

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 053**

51 Int. Cl.:

C07C 43/247 (2006.01)

C07C 43/253 (2006.01)

C07C 47/277 (2006.01)

C07C 229/36 (2006.01)

C07C 227/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2009 PCT/FR2009/050752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2009 WO2009138665**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2009 E 09745984 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2300405**

54 Título: **Procedimientos de síntesis asimétrica de la 6-fluoro-L-dopa y de sus análogos**

30 Prioridad:

28.04.2008 FR 0852859

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2017

73 Titular/es:

**LABORATOIRES CYCLOPHARMA (33.0%)
Rue Marie Curie, Biopole Clermont Limagne
63360 Saint-Beauzire, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.0%) y
UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE III
(33.0%)**

72 Inventor/es:

**MARETTE, CAROLINE y
GRAS, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 606 053 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

Procedimientos de síntesis asimétrica de la 6-fluoro-L-dopa y de sus análogos.

5 [0001] La invención se refiere a un procedimiento de síntesis enantioselectiva, por una parte, y diastereoselectiva, por otra parte, de la 6-fluoro-L-Dopa y de sus análogos, en particular radiomarcada con ^{18}F .

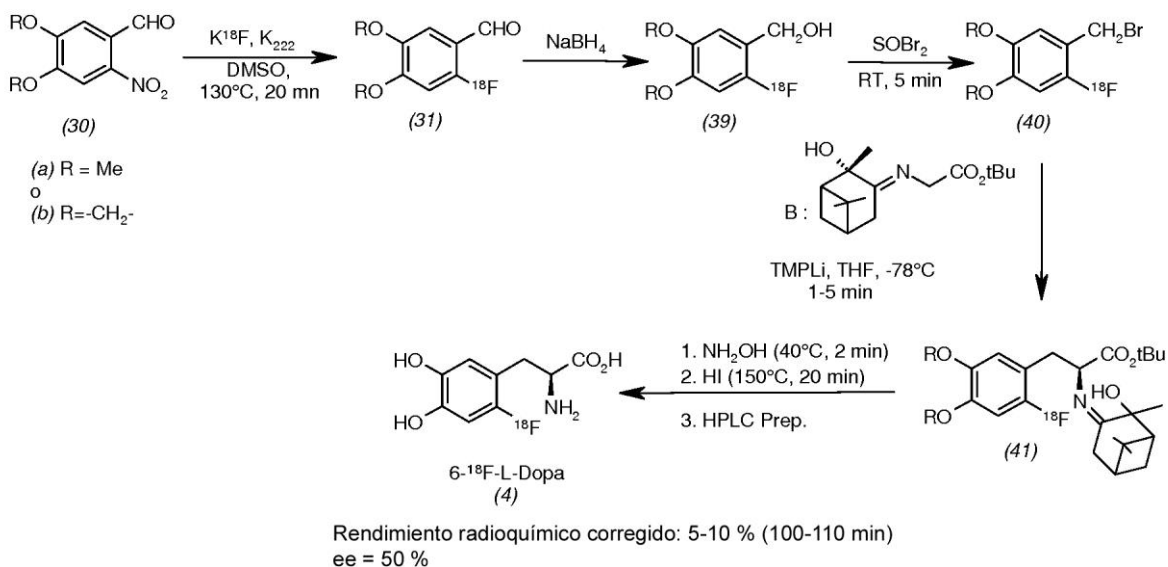
10 [0002] En 1983, Garnett y col. por primera vez, demostraron que la 6- ^{18}F fluoro-L-Dopa podía ser el trazador radioactivo presináptico ideal para proporcionar el reflejo de la distribución cerebral de la dopamina y de su metabolismo, primero en el mono (E.S. Garnett et al., Brain Res., 1983) y después en el hombre (E.S. Garnett et al., Nature, 1983). Debido a la implicación de este neurotransmisor en las enfermedades neurodegenerativas del tipo del

15 Parkinson, se derivaba que el uso de la 6- ^{18}F fluoro-L-Dopa podía ser el elemento decisivo para comprender dichas patologías. Se han sucedido un gran número de publicaciones dedicadas a la síntesis de este radiofármaco, en particular, un gran número de síntesis asimétricas, que permiten prescindir de la etapa de separación de los enantiómeros, onerosa en tiempo y por tanto en producto radiomarcado.

[0003] Se han desarrollado dos vías:
 – un enfoque diastereoselectivo que utiliza un auxiliar quiral;
 20 – un enfoque que se basa en una catálisis enantioselectiva.

[0004] Las síntesis diastereoselectivas de la 6- ^{18}F fluoro-L-Dopa (4) se han realizado en presencia de diferentes auxiliares quirales.

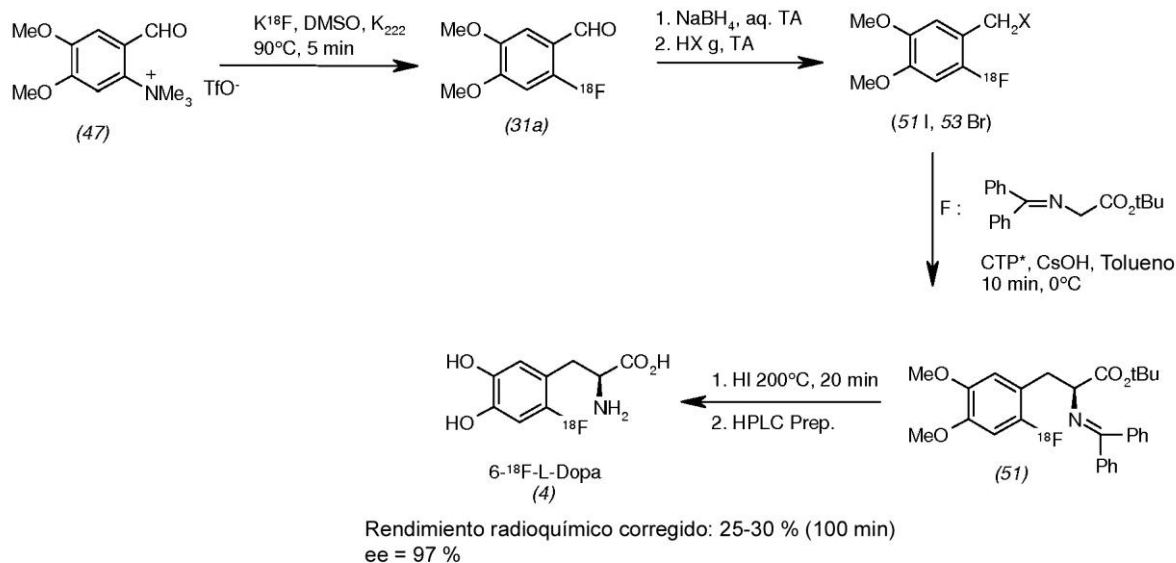
25 [0005] Uno de esos enfoques utiliza como auxiliar quiral el éster tertbutilico de (1 R, 2R,5R)-[(+)-2-hidroxipinanil-3-iden]glicino B ópticamente puro (C. Lemaire et al., J. Nucl. Med. 1989; C. Lemaire et al., Appl Radiat. Isot., 1991).



Esquema 1

30 [0006] Sin embargo, el exceso enantiomérico obtenido es débil y naturalmente no permite prescindir de una purificación final sobre columna quiral lo que da a esta síntesis un interés conceptual únicamente.

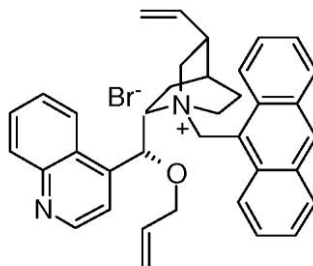
35 [0007] Se ha descrito recientemente una síntesis enantioselectiva de la 6- ^{18}F -fluoro-L-Dopa (C. Lemaire et al., Eur. J. Org. Chem., 2004):



Esquema 2

[0008] Este procedimiento emplea una alquilación enantioselectiva utilizando el catalizador de transferencia de la fase quiral CTP* con la siguiente estructura:

5



[0009] Este procedimiento permite obtener rendimientos radioquímicos corregidos y excesos enantioméricos satisfactorios.

10

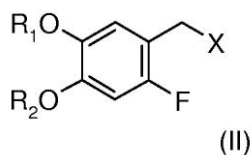
[0010] Sin embargo, en la última etapa, estos dos enfoques exigen condiciones drásticas (HI, 200°C) para desproteger las funciones alcohol y por tanto no permiten una automatización fácil de la síntesis de la 6-[¹⁸F]-fluoro-L-Dopa.

[0011] Ahora se ha elaborado un procedimiento de síntesis enantioselectiva por un lado, y diastereoselectiva por otro, de la 6-[¹⁸F]-fluoro-L-Dopa y de sus análogos con rendimientos radioquímicos y excesos enantioméricos (ee) elevados, en particular, ee superiores al 90%. Además, estos procedimientos emplean condiciones relativamente suaves, lo que permite una automatización robusta. Más precisamente, se ha descubierto que sustituyendo las agrupaciones metilo que protegen las funciones alcohol del catecol por agrupaciones protectoras particulares como el grupo benzoilo, era posible obtener a la vez una protección eficaz de las funciones alcohol, en concreto un medio básico acuoso, y una desprotección en condiciones mucho más suaves que las descritas en el estado de la técnica anterior.

