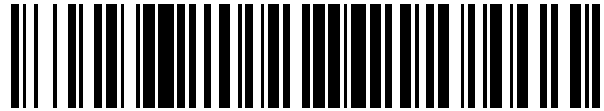


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 536**

51 Int. Cl.:

C07D 451/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2006 E 06291762 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 1925615**

54 Título: **Método de marcado con flúor-18 de derivados de tropano**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.09.2015

73 Titular/es:

**ORPHACHEM (33.3%)
Rue Montalembert Centre d'Accueil Entreprises -
Unité INSERM 484
63000 Clermont-Ferrand, FR;
COMMISSARIAT À L'ÉNERGIE ATOMIQUE ET
AUX ÉNERGIES ALTERNATIVES (33.3%) y
L'UNIVERSITE DE TOURS (33.3%)**

72 Inventor/es:

**DOLLE, FRÉDÉRIC;
EMOND, PATRICK;
LE GAILLIARD, JOËL;
HINNEN, FRANÇOISE y
HELFENBEIN, JULIE**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 545 536 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 marcado con flúor-18 de derivados de tropano

5 **[0001]** La invención se refiere a un proceso de [¹⁸F]radiomarcado de una única etapa de derivados de tropanamina que son útiles para la toma de imágenes del transportador de dopamina neuronal (DAT) con tomografía por emisión de positrones (PET).

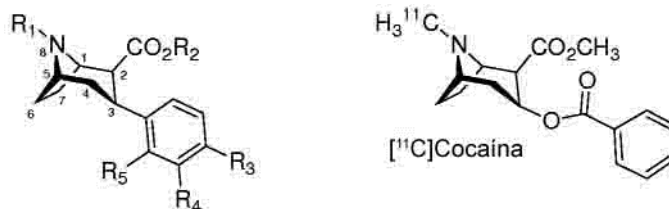
10 **[0002]** Varias afecciones, incluyendo enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención o abuso de drogas, están relacionadas con anomalías en el sistema de dopamina del cerebro. En particular, el transportador de dopamina neuronal, una proteína localizada presinápticamente unida a membrana, desempeña una función clave en la regulación de la concentración sináptica de la dopamina en los terminales nerviosos y, por lo tanto, la neurotransmisión de la dopamina en el cerebro. Teniendo en cuenta que la densidad del DAT puede considerarse como un marcador de la integridad y el número de neuronas productoras de dopamina estriatal
15 presináptica se han realizado esfuerzos considerables en los últimos años en el diseño y desarrollo de radioligandos selectivos de DAT como herramientas de toma de imágenes por tomografía por emisión de positrones *in vivo* (PET) para el estudio de estas enfermedades y trastornos, así como la evaluación del grado de éxito de su tratamiento.

20 **[0003]** Ciertos derivados de tipo tropano, incluyendo la cocaína, representan hoy en día la clase más grande de moléculas jamás desarrollada para la toma de imágenes del DAT con PET y, por lo tanto, marcados con un radioisótopo emisor de positrones.

25 **[0004]** Desde un punto de vista radioquímico, muchos de estos derivados se han marcado con el radioisótopo de vida corta carbono-11 (semivida: 20,38 min) en su grupo *N*-metilo o la función de éster metílico usando [¹¹C]yoduro de metilo o [¹¹C]triflato de metilo (por ejemplo, β-CIT o β-CCT). Además, un número relativamente grande de estos derivados se ha marcado con flúor-18 (semivida: 109,8 min), hoy en día el radioisótopo emisor de positrones más ampliamente usado, por fluoración nucleófila alifática (por ejemplo, FE-CNT o β-FE-CCT) o fluoración electrófila aromática (β-CFT). Por último, algunos de estos derivados se han marcado con bromo-76, un emisor de positrones de larga vida (semivida: 16,1 h), por bromación electrófila (por ejemplo, CBT) (Tabla 1).

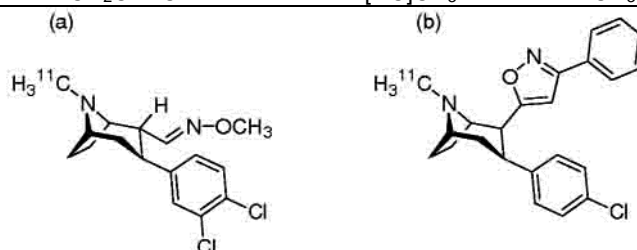
30

Tabla 1



Código	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
β-CFT (WIN 35,428)	[¹¹ C]CH ₃	[¹¹ C]CH ₃	[¹⁸ F]F	H	H
β-CIT (RTI-55)	[¹¹ C]CH ₃	[¹¹ C]CH ₃	I	H	H
β-CCT (RTI-31)	CH ₃	[¹¹ C]CH ₃	Cl	H	H
β-CMT (RTI-32)	CH ₃	[¹¹ C]CH ₃	CH ₃	H	H
FECNT	CH ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	Cl	H	H
β-CCT-FP (β-FCT)	(CH ₂) ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	Cl	H	H
β-CBT	CH ₃	CH ₃	[⁷⁶ Br]Br	H	H
β-FECT (β-FE-CCT)	CH ₃	CH ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	Cl	H	H
β-FETT (β-FE-CMT)	CH ₃	CH ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	H	H
β-FIPCT (β-FIP-CCT)	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ [¹⁸ F]F	Cl	H	H
β-CFT-FE	CH ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	F	H	H
β-CFT-FP	(CH ₂) ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	F	H	H
β-CBT-FE	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	[⁷⁶ Br]Br	H	H
β-CIT-FP (FP-CIT)	(CH ₂) ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	[¹¹ C]CH ₃	I	H	H
β-CMT-FP (FP-CMT)	(CH ₂) ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	CH ₃	H	H
β-CBT-FP (FP-CBT)	(CH ₂) ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	[⁷⁶ Br]Br	H	H

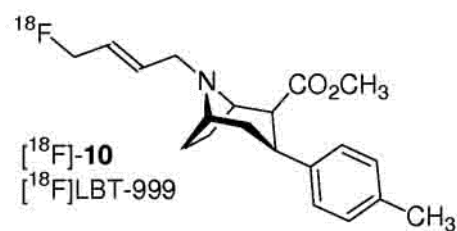
Código	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
β-CDCT	CH ₃	[¹¹ C]CH ₃	Cl	Cl	H
β-IP-CIT (RTI-121)	[¹¹ C]CH ₃	CH(CH ₃) ₂	I	H	H
NS-2214 (BMS-204756)	[¹¹ C]CH ₃	véase a continuación ^(a)	Cl	Cl	H
β-CIT-FE	CH ₂ CH ₂ F	[¹¹ C]CH ₃	I	H	H
β-CpFMT	CH ₃	CH ₃	CH ₂ [¹⁸ F]F	H	H
β-CmFMT	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ [¹⁸ F]F	H
β-CoFMT (o-FWIN)	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ [¹⁸ F]F
β-CPPIT	[¹¹ C]CH ₃	véase a continuación ^(b)	Cl	H	H
FCT	4-[¹⁸ F]FBn	CH ₂ CH ₃	Cl	H	H
E-IACFT (Altropano)	CH ₂ CH=CHI	[¹¹ C]CH ₃	F	H	H
MCL301	CH ₃	CH ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	I	H	H
MCL322	CH ₃	CH ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	Br	H	H
FE@CIT	CH ₃	CH ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	I	H	H
FBCINT	CH ₂ (CH=CH)CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	Cl	H	H
FE-3FPT	CH ₂ CH ₂ [¹⁸ F]F	CH ₃	3'-furilo	H	H
PE2I	CH ₂ CH=CHI	[¹¹ C]CH ₃	CH ₃	H	H



[0005] Hoy en día, el flúor-18, más allá de sus características físicas y nucleares adecuadas, aparece como el radioisótopo emisor de positrones más atractivo para la química radiofarmacéutica y la toma de imágenes por PET, parte de este interés creciente continuo debido al uso con éxito en oncología clínica de [¹⁸F]FDG, realmente el producto PET-radiofarmacéutico más usado ampliamente.

