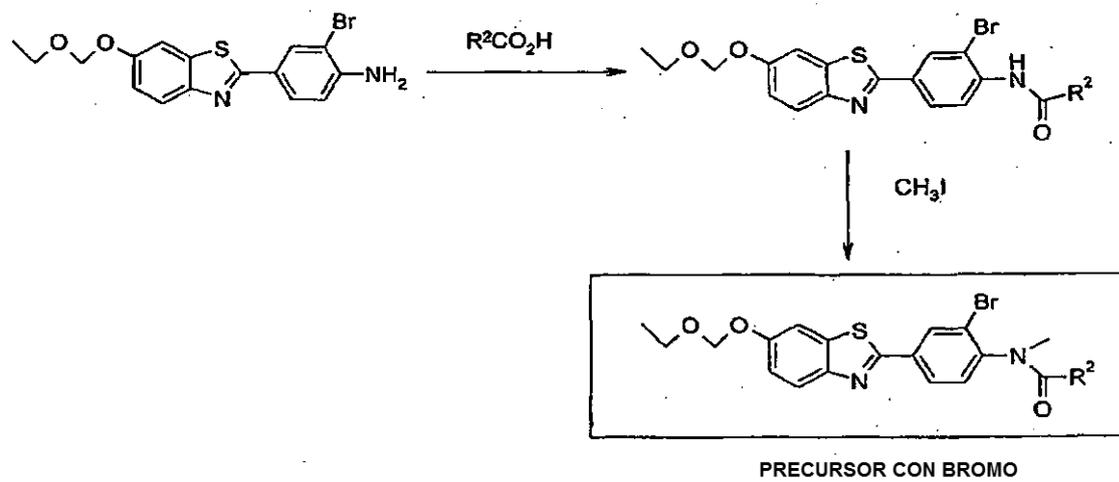
En los esquemas 1 a 6,  $R^2$  es como se define para el compuesto de fórmula (I) anterior, R en el esquema 1 es un sustituyente alquilo o arilo, Ac es acilo, Ts es tosilo. NaHDMS es hexametildisilazida de sodio, TFA es ácido trifluoroacético,  $Pd_2dba_3$  en el esquema 6 es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y las otras abreviaturas son como se definen en los ejemplos.