[0012] Además, gracias a esta automatización, hay procedimientos que permiten sintetizar la 6-[¹⁸F]-fluoro-L-Dopa o sus análogos en mejores condiciones de seguridad, reduciendo la exposición a la radioactividad.

25

[0013] Así, según un primer objeto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II):



en la que:

5 F es el ^{19}F o el ^{18}F ;

R_1 representa un grupo aróilo;

R_2 representa un grupo aróilo;

10

X es Cl, Br, I o un grupo OSO_2R_3 ;

R_3 representa un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, donde dicho grupo alquilo es, eventualmente, mono-, poli- o perhalogenado; un grupo $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo o un grupo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ arilo, donde dichos grupos alquilo, cicloalquilo, o arilo se sustituyen por F, Cl, Br, NO_2 o CN.

15

[0014] Estos compuestos son particularmente útiles para los procedimientos de síntesis enantioselectiva y/o diastereoselectiva según la invención.

20 **[0015]** Tal y como se utilizan aquí arriba, y en toda la descripción de la invención, los siguientes términos, salvo mención en sentido contrario, se deben entender con los siguientes significados:

«Aciclo» designa un grupo alquilo-CO-, donde el grupo alquilo es como el que se describe en el presente documento. Los grupos acilo preferidos contienen un alquilo inferior. Como ejemplos de grupo acilo, se pueden citar, en concreto, el acetilo ($\text{CH}_3\text{-CO-}$), y el t-butanoílo ($(\text{CH}_3)_3\text{C-CO-}$).

25

«Alquenilo» designa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y tener de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena, y preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. «Ramificado» significa que uno o varios grupos alquilo inferiores, como el metilo, el etilo o el propilo, están enlazados a una cadena alqueno lineal. Como ejemplo de grupo protector alquenilo, se puede citar en particular, el grupo alquilo ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

30

«Alcoxialquilo» designa un grupo alquil-O-alquil-, en el que los grupos alquilo, independientemente uno del otro, son como los que se describen en el presente documento. Como ejemplo de grupo protector alcoxialquilo, se puede citar en particular el metoximetilo ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$).

35

«Alcoxialcoxialquilo» designa un grupo alquil-O-alquil-O-alquil-, en el que los grupos alquilo, independientemente uno del otro, son como los que se describen en el presente documento. Como ejemplo de grupo protector alcoxialcoxialquilo, se puede nombrar en concreto el metoxietoximetilo ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$).

40

«Alquilo» designa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y tener de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o varios grupos alquilo inferiores como el metilo, el etilo o el propilo, están enlazados a una cadena alquila lineal. «Alquilo inferior», significa que puede tener de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Como ejemplo de grupo protector alquilo en $\text{C}_3\text{-C}_4$ se puede citar particularmente el isopropilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y el t-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

45

«Aralquilo» designa un grupo aril-alquil-, en el que el arilo y el alquilo son como los que se describen en el presente documento. Los aralquilo preferidos contienen un fragmento alquilo inferior. Los ejemplos tipo de grupos protectores aralquilo incluyen el bencilo, el grupo $-\text{CH}_2$ -antril.

«Aroílo» designa un grupo aril-CO-, en el que el grupo arilo es como el que se describe en el presente documento. Los ejemplos tipo del grupo arilo incluyen el benzoílo y el 1- y 2-naftoílo.

50

«Alquiltioalquilo» designa un grupo alquil-S-alquil-, en el que el grupo alquilo es como el que se describe en el presente documento. Como ejemplo de grupo protector se puede citar en concreto el metiltioalquilo ($\text{CH}_3\text{-SCH}_2$ -).

«Arilo» designa un sistema cíclico monocíclico o multicíclico aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos tipo de grupos arilo incluyen el fenilo o el naftilo.

55

«Aralalcoxialquilo» designa un grupo aril-alquil-O-alquil-, en el que los grupos arilos y alquilos son como los que se definen en el presente documento. Como ejemplo de grupo protector arilalcoxialquilo, se puede citar en particular el benciloximetilo ($\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$ -).

«Cicloalquilo» significa un sistema de ciclo no aromático mono- o multicíclico que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono. Los tamaños de ciclo preferidos de los ciclos del sistema de ciclo están entre 5 y 6 átomos de ciclo. Como ejemplo de grupo protector cicloalquilo se puede citar en particular el ciclohexilo (C₆H₁₁).

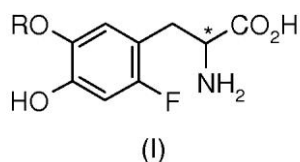
5 «Cicloalcoxi» significa un sistema de ciclo no aromático mono- o multiciclo que tiene entre 2 y 9 átomos de carbono, preferentemente de 4 a 9 átomos de carbono y que incluye un átomo de oxígeno. Los tamaños de ciclo preferidos de los ciclos del sistema de ciclo están entre 5 y 6 átomos de ciclo. Como ejemplo de grupo protector cicloalcoxi, se pueden citar particularmente el 2-tetrahidropiraniilo.

10 «Perfluoarilo» significa un grupo arilo en el que los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de flúor. Los grupos perfluoarilo pueden ser sustituidos por uno o varios grupos perfluoroalquilos inferiores. Como ejemplo de grupo protector perfluoarilo, se puede citar en particular el -C₆F₄CF₃.

[0016] Preferentemente, el grupo aroilo es un grupo benzoílo (Ph-CO-).

15 Alquilación enantioselectiva

[0017] Según un segundo objeto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un enantiómero o de una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I):

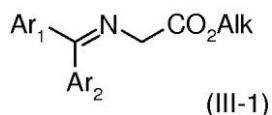


20 en la que:

R es H o CH₃; y
F es el ¹⁹F o ¹⁸F,

25 que incluye las etapas de:

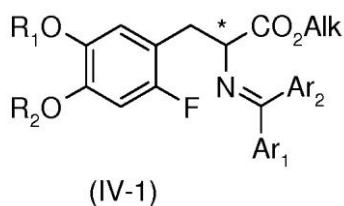
i) alquilación de un compuesto de fórmula (II) tal y como se ha definido anteriormente por una imina de fórmula (III-1):



en la que:

35 Ar₁, Ar₂ son grupos arilos; y
Alk representa un grupo alquilo en C₁-C₆;

40 en un medio bifásico agua/solvente orgánico, en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral (CTP*), y de un hidróxido de metal alcalino o alcalino-terroso, mediante lo cual se obtiene un enantiómero o una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (IV-1):



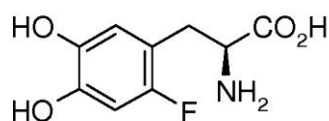
(ii) desprotección de las funciones alcohol protegidas por un grupo aroilo y desprotección de las funciones amino, ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IV-1), mediante lo cual se obtiene un enantiómero o una mezcla enantioméricamente enriquecida con un compuesto de fórmula (I), eventualmente
 (iii) la recuperación del compuesto de fórmula (I) obtenido.

5 [0018] Por «mezcla enantioméricamente enriquecida», se entiende una mezcla que incluye un exceso enantiomérico superior al 50 %, preferentemente superior al 80 %, y concretamente superior al 90 %.

10 [0019] Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) es un enantiómero o una mezcla enantioméricamente enriquecida de la 6-fluoro-Dopa, es decir R=H.

[0020] Preferentemente, F es un átomo de flúor ¹⁸F.

15 [0021] Según un aspecto particularmente preferido, el compuesto de fórmula (I) es el compuesto 6-F-L-Dopa de fórmula:



20 [0022] Preferentemente, el grupo GP es un grupo aroilo, en concreto un grupo Ph-CO-.

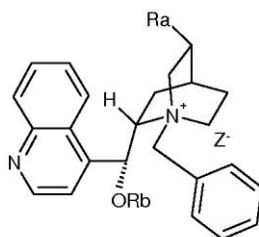
[0023] De manera sorprendente, se ha demostrado que las agrupaciones protectoras GP tal y como se han definido aquí arriba, en concreto el grupo benzoilo, a pesar de ser más lábiles que los grupos metilos descritos en la técnica anterior, resisten bien a las condiciones básicas en medios acuosos empleados en este procedimiento, permitiendo de este modo obtener el compuesto (IV-1) con buenos rendimientos.

25 [0024] El hidróxido de metal alcalino o alcalino terroso puede ser concretamente el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, siendo este último especialmente preferido. Estos hidróxidos son menos onerosos que el hidróxido de cesio, empleado en el procedimiento enantioselectivo descrito en la técnica anterior. Además, contrariamente al hidróxido de cesio, son solubles en el agua y permiten obtener una mejor reproducibilidad de la reacción.