[0006] En resumen, el flúor-18 muestra propiedades de atenuación y emisión simples con una elevada abundancia de positrones al 97 %. En comparación con los demás radionucleidos emisores de positrones de corta vida convencionales carbono-11, nitrógeno-13 y oxígeno-15, el flúor-18 tiene una energía de positrones relativamente baja (máximo 635 keV) y el rango lineal de positrones más corto en el tejido (2,3 mm), dando como resultado la mayor resolución en la toma de imágenes por PET. Su semivida (109,8 min) es lo suficientemente larga para proporcionar acceso a los protocolos de toma de imágenes relativamente extendidos en comparación con lo que es posible con el carbono-11, facilitando de este modo estudios cinéticos y análisis de metabolitos en plasma de alta calidad. Además, desde un punto de vista químico, el flúor-18 permite enfoques sintéticos multietapa que pueden extenderse durante horas. Finalmente, el flúor-18 puede producirse de forma fiable y rutinaria en el nivel multi-Curie, usando la reacción nuclear bien caracterizada (p,n) en una diana de agua enriquecida con oxígeno-18 en ciclotrones biomédicos ampliamente implementados de un haz de protones de energía relativamente baja (por ejemplo, 18 MeV). Esta ventaja distintiva, combinada con su favorable semivida, permite el transporte y el uso de productos radiofarmacéuticos marcados con flúor-18 (tales como el arquetipo [¹⁸F]FDG) en unidades PET "satélite" sin una instalación de producción de ciclotrón en el lugar.

[0007] LBT-999 (éster metílico del ácido 1,8-((E)-4-fluoro-but-2-enil)-3β-p-tolil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-2β-carboxílico) es un derivado de la cocaína que pertenece a una nueva generación de ligandos del transportador de la dopamina (DAT) altamente selectivos (K_D: 9 nM y C₁₅₀>1000 nM para los transportadores de serotonina y norepinefrina).



[0008] Recientemente, LBT-999 se ha marcado con éxito con el emisor de positrones carbono-11 (semivida: 20,38 min) en su función éster metílico del precursor de ácido carboxílico correspondiente y el reactivo de metilación $[^{11}\text{C}]\text{triflato}$ de metilo (Dollé F. y col., 2006), permitiendo una evaluación farmacológica *in vivo* preliminar de esta sonda tanto mediante biodistribuciones en roedores como en la toma de imágenes de cerebros en primates no humanos con tomografía por emisión de positrones (PET) (Chalon S. y col., 2006). En combinación, los resultados obtenidos hasta ahora demuestran que LBT-999 es un candidato altamente prometedor para la exploración *in vivo* en seres humanos de DAT, usando PET (Chalon S. y col., 2006).

[0009] La estructura química de LBT-999 también permite su marcado en su resto fluorometilvinilo con flúor-18 (semivida: 109,8 min), hoy en día uno de los radioisótopos emisores de positrones más atractivos para la química radiofarmacéutica.

15

Tabla 2

	X	[]	
A	Cl	-CH ₂ CH ₂ -	$[^{18}\text{F}]\text{FECNT}$
B	F	-CH ₂ CH ₂ -	$\beta\text{-}[^{18}\text{F}]\text{CFT-FE}$
C	3'-furilo	-CH ₂ CH ₂ -	$[^{18}\text{F}]\text{FE-3FPT}$
D	I	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	$\beta\text{-}[^{18}\text{F}]\text{CIT-FP}$
E	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	$\beta\text{-}[^{18}\text{F}]\text{CMT-FP}$
F	Br	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	$\beta\text{-}[^{18}\text{F}]\text{CBT-FP}$
G	F	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	$\beta\text{-}[^{18}\text{F}]\text{CFT-FP}$
H	Cl	-CH ₂ (CH=CH)CH ₂ -	(E/Z)- $[^{18}\text{F}]\text{FBCINT}$

[0010] La ruta fuerte y fiable propuesta con frecuencia para el marcado con flúor-18 de dichas moléculas es un proceso radioquímico de dos etapas, que implica en primer lugar la preparación de un halógeno apropiado o un reactivo sulfoxilo $[^{18}\text{F}]$ mejor. La radiosíntesis de n-bromo-, n-tosiloxi- y n-mesiloxi 1- $[^{18}\text{F}]$ fluoroalcanos (n = 1-3) de los alcanos bifuncionales correspondientes por sustitución alifática nucleófila con $[^{18}\text{F}]$ fluoruro sin transportador añadido como su complejo $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F-Kryptofix}^{\text{®}}222$ activado (Coenen H.H. y col., 1986; Hamacher K., y col., 1986) se ha estudiado extensamente (Block D. y col., 1987). Esta metodología se ha aplicado con éxito en la preparación de varios $[^{18}\text{F}]\text{fluoroetil-}$ (Goodman M.M. y col., 1994; Firnau G. y col., 1995; Goodman M.M. y col., 2000; Deterding T.A. y col., 2001; Votaw J.R. y col., 2002; Wilcox K.M. y col., 2002; Davis M.R. y col., 2003; Votaw J.R. y col., 2003; Votaw J.R. y col., 2004; Lindsey K.P. y col., 2004; Harada N. y col., 2004; Stehouwer J.S. y col., 2005) y $[^{18}\text{F}]\text{fluoropropil-}$ (Goodman M.M. y col., 1994; Firnau G. y col., 1995; Chaly T. y col., 1996; Goodman M.M. y col., 1997; Kazumata K. y col., 1998; Ma Y. y col., 2002; Chaly T. y col., 2004) derivados de tropano (compuesto A-G, Tabla 2), como por ejemplo $[^{18}\text{F}]\text{FECNT}$ y $\beta\text{-}[^{18}\text{F}]\text{CIT-FP}$. Más recientemente, la radiosíntesis tanto de (E) como (Z)-1- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-4-tosiloxibut-2-eno}$ se ha descrito brevemente y se ha usado por primera vez para la preparación de (E) y (Z)- $[^{18}\text{F}]\text{FBCINT}$ (compuesto H, Tabla 2) (Chen P. y col., 1999; Goodman M.M. y col., 2002).

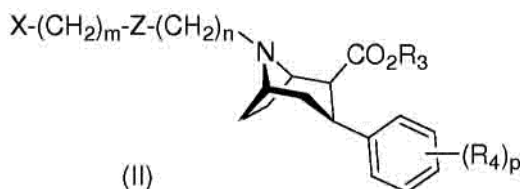
[0011] Ahora se ha descubierto que una clase de compuestos, denominados en el presente documento como compuestos de fórmula (II), son agentes útiles para preparar los compuestos $[^{18}\text{F}]$ radioactivamente marcados de fórmula (I). Más específicamente, estos compuestos permiten obtener los compuestos radiomarcados de fórmula (I) únicamente en un proceso radioquímico de una sola etapa, con elevados rendimientos de radiomarcado y alta pureza radioquímica.

35

[0012] El proceso radioquímico de una sola etapa al que se hace referencia en el presente documento también aporta las siguientes ventajas, en comparación con el proceso de dos etapas habitual que se ha descrito anteriormente. En primer lugar, permite usar únicamente un precursor para el marcado (compuestos de fórmula II) en lugar de dos precursores para el marcado. Adicionalmente, estos precursores de fórmula (II) pueden usarse en cantidades limitadas (típicamente 2-5 mg) en comparación con el proceso radioquímico de dos etapas desvelado en la técnica anterior que generalmente requiere tanto un gran exceso como elevadas cantidades de (típicamente \geq 20 mg) del derivado de nortropamina. Por lo tanto, también reduce el nivel de impurezas en los compuestos radiomarcados de fórmula (I). Este proceso de una sola etapa también hace la síntesis de compuestos de fórmula (I) más fácil y más rápido, permitiendo una automatización más fuerte. Este proceso de una sola etapa también realiza la síntesis de compuestos de fórmula (I) más segura reduciendo notablemente la exposición a la radioactividad.

[0013] Adicionalmente, este proceso de una sola etapa permite preparar compuestos [^{18}F]radiomarcados de fórmula (I) con un nivel más alto de radioactividad, lo que es particularmente útil para la toma de imágenes por PET.

[0014] Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II):



en la que:

- X es Cl, Br, I o un grupo OSO_2R_5 ;
- Z es $\text{R}_1\text{C}=\text{CR}_2$ o $\text{C}\equiv\text{C}$;
- cada uno de R^1 , R^2 es independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, en la que dichos grupos alquilo o arilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres grupos R_6 ;
- R_3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en la que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R_6 ;
- p es 1, 2 o 3;
- R_4 es/son independientemente H, Cl, Br, I, F o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en la que dicho grupo alquilo está/están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R_6 ;
- R_5 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, estando dicho alquilo opcionalmente mono, poli o perhalogenado, un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o un arilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$, en la que dicho alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o F, Cl, Br, NO_2 o CN;
- R_6 es OH, F, Cl, Br, fenilo o metilo,
- m es 1, 2, 3 o 4, y
- n es 1, 2, 3 o 4,

y sus formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas y formas de sales de los mismos.