45

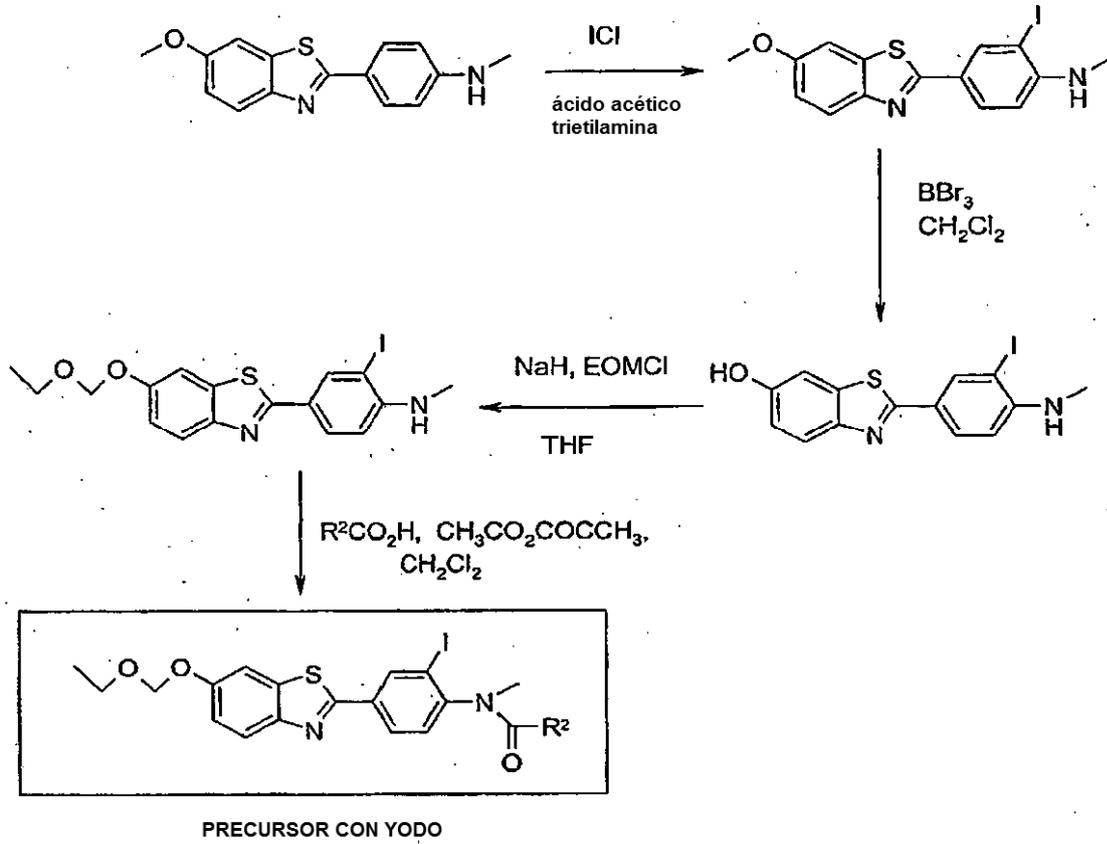
Esquema 1



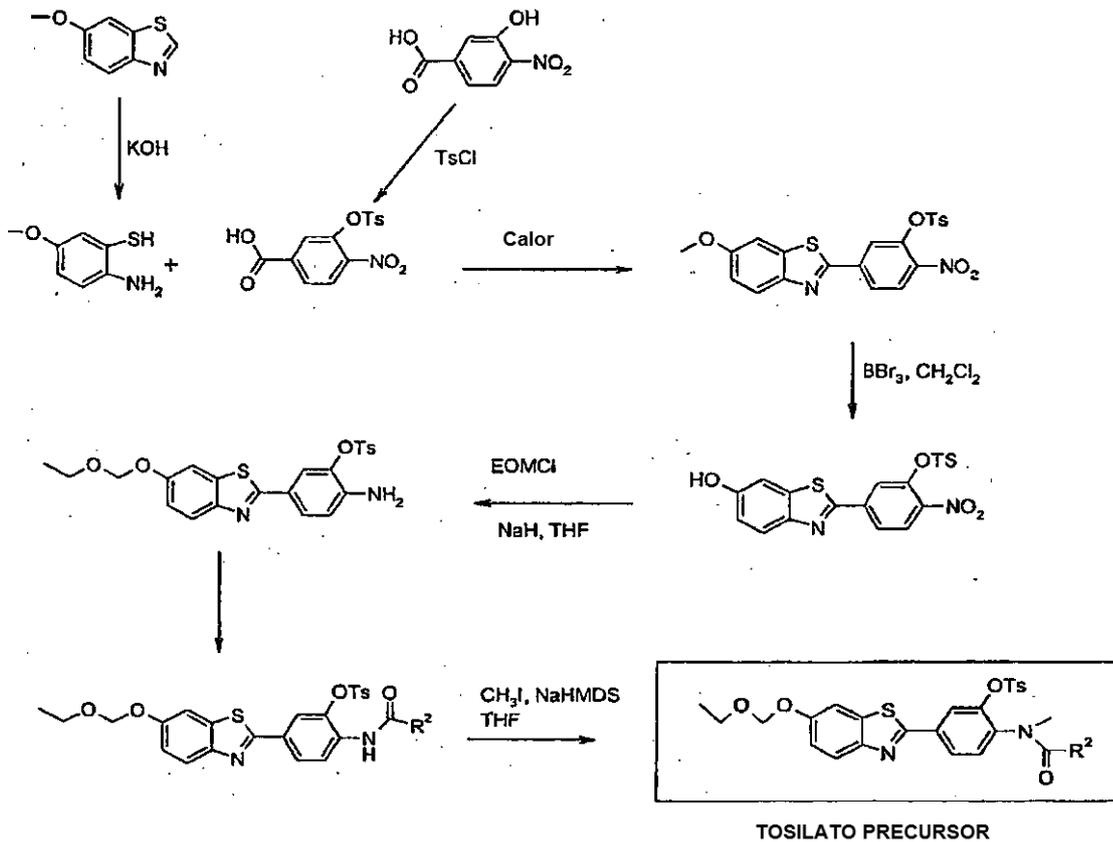
Esquema 2



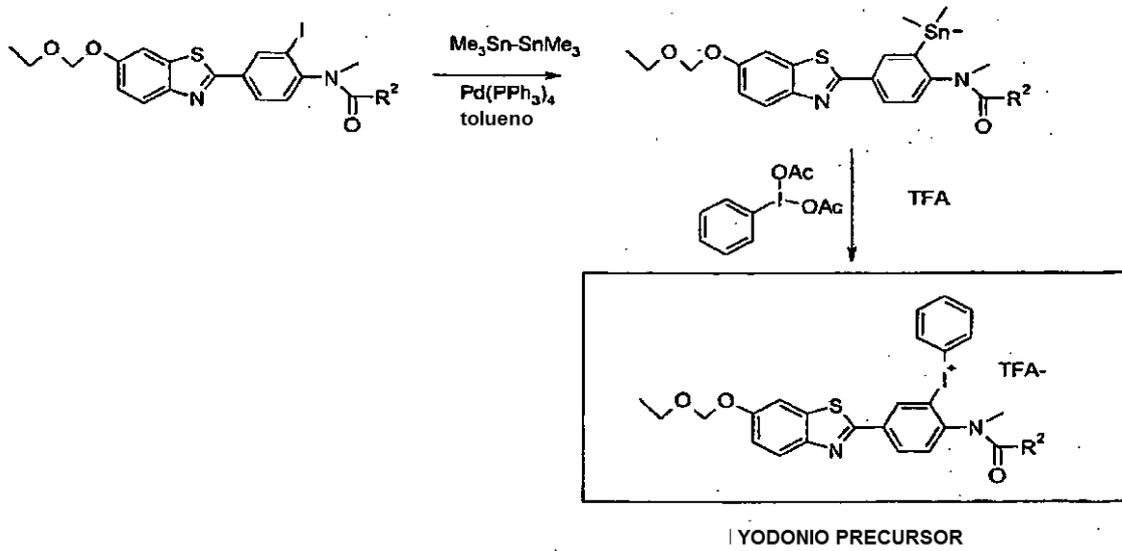
Esquema 3



Esquema 4



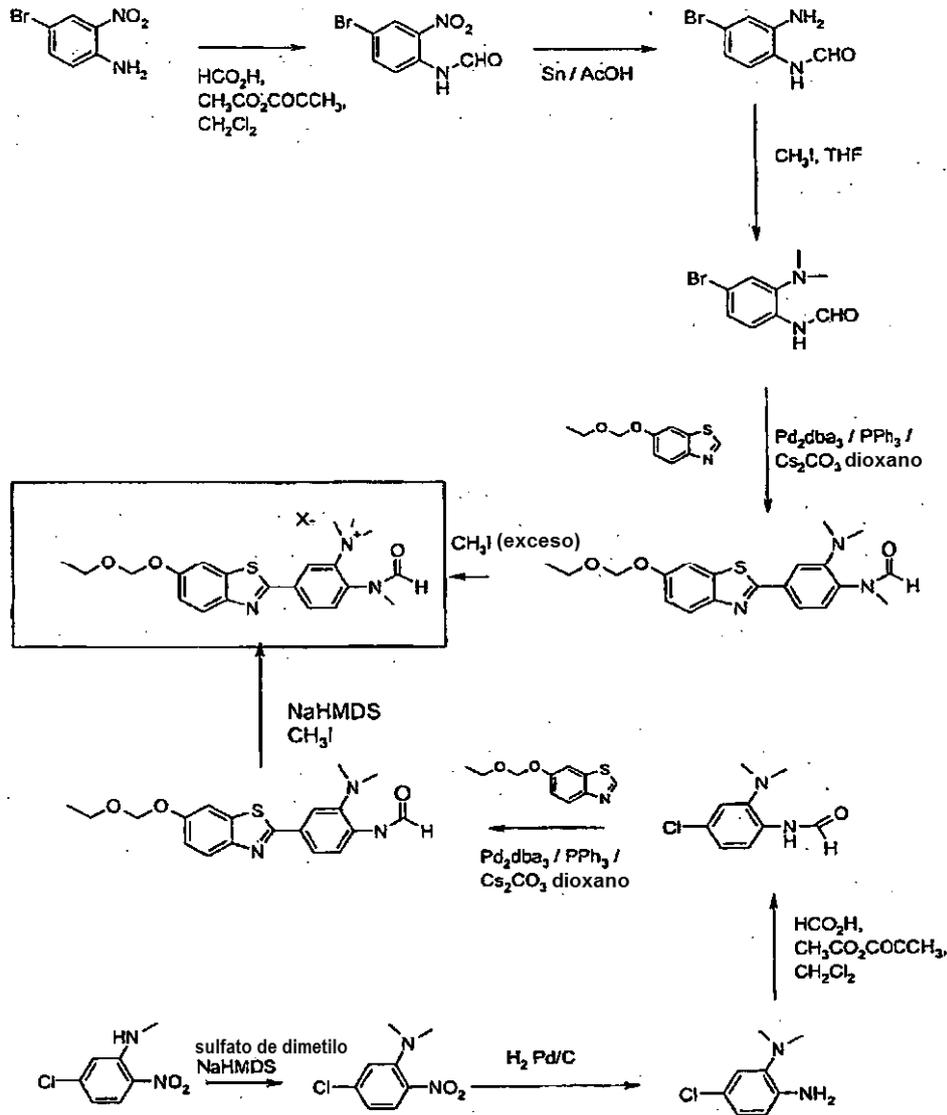
Esquema 5



5 Los compuestos de fórmula (II), (IIa) y (IIb) en donde  $R^3$  es  $-N_2^+$  se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto en donde  $R^3$  es nitro, por reducción del grupo nitro a amino, por ejemplo, usando hidrógeno y Pd/C como catalizador y después diazotación usando  $NaNO_2$ .