30 [0025] El catalizador de transferencia de fase quiral CTP* es un catalizador que incluye al menos un centro quiral y que posee una configuración absoluta. El CTP* ejerce una rotación (+) o (-) del plano de polarización de una luz polarizada.

35 [0026] El CTP* puede ser una sal de amonio cuaternario, en concreto elegido entre:

- un compuesto de fórmula (A):



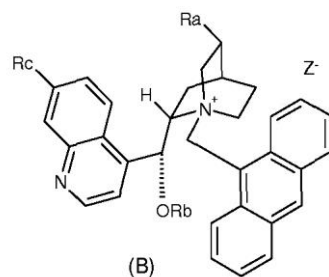
(A)

Z= Cl⁻, Br⁻, p-NO₂-C₆H₄O⁻

Ra=H, Alilo, Propilo

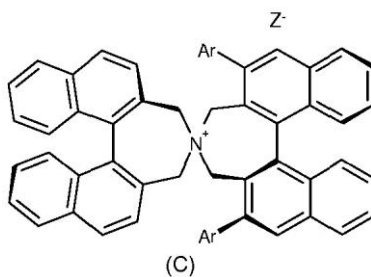
Rb=H, Alilo, Bencilo

40 - un compuesto de fórmula (B):



Z= Cl⁻, Br⁻, p- NO₂-C₆H₄O⁻
 Ra=H, Alilo, Propilo
 Rb=H, Alilo, Bencilo
 Rc=H, OMe

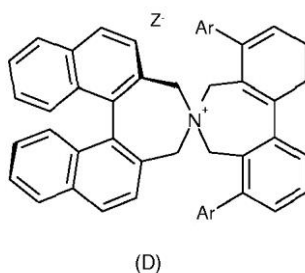
- un compuesto de fórmula (C):



Z= Cl⁻, Br⁻, p- NO₂-C₆H₄O⁻
 Ar= 3,4,5 -trifluorofenilo

5

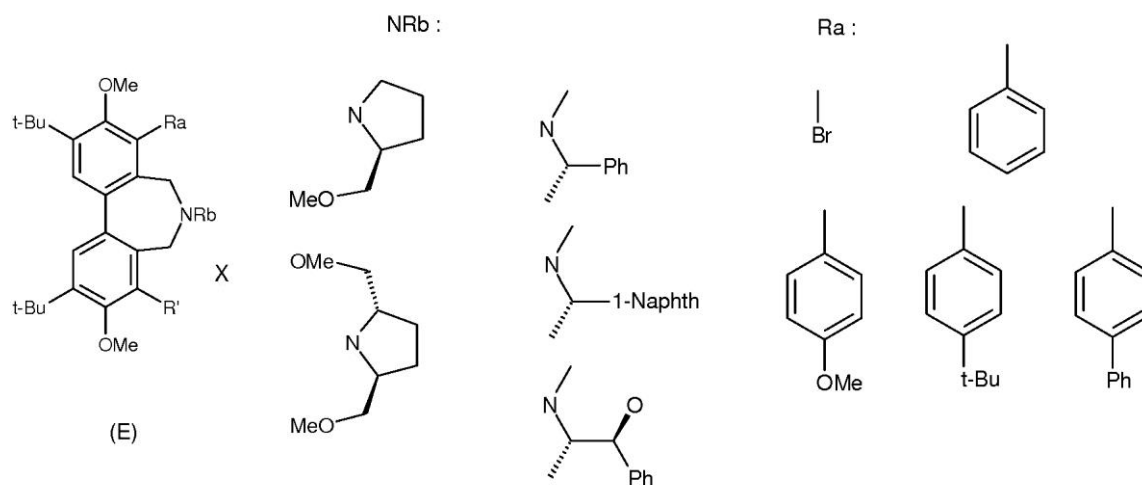
- un compuesto de fórmula (D):



Z= Cl⁻, Br⁻, p- NO₂-C₆H₄O⁻
 Ar= 2-naftilo

10 o

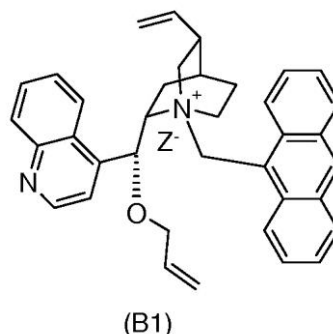
- un compuesto de fórmula (E):



5 **[0027]** Sin pretender limitarse a una teoría particular, se ha demostrado que la sal de amonio cuaternario no era capaz de transportar el ión hidróxido hacia la fase orgánica como en un caso clásico de transferencia de fase. La desprotonación de la imina (III-1), se produce en la interfase. El enolato y su contraión amonio resultante se llevan a continuación a la fase orgánica donde se produce la reacción de alquilación enantioselectiva.

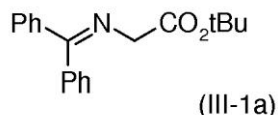
10 **[0028]** La enantioselectividad de esta alquilación se explica por el hecho de que una de las caras del enolato está bloqueado por el contraión, permitiendo así la estereodiferenciación. El ataque del compuesto de fórmula (II) se desarrolla por tanto sobre la cara libre del enolato.

[0029] Preferentemente, el CTP* es el compuesto de fórmula (B1):



15 en la que Z se elige entre Cl, Br o I.

[0030] Preferentemente, el compuesto de fórmula (III-1) es el compuesto de fórmula (III-1a):



20 **[0031]** No hay restricción particular sobre la naturaleza del solvente orgánico que hay que emplear, con la condición de que no haya ningún efecto indeseable sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Los ejemplos de solventes adaptados incluyen concretamente los hidrocarburos aromáticos, tales como el tolueno.

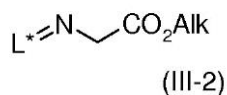
Alquilación diastereoselectiva

25 **[0032]** Según otro objeto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un enantiómero o de

una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido más arriba, que incluye:

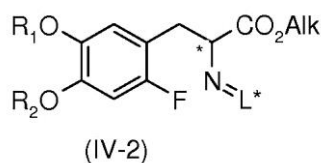
(i) la alquilación de un compuesto de fórmula (II) tal y como se ha definido anteriormente, por una imina de fórmula (III-2):

5



en la que L* representa un auxiliar quiral, y Alk un grupo alquilo en C₁-C₆, en presencia de una base en un solvente orgánico, a través del cual se obtiene un diastereoisómero o una mezcla diastereoisoméricamente enriquecida de fórmula (IV-2):

10



(ii) la desprotección de las funciones alcohol protegidas por una agrupación aroílo y desprotección de las funciones amino, ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IV-2), mediante lo cual se obtiene un enantiómero o una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I), y eventualmente;

15

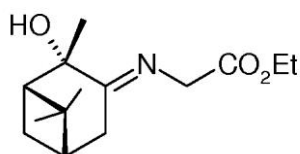
(iii) la recuperación del compuesto de fórmula (I) obtenido.

[0033] El auxiliar quiral L* es una agrupación química que incluye como mínimo un centro quiral, concretamente un carbono asimétrico. El ligando quiral ejerce una rotación (+) o (-) del plano de polarización de una luz polarizada.

20

[0034] Preferentemente, la imina de fórmula (III-2) es el compuesto de fórmula (III-2a):

25



[0035] La base, generalmente soluble en el solvente orgánico, es capaz de desprotonar uno de los átomos de hidrógeno en α de la función éster de la amina (III-2). Preferentemente, se trata de una base orgánica, como una amina. Como ejemplos de bases particularmente preferidas, se pueden citar en particular las sales de metal alcalino o alcalino-terroso de una amina primaria o secundaria, concretamente las sales de metal alcalino o alcalino-terroso de alquilamina en C₁-C₁₀, o de bistrilquilisililamina en (C₁-C₆), como el butil-litio o el litio hexametildisilazano (LHMDS).

30

[0036] Preferentemente, la cantidad de base está en exceso respecto de la imina de fórmula (III-2) y representa concretamente 2 equivalentes molares respecto de la imina (III-2).

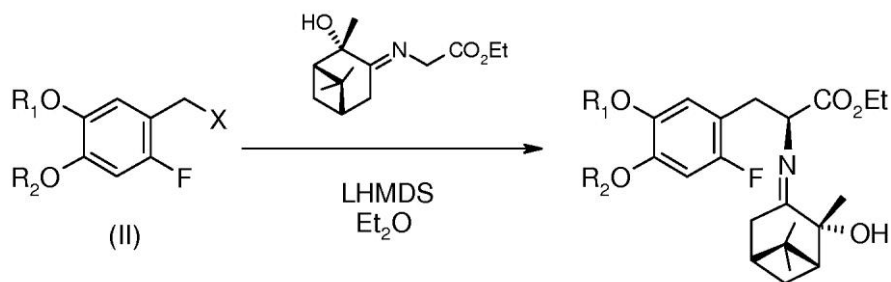
35

[0037] No hay restricción particular sobre la naturaleza del solvente orgánico que hay que utilizar, con la condición de que no haya ningún efecto indeseable sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Los ejemplos de los solventes preferidos incluyen, concretamente, los solventes apróticos, concretamente polares, como el éter dietílico o el tetrahidrofurano.