[0015] El grupo saliente X puede ser un grupo OSO_2R_5 , seleccionado preferiblemente entre $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$, $\text{OSO}_2\text{-CH}_3$, $\text{OSO}_2\text{-CF}_3$, $\text{OSO}_2\text{-C}_4\text{F}_9$ o $\text{OSO}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$. De estos, se prefieren particularmente $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $\text{OSO}_2\text{-CF}_3$, $\text{OSO}_2\text{-CH}_3$, designados comúnmente como tolioxi (OTs), mesiloxi (OMs) y trifiloxi (OTf) respectivamente.

[0016] Preferiblemente, X es Cl, Br, I, más preferiblemente X es Cl.

[0017] Preferiblemente, Z es $\text{R}_1\text{C}=\text{CR}_2$.

[0018] Ventajosamente, cuando Z es *trans* $\text{R}_1\text{C}=\text{CR}_2$ o $\text{C}\equiv\text{C}$, el grupo saliente X no experimenta una sustitución nucleófila intramolecular por el átomo de nitrógeno del tropano. Por lo tanto, estos compuestos de fórmula (II) son relativamente estables en condiciones normales de temperatura y presión.

[0019] Preferiblemente, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, particularmente metilo

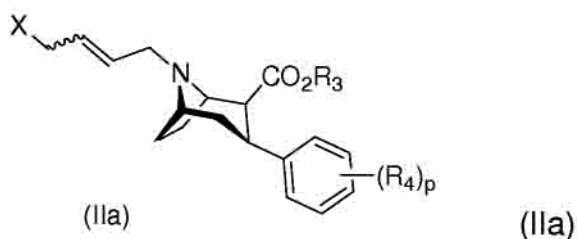
o etilo. Más preferiblemente, R₁ y R₂ son H.

[0020] Preferiblemente, Z es *trans* (E).

5 **[0021]** Preferiblemente, m es 1.

[0022] Preferiblemente, n es 1.

10 **[0023]** En una realización preferida de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IIa):



en la que X, R₃, R₄ y p son como se han definido anteriormente.

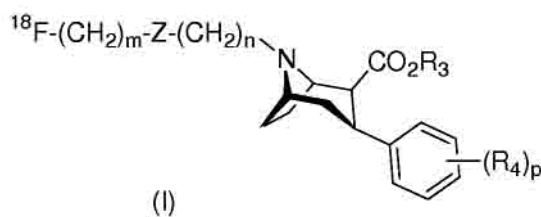
15 **[0024]** Preferiblemente, R₃ es alquilo C₁-C₄, más preferiblemente metilo, etilo o isopropilo, mucho más preferiblemente metilo.

[0025] R₄ puede ser alquilo C₁-C₆, más preferiblemente alquilo C₁-C₄, particularmente un grupo metilo.

20 **[0026]** Preferiblemente, p es 1 y R₄ se sitúa en la posición para en el anillo fenilo.

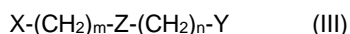
[0027] Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IIa) es el éster metílico del ácido N-(E-4-cloro-but-2-enil)-3β-(4-metilfenil)nortropan-2β-carboxílico.

25 **[0028]** En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para preparar un compuesto [¹⁸F]radiomarcado de fórmula (I):



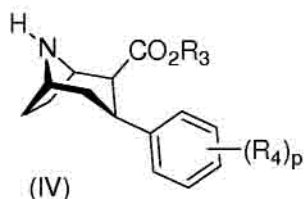
30 en la que, Z, R₃, R₄, m, n y p son como se han definido anteriormente, que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



35

en la que Y es Cl, Br, I o OSO₂R₅, siendo X, Z, R₅, m y n como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV)



en la que R_3 , R_4 y p son como se han definido anteriormente,
 en presencia de una base en un disolvente apropiado; y opcionalmente

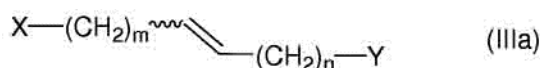
- 5 ii) recuperar el compuesto obtenido de fórmula (II) como se ha definido anteriormente,
 iii) poner en contacto un compuesto de fórmula (II), con una fuente de anión ^{18}F en un disolvente apropiado; y
 opcionalmente
 iv) recuperar el compuesto $[^{18}\text{F}]$ radiomarcado obtenido de fórmula (I).
- 10 **[0029]** No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las fuentes de aniones ^{18}F que se van a usar
 en esta reacción, y aquí puede usarse igualmente cualquier fuente de aniones ^{18}F usada convencionalmente en
 reacciones de este tipo, siempre que no tenga ningún efecto adverso en otras partes de la molécula.
- [0030]** Los ejemplos de fuentes adecuadas de aniones ^{18}F incluyen: $[^{18}\text{F}]$ fluoruros de metales alcalinos, tales como
 15 $[^{18}\text{F}]$ fluoruro sódico, $[^{18}\text{F}]$ fluoruro potásico, $[^{18}\text{F}]$ fluoruro de cesio; $[^{18}\text{F}]$ fluoruro de amonio, $[^{18}\text{F}]$ fluoruros de
 tetraalquilamonio, tales como $[^{18}\text{F}]$ fluoruro de tetrabutilamonio. De estos, se prefieren los $[^{18}\text{F}]$ fluoruros de metales
 alcalinos, y particularmente un fluoruro potásico.
- [0031]** La fuente de aniones ^{18}F puede activarse por la presencia de un ligando capaz de complejar las especies
 20 contracatiónicas de la fuente de aniones ^{18}F . El ligando puede ser particularmente un ligando multidentado cíclico o
 policíclico.
- [0032]** Los ejemplos de ligandos adecuados incluyen particularmente éteres corona, tales como 1,4,7,10,13-
 25 pentaoxaciclooctadecano (18C6) o criptandos, tales como 4,7,13,16, 21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo-
 [8,8,8]hexacosano comercializado con el nombre K222[®].
- [0033]** Preferiblemente, la fuente de aniones ^{18}F es un complejo de $[^{18}\text{F}]$ fluoruro de metal alcalino-criptato,
 particularmente un complejo de $[^{18}\text{F}]$ fluoruro potásico-criptato, preferiblemente el $[^{18}\text{F}]$ fluoruro potásico-
 30 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo-[8,8,8]hexacosano ($\text{K}[^{18}\text{F}]/\text{K222}$).
- [0034]** El complejo $\text{K}[^{18}\text{F}]/\text{K222}^{\text{®}}$ puede prepararse mediante cualquier método convencional, por ejemplo, como se
 desvela en F. Dollé y col., 1999; L. Dolci y col., 1999.
- [0035]** El método para preparar el compuesto $[^{18}\text{F}]$ radiomarcado de fórmula (I) puede tener lugar en un amplio
 35 intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. En general, es
 conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C (más
 preferiblemente, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C).
- [0036]** El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores,
 40 particularmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se
 realice en las condiciones preferidas que se han descrito anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de
 aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos.
- [0037]** El compuesto preparado de este modo puede recuperarse a partir de la mezcla de reacción mediante
 45 medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos pueden recuperarse por filtración en una columna de
 separación rellena previamente.
- [0038]** Adicionalmente, si se desea, el producto puede purificarse adicionalmente mediante diversas técnicas bien
 conocidas, tales como técnicas de cromatografía, particularmente Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
 50 (HPLC).
- [0039]** No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza de la base que se va a usar en esta reacción, y

aquí puede usarse igualmente cualquier base usada convencionalmente en reacciones de este tipo, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre otras partes de la molécula. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen alquilaminas, tales como trietilamina.

- 5 **[0040]** No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen particularmente disolventes polares, tales como acetonitrilo.

[0041] En aún un aspecto más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IIIa):

10



en la que X es Cl, Br, I y Y es OSO₂R₅, siendo R₅, m y n como se han definido anteriormente.

- 15 **[0042]** Preferiblemente, m y n son 1.

[0043] Preferiblemente, la estereoquímica de (IIIa) es *trans*.

[0044] Preferiblemente, Y es OSO₂(C₆H₄)CH₃ (toliloxi), particularmente p-toliloxi.

20

[0045] Preferiblemente, X es Cl.

[0046] Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IIIa) es el *E*-1-cloro-4-tosiloxi-2-buteno.

- 25 **[0047]** Pueden prepararse compuestos de fórmula (IIIa) útiles de acuerdo con la invención mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por lo que se entienden métodos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía, por ejemplo los descritos por R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989.

- 30 **[0048]** La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anterior.

[0049] En un aspecto adicional, la invención también se refiere a un kit para la preparación de un compuesto [¹⁸F]marcado radiactivamente de fórmula (I), que comprende:

35

- (a) un compuesto de fórmula (II), como se ha definido anteriormente; y
(b) una fuente de aniones ¹⁸F.