Los compuestos de fórmula (II), (IIa) y (IIb) en donde  $R^3$  es  $-NR^4$  (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2^+$  se pueden preparar de acuerdo con el esquema 6.

Esquema 6



La invención ahora se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en los que se usan las siguientes abreviaturas:

DMF: N,N-dimetilformamida

5 DCM: diclorometano

EOMCl: cloruro de etoximetoxi

DMAPI: dimetilaminopiridina

T.a.: temperatura ambiente

THF : tetrahidrofurano

10 IMS : alcoholes metilados para uso industrial

P.f. : punto de fusión

eq.: equivalentes

EtOAc: acetato de etilo

QMA: amonio cuaternario

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

ml: mililitro(s)

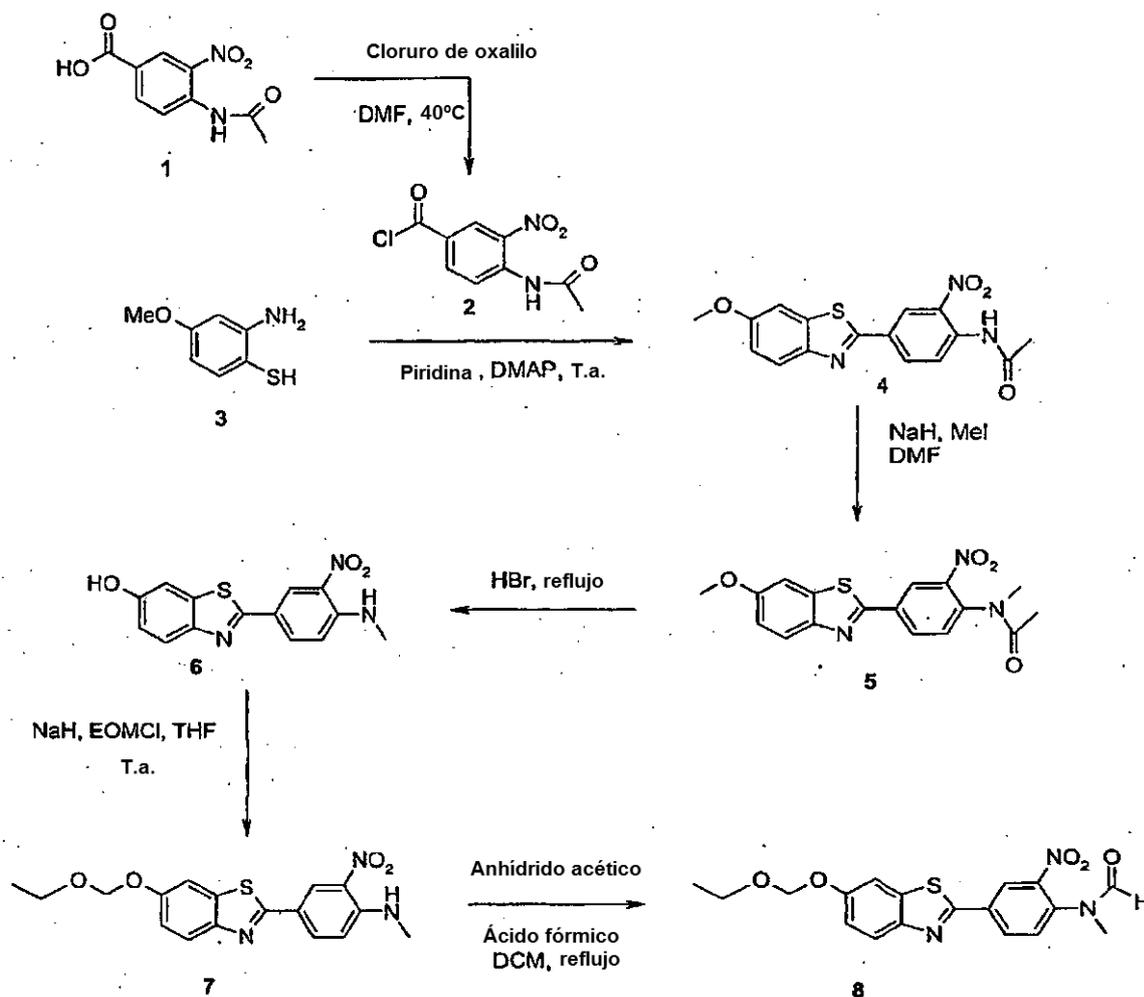
TLC: cromatografía en capa fina

v/v: volumen/volumen

5 RMN: resonancia magnética nuclear

MS: espectrometría de masas

Ejemplo 1: Síntesis de 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxibenzotiazol



Ejemplo 1(i): Cloruro de 4-acetamido-3-nitrobenzoilo (2)

- 10 Se agitaron el ácido 4-acetamido-3-nitrobenzoico 1 (Alfa Aesar, 5,6 g, 25 mmol), cloruro de oxalilo (4,76 g, 38 mmol), cloroformo (50 ml), DMF (unas gotas) a 40°C durante 3 h. El disolvente se separó a vacío para dar un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 1(ia): 5-Metoxi-2-aminobenzenotiol (3)

- 15 Se suspendió 2-amino-6-metoxi-benzotiazol 10 g (55,6 mmol) en disolución acuosa de hidróxido potásico al 25% y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La disolución amarillo pálido se enfrió y se acidificó a pH 6, primero con HCl 6 N y después ácido acético. El sólido amarillo precipitado se filtró, se lavó con agua (3x100 ml) se secó (alto vacío) para dar el material deseado en forma de un polvo amarillo pálido, 8,18 g, 95%.

Ejemplo 1(ii): 2-(4-Acetamido-3-nitrofenil)-6-metoxibenzotiazol (4)

- 20 Se agitaron 5-metoxi-2-amiribenzotiazol 3 (3,88 g, 25 mmol), piridina (100 ml) y DMAP (algunos cristales) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 4-acetamido-3-nitrobenzoilo (25 mmol, producido como antes) en una

porción por debajo de 30°C. La mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla se calentó a 80°C y después se agitó a lo largo del fin de semana. La mezcla se enfrió. Los cristales se separaron por filtración y se lavaron con IMS para dar 2,2 g (26% de rendimiento) de 2-(4-acetamido-3-nitrofenil)-6-metoxibenzotiazol.