40

[0038] Según una variante particularmente preferida del procedimiento diastereoselectivo según la invención, la etapa i) se realiza en presencia de la imina de fórmula (III-2a) de LHMDS, en éter, según el siguiente esquema de síntesis:

45



5 **[0039]** De manera ventajosa, esas condiciones permiten mejorar la diastereoselectividad de la reacción respecto del procedimiento de Lemaire et al. 1991 (ver esquema 1 aquí arriba). Así, en esas condiciones, la diastereoselectividad es superior al 99 % y la imina de fórmula (II-2a) se obtiene con un rendimiento superior al 80 %. Además, no se observa ninguna racemización de la imina obtenida durante la etapa subsiguiente ii) de desprotección, que generalmente se realiza en condiciones relativamente suaves.

10 **[0040]** Según un modo de realización preferido, la etapa ii) de desprotección incluye una hidrólisis ácida del compuesto de fórmula (IV-1) o (IV-2), en presencia de un antioxidante, mediante lo cual se obtiene un enantiómero o una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I).

15 **[0041]** Por «hidrólisis ácida» se entiende una hidrólisis realizada en condiciones de pH inferior a 2, concretamente inferior a 1.

[0042] Preferentemente, la hidrólisis ácida se realiza calentando el medio de reacción a reflujo, es decir, a una temperatura cercana a la temperatura de ebullición del agua (alrededor de 100°C).

20 **[0043]** La etapa de desprotección ii) se realiza en presencia de un antioxidante para evitar la oxidación de hidroquinona del catecol obtenido tras la desprotección de las funciones alcoholes. Preferentemente, el antioxidante es soluble en agua. Como ejemplo de antioxidante útil según el procedimiento de la invención, se puede citar, concretamente, el fenol o el ácido ascórbico.

25 **[0044]** La etapa de desprotección (ii) también puede realizarse en dos etapas sucesivas:

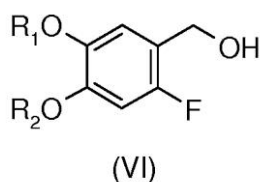
ii1) desprotección de la función amina con una solución ácida poco concentrada, de pH comprendido entre 3 y 4 aproximadamente, por ejemplo, una solución de ácido cítrico al 15 % de peso en agua;

30 ii2) desprotección de la o las funciones alcoholes protegidas por un grupo aroilo y de la función ácido carboxílico protegida según una hidrólisis ácida en presencia de un antioxidante, como la que se ha descrito anteriormente.

[0045] Esta desprotección en dos etapas puede ser útil para medir la enantioselectividad de la alquilación (etapa I) tras la etapa ii1).

35 **[0046]** Los compuestos de fórmula (II) y los intermediarios (VI) y (VII) descritos a continuación pueden prepararse con la aplicación o la adaptación de procedimientos conocidos, por ejemplo, procedimientos como los que se describen en los Ejemplos o sus equivalentes químicos evidentes.

40 **[0047]** Según una variante particular de la invención, el compuesto de fórmula (II) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (VI):



45 en la que R₁, R₂, F son como los que se han descrito anteriormente según los métodos clásicos de halogenación de

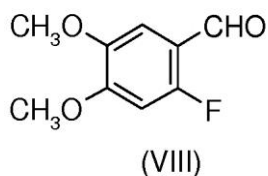
los alcoholes. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según un procedimiento que incluye la reacción del compuesto de fórmula (VI) con PPh_3 , I_2 en presencia de imidazol en el diclorometano.

5 **[0048]** El compuesto de fórmula (VI) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VII):



10 en la que R_1 , R_2 , F son como los que se han definido anteriormente según los métodos clásicos de reducción de los aldehídos. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula (VI) se preparan según un procedimiento que incluye la reacción del compuesto de fórmula (VII) con un hidruro metálico, en presencia de agua en un solvente polar aprótico.

[0049] El compuesto (VII) puede prepararse a partir del 6-fluoroveratraldehído de fórmula (VIII):



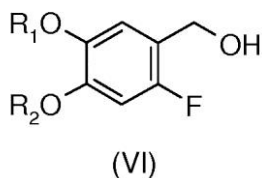
15 en la que F es como el que se ha definido anteriormente, concretamente, según un procedimiento que incluye la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto R_1Y o R_2Y donde Y representa Br, I, Cl y R_1 , R_2 son como los que se han definido anteriormente, en presencia de hexabutilguanidio.HCl (HBGC.HCl) a modo de catalizador en un solvente aromático. Para más información sobre esta etapa de transprotección, se puede consultar la publicación C. Marette et al., 2006.

20

[0050] El compuesto de fórmula (VIII) donde F es el ^{19}F está disponible comercialmente.

25 **[0051]** El compuesto de fórmula (VIII) donde F es el ^{18}F puede prepararse a partir del 6-nitroveratraldehído, disponible comercialmente, según un método clásico de sustitución nucleófila del grupo NO_2 por un anión ^{18}F (C. Lemaire et al. 1989 y 1991, página 1, líneas 24-25). A modo de ejemplo, el compuesto de fórmula (VIII) marcado con ^{18}F puede prepararse por reacción del 6-nitroveratraldehído con un complejo $\text{KF}+[\text{18}]\text{C}_6$ en el DMSO.

30 **[0052]** Según otro objeto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (VI):



35 en la que F, R_1 y R_2 son como los que se han definido anteriormente.

[0053] Asimismo, otro objeto de la invención son los compuestos de fórmula (VII): en la que F, R_1 y R_2 son como los que se han definido anteriormente, excepto para el compuesto en el que $R_1 = R_2 = \text{Ph}(\text{CO})-$ y F es ^{19}F .



[0054] Los compuestos (VI) y (VII) son particularmente útiles para la preparación de los compuestos de fórmula (II) según la invención.

5

EJEMPLOS

Materiales y métodos

[0055] Los espectros RMN ^1H se han realizado sobre espectrómetros Brücker AC-250, Avance-300, ARX-400 y Avance-500 con criosonda. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano (TMS). Las multiplicidades se dan como sigue: s para singlete, d para doblete, t para triplete, c para cuadruplete y m para masivo. Las constantes de acoplamiento J se expresan en hertzios.

[0056] Los espectros ^{13}C se han realizado en modo J modulado sobre espectrómetros Brücker AC-250, Avance-300 WB, ARX-400 WB y Avance-500 con criosonda. Igualmente, la referencia es el TMS.

[0057] Los espectros ^{19}F desacoplados ^1H se han realizado sobre un espectrómetro Brücker AC-200 (referencia: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) así como sobre espectrómetros Avance-300 WB y Brücker ARX-400 (referencia: CFCl_3).

20

[0058] Los espectrómetros de masa se han obtenido gracias a:

- un espectrómetro Nermag R10-10H en modo de ionización química (DCI: Desorption Chemical Ionisation), en modo de impacto electrónico (DEI: Desorption Electronic Impact), en modo bombardeo atómico rápido (FAB: Fast Atomic Bombardement),
- un espectrómetro Perkin Elmer SCIEX API 365 o un espectrómetro Q-TRAP Applied Biosystems en modo electrospray (ES o ion spray IS).

25

[0059] Los espectros infrarrojos se han realizado entre láminas de NaCl o con ayuda de pastillas de KBr sobre un espectrómetro Perkin Elmer FI/IR 1725X. Los números de ondas ν de las funciones principales se indican en cm^{-1} .

30

[0060] Los puntos de fusión se han medido sobre un aparato Büchi con capilares.

[0061] Los análisis elementales se han realizado en el servicio de microanálisis del Laboratorio de Química de Coordinación de Toulouse.

35

[0062] La pureza de los productos así como el avance de las reacciones se han controlado por CCM sobre placas de gel de sílice Alugram sil G/UV254nm de 0,2 mm de grosor (Macherey-Nagel).

40

[0063] La mayoría de las purificaciones se han realizado sobre MPLC (cromatografía líquida de media presión) miniprep Jobin Yvon con columnas de 20 o 40 mm de diámetro (sílice 60 Merck 15-40 μm).

[0064] Las cromatografías analíticas se han realizado sobre un cromatógrafo Waters (Bomba 600, Inyector 717 plus y UV barra de diodo 996).

45

[0065] La determinación cristalográfica se ha realizado sobre un aparato Brücker AXS CCD1000.

[0066] El aparato microondas monomodo es de la marca CEM. Funciona a una frecuencia de 2450 MHz con control de temperatura, en un reactor abierto o cerrado.

50

[0067] En los ejemplos que aparecen a continuación, la abreviatura «eq.» se refiere a equivalentes en número de moles.

Método general de reducción de los aldehídos

5 **[0068]** A 1,0 eq. de reactivo en solución en tetrahidrofurano (THF) se le añade lentamente una solución acuosa de NaBH₄ (2,0-3,0 eq.). Tras 15 minutos en agitación a temperatura ambiente (TA), el medio de reacción se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y después con una solución saturada de NaCl. Después se seca sobre MgSO₄ y se evapora al vacío.