- 40 **[0050]** Opcionalmente, el kit puede incluir elementos del aparato, tales como un recipiente de reacción, un dispositivo para transferir material isotópico al recipiente de reacción, una columna de separación rellena previamente para separar el producto del exceso de reactantes, una protección y similares, como se conoce en la técnica.

Definiciones

45

[0051] Los siguientes términos y expresiones contenidos en el presente documento se definen como se indica a continuación:

50

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, etc. Los grupos alquilo preferidos son aquellos que contienen de 1 a 4 carbonos. Una designación tal como "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

55

[0052] Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular alquilo mono o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Una designación, tal como "cicloalquilo C₅-C₇" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los

grupos cicloalquilo preferidos incluyen aquellos que contienen 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen tales grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

5 **[0053]** Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema anular de hidrocarburo aromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo y naftilo sin sustituir o sustituidos.

10 **[0054]** Como se usa en el presente documento, "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción.

[0055] Como se usa en el presente documento, "formas estereoisoméricas" se refiere particularmente a las formas isoméricas *cis* y *trans*.

15 **[0056]** Los materiales de partida e intermedios de compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, los métodos que se describen en los Ejemplos o sus equivalentes químicos obvios.

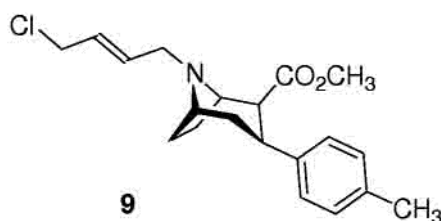
20 **[0057]** Los siguientes ejemplos se presentan únicamente como ilustración.

EJEMPLOS

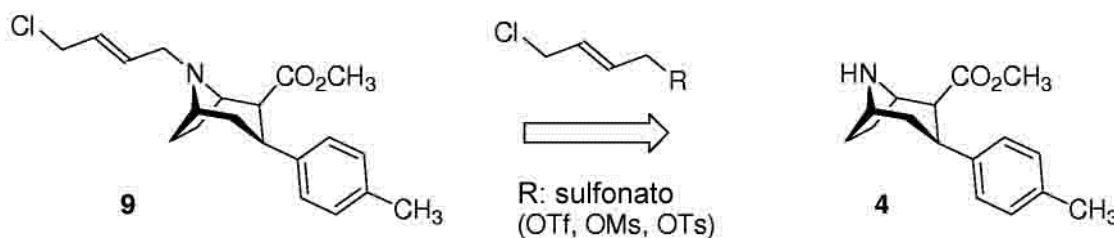
1. Éster metílico del ácido *N*-(*E*-4-cloro-but-2-enil)-3β-(4-metilfenil)nortropan-2β-carboxílico (**9**)

25

[0058]

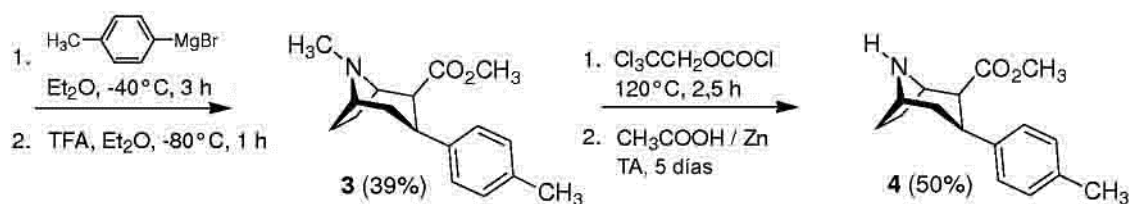
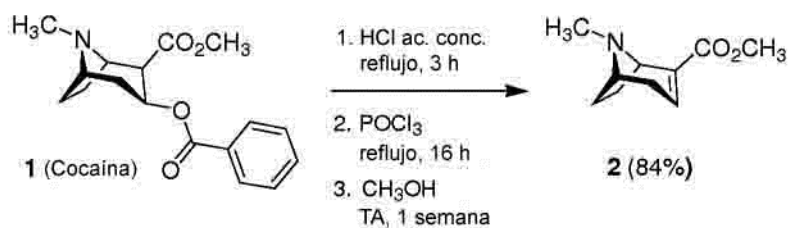


30 **[0059]** La estrategia de síntesis fue la reacción entre el éster metílico del ácido 3β-(4-metilfenil)-nortropan-2β-carboxílico (**4**) y un derivado de sulfonato.



35 a) 2β-carbometoxi-3β-(4-metilfenil)nortropano (**4**)

[0060] El 2β-carbometoxi-3β-(4-metilfenil)nortropano (**4**) se ha sintetizado de acuerdo con los procedimientos ya publicados:



Milius R.A. y col., J. Med. Chem., 1991, 34, 1728-1731.

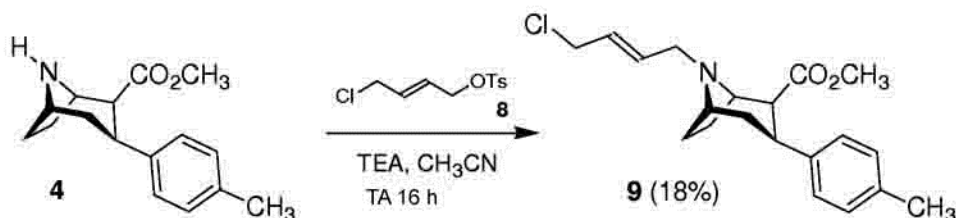
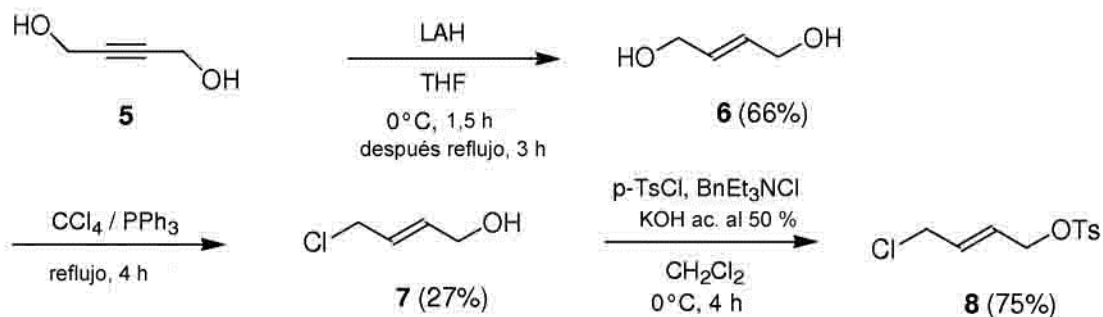
Blough B.E. y col., J. Med. Chem., 1996, 39, 4027-4035.

5 Emond P. y col., J. Med. Chem., 1997, 40, 1366-1371.

b) Éster metílico del ácido N-(E-4-cloro-but-2-enil)-3β-(4-metilfenil)-nortropan-2β-carboxílico (**9**)

[0061]

10



[0062] El 2-butino-1,4-diol (**5**) se redujo al E-2-buten-1,4-diol (**6**) por LiAlH₄ de acuerdo con el procedimiento descrito por Kayaleh y col., 2000). El E-2-buten-1,4-diol (**6**) se calentó a reflujo en CCl₄ en presencia de trifenilfosfina para dar el derivado mono clorado (**7**) que se transformó en el derivado tosilato (**8**). Este compuesto reaccionó con el derivado nortropano (**4**) para dar el derivado de cloro (**9**).

15

Sección ExperimentalE-2-buten-1,4-diol (**6**)

- 5 **[0063]** Una solución de LAH (300 mmoles/400 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 2-butino-1,4-diol (**5**) (21,5 g, 250 mmoles, 1 equiv.) en 200 ml de THF anhidro se añadió gota a gota durante 90 min manteniendo la temperatura bajo 0 °C. Tras la adición completa de (**5**), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió lentamente una solución ac. 3 M de NaOH a 0 °C hasta que no se observó desprendimiento de gas. La solución se filtró. El precipitado se lavó mediante THF (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto en bruto
- 10 (**6**). 14,5 g (rendimiento del 66 %).
¹H RMN (D₂O): 3,94 (s ancho, 4H), 4,67 (s ancho, 2H), 5,69 (s ancho, 2H).
¹³C RMN (D₂O): 61,63, 129,77.