Ejemplo 1(iii): 2-(4-N-Metilacetamido-3-nitrofenil)-6-metoxibenzotiazol (5)

5 Se agitaron hidruro sódico (6,33 g, 157 mmol) y DMF (400 ml) a temperatura ambiente. Se añadió en una porción 2-(4-acetamido-3-nitrofenil)-6-metoxibenzotiazol 4 (45 g, 131 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió yoduro de metilo (23,1 g, 164 mmol) en una porción y la temperatura permaneció por debajo de 20°C.

10 La mezcla se agitó durante 3 h, se añadió agua (900 ml), la mezcla se filtró y se lavó con agua. El sólido se recrystalizó en IMS para dar 43,7 g (93% de rendimiento) de 2-(4-N-metilacetamido-3-nitrofenil)-6-metoxibenzotiazol. P.f. 168-172°C.

Ejemplo 1(iv): 2-(4-Metilamino-3-nitrofenil)-6-hidroxibenzotiazol (6)

15 Una mezcla de 2-(4-N-metilacetamido-3-nitrofenil)-6-metoxibenzotiazol (58 g, 162 mmol), ácido bromhídrico (500 ml, disolución acuosa al 48%) y ácido bromhídrico (500 ml, al 45% en ácido acético) se agitó a 135°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración y se lavó con un poco de agua. El sólido se suspendió con agua y el pH se ajustó a aproximadamente pH 10 con disolución de amoníaco concentrada. El sólido se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido se trituró con IMS (200 ml), se filtró, la mezcla se hirvió con IMS (500 ml), después se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido se hirvió de nuevo con IMS (500 ml), después se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido se disolvió en DMF caliente (200 ml), se filtró y se añadió agua (100 ml). El sólido se separó por filtración y se lavó con IMS. El sólido se hirvió con agua (300 ml) durante 5 min, se enfrió, se filtró, se lavó con agua y después IMS para dar 45,9 g (94% de rendimiento) de 2-(4-metilamino-3-nitrofenil)-6-hidroxibenzotiazol, P.f. 269-272°C.

20

Ejemplo 1(v): 2-[3-Nitro-4-(metilamino)fenil]-6-etoximetoxibenzotiazol (7)

25 Un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 bocas, se secó en un horno a 80°C durante la noche. Se vertió gota a gota una suspensión del compuesto 6 (16,6 mmol, 5 g) en THF seco (180 ml) en una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (33,2 mmol, 1,26 g, 2 eq) en THF seco (20 ml). Una vez completada la adición se añadió cloruro de etoximetilo solo (16,6 mmol, 1,54 ml, 1 eq) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla marrón oscura se filtró a vacío y el filtrado se concentró con alto vacío.

El producto bruto se soportó sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en DCM/EtOAc: EtOAc al 3%.

30 Las fracciones deseadas se aislaron, se concentraron con alto vacío para dar 60% de un sólido rojizo con 95% de pureza.

Ejemplo 1(vi): 2-[3-Nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (8)

Todo el material de vidrio se secó en un horno a 80°C durante la noche.

35 En un matraz de fondo redondo de 1 litro, de 3 bocas, equipado con un refrigerante de reflujo y termómetro, se añadió gota a gota anhídrido acético (15 ml, 160 mmol, 22 eq) a una disolución de ácido fórmico (160 mmol, 6 ml, 22 eq) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min a 60°C.

Una disolución del compuesto 7 (7,2 mmol, 2,6 g) en DCM seco (310 ml) se añadió gota a gota a 0°C al anhídrido mixto. Se continuó agitando a esta temperatura durante 1 h y la solución naranja transparente se agitó 5 días a 40°C.

40 La reacción se siguió por HPLC: después de 5 días, se observó conversión de 60% en el producto deseado.

Condiciones de HPLC:

Columna Phenomenex Luna 150X4,6 mm

Caudal 1ml/min

Disolvente: Acetonitrilo (B) y agua (A)

45 Detección: 254-214

Gradiente 5-95% de B a lo largo de 8 min

Tiempo de retención: 9,5 min

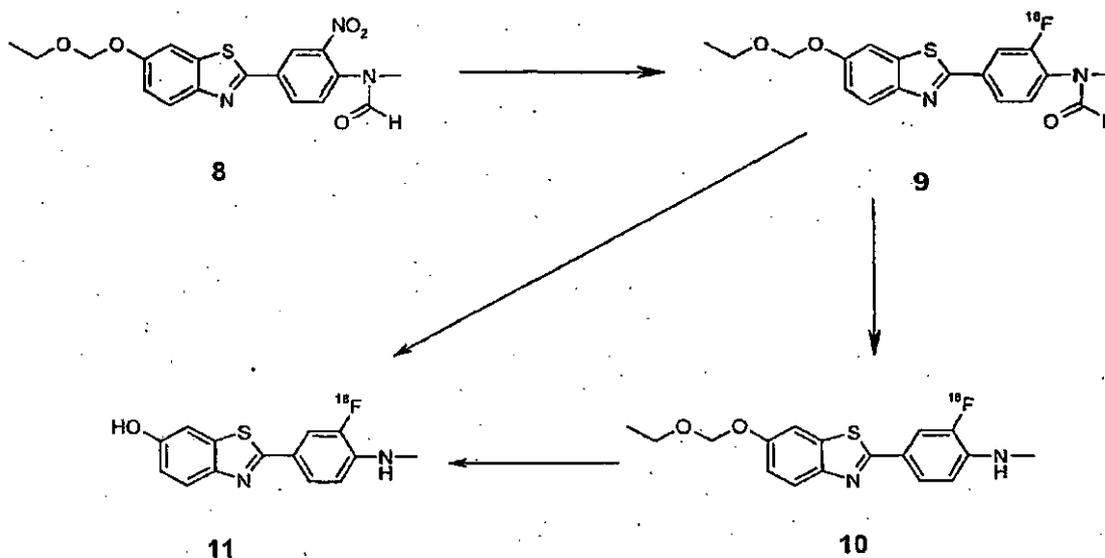
La disolución naranja transparente se lavó con NaOH ac. 1 N (3x100 ml), agua (3x100 ml), se secó sobre sulfato

magnésico y se concentró con alto vacío.

El producto bruto naranja brillante se soportó sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en DCM/EtOAc: EtOAc al 3-10%

5 Se aisló la fracción deseada, se concentró con alto vacío para dar 54,2% de un sólido amarillento con 98% de pureza.

Ejemplo 1(vii): Preparación de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil-6-hidroxi-benzotiazol (11) - véase el siguiente esquema (procedimiento 1)



10 Se añadieron [<sup>18</sup>F]fluoruro (en 200 µl de agua enriquecida en <sup>18</sup>O al 95%), 2,5 mg de Kryptofix 2.2.2 (en 0,5 ml de acetonitrilo) y 50 µl de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,1 M a un recipiente de reacción de carbón vítreo. Después, la disolución se evaporó hasta sequedad usando una corriente de nitrógeno y calentando el recipiente de reacción a 100°C durante 15 min. Se añadió 2 x 1 ml de acetonitrilo al recipiente de reacción a los 5 min y 10 min respectivamente para ayudar al secado azeotrópico. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (8) (5,0 m g) en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro. La reacción se selló y se calentó durante 10 min a 130°C. La mezcla bruta se analizó por HPLC y TLC.