Método general de yodación de los alcoholes

10 **[0069]** A 1,5-1,7 eq. de trifetilfosfina en solución en diclorometano (DCM) a 0°C, se le añaden lentamente 1,5-1,7 eq. de I₂. La mezcla se mantiene en agitación durante 10 minutos, luego se añade al medio de reacción una solución de DCM que contiene 1,0 eq. de alcohol y 3,0-3,5 eq. de imidazol. Después de 15 minutos de agitación a 0°C, la mezcla se lava con una solución de NaHSO₃ 5 %. La fase orgánica se evapora y se filtra sobre una pequeña columna de sílice (eluyente: DCM). El filtrado se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora al vacío. El compuesto se conserva en el congelador en una atmósfera inerte.

Método general de alquilación enantioselectiva

20 *1ª etapa:*

[0070] A 0,2 eq. de bromuro de 9-(aliloxi)-1-(9-antrilmetil)cinconan-1-ilo 13 en solución en tolueno se añaden 1,2 eq. de éster de t-butilo N-(difenilmetileno)glicina así como una solución acuosa de KOH 50 % en gran exceso. La mezcla se agita durante 30 minutos a TA y después se añade, lentamente, 1,0 eq. de reactivo yodado en solución en tolueno. Se controla el avance de la solución con RMN ¹H. Una vez consumido el derivado yodado, las fases se separan y el tolueno se evapora. Entonces se añade DCM. Se pasa la solución por un pequeño cartucho de MgSO₄ y después se evapora.

2ª etapa:

30 **[0071]** El residuo obtenido durante la primera etapa se solubiliza en THF y después se añade ácido cítrico 15 % aq. El medio de reacción se mantiene en agitación a TA durante 2 horas y se extrae con Et₂O. La fase acuosa se neutraliza con ayuda de una solución saturada de NaHCO₃ y después se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora.

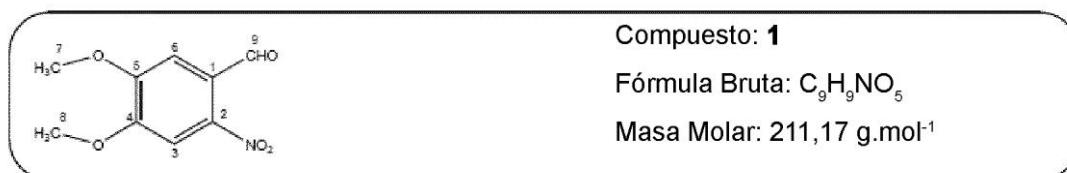
Método general de transprotección

40 **[0072]** A 2 mmoles de derivado metoxiarilado se le añaden 0,2 eq. de HBGC.HCl (secados previamente al vacío), así como 1,25 eq. de cloruro de benzoílo. Según la solubilidad del arilo en el cloruro de benzoílo, la reacción se produce o no, en presencia de o-diclorobenceno (o-DCB). El medio de reacción se agita en un campo microondas a 180°C. Una vez enfriado, el medio se diluye con DCM, se filtra sobre gel de sílice y se concentra bajo presión reducida. Se añade la solución a 50 ml de EP de éter de petróleo. El precipitado obtenido se filtra y se seca a presión reducida.

45 *Ejemplo 1:*

6-nitroveratraldehído o 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldehído

[0073]



50 **[0074]** Producto comercial: Alfa Aesar
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 4,01 (3H, s, CH₃(7)); 4,02 (3H, s, CH₃(8)); 7,38 (1 H, s, H(6)); 7,59 (1 H, s, H(3)); 10,39 (1 H, s, CHO).
 55 RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 56,94 (OCH₃); 57,01 (OCH₃); 107,4 (C3); 109,9 (C6); 125,7 (C1); 144,1 (C2); 152,6

(C4); 153,4 (C5); 187,9 (C9).

IR (KBr, ν): 1685 (C=O); 1523 (NO₂ asim); 1338 (NO₂ sim); 1227 (Csp²-O); 1063 (Csp³-O); 878 (C-N).

Rf: 0,49 (DCM: 100 %).

5 HPLC:

[0075]

- Chromolith SpROD 18e 50x4,6
- Agua/ACN: 80/20 gradiente (t=0,5 min: 80/20 → t=3,5 min: 20/80)
- Caudal: 2ml/min
- tR=2,9 min
- UV: 263 nm; 310 nm; 350 nm

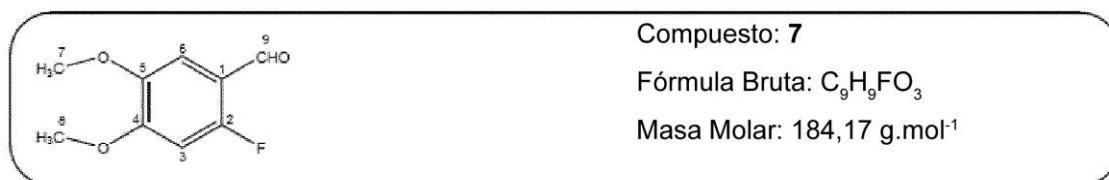
10

Ejemplo 2:

15

6-fluoroveratraldehído o 2-fluoro-4,5-dimetoxibenzaldehído

[0076]



20

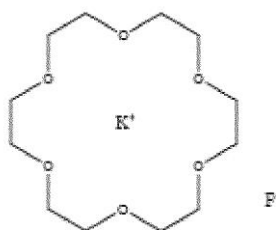
Método A:

*Síntesis de [18]C6-KF **8**:*

25

[0077] Según el procedimiento descrito por Bourrel et al. (J. Phys. Org. Chem., 2001), a 139 mg (2,3 mmol; 1,0 eq.) de KF se le adicionan 643 mg (2,43 mmol; 1,0 eq.) de 1, 4, 7, 10, 13, 16-hexaoxaciclooctadecano ([18]C6), y después 5 ml de agua destilada. Se adapta un aparato de Dean-Stark, y a continuación se calienta a reflujo el medio de reacción durante 10 min. Después se añaden 5 ml de ACN a la solución para formar el azeótropo y eliminar así el agua del medio. La operación se repite 4 veces, después la mezcla se evapora a presión reducida y se liofiliza. Se obtiene el complejo KF + [18]C6 **8** en forma de un sólido blanco.

30



35 *Fluoración:*

[0078] Se añaden 772 mg (2,40 mmol; 2,0 eq.) de complejo KF + [18]C6 **8** a 250 mg (1,18 mmol; 1,0 eq.) de nitroveratraldehído **1** en solución en 10 ml de DMSO. Después de agitarlo durante 24 horas a 150°C, el medio que de reacción se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con agua, con una solución saturada de NaHCO₃, y después con una solución saturada de NaCl. Después se seca esta fase sobre MgSO₄, y después se evapora a presión reducida. Se purifican 53 mg de crudo en una columna abierta (sílice; DCM/EP: 70/30). Se obtienen 9 mg (4 %) de 6-fluoroveratraldehído **7** en forma de un sólido blanco.

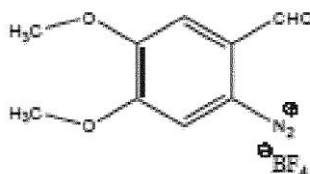
40

Método B:

45

[0079] A 10,50 g (49,74 mmol, 1,0 eq.) de nitroveratraldehído **1** en solución en 250 ml de MeOH se le añaden

5 lentamente 3,87 g (3,64 mmol; 0,1 eq.) de Pd/C al 10 %. La solución se desgasifica con argón durante 20 minutos y a continuación el flujo de argón se sustituye por un flujo de hidrógeno. Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente bajo H₂, la mezcla se filtra sobre Celite y después se evapora a presión reducida. El crudo se pone en 40 ml de MeOH y se agita a -5°C. Lentamente se añaden 4,57 g (66,28 mmol; 1,3 eq.) de NaNO₂ al medio de reacción, después 42,5 ml (0,31 mol; 6,2 eq.) de HBF₄ al 54 % en Et₂O. Después de 1 hora de agitación a -5°C, la mezcla se vierte en 200 ml de Et₂O frío. La mezcla se filtra y después se lava varias veces con Et₂O frío. Se obtienen 12,72 g (91 %) de tetrafluoroborato de 2-formil-4,5-dietoxibencediazonio **9** en forma de un sólido marrón.