15 E-1-cloro-4-ol-2-buteno (**7**)

- [0064]** Se agitaron vigorosamente 10 g (114 mmoles) de E-2-buten-1,4-diol (**6**) y 33,3 g (127 mmoles, 1,1 equiv.) de trifetilfosfinas en CCl₄ (100 ml) y se calentaron a reflujo durante 4 horas. Se añadió CH₂Cl₂ (200 ml) y la capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar
- 20 el producto en bruto (**7**) que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂). 3,3 g (rendimiento del 27%).
¹H RMN (CDCl₃): 4,06 (dd, J³ = 4,84 Hz, J⁴ = 0,97 Hz, 2H), 4,06 (d, J³ = 3,55 Hz, 2H), 5,69 (s ancho, 2H), 5,88 (m, 2H).
¹³C RMN (CDCl₃): 44,45, 62,49, 126,95, 133,84.

25 E-1-cloro-4-tosiloxi-2-buteno (**8**)

- [0065]** Se pusieron 2 g (18,8 mmoles) de E-1-cloro-4-ol-2-buteno (**7**) y 220 mg (0,94 mmoles, 0,05 equiv.) de cloruro de benciltrietilamonio en CH₂Cl₂ (40 ml) y KOH ac. al 50 % (40 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió
- 30 gota a gota una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (3,93 g, 20,7 mmoles, 1,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (40 ml) manteniendo la temperatura bajo 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 0 °C, y se diluyó con H₂O (40 ml). La capa acuosa se extrajo por CH₂Cl₂ (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (**8**) que se usó sin purificación. 3,43 g (rendimiento del 75 %).
- 35 ¹H RMN (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 3,99 (d, J³ = 5,6 Hz, 2H), 4,55 (d, J³ = 5,1 Hz, 2H), 5,82(m, 2H), 7,79 (d, J³ = 8,2 Hz), 7,79 (d, J³ = 8,2 Hz, 2H).
¹³C RMN (CDCl₃): 21,72, 43,46, 69,37, 126,36, 127,99, 130,06, 131,66.

Éster metílico del ácido N-(E-4-cloro-but-2-enil)-3β-(4-metilfenil)nortropan-2β-carboxílico (**9**)

- 40 **[0066]** Se enfriaron 1,5 g (5,8 mmoles, 1,5 equiv.) de E-1-cloro-4-tosiloxi-2-buteno (**8**) y 800 μl (5,8 mmoles, 1,5 equiv.) de trietilamina en 10 ml de CH₃CN a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 3β-(4-metilfenil)nortropan-2β-carboxílico éster metílico del ácido (**4**) en (1 g, 1 equiv.) CH₃CN (20 ml) manteniendo la temperatura bajo 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se
- 45 evaporó CH₃CN a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de alúmina (de 50/50 a 0/100 de Pentano/CH₂Cl₂). 3,3 g (rendimiento del 18 %).
¹H RMN (CDCl₃): 1,69 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,60 (td, J³ = 12,6 Hz, J³ = 2,6 Hz 1 H), 2,94 (m, 4H), 3,41 (m, 1 H), 3,51 (s, 3H), 3,66 (1 H), 4,05 (d, J³ = 3,12 Hz, 2H), 5,75 (m, 2H), 7,08 (d, J³ = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J³ = 8,2 Hz, 2H).
¹³C RMN (CDCl₃): 21,06, 26,02, 26,14, 33,95, 34,23, 44,88, 51,09, 52,88, 54,92, 61,46, 62,44, 127,31, 127,59, 128,75, 133,69, 135,31, 139,97, 172,07.
ES-MS (MH⁺) calculado: 348,17 observado: 348,32.

2. Éster metílico del ácido 8-((E)-4-[¹⁸F]fluoro-but-2-enil)-3β-p-tolil-8-aza-biciclo-[3.2.1]octano-2β-carboxílico ([¹⁸F]-10, 55 [¹⁸F]LBT-999)**[0067]**



[0068] La radiosíntesis de una etapa de [^{18}F]LBT-999 ([^{18}F]-10) es anterior.

5 **[0069]** La introducción del flúor-18 producido en ciclotrón como el complejo $\text{K}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F-Kryptofix}^{\text{®}}222$ activado sin transportador añadido (Coenen H.H. y col., 1986; Hamacher K. y col., 1986) se realizó como se indica a continuación: Se transfirió una solución en DMSO (600 μl) que contenía 3,5-4,5 mg de éster metílico del ácido 8-((E)-4-cloro-but-2-enil)-3 β -*p*-tolil-8-aza-biciclo-[3.2.1]octan-2 β -carboxílico (**9**, 10,0-12,9 μmol) (Véase la parte experimental) al complejo seco de $\text{K}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F-K}_{222}$ en un vial de reacción (tubo Vacutainer $^{\text{®}}$). El tubo no sellado se agitó

10 vorticialmente vigorosamente y después se calentó (bloque de calentamiento) a 165 $^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos sin agitar el contenido. El recipiente de reacción se enfrió (baño de hielo-agua) y la radioactividad restante se midió, que fue del 96 % a más del 99 % de la radioactividad inicial. Los rendimientos radioquímicos de la incorporación de flúor-18, calculados a partir del análisis por radiocromatograma por TLC y definidos como la relación del área de radioactividad de [^{18}F]-10 sobre el área de radioactividad de flúor-18 total, fueron aproximadamente del 30 % al

15 40 %. En esta fase, se usó un cartucho C-18 Sep-Pak (Columna de Extracción PrepSep™ R-C18, véase la sección experimental) para aislar rápidamente [^{18}F]-10 (con una pureza radioquímica de >90 %, de acuerdo con el análisis por radio-HPLC) a partir de la reacción, que representó el 30-35 % de la cantidad de radioactividad total unida al proceso de fluoración mientras que muy probablemente el [^{18}F]fluoruro sin reaccionar, el 65-70 % de la radioactividad total, se retiró por elución del cartucho (desechos). Estos valores confirmaron claramente los

20 rendimientos radioquímicos medidos por radio-TLC.

[0070] La purificación por HPLC de [^{18}F]LBT-999 ([^{18}F]-10) se realizó en una columna semipreparativa Symmetry $^{\text{®}}$ C18 (HPLC B, véase la sección experimental), usando una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$ (72:28:0,1 (v/v/v)) como el eluyente. Usando estas condiciones, pudo obtenerse [^{18}F]-10 (t_{R} : 12,5-13,5 minutos) con una pureza química y

25 radioquímica de >95 % y se separó idealmente dentro de un corto tiempo de purificación total (menos de 20 minutos) del derivado de cloro no marcado **9** (t_{R} : 15,5-17,5 minutos), así como de una impureza marcada con flúor-18 no identificada en t_{R} : 14,0-15,0 minutos (hasta el 10 % en comparación con [^{18}F]-10). Se observó una pureza demasiado baja (<90 %) usando un sistema de HPLC indicado previamente usado para la purificación de [^{18}F]-10 (HPLC C, columna: semipreparativa SunFire™ C18, eluyente: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$: 70:30:0,1 (v/v/v), t_{R} ([^{18}F]-10): 9,0-

30 10,0 min (Dollé F. y col., 2006).

[0071] La introducción de flúor-18 también se realizó con el complejo $\text{K}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F-Kryptofix}^{\text{®}}222$ y activación por microondas (a 100 vatios durante 2 minutos). Los rendimientos de incorporación (calculados a partir del análisis por radiocromatograma por TLC o después de la purificación por el cartucho C-18 Sep-Pak) fueron similares a los que

35 se han descrito anteriormente, sin embargo, con la formación en una relación moderadamente mayor de la impureza marcada con flúor-18 no identificada (aproximadamente el 40-50 % en comparación con [^{18}F]-10). La purificación por HPLC usando el sistema que se ha descrito anteriormente dio, no obstante, [^{18}F]-10 química y radioquímicamente puro de >95 % (t_{R} : 12,5-13,5 minutos), todavía bien separado de este subproducto (t_{R} : 14,0-15,0 minutos).

40 **[0072]** La formulación de [^{18}F]LBT-999 ([^{18}F]-10) en forma de una solución inyectable *i.v.* se realizó usando un dispositivo casero Sep-pak $^{\text{®}}$ Plus C18. La fracción recogida por HPLC que contenía la radiosonda se diluyó con agua y la solución resultante se pasó a través de un cartucho C18 Sep-pak $^{\text{®}}$. Después, el cartucho se lavó con agua, se seco parcialmente con nitrógeno y finalmente se eluyó con etanol seguido de solución salina fisiológica. Después, la solución se filtró estéril y se diluyó con solución salina fisiológica hasta una concentración en etanol por debajo del

45 10 %.