15 Se añadieron 0,25 ml de HCl 6 M y 0,5 ml de DMSO a la solución de la reacción bruta de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (9) y se calentó a 125°C durante 10 min. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó usando acetato sódico 2 M dando como resultado la síntesis de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-hidroxi-benzotiazol (11). La mezcla bruta se analizó por HPLC y TLC.

20 Purificación por HPLC y formulación.

25 El 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-hidroxi-benzotiazol (11) se purificó por HPLC usando una columna preparativa Phenomenex Prodigy ODS, 10 µm, 250 mm x 10 mm (pieza 00G-4088-N0) (la columna se eluye con acetonitrilo/trietilamina 40/60 disolución tamponada con fosfato a pH 7 (v/v)). El método de control es 0-15 min 5 ml/min, 15,5-39,9 min 8 ml/min, 40 min 5 ml/min. El producto eluye con un tiempo de retención de 22 - 23 min (en un volumen de 8 ml).

El "corte" purificado por HPLC se diluyó hasta 50 ml con adición de agua destilada. El producto después se "atrapó" en un cartucho C8-Sep-Pak y después se eluyó del cartucho con 1 ml de etanol. Después, el etanol se separó a vacío y el producto final se formuló en etanol al 10%/disolución salina tamponada con fosfato al 90%.

30 Ejemplo 2: Preparación de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-hidroxi-benzotiazol (11) - véase el esquema anterior (procedimiento 2)

Ejemplo 2(i): Preparación de [K/K2.2.2]<sup>+18F-</sup> (usando agua enriquecida en <sup>18</sup>O al 95%)

35 Después de irradiación, el contenido objetivo se pasó por una columna empaquetada con resina de QMA. La columna se purgó con helio durante 5 min. El [<sup>18</sup>F]fluoruro adsorbido en la resina se eluyó en un vial de reacción con 4 ml de una mezcla de acetonitrilo-agua 96:4 (en volumen) que contenía 19,1 mg de Kryptofix 2.2.2 y 2,9 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; después la disolución se evaporó y coevaporó con acetonitrilo anhidro (2 x 1 ml) hasta sequedad en una corriente de nitrógeno a 110°C.

Ejemplo 2(ii): Preparación de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (9) y 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (10)

5 Una disolución de 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (8) (3,0 mg) en acetonitrilo anhidro (0,1 ml) se añadió a una disolución de [K/K2.2.2]<sup>18</sup>F en acetonitrilo anhidro (0,25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 15 min. La mezcla bruta se analizó por HPLC analítico.

Ejemplo 2(iii): Conversión de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (9) en 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (10)

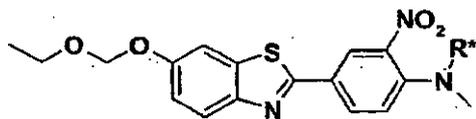
10 Se añadieron aproximadamente 0,2 ml de la mezcla de reacción previa a una disolución de NaH (3,2 mg) en acetonitrilo anhidro (0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 5 min. La mezcla bruta se analizó por HPLC analítico.

Preparación de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-hidroxi-benzotiazol (11)

Una disolución de HCl concentrado en MeOH (1:2) (0,25 ml) se añadió a la mezcla de reacción previa y se calentó a 100°C durante 5 min. La mezcla bruta se analizó por HPLC analítico.

Ejemplo 3: [<sup>18</sup>F]fluoración comparativa de diferentes precursores

15 La radiofluoración de diferentes compuestos precursores de benzotiazol usando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 1(vii) dio los resultados mostrados en la tabla 1. El rendimiento bruto se calculó a partir de la pureza radioquímica medida por HPLC corregida para la pérdida de producto por retención en HPLC y en el recipiente de reacción.



Precursor; R*=	
H	Rendimiento bruto <5%
	Marcaje actual 25-30% de incorporación

20 Ejemplo 4: Síntesis automática de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-hidroxi-benzotiazol (11)

Las posiciones de los reactivos de una unidad de sintetizador automático TRACERlab FX<sub>FN</sub> (GE Healthcare Ltd) se cargaron con las siguientes soluciones:

- i. carbonato potásico en agua 0,1 M (0,5 ml)
- 25 ii. Kryptofix 2.2.2 0,13 M en acetonitrilo (0,5 ml)
- iii. Solución de precursor: 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (8) 0,1 M en DMSO (1,0 ml)
- iv. Ácido clorhídrico 4 M (0,25 ml)
- v. etanol (1,0 ml)
- vi. tampón de fosfato 0,01 M, pH 7,4 (13,1 ml)

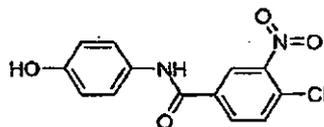
30 Cuando se hubo cargado una solución de [<sup>18</sup>F]fluoruro en agua enriquecida en [<sup>18</sup>O] (121 MBq) en la posición inicial

del sintetizador, el operador inició el programa haciendo que se produjera la siguiente secuencia de sucesos.

La solución de fluoruro se pasó a través de un cartucho de QMA (preacondicionado con 10 ml de solución acuosa de carbonato potásico 0,5 M y 20 ml de agua) que atrapaba el fluoruro y enviaba el agua enriquecida a los residuos. Después el cartucho de QMA se eluyó con solución de carbonato potásico 0,1 M para recuperar el fluoruro y el eluyente se dirigió al recipiente del reactor. Se añadió la solución de Kryptofix 2.2.2 al reactor y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 min con un flujo suave de nitrógeno a presión reducida. Después la temperatura se elevó a 120°C y se mantuvo con vacío durante 7 min para secar el contenido del reactor. Después de enfriar a 50°C, se añadió la solución del precursor al reactor y la temperatura se elevó a 135°C durante 10 min. Esta etapa permitía que el [<sup>18</sup>F]fluoruro se incorporara en la molécula orgánica. La solución se enfrió a 50°C y se añadió ácido clorhídrico 4 M. La mezcla se calentó a 125°C durante 5 min para producir la desprotección del compuesto intermedio, y después de enfriar a 40°C, la disolución de producto bruto se inyectó en una columna de HPLC Phenomenex Gemini C18 (250 x 21,2 mm, 5 µm). La columna se eluyó con mezcla de ácido clorhídrico 6 mM - acetonitrilo (53:47, v:v) a 10 ml/min. El producto deseado se identificó por radiodetección y se recogió mediante cortado. La disolución obtenida se diluyó con agua (150 ml) y se pasó por un cartucho Sep-Pak® Plus C8 (preacondicionado con 10 ml de etanol y 10 ml de agua) de modo que el producto era retenido en el cartucho. El cartucho se eluyó con etanol en el vial de producto que contenía propilenglicol (0,9 ml). También se pasó un tampón de fosfato a través del cartucho al vial de producto para dar el producto formulado. El rendimiento del producto era 10,8% (no corregido, basado en la actividad de partida de [<sup>18</sup>F]) y la pureza radioquímica era >99%.