10 IR compuesto **9** (KBr, v): 2238 (NN); 1639 (C=O); 1298 (C_{sp2}-O); 1052 (C_{sp3}-O).

15 **[0080]** Se colocan 2,06 g (7,36 mmol; 1,0 eq.) de tetrafluoroborato de 2-formil-4,5 dietoxi-bencenediazonio **9** en un matraz equipado con una trampa de agua. Se calienta el matraz (~300-350°C). Se mantiene el calor durante la liberación de vapores pardos. Después de regresar a TA, se extrae la mezcla con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃, después con una solución saturada de NaCl, después se seca sobre MgSO₄, y después se evapora a presión reducida. Se purifican 418 mg de crudo sobre MPLC (sílice; DCM). Se obtienen 232 mg (16 %/1) de 6-fluoroveratraldehído **7** en forma de un sólido blanco.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 3,87 (3H, s, CH₃(7)); 3,92 (3H, s, CH₃(8)); 6,62 (1 H, d, J=11,6 Hz, H(3)); 7, 23 (1 H, d, J=6,4 Hz, H(6)); 10,18 (1 H, s, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 56,5 (C7); 56,7 (C8); 99,7 (d, J=26,9 Hz, C3); 107,8 (d, J=3,6 Hz, C6); 116,4 (d, J=8,6 Hz, C1); 146,2 (C5); 156,0 (d, J=10,7 Hz, C4); 161,4 (d, J=253,6 Hz, C2); 185,9 (d, J=6,5 Hz, C9).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 188 MHz): -52,67 ppm.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz): -128,30 ppm.

25 SM (DCI/NH₃, m/z): 185 [M+H⁺]; 202 [M+NH₄⁺]; 219 [M+N₂H₇⁺].

IR (KBr, v): 1661 (C=O); 1276 (C_{sp2}-O); 1219 (Ar-F); 1112 (C_{sp3}-O).

Pf: 106°C (comercial: 93-97°C Aldrich).

Rf: 0,22 (DCM: 100 %).

30 HPLC:

[0081]

- Nucleosil 100-3 CC70-3 MN C18 HD 5 μm
- tampón (AcOH/AcONH₄ pH=3,8)/ACN: 75/25 isocrático
- 35 - caudal: 0,6 ml/min
- tR=4,3 min
- UV: 228 nm; 272 nm; 317 nm.

40 HPLC:

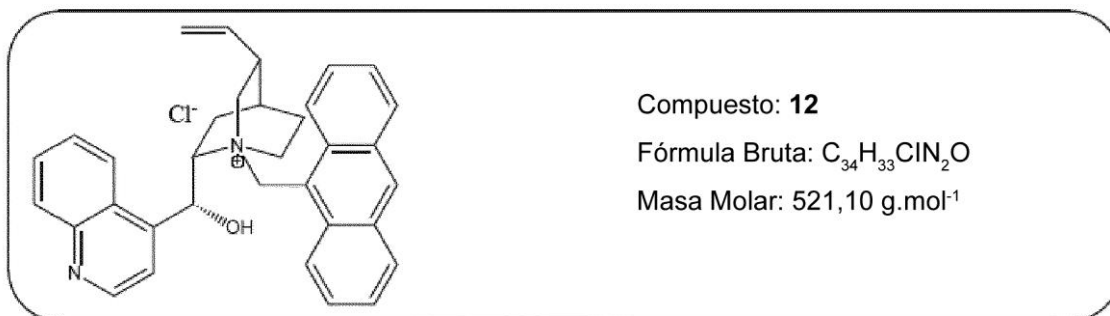
[0082]

- Chromolith SpROD RP 18e 50x4,6
- Agua/ACN: 80/20 gradiente (t=1 min: 80/20 → t=7 min: 20/80)
- 45 - caudal: 2 ml/min
- tR= 2,6 min

Ejemplo 3:

50 *Cloruro de 1-(9-antrilmetil)cinconan-1-ilo-9-ol*

[0083]

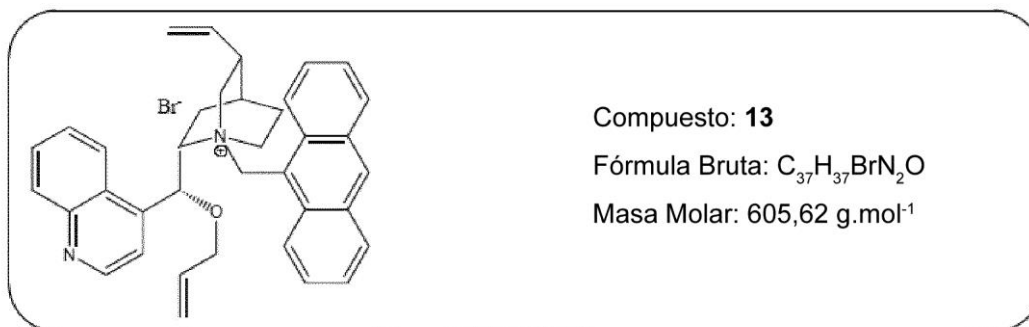


[0084] Según el procedimiento descrito por Corey et al. (J. Am. Chem. Soc., 1997) a 6,11 g (20,77 mmol; 1,0 eq) de cinconidina en solución en 100 ml de tolueno se adicionan 4,71 g (20,77 mmol; 1,0 eq.) de 9-(clorometil)antraceno. Después de 3 horas de agitación a reflujo, la mezcla que produce la reacción se lleva a temperatura ambiente, y después se vierte en 200 ml de Et_2O . El sólido que se forma se lava varias veces con Et_2O (4 veces 50 ml) y después se evapora a presión reducida. Se obtienen 10,25 g (95 %) de cloruro de 1-(9-antrilmetil)cinconan-1-ol 12 en forma de un polvo amarillo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 9,07 (1 H, d, $J=8,7$ Hz); 8,86 (2H, m); 8,75 (1 H, d, $J=9,0$ Hz); 8,21 (1 H, d, $J=5,2$ Hz); 8,04 (1 H, d, $J=4,5$ Hz); 8,00 (1 H, s); 7,58-7,74 (3H, m); 7,39-7,44 (1 H, m); 7,07-7,30 (6H, m); 6,85 (1 H, d, $J=12$ Hz); 6,69 (1 H, d, $J=12$ Hz); 5,39-5,50 (1 H, m); 5,25 (1 H, d, $J=17,7$ Hz); 4,90-5,01 (1 H, m); 4,69-4,78 (2H, m); 4,05-4,09 (1 H, m); 2,60 (1 H, dd, $J=12,8$ Hz, $J'=10,5$ Hz); 2,43 (1 H, t, $J=11,5$ Hz); 2,1-2,15 (1H, m); 1,77-1,88 (2H, m); 1,70 (1H, s); 0,98-1,2 (2H, m). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): 23,3; 25,7; 25,9; 38,5; 50,6; 55,0; 61,3; 67,1; 67,3; 117,7; 118,2; 120,1; 124,0; 124,2; 124,8; 124,8; 125,7; 126,1; 126,8; 127,4; 127,7; 128,3; 128,5; 128,6; 129,3; 130,3; 130,4; 131,1; 132,7; 133,2; 136,4; 145,7; 147,2; 149,4. SM (ES+/ CH_3OH , m/z): 485,35 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$). Pf: 160-162°C (Lit. 168°C, Corey et al., 1997).

Ejemplo 4:

Bromuro de 9-(aliloxi)-1-(9-antrilmetil)cinconan-1-ol

[0085]



[0086] Según el procedimiento descrito por Corey et al. (J. Am. Chem. Soc., 1997) a 10,08 g (19,34 mmol; 1,0 eq.) de cloruro de N-9-antracenomilcinconidina 12 obtenido anteriormente en solución en 100 ml de DCM anhidro se añaden lentamente 5,3 ml (61,24 mmol; 3,2 eq.) de bromuro de alilo así como 10,5 ml (93,57 mmol; 4,8 eq.) de KOH 50 %. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO_3 y después con una solución saturada de NaCl, y después se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida. El sólido naranja obtenido se recristaliza en una mezcla DCM/ Et_2O . Se obtienen 8,67 g (74 %) de bromuro de 9-(aliloxi)-1-(9-antrilmetil)cinconan-1-ol 13 en forma de un polvo naranja. RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz): 1,37-1,55 (2H, m); 1,84-1,87 (1H, m); 2,04-2,11 (1 H,m); 2,33-2,43 (2H, m); 2,75-2,85 (1 H, m); 3,14 (1 H, t, $J=12,3$ Hz); 3,65-RMN 1 H (CD_3OD , 300 MHz): 1,37-1,55 (2H, m); 1,84-1,87 (1 H, m); 2,04-2,11 (1 H, m); 2,33-2,43 (2H, m); 2,75-2,85 (1 H, m); 3,14 (1 H, t, $J=12,3$ Hz); 3,65-3,74 (1 H, m); 4,29-4,47 (4H, m); 4,86-4,92 (2H, m); 5,45 (1 H, dd, $J=10,6$ Hz, $J'=1,3$ Hz); 5,53-5,65 (2H, m); 5,80 (1 H, d, $J=14,1$ Hz); 6,24-6,37 (2H, m); 6,85 (1 H, s); 7,51-7,57 (2H, m); 7,63-7,73 (2H, m); 7,80-7,88 (3H, m); 8,09-8,16 (3H, m); 8,35 (1 H, d, $J=9$ Hz); 8,47-8,49 (1 H, m); 8,66 (1 H, d, $J=9,2$ Hz); 8,79 (1 H, s); 8,94 (1 H,

d, J=4,6 Hz).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz): 21,9; 24,8; 25,9; 38,1; 52,3; 56,0; 62,1; 68,7; 70,0; 116,4; 117,5; 117,7; 120,3; 123,0; 123,5; 124,0; 125,2; 125,3; 125,7; 127,9; 128,0 (2C); 129,2; 129,8; 129,9; 130,1; 131,6; 131,7; 132,5; 133,2; 133,3; 133,4; 137,1 (2C); 141,6; 148,0; 149,7.