[0073] Los controles de calidad de [^{18}F]LBT-999 ([^{18}F]-10) se realizaron en una alícuota de la preparación lista para la inyección *i.v.* La preparación de la radiosonda fue una solución transparente e incolora con un pH medido entre 5

y 7. Como se demostró por el análisis de HPLC analítica (HPLC D, véase la sección experimental), se descubrió que la preparación de la radiosonda era química y radioquímicamente pura >95 % (1, t_R : 2,25 min). Se demostró que la preparación estaba libre del precursor no radioactivo 9 (t_R : 3,45 min), así como del subproducto marcado con flúor-18 no identificado (t_R : 2,58 min), y fue química y radioquímicamente estable durante al menos 120 minutos.

5

Conclusión

[0074] El ligando del transportador de dopamina altamente selectivo LBT-999 (10, éster metílico del ácido 8-((E)-4-fluoro-but-2-enil)-3 β -*p*-tolil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-2 β -carboxílico) se ha marcado en una etapa radioquímica con flúor-18 en su resto fluorometilvinilo. Típicamente, pudieron obtenerse 70-100 mCi de [¹⁸F]LBT-999 ([¹⁸F]-10, 2,59-3,07 GBq, química y radioquímicamente puro >95 %) con una radioactividad específica de 1-3 Ci/ μ mol (37-111 GBq/ μ mol) en 80-85 minutos de radiosíntesis (purificación por HPLC y formulación incluidas), partiendo de un lote de producción de [¹⁸F]fluoruro de 1000 mCi (37,0 GBq) (rendimientos totales: corrección de no atenuación del 7,0 % al 10,0 % y corrección de la atenuación al 11,6-17,1 %).

15

Experimental

General

20 Productos químicos, Cromatografía ultrarrápida y Análisis por TLC.

[0075] Los productos químicos se adquirieron en Aldrich-, Fluka- o Sigma France y se usaron sin purificación adicional. Las cromatografías ultrarrápidas se realizaron sobre columnas de gel de sílice (0,63-0,200 mm, VWR). Los análisis por TLC se realizaron en placas cubiertas previamente de gel de sílice 60F254 (Merck). Los compuestos se localizaron (1) cuando fue posible a 254 nm usando una lámpara UV y/o (2) sumergiendo las placas de TLC en una solución etanólica de ninhidrina al 1 % y por calentamiento en una placa caliente. Se detectaron puntos radioactivos usando un analizador lineal de TLC automático Berthold TraceMaster 20.

25

Análisis por HPLC

30

[0076] [HPLC A]: Equipo: sistema equipado con una bomba Waters 600 y un controlador Waters 600, un detector de múltiple longitud de onda UV Shimadzu SPD10-AVP y una sonda de cámara de ionización en miniatura; columna: semipreparativa X-Terra® C18, Waters (300 x 7,8 mm); porosidad: 7 μ m; eluyente H₂O/CH₃CN/TFA: 60:40:0,1 (v/v/v); caudal: 4 ml/min; temperatura: TA; detección de la absorbancia en λ = 220 nm.

35

[0077] [HPLC B]: Equipo: sistema equipado con una bomba Waters 600 y un controlador Waters 600, un detector de múltiple longitud de onda UV Shimadzu SPD10-AVP y una sonda de cámara de ionización en miniatura; columna: semipreparativa Symmetry® C18, Waters (300 x 7,8 mm); porosidad: 7 μ m; eluyente H₂O/CH₃CN/TFA: 72:28:0,1 (v/v/v); caudal: 5 ml/min; temperatura: TA; detección de la absorbancia en λ = 220 nm.

40

[0078] [HPLC C]: Equipo: sistema equipado con una bomba Waters 600 y un controlador Waters 600, un detector de múltiple longitud de onda UV Shimadzu SPD10-AVP y una sonda de cámara de ionización en miniatura; columna: semipreparativa SunFire™ C18, Waters (250 x 10,0 mm); porosidad: 5 μ m; eluyente H₂O/CH₃CN/TFA: 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 5 ml/min; temperatura: TA; detección de la absorbancia en λ = 220 nm.

45

[0079] [HPLC D]: Equipo: Waters Alliance 2690 (o una bomba de HPLC binaria Waters 1525) equipado con un espectrofotómetro UV (detector de matrices de fotodiodos, Waters 996) y un detector de radioactividad Berthold LB509; columna: analítica Symmetry-M® C-18, Waters (50 x 4,6 mm); porosidad: 5,0 μ m; condiciones: elución isocrática con disolvA/disolvB: 55/45 (v/v) [disolvente A: reactivo de baja UV PIC® B7 que contenía H₂O (composición (% en peso): metanol (18-22%), heptano ácido sulfónico - sales sódicas (4-6 %), solución de tampón fosfato (3-7 %), agua (65-75 %), pH 3, Waters), 20 ml para 1000 ml; disolvente B: reactivo de baja UV PIC® B7 que contenía H₂O/CH₃CN: 30:70 (v/v) (20 ml para 1000 ml)]; caudal: 2,0 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV en λ : 205 nm.

50

55 Producción de radioisótopos

[0080] Se produjo ión [¹⁸F]fluoruro acuoso sin portador añadido a través de la reacción nuclear [¹⁸O(p,n)¹⁸F] por irradiación de una diana de 2 ml de [¹⁸O]agua (enriquecida en >97%, CortecNet, Paris, Francia) en un ciclotrón IBA

Cyclone-18/9 (haz de protones de 18 MeV) y se transfirió a la celda caliente apropiada. Hardward diana: Portadiana de acero inoxidable de dos puertos comercial de 2 ml equipado con un inserto de cilindro de niobio terminado abovedado. Sistema de transferencia líquido de diana a celda caliente: línea PTFE 60 m (0,8 mm de diámetro interno; 1/16 pulgadas de diámetro externo), 2,0 bar He de presión de propulsión, tiempo de transferencia 3-6 min.

- 5 Producción típica de [¹⁸F]fluoruro al final del bombardeo para una irradiación de 20 μA, 30 min (10 μA.h): 750-800 mCi (27,7-29,6 GBq).

Miscelánea

- 10 **[0081]** Las radiosíntesis usando flúor-18, incluyendo las purificaciones por HPLC, se realizaron en una celda protectora de plomo de 7,5 cm usando un sistema robot Zymate asistido por ordenador (Zymark corporation, Estados Unidos). La activación por microondas se realizó con un horno MicroWell 10 (2,45 GHz), Labwell AB, Suecia.

15 Radioquímica

Preparación del complejo de K[¹⁸F]F-K₂₂₂

- [0082]** Con el fin de recuperar y reciclar la diana [¹⁸O]agua, los 2 ml de [¹⁸F]fluoruro acuoso del portadianas se pasaron a través de una resina de intercambio iónico (cartucho Sep-pak[®] Light Waters Accell[™] Plus QMA (inicialmente en forma de flor, después lavado con NaHCO₃ ac. 1 M (2 ml) y aclarado con agua (20 ml) y CH₃CN (10 ml)) por presión de helio (1,5-2,0 bar). El helio se sopló a través de la columna para extraer al máximo las últimas trazas de [¹⁸O]agua. Después, el ión [¹⁸F]fluoruro se eluyó de la resina, usando una solución ac. de K₂CO₃ (1,0 ml de una solución de 1,0 mg/ml), en un tubo Vacutainer[®] que contenía Kryptofix[®]222 (K₂₂₂: 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano, de 12,0 a 15,0 mg). Después, la solución resultante se concentró suavemente a sequedad a 145-150 °C en una corriente de nitrógeno durante 10 min para dar un complejo K[¹⁸F]F-K₂₂₂ sin transportador añadido en forma de un residuo semi-sólido de color blanco.

- 30 Preparación de éster metílico del ácido 8-((E)-4-[¹⁸fluoro-but-2-enil]-3β-p-tolil-8-aza-biciclo-[3.2.1]octan-2β-carboxílico ([¹⁸F]-10, [¹⁸F]LBT-999).