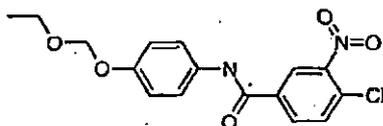
Ejemplo 5: Síntesis alternativa de 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (8)

Ejemplo 5(i): Síntesis de 4-cloro-N-(4-hidroxi-fenil)-3-nitrobenzamida



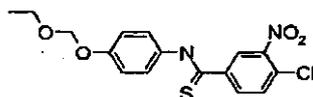
Se disolvió 4-aminofenol (12 g, 0,11 mol, Acros y Aldrich) en una atmósfera inerte, con agitación, en DMF seca (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (TEA, 11 g, 0,11 mol) y se continuó agitando durante 1 h. Se añadió lentamente cloruro de 4-cloro-3-nitro-benzoilo (22,2 g, 0,1 mol, Acros y Aldrich) y se agitó durante la noche. La sal de hidrocloreto de trietilamina precipitada se separó por filtración y la DMF se separó a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y ácido cítrico (1 M, 3 x 100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato magnésico, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El producto del título se recristalizó en metanol/agua (1:1, 250 ml), rendimiento 85%, y se analizó por RMN y MS.

Ejemplo 5(ii): Síntesis de 4-cloro-N-(4-etoximetoxi-fenil)-3-nitro-benzamida



La 4-cloro-N-(4-hidroxi-fenil)-3-nitro-benzamida (14,6 g, 0,05 mol) se puso en un matraz de fondo redondo de 500 ml, de 2 bocas, secado en horno, y barrido con N<sub>2</sub>. Se añadió suficiente dimetoxietano (DME, 100 ml) para disolver la amida. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió hidruro sódico (NaH, al 50% en aceite, 3,6 g total, 0,075 mol) en pequeñas porciones con agitación energética. Una hora después de completarse la adición, se añadió gota a gota clorometoxietano (7,13 g, 0,075 mol, disponible en el comercio) mediante un embudo de adición con igualador de presión. La reacción se siguió por TLC (diclorometano, DCM: metanol, MeOH, 95:5). La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se recristalizó en hexano/acetato de etilo, 1:4, para dar 81% del compuesto del título.

Ejemplo 5(iii): Síntesis de 4-cloro-N-(4-etoximetoxi-fenil)-3-nitro-tiobenzamida

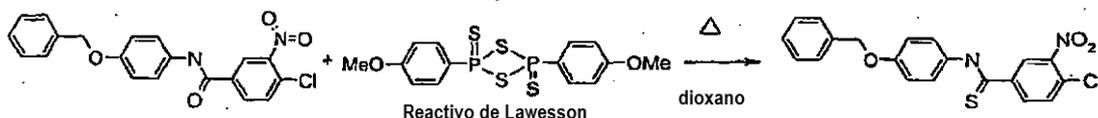


Se añadieron 4-cloro-N-(4-etoximetoxi-fenil)-3-nitro-benzamida (3,5 g, 10 mmol), pentasulfuro de fósforo P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (0,81 g, 1,83 mmol, disponible en el comercio), hexametildisiloxano (2,7 g, 16,7 mmol, disponible en el comercio) y tolueno (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se hizo un barrido con nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se siguió por TLC. Se continuó el calentamiento hasta que no quedaba más benzamida de

partida. También se podía usar el calentamiento con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió disolución de carbonato potásico (4 ml de disolución 5,3 M). Se añadió acetona (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h en un baño de hielo, y después se extrajo con tolueno y agua. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se separó el tolueno a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexano como eluyente.

5

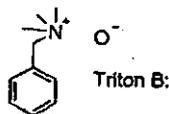
Ejemplo 5(iii). Procedimiento de tioamidación alternativo: síntesis de N-(4-benciloxi-fenil)-4-cloro-3-nitro-tiobenzamida



Se agitaron la N-(4-benciloxi-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida (19,15 g, 50 mmol), reactivo de Lawesson (11 g, 27 mmol, disponible en el comercio) y dioxano (150 ml) juntos y se calentaron a temperatura de reflujo durante 4 h. Cuando no había más amida de partida presente, mostrado por TLC, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en la mínima cantidad de tolueno hirviendo para recristalizar. El producto purificado se filtró y se lavó con tolueno frío y hexano frío para dar la tioamida, con 77% de rendimiento.

10

15 Ejemplo 5(iva): Síntesis de 6-benciloxi-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-benzotiazol



Se disolvió N-(4-benciloxi-fenil)-4-cloro-3-nitro-tiobenzamida (2 g, 5 mmol) en metanol (100 ml). Se añadió hidróxido sódico (1,6 g en 5 ml de agua) seguido de Triton B (2,1 ml, 5 mmol, disponible en el comercio). La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota ferricianuro(III) potásico (13,2 g en 50 ml de agua) con agitación enérgica. La mezcla de reacción se dejó calentar durante la noche y después se calentó más a 130°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se secó y el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con hexano/acetato de etilo como eluyente.

20

Ejemplo 5(iv): Síntesis de 6-etoximetoxi-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-benzotiazol

25 Usando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 5(iva), la tiobenzamida preparada en el ejemplo 5(iii) se puede ciclar para formar el compuesto del título.

Ejemplo 5(v): Síntesis de 6-benciloxi-2-(4-metilamino-3-nitro-fenil)-benzotiazol y 6-etoximetoxi-2-(4-metilamino-3-nitro-fenil)-benzotiazol (7)

30 Los compuestos de los ejemplos 5(iva) y 5(iv) respectivamente, se hacen reaccionar con metilamina en disolución acuosa, calentando a 130°C, por ejemplo, en un horno de microondas. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo/agua y la fase orgánica se seca, antes de separar el disolvente a presión reducida. Los productos del título se purifican por cromatografía ultrarrápida usando hexano/acetato de etilo.

Ejemplo 5(vi): Síntesis de 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-benciloxi-benzotiazol y 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (8)

35 Los compuestos del título se preparan a partir de los compuestos del ejemplo 5(v) respectivamente, usando métodos de formilación análogos a los descritos en el ejemplo 1(vi).