5

Análisis elemental:

Calculado para C₃₇H₃₇BrN₂O: C, 73,38; H, 6,16; N, 4,62

Medido: C, 71,43; H, 5,63; N, 4,34

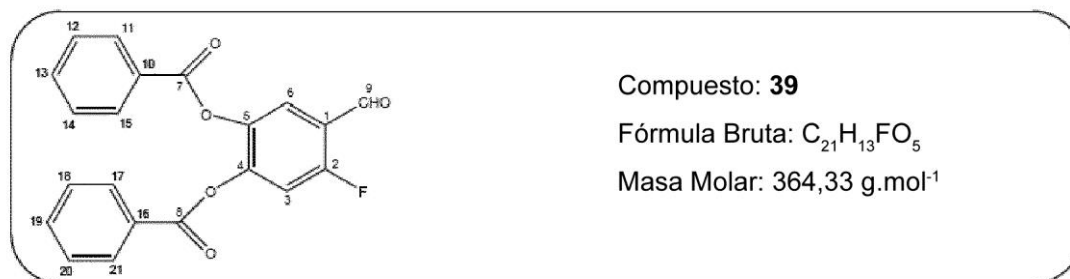
(Comercial: C, 71,54; H, 5,98; N, 4,42)

10 SM (ES+/CH₃OH, m/z): 525,3 ([M-Br]⁺).
Pf: 172-175°C (Lit. 194-196°C, Corey et al. 1997).

Ejemplo 5:

15 *Dibenzoato de 4-fluoro-5-formil-1,2-fenileno*

[0087]



20

Método A:

[0088] Según el procedimiento descrito por Olofson Roy et al. (1994, Patente N° US5283358), a 111 mg (0,23 mmol; 0,2 eq.) de clorhidrato de hexabutilguanidio (HBGC.HCl), previamente secados durante 30 minutos a presión reducida y en solución en 5 ml de 1,2-diclorobenceno se adicionan 202 mg (1,09 mmol; 1,0 eq.) de 6-fluoroveratraldehído **7** y después 315 µl (2,71 mmol; 2,5 eq.) de cloruro de benzoílo. Después de 8 horas de calentamiento a reflujo, el 1,2-diclorobenceno se evapora (80°C, 1 mmHg.) El crudo se purifica sobre una columna MPLC (sílice; EP/DCM/AcOEt: 90/8/2). Se obtienen 335 mg (84 %) de dibenzoato de 4-fluoro-5-formil-1,2-fenileno **39** en forma de un sólido blanco.

30

Método B:

[0089] Mismo esquema que para el método A pero por irradiación microondas a presión atmosférica con las siguientes cantidades:

35

6,01 g (32,65 mmol; 1,0 eq.) de 6-fluoroveratraldehído **7**

3,15 g (6,73 mmol; 0,2 eq.) de HBGC-HCl

9,5 ml (81,84 mmol; 2,5 eq.) de cloruro de benzoílo

9,5 ml de o-diclorobenceno.

40

Se calienta el medio de reacción a 180°C durante 90 minutos con ayuda de microondas. Después de regresar a TA, se añaden alrededor de 10 g de sílice a la solución azulada, así como 50 ml de DCM. El conjunto se somete a agitación a TA durante 1 hora. A continuación, se filtra la solución, y después el DCM está casi evaporado. Se añaden 150 ml de EP para precipitar el producto. Se obtienen 10,10 g (85 %) de dibenzoato de 4-fluoro-5-formil-1,2-fenileno **39** en forma de sólido blanco.

45

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,36-7,44 (4H, m, H(12), H(14), H(18), H(20)); 7,41 (1 H, d, J=10,2 Hz, H(3)); 7,55-7,61 (2H, m, H(13), H(19)); 7,91 (1 H, d, J=6,7 Hz, H(6)); 8,02-8,09 (4H, m, H(11), H(15), H(17), H(21)); 10,34 (1 H, s, H(9)).

50

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 112,7 (d, J=25,6 Hz, C3); 122,3 (d, J=9,9 Hz, C1); 123,0 (C6); 128,1 (C10); 128,3 (C16); 128,9 (C12, C14, C18, C20); 130,5 (C11, C15, C17, C21); 134,3 (C19); 134,5 (C13); 139,8 (d, J=3,4 Hz, C5); 148,7 (d, J=12,0 Hz, C4); 162,2 (d, J=258,7 Hz, C2); 163,4 (C=O-O); 164,2 (C=O-O); 185,5 (d, J=5,8 Hz, C9).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 188 MHz): -46,37 ppm.

Análisis elemental:
 Calculado para $C_{21}H_{13}FO_5$: C, 69,23; H, 3,60.
 Medido: C, 68,87; H, 3,05.

5 SM (DCI/NH₃, m/z): 382 [M+NH₄⁺].
 IR (KBr, v): 1752 (C=O éster); 1697 (C=O aldehído); 1259 (C-O éster); 1230 (Ar-F); 1107 (C-O éster).
 Pf: 115°C.
 Rf: 0,15 (DCM/EP: 50/50).

10 HPLC:

[0090]

- Chromlith SpROD RP 18e 50X4,6
- 15 - Agua/ACN: 50/50 isocrático
- Caudal: 2 ml/min
- tR= 2,8 min
- UV: 242 nm; 354 nm; 368 nm.

20 HPLC:

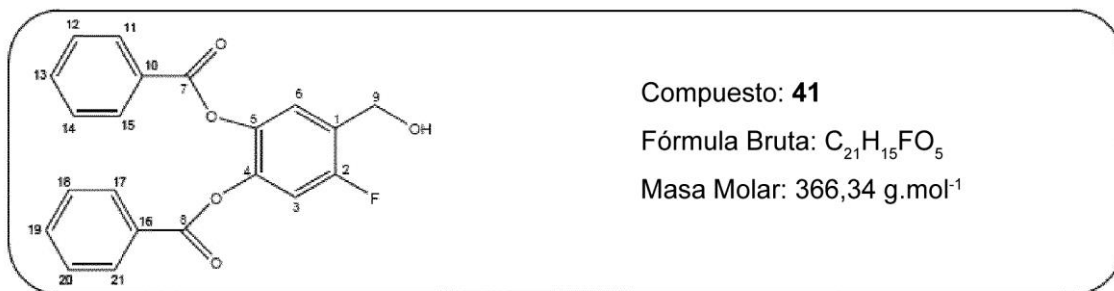
[0091]

- Chromlith SpROD RP 18e 50X4,6
- Agua/ACN: 80/20 gradiente (t=1 min: 80/20 → t=7 min: 20/80)
- 25 - Caudal: 2 ml/min
- tR=4,3 min.

Ejemplo 6:

30 *Dibenzoato de 4-fluoro-5(hidroxi metil)-1,2-fenileno*

[0092]



35 **[0093]** Método general de reducción de los aldehídos con las siguientes cantidades: Dibenzoato de 4-fluoro-5-formil-1,2-fenileno **39**: 106 mg (0,29 mmol; 1,0 eq.) en 5 ml de THF.

NaBH₄: 22 mg (0,59 mmol; 2,0 eq.) en 5 ml de agua.

Rendimiento: 78 % (MPLC (sílice; DCM(Et₂O:97/3)).

40 Aspecto: sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 4,80 (2H, s, CH₂(9)); 7,19 (1 H, d, J=9,7 Hz, H(3)); 7,36-7,41 (4H, m, H(12), H(14), H(18), H(20)); 7,51 (1 H, d, J=7 Hz, H(6)); 7,54-7,58 (2H, m, H(13); H(19)); 8,04-8,08 (4H, m, H(11), H(15), H(17), H(21)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 58,7 (d, J=3,7 Hz, C9); 111,4 (d, J=25,8 Hz, C3); 123,4 (d, J=5,9 Hz, C6); 127,0 (d, J=16,7 Hz, C1); 128,6 (C10, C16); 128,8 (C12, C14, C18, C20); 130,4 (C11, C15, C17, C21); 134,1 (C13, C19); 138,9 (d, J=3,6 Hz, C5); 142,3 (d, J=11,4 Hz, C4); 157,4 (d, J=246,7 Hz, C2); 164,2 (C=O); 164,7 (C=O).

45 RMN ¹⁹F (CDCl₃, 188 MHz): -44,02 ppm.

SM (DCI/NH₃, m/z): 384 [M+NH₄⁺].