Zymate XP (Zymark)

[0083]

- 35 **A. Procedimiento usando calentamiento convencional.** Se añadió directamente éster metílico del ácido 8-((E)-4-cloro-but-2-enil)-3β-p-tolil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-2β-carboxílico (**9**, 3,5-4,5 mg, 10,0-12,9 μmol) que contenía DMSO (600 μl) en el tubo Vacutainer[®] que contenía el complejo seco de K[¹⁸F]F-K₂₂₂. El tubo (no sellado) se agito vorticialmente vigorosamente (30 s) y después se puso en un bloque de calentamiento (a 90 °C, durante 10 min) sin agitar el contenido. Después, el recipiente de reacción se enfrió usando un baño de hielo-agua, la radioactividad restante se midió (que fue del 96 % a más del 99 % de la radioactividad inicial) y la mezcla de reacción se analizó por radio-TLC. El rendimiento de la reacción se calculó a partir del radiocromatograma por TLC y se definió como la relación del área de radioactividad de [¹⁸F]LBT-999 ([¹⁸F]-**10**) sobre el área de radioactividad de flúor-18 total (SiO₂-TLC (EtOAc): *F_i*: [¹⁸F]-**10**: 0,5 y *F_r*: ión [¹⁸F]fluoruro: 0,0). La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 ml) y se transfirió a un cartucho C18 Sep-Pak (columna de extracción PrepSep[™] R-C18, Fisher Scientific, activada de antemano con EtOH (2 ml) y después aclarada con agua (10 ml)), llenado previamente con agua (2 ml). El tubo se aclaró dos veces con agua (1 ml), que también se transfirió y se añadió a la mezcla de reacción diluida en la parte superior del cartucho (el 0,5-1,5 % de la cantidad de radioactividad total unida al proceso de fluorado se perdió en el tubo inicial). Se añadió adicionalmente una parte más de agua (2 ml) a la mezcla de reacción diluida en la parte superior del cartucho. Después, el conjunto se pasó a través del cartucho, que después se lavó con agua (3 ml) y se secó parcialmente durante 0,5 min aplicando una corriente de nitrógeno. [¹⁸F]-**10** se eluyó del cartucho con CH₂Cl₂ (3 ml) en un vial de reacción vacío de 5 ml. Se usó dos veces 1 ml de CH₂Cl₂ para lavar el cartucho (únicamente quedó el 1-2 % y se perdió en el cartucho) para una transferencia máxima de [¹⁸F]-**10**. El 30-35 % de la cantidad de radioactividad total unida al proceso de fluorado se eluyó con CH₂Cl₂ y se analizó por radio-HPLC (HPLC A). El rendimiento de incorporación se calculó después de la elución del cartucho C18 Sep-pak por la relación de radioactividad eluida total sobre CH₂Cl₂ (DMSO/H₂O + CH₂Cl₂). La solución de CH₂Cl₂ resultante se concentró a sequedad (a 65-75 °C en una corriente de nitrógeno suave durante 3-5 min). Finalmente, el residuo anterior se disolvió de nuevo en el disolvente de HPLC usado para la purificación (1,0 ml) y el producto en bruto se inyectó en HPLC (HPLC B). La elución isocrática dio [¹⁸F]-**10** puro (*t_R*: 12,5-13,5 min), bien separado de **9** no marcado (*t_R*: 15,5-

17,5 min) y una impureza marcada con flúor-18 no identificada [¹⁸F]-11 (*t_R*: 14,0-15,0 min).

B. Procedimiento usando activación por microondas. Igual que el procedimiento A, pero en lugar del bloque de calentamiento se usó un horno de microondas dedicado (a 100 vatios, durante 2 min).

5

[0084] Formulación de [¹⁸F]LBT-999 ([¹⁸F]-10). La formulación del producto marcado para inyección i.v. se realizó como se indica a continuación: La fracción recogida por HPLC que contenía la radiosonda se diluyó con agua (50 ml). La solución resultante se pasó a través de un cartucho Sep-pak®Plus C18 (Waters, lavado con 2 ml de EtOH y después aclarado con 10 ml de agua antes del uso). El cartucho se lavó con agua (10 ml) y se secó parcialmente aplicando una corriente de nitrógeno durante 10 s. La radiosonda se eluyó con 2 ml de EtOH (se dejó menos del 10 % de la radioactividad total en el cartucho) seguido de 8 ml de solución salina fisiológica y se filtró en un filtro de 0,22 µm GS-Millipore (ventilado). Finalmente, se añadió una solución salina fisiológica para reducir la concentración de EtOH por debajo del 10 %. Todo este proceso se realizó usando un dispositivo casero dedicado controlado a distancia en base al procedimiento bibliográfico (Lemaire C. y col., 1999).

15

[0085] Control de calidad de [¹⁸F]LBT-999 ([¹⁸F]-10). La preparación de la radiosonda se inspeccionó visualmente para observar la claridad, ausencia de color y partículas. Una alícuota de la preparación se eliminó para la determinación del pH usando un papel de pH convencional. Las impurezas químicas y radioquímicas también se evaluaron en esta alícuota por HPLC (HPLC D), con una muestra de **10** auténtico (*t_R*: 2,25 min) cuya síntesis y caracterización se desvelaron en Dollé F y col., 2006. Se prestó atención particular a la ausencia del precursor no radioactivo **9** (*t_R*: 3,45 min). La estabilidad química y radioquímica de toda la preparación se ensayó por HPLC (HPLC D) a intervalos regulares de 15 min durante 120 min. La radioactividad específica de la radiosonda se calculó a partir de tres análisis por HPLC consecutivos (HPLC D) (promedio) y se determinó como se indica a continuación: El área del pico de absorbancia UV correspondiente al producto radiomarcado se midió (integrado) en el cromatograma por HPLC y se comparó con una curva convencional que relaciona la masa con respecto a la absorbancia UV.

25

REFERENCIAS

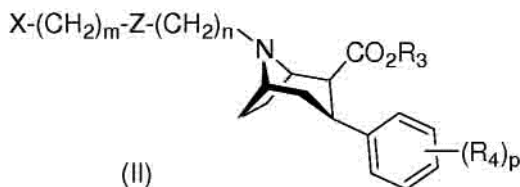
30 **[0086]**

- Block D, Coenen HH, Stocklin G. J. Label. Compds Radiopharm. 1987, 24: 1029-1042.
Blough B.E. et al, J. Med. Chem., 1996, 39, 4027-4035.
Chalon S, Hall H, Saba W, Garreau L, Dollé F, Halldin C, Emond P, Bottlaender M, Deloye J-B, Helfenbein J, Madelmont J-C, Bodard S, Mincheva Z, Besnard J-C and Guilloteau D. J. Pharm. Exp. Ther. 2006, 317 (1), 147-152.
35 Chaly T, Baldwin RM, Neumeyer JL, Hellman MJ, Dhawan V, Garg PK, Tamagnan G, Staley JK, Al-Tikriti MS, Hou Y, Zoghbi SS, Gu XH, Zong R, Eidelberg D. Nucl. Med. Biol. 2004, 31:125-131.
Chaly T, Dhawan V, Kazumata K, Antonini A, Margouleff C, Dahl JR, Belakhlef A, Margouleff D, Yee A, Wang S, Tamagnan G, Neumeyer JL, Eidelberg D. Nucl. Med. Biol. 1996, 23:999-1004.
40 Chen P, Kilts C, Camp VM, Ely T, Keil R, Malveaux E, Votaw D, Hoffman JM, Goodman MM. Abstract of the 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry (Saint-Louis, MO, USA, June 27 - July 1st, 1999). J. Label. Compds Radiopharm. 1999, 42:S400.
Coenen HH, Klatte B, Knoechel A, Schueller M, Stocklin G. J. Label. Compds Radiopharm. 1986, 23: 455-467.
Davis MR, Votaw JR, Bremner JD, Byas-Smith MG, Faber TL, Voll RJ, Hoffman JM, Grafton ST, Kilts CD, Goodman
45 MM. J. Nucl. Med. 2003, 44: 855-861.
Deterding TA, Votaw JR, Wang CK, Eshima D, Eshima L, Keil R, Malveaux E, Kilts CD, Goodman MM, Hoffman JM. J. Nucl. Med. 2001, 42:376-381.
Dolci L, Dollé F, Valette H, Vaufrey F, Fuseau C, Bottlaender M and Crouzel C, Bioorg. Med. Chem. 1999, 7 (3), 467-479.
50 Dollé F, Emond P, Mavel S, Demphel S, Hinnen F, Mincheva Z, Saba W, Valette H, Chalon S, Halldin C, Helfenbein J, Legailard J, Madelmont J-C, Deloye J-B, Bottlaender M, Guilloteau D. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14:1115-1125.
Dollé F, Dolci L, Valette H, Hinnen F, Vaufrey F, Guenther I, Fuseau C, Coulon C, Bottlaender M and Crouzel C, J. Med. Chem. 1999, 42 (12), 2251-2259.
Emond P, Garreau L, Chalon S, Boazi M, Caillet M, Bricard J, Frangin Y, Mauclair L, Besnard J-C, Guilloteau D, J.
55 Med. Chem., 1997, 40, 1366-1371.
Firnau G, Chen JJ, Murthy D. Abstract of the 11th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry (Vancouver, B.C., Canada, August 13-17, 1995). J. Label. Compds Radiopharm. 1995, 37:55-56.
Goodman MM, Chen P. Fluoroalkenyl nortropanes. WO 00064490 A1: US Patent, 2000; pp 37 pp.
Goodman MM, Kabalka GW, Kung MP, Kung HF, Meyer MA Abstract of the 10th International Symposium on