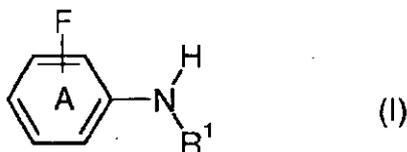
Ejemplo 6: Síntesis alternativa de 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol (8)

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al ejemplo 5, pero partiendo de 4-amino-3-clorofenol para preparar el 6-etoximetoxi-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-benzotiazol a través de la 4-cloro-N-(4-hidroxi-2-cloro-fenil)-3-nitro-benzamida, 4-

cloro-N-(4-etoximetoxi-2-cloro-fenil)-3-nitro-benzamida, y 4-cloro-N-(4-etoximetoxi-2-cloro-fenil)-3-nitro-tiobenzamida. La ciclación de la 4-cloro-N-(4-etoximetoxi-2-cloro-fenil)-3-nitro-tiobenzamida para formar el 6-etoximetoxi-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-benzotiazol se lleva a cabo usando métodos de la bibliografía, por ejemplo Bowman et al. *Tetrahedron*, 47(48), 10119-10128 (1991); Couture y Glandclaudon, *Heterocycles*, 22(6) 1984; Hutchinson et al., *Tetrahedron Lett.* 2000,41(3), 425-8. La posterior metilación y formilación después se llevan a cabo como se describe en el ejemplo 5.

## REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):

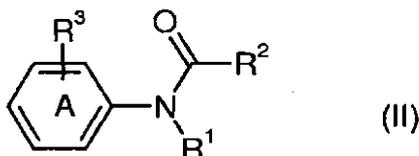


en donde el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes;

5 R¹ se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>;

que comprende:

(i) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (II):

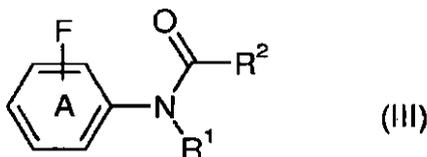


10 en donde el anillo A está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula (I); R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril(C<sub>6-14</sub>)-alquilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub> en donde q es un número entero de 1 a 10;

R¹ es como se define para el compuesto de fórmula (I); y

R³ es un grupo lábil;

15 con fluoruro para dar un compuesto de fórmula (III), por la cual dicho grupo lábil es desplazado por dicha reacción con fluoruro



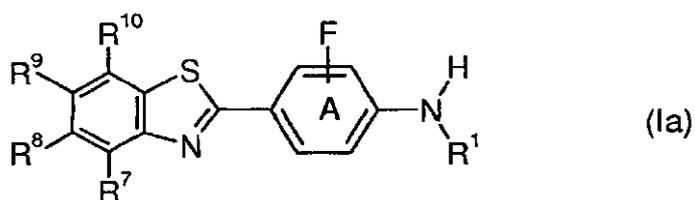
en donde R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula (I) y el anillo de fenilo A está sustituido como se define para el compuesto de fórmula (I); seguido de la etapa (ii) y opcionalmente la etapa (iii) en cualquier orden

(ii) conversión del grupo -C(O)R² en hidrógeno, adecuadamente por hidrólisis,

20 (iii) eliminación de cualquier grupo protector más.

25 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes orgánicos seleccionados de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, -R, -OR, -OC(O)R, -C(O)R, -SR, -NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub> en donde R en cada caso se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>, halogenoalqueno C<sub>2-6</sub>, halogenoalquino C<sub>2-6</sub>, halogenoalcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo C<sub>5-12</sub>, hetarilo C<sub>5-12</sub>, en donde dichos sustituyentes arilo y hetarilo pueden estar además sustituidos con los sustituyentes no arilo y no hetarilo listados para el anillo de fenilo A, y un derivado protegido de cualquiera de los mismos.

3.- El procedimiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (Ia):



en donde

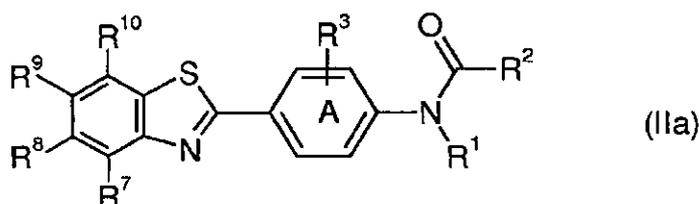
R<sup>1</sup> es como se define en la reivindicación 1;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, fluro, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>11</sup> (en donde m=1, 2 o 3), CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Y, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Y, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Y (en donde Y se selecciona de fluro, cloro, bromo y yodo), CN, (C=O)-R<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, (C=O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, O(CO)R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COOR<sup>11</sup>, R<sub>ph</sub>, CR<sup>11</sup>=CR<sup>11</sup>-R<sub>ph</sub>, CR<sup>11</sup><sub>2</sub>-CR<sup>11</sup><sub>2</sub>-R<sub>ph</sub> (en donde R<sub>ph</sub> representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido, seleccionándose los sustituyentes del fenilo de cualquiera de los sustituyentes no fenilo definidos para R<sup>7</sup> a R<sup>10</sup> y en donde R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>) y un derivado protegido de cualquiera de los mismos; y

el anillo de fenilo A está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose de cualquiera de los sustituyentes no fenilo definidos para R<sup>7</sup> a R<sup>10</sup>;

que comprende:

(i) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (IIa):



15

en donde

R<sup>1</sup> es como se define para el compuesto de fórmula (Ia),

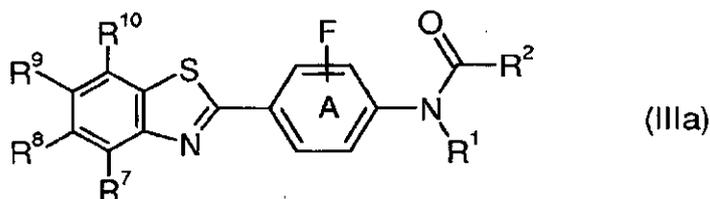
el anillo de fenilo A está sustituido como se define para el compuesto de fórmula (Ia); y

R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1;

20 R<sup>3</sup> es un grupo lábil;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula (Ia);

con fluoruro para dar un compuesto de fórmula (IIIa), por la cual dicho grupo lábil es desplazado por dicha reacción con fluoruro



25 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es como se definen para el compuesto de fórmula (IIa), el anillo de fenilo A está sustituido como se define para el compuesto de fórmula (Ia);

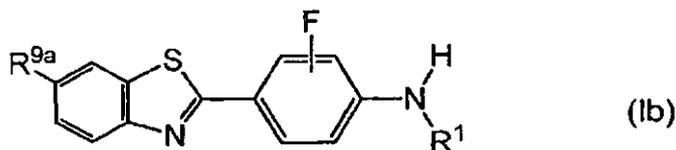
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula (Ia); seguido de la etapa (ii) y opcionalmente la etapa (iii) en cualquier orden:

(ii) conversión del grupo -C(O)R<sup>2</sup> en hidrógeno, adecuadamente por hidrólisis

30 (iii) eliminación de cualquier grupo protector más.

4.- El procedimiento de la reivindicación 3, donde  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  en las fórmulas (Ia), (IIa) y (IIIa) se seleccionan de hidrógeno, hidroxilo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOR}^{11}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OR}^{11}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , alquino  $\text{C}_{2-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , halógeno, y un derivado protegido de cualquiera de los mismos; en donde  $R^{11}$  es como se define en la reivindicación 3.

5 5.- El procedimiento de la reivindicación 3, donde el compuesto de fórmula (Ia) es de fórmula (Ib):



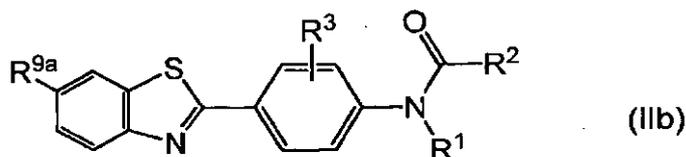
en donde:

$R^1$  es como se define en la reivindicación 1;

10  $R^{9a}$  se selecciona de hidroxilo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOR}^{11}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OR}^{11}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , alquino  $\text{C}_{2-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , halógeno, y un derivado protegido de cualquiera de los mismos, y se selecciona preferiblemente de hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  y un derivado protegido de cualquiera de los mismos, y se selecciona más preferiblemente de hidroxilo, metoxi y un derivado protegido de cualquiera de los mismos, en donde  $R^{11}$  es como se define en la reivindicación 3;

que comprende:

(i) reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (IIb)



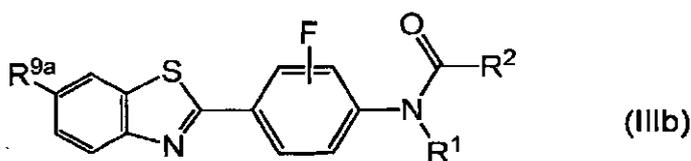
15

en donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen en la reivindicación 1;

$R^3$  es un grupo lábil;

$R^{9a}$  es como se define para el compuesto de fórmula (Ib);

20 con fluoruro para dar un compuesto de fórmula (IIIb), por la cual dicho grupo lábil es desplazado por dicha reacción con fluoruro



en donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen para el compuesto de fórmula (IIb);

$R^{9a}$  es como se define para el compuesto de fórmula (Ib); seguido de la etapa (ii) y opcionalmente la etapa (iii) en cualquier orden

25 (ii) conversión del grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$  en hidrógeno, adecuadamente por hidrólisis

(iii) eliminación de cualquier grupo protector más en el sustituyente  $R^{9a}$ .

6.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el grupo fluoro en el compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) es  $^{18}\text{F}$ fluoro y el fluoruro usado en la etapa (i) del procedimiento es  $^{18}\text{F}$ fluoruro.

30 7.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde  $R^3$  en el compuesto de fórmula (II), (IIa) o (IIb) se selecciona de:

nitro,

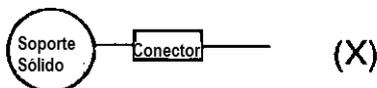
$-\text{N}_2^+$ ,

cloro,

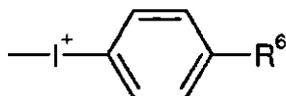
bromo,

yodo,

-NR<sup>4</sup>(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> en donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo de fórmula (X):



- 5 -OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en donde R<sup>5</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-6</sub> tal como perfluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo tal como fenilo o toliilo (por ejemplo *para*-tolilo), y un grupo de fórmula (X) como se ha definido antes; y



en donde R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro y un grupo de fórmula (X) como se ha definido antes.

- 10 8.- El procedimiento de la reivindicación 6, en donde R<sup>3</sup> se selecciona de:

nitro,

-N<sub>2</sub><sup>+</sup>,

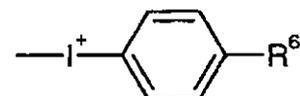
cloro,

bromo,

- 15 yodo,

-NR<sup>4</sup>(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> en donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

-OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en donde R<sup>5</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-6</sub> tal como perfluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo tal como fenilo o toliilo (por ejemplo *para*-tolilo); y



- 20 en donde R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno y nitro.

9.- El procedimiento de la reivindicación 7 u 8, en donde R<sup>3</sup> es nitro.

10.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y en particular metilo.

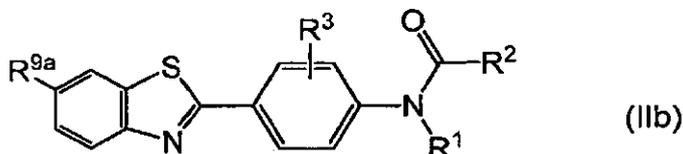
- 25 11.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R<sup>2</sup> en el compuesto de fórmula (II), (IIa) o (IIb) se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>, y más preferiblemente es hidrógeno.

12.- El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

la etapa (ii) se lleva a cabo por reacción con una base no nucleófila tal como hidruro sódico en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo o propionitrilo y a temperatura elevada tal como de 40°C a 120°C, típicamente alrededor de 100°C.

- 30 13.- Un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en donde R<sup>3</sup> es como se define en la reivindicación 7.

14.- El compuesto de la reivindicación 13 que es de fórmula (IIb):



(IIb)

en donde:

R<sup>2</sup> es hidrogeno o alquilo C<sub>1-6</sub> (adecuadamente metilo);

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (adecuadamente metilo);

R<sup>3</sup> se selecciona de nitro,

5 -N<sub>2</sub><sup>+</sup>,

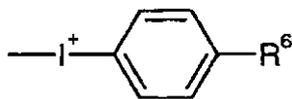
cloro,

bromo,

yodo,

-NR<sup>4</sup>(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> en donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

10 -OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en donde R<sup>5</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-6</sub> tal como perfluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo tal como fenilo o toliilo (por ejemplo *para*-tolilo); y



en donde R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno y nitro; y

R<sup>9a</sup> es hidroxi o alcoxi C<sub>1-6</sub> o un derivado protegido de los mismos.

15 15.- El compuesto de fórmula (IIb) según la reivindicación 13 o 14, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es nitro.

16.- 2-[3-nitro-4-(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol.

17.- Un kit radiofarmacéutico para preparar un trazador marcado con <sup>18</sup>F para usar en PET, que comprende:

(i) un recipiente que contiene un compuesto de fórmula (II), (IIa) o (IIb) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16; y

20 (ii) medios para eluir el recipiente con una fuente de <sup>18</sup>F<sup>-</sup>;

(iii) un cartucho de intercambio iónico para eliminar el exceso de <sup>18</sup>F<sup>-</sup>; y opcionalmente

(iv) un cartucho para desproteger el producto resultante de fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

25 18.- Un cartucho para un kit radiofarmacéutico para preparar un trazador marcado con <sup>18</sup>F para usar en PET, que comprende:

(i) un recipiente que contiene un compuesto de fórmula (II), (IIa) o (IIb) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16; y

(ii) medios para eluir el recipiente con una fuente de <sup>18</sup>F<sup>-</sup>.