- Radiopharmaceutical Chemistry (Kyoto, Japan, October 25-28, 1993). *J. Label. Compds Radiopharm.* 1994, 34:488-490.
- Goodman MM, Keil R, Shoup TM, Eshima D, Eshima L, Kilts C, Votaw J, Camp VM, Votaw D, Smith E, Kung MP, Malveaux E, Watts R, Huerkamp M, Wu D, Garcia E, Hoffman JM. *J. Nucl. Med.* 1997, 38:119-126.
- 5 Goodman MM, Kilts CD, Keil R, Shi B, Martarello L, Xing D, Votaw J, Ely TD, Lambert P, Owens MJ, Camp VM, Malveaux E, Hoffman JM. *Nucl. Med. Biol.* 2000, 27:1-12.
- Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. *J. Nucl. Med.* 1986, 27: 235-238.
- Harada N, Ohba H, Fukumoto D, Kakiuchi T, Tsukada H. *Synapse* 2004, 54:37-45.
- Kayaleh NE, Gupta RC, Johnson F, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 4515-4522.
- 10 Kazumata K, Dhawan V, Chaly T, Antonini A, Margouleff C, Belakhlef A, Neumeyer J, Eidelberg D. *J. Nucl. Med.* 1998, 39:1521-1530.
- Kilbourn MR. In *Fluorine-18 Labeling of Radiopharmaceuticals*, Nuclear Science Series (Kilbourn MR Ed.), National Academy Press, Washington, D.C. (1990), 1-149.
- Lasne M-C, Perrio C, Rouden J, Barré L, Roeda D, Dollé F, Crouzel C. In *Chemistry of β^+ -Emitting Compounds Based on Fluorine-18*, Topics in Current Chemistry (Krause W. Ed.), Vol. 222, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2002), 201-258.
- 15 Lemaire C, Plenevaux A, Aerts J, Del Fiore G, Brihaye C, Le Bars D, Comar D and Luxen A. *J. Label. Compds Radiopharm.* 1999; 42: 63-75.
- Lindsey KP, Wilcox KM, Votaw JR, Goodman MM, Plisson C, Carroll FI, Rice KC, Howell LL. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 309:959-969.
- 20 Ma Y, Dhawan V, Mentis M, Chaly T, Spetsieris PG, Eidelberg D. *Synapse* 2002, 45:125-133.
- Milius RA, Saha JK, Madras BK, Neumeyer JL, *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 1728-1731.
- Stehouwer JS, Plisson C, Jarkas N, Zeng F, Voll RJ, Williams L, Martarello L, Votaw JR, Tamagnan G, Goodman MM. *J. Med. Chem.* 2005, 48:7080-7083.
- 25 Votaw JR, Byas-Smith MG, Hua J, Voll R, Martarello L, Levey AI, Bowman FD, Goodman MM *Anesthesiology* 2003, 98:404-411.
- Votaw JR, Byas-Smith MG, Voll R, Halkar R, Goodman MM. *Anesthesiology* 2004, 101:1128-1135.
- Votaw JR, Howell LL, Martarello L, Hoffman JM, Kilts CD, Lindsey KP, Goodman MM. *Synapse* 2002, 44,203-210.
- Welch MJ, Redvanly CS. In *Handbook of radiopharmaceuticals - Radiochemistry and applications* (Welch MJ, Redvanly CS Ed.), New York-Chichester-Brisbane-Toronto, Wiley-Interscience Pub. (2003), 1-848.
- 30 Wilcox KM, Lindsey KP, Votaw JR, Goodman MM, Martarello L, Carroll FI, Howell LL. *Synapse* 2002, 43:78-85.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II)

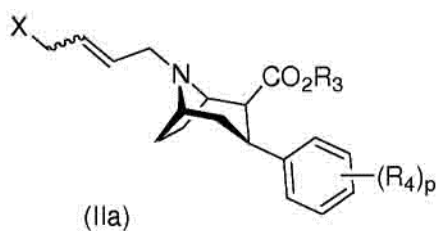


5 en la que:

- X es Cl, Br, I o un grupo -OSO₂R₅;
- Z es R₁C=CR₂ o C≡C;
- 10 - cada uno de R¹, R² es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, en la que dichos grupos alquilo o arilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres grupos R₆;
- R₃ es H o alquilo C₁-C₆, en la que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R₆;
- p es 1, 2 o 3;
- R₄ es/son independientemente H, Cl, Br, I, F o alquilo C₁-C₆, en la que dicho grupo alquilo está/están
- 15 opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R₆;
- R₅ es un alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente mono, poli o perhalogenado, un cicloalquilo C₃-C₈ o un arilo C₆-C₁₂, en la que dicho alquilo, cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos alquilo C₁-C₄ o F, Cl, Br, NO₂ o CN;
- R₆ es OH, F, Cl, Br, fenilo o metilo,
- 20 - m es 1, 2, 3 o 4, y
- n es 1, 2, 3 o 4,

y sus formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas y formas de sales del mismo.

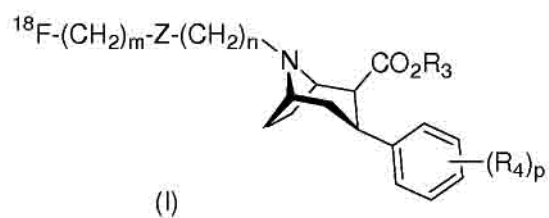
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es Cl, Br, I.
- 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X es Cl.
- 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Z es R₁C=CR₂.
- 30 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Z es *trans*.
- 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es de fórmula (IIa):



35

en la que X, R₃, R₄ y p son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 3.

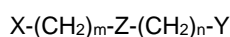
- 7. El compuesto de la reivindicación 6, que es el éster metílico del ácido N-(E-4-cloro-but-2-enil)-3β-(4-
- 40 metilfenil)nortropan-2β-carboxílico.
- 8. Un método para preparar un compuesto [¹⁸F]radiomarcado de fórmula (I):



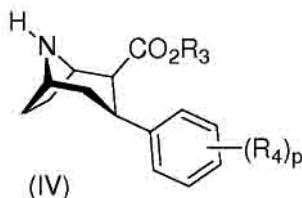
en la que Z, R₃, R₄, m, n, y p son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas de:

5

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



10 en la que Y es Cl, Br, I o OSO₂R₅, siendo X, Z, R₅, m y n como se han definido en la reivindicación 1 a 7, con un compuesto de fórmula (IV)



15 en la que R₃, R₄, y p son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 7, en presencia de una base en un disolvente apropiado; y opcionalmente

ii) recuperar el compuesto obtenido de fórmula (II) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

20 iii) poner en contacto el compuesto de fórmula (II),

con una fuente de anión ¹⁸F en un disolvente apropiado; y opcionalmente

iv) recuperar el compuesto [¹⁸F]radiomarcado obtenido de fórmula (I).

25 9. El método de la reivindicación 8, en el que la fuente del anión ¹⁸F es un [¹⁸F]fluoruro de metal alcalino.

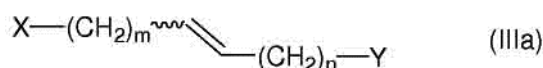
10. El método de la reivindicación 9, en el que la fuente del anión ¹⁸F es un complejo de [¹⁸F]fluoruro de metal alcalino-criptato.

30 11. El método de la reivindicación 10, en el que la fuente del anión ¹⁸F es un complejo de [¹⁸F]fluoruro potásico-criptato.

12. El método de la reivindicación 11, en el que la fuente del anión ¹⁸F es un [¹⁸F]fluoruro potásico-4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano.

35

13. Un compuesto de fórmula (IIIa):



40 en la que X es Cl, Br, I y Y es OSO₂R₅, siendo m, n y R₅ como se ha definido en la reivindicación 1.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que Y es OSO₂(C₆H₄)CH₃

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, en el que X es Cl.

16. Un uso de un compuesto de fórmula (II) como se ha definido en la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 8.

5 17. Un kit para la preparación de un compuesto [^{18}F]marcado radiactivamente de fórmula (I), que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (II), como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 7; y

10 (b) una fuente de anión ^{18}F .