IR (KBr, v): 3474 (O-H); 1746 (C=O); 1266 (C-O éster); 1250 (Ar-F); 1105 (C-O éster); 1044 (C-O(H)).

Pf: 74°C.

50 Rf: 0,25 (DCM/AcOEt/EP: 52/35/13).

Ejemplo 7:

Benzoato de 5-fluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenilo

5 **[0094]** (este compuesto no forma parte de la presente invención).



10 **[0095]** A 1,57 g (3,40 mmol; 0,02 eq.) de clorhidrato de cloruro de hexabutilguanidio (HBGC.HCl), previamente secados durante 30 minutos a presión reducida, se le añaden 3,02 (16,40 mmol; 1,0 eq.) de 6-fluoroveratraldehído **7** y 4,75 ml (40,90 mmol; 2,5 eq.) de cloruro de benzoilo. El medio de reacción se calienta a 180°C a presión durante una hora, con la ayuda de microondas (300 watts). Después se pasa sobre silicio con una elución de DCM y después se evapora a presión reducida. El crudo se pone en 15 ml de THF. A esta mezcla se le añade una solución acuosa que contiene 1,24 g (32,70 mmol; 2,0 eq.) de NaBH₄ en 15 ml de agua. Después de agitar durante una 1 hora, el medio se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y después con una solución saturada de NaCl. Después se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida. El crudo se purifica sobre una columna MPLC (silicio; EP/DMC/AcOEt: 45/44/11). Se obtienen 804 mg (18 %) de benzoato de 5-fluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenilo **42** en forma de escamas blancas.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 3,81 (3H, s, CH₃(7)); 4,76 (2H, s, CH₂(9)); 6,95 (1 H, d, J=6,7 Hz, H(3)); 7,11 (1 H, d, J=6,0 Hz, H(6)); 7,53 (2H, t, J=7,6 Hz, H(18), H(20)); 7,66 (1 H, t, J=7,5 Hz, H(19)); 8,22 (2H, d, J=7,5 Hz, H(17), H(21)).

20 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 56,5 (C7); 58,8 (d, J=3,8 Hz, C9); 110,8 (d, J=25,7 Hz, C3); 112,3 (d, J=5,3 Hz, C6); 125,8 (d, J=16,6 Hz, C1); 128,6 (C18, C20); 129,0 (C16); 130,3 (C17, C21); 133,7 (C19); 139,3 (d, J=11,3 Hz, C4); 147,9 (d, J=2,3 Hz, C5); 153,5 (d, J=240,8 Hz, C2); 164,6 (C8).

25 RMN ¹⁹F (CDCl₃, 188 MHz): -52,33 ppm.

SM (DCI/NH₃, m/z): 277 [M+H₊]; 294 [M+NH₄].

IR (KBr, ν): 3289 (O-H); 1746 (C=O); 1249 (C-O éster, C_{sp2}-O éter y Ar-F); 1109 (C-O éster); 1059 (C_{sp3}-O éter).

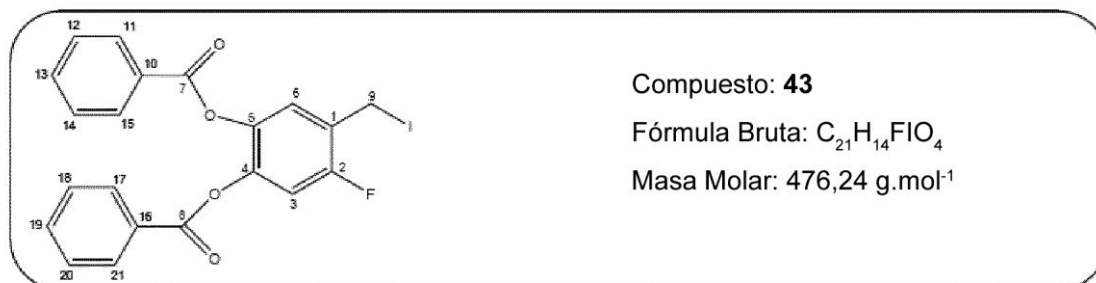
30 Pf: 90°C.

Rf: 0,16 (DCM/EP/AcOEt: 52/35/13).

Ejemplo 8:

Dibenzoato de 4-fluoro-5-(yodometil)-1,2-fenileno

35 **[0096]**



40 **[0097]** Método general de yodación con las siguientes cantidades:

PPh₃: 143 mg (0,54 mmol; 2,4 eq.)
 I₂: 145 mg (0,57 mmol; 2,5 eq.)

en 5 ml de DCM.

Dibenzoato de 4-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-fenileno **41**: 83 mg (0,23 mmol; 1,0 eq.)
 Imidazol: 79 mg (1,15 mmol; 5,0 eq.)

5

en 5 ml de DCM.

Rendimiento: 89 % (MPLC (silicio; EP/DCM: 70/30)).
 Aspecto: aceite transparente.

10

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 4,47 (2H, s, CH₂(9)); 7,20 (1 H, d, J=9,6 Hz, H(3)); 7,37-7,44 (4H, m, H(12), H(14), H(18), H(20)); 7,43 (1 H, d, J=7,2 Hz, H(6)); 7,56-7,61 (2H, m, H(13); H(19)); 8,04-8,09 (4H, m, H(11), H(15), H(17), H(21)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): -5,0 (d, J=3,3 Hz, C9); 112,1 (d, J=25,8 Hz, C3); 125,1 (d, J=4,6 Hz, C6); 125,3 (d, J=10,8 Hz, C1); 128,5 (C10, C16); 128,8 (C12, C14, C18, C20); 130,4 (C11, C15, C17, C21); 134,2 (C13, C19); 139,0 (d, J=3,7 Hz, C5); 143,1 (d, J=11,4 Hz, C4); 157,6 (d, J=250,1 Hz, C2); 163,9 (C=O); 164,3 (C=O).

15

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 188 MHz): -40,31 ppm.

SM (DCI/NH₃, m/z): 494 [M+NH₄⁺].

IR (NaCl, v): 1746 (C=O); 1261 (C-O éster); 1235 (Ar-F); 1109 (C-O éster). Rf: 0,69 (DCM: 100%).

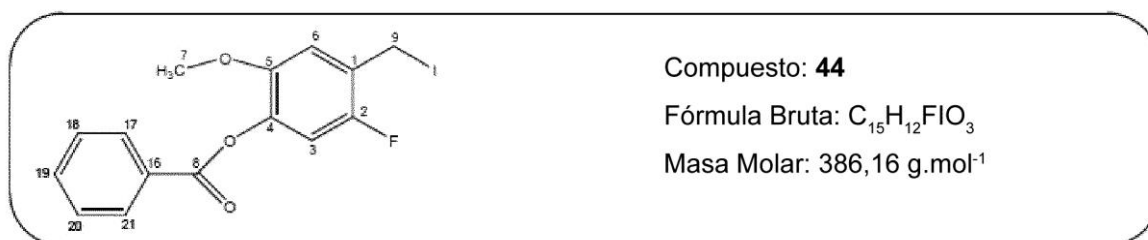
20

Ejemplo 9:

Benzoato de 5-fluoro-4-(yodometil)-2-metoxifenilo

[0098] (este compuesto no forma parte de la presente invención).

25



[0099] Método general de yodación con las siguientes cantidades:

30

PPh₃: 281 mg (1,06 mmol; 2,5 eq.)
 I₂: 277 mg (1,09 mmol; 2,6 eq.)

en 10 ml de DCM.

35

Benzoato 5-fluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenilo **42**: 116 mg (0,42 mmol; 1,0 eq.)
 Imidazol: 161,50 g (2,37 mmol; 5,6 eq.)

en 10 ml de DCM.

40

Rendimiento: 98 %.
 Aspecto: polvo blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 3,73 (3H, s, CH₃(7)); 4,37 (2H, s, CH₂(9)); 6,84 (1 H, d, J=9,3 Hz, H(3)); 6,87 (1 H, d, J=7,2 Hz, H(6)); 7,44 (2H, t, J=7,6 Hz, H(18), H(20)); 7,57 (1 H, t, J=7,5 Hz, H(19)); 8,11 (2H, d, J=7,5 Hz, H(17), H(21)).

45

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): -3,6 (d, J=3,6 Hz, C9); 56,5 (C7); 111,6 (d, J=25,7 Hz, C3); 113,6 (d, J=4,5 Hz, C6); 124,2 (d, J=15,8 Hz, C1); 128,7 (C18, C20); 128,9 (C16); 130,4 (C17, C21); 134,8 (C19); 140,2 (d, J=10,6 Hz, C4); 148,0 (d, J=3,0 Hz, C5); 153,7 (d, J=244,6 Hz, C2); 164,2 (C8).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): -123,64 ppm.

50

SM (DCI/NH₃, m/z): 387 [M+H⁺]; 404 [M+NH₄⁺]; 421 [M+N₂H₇⁺].

IR (NaCl, v): 1737 (C=O éster); 1264 (C-O éster, Ar-F y C_{sp2}-O éter); 1115 (C-O éster); 1058 (C_{sp3}-O éter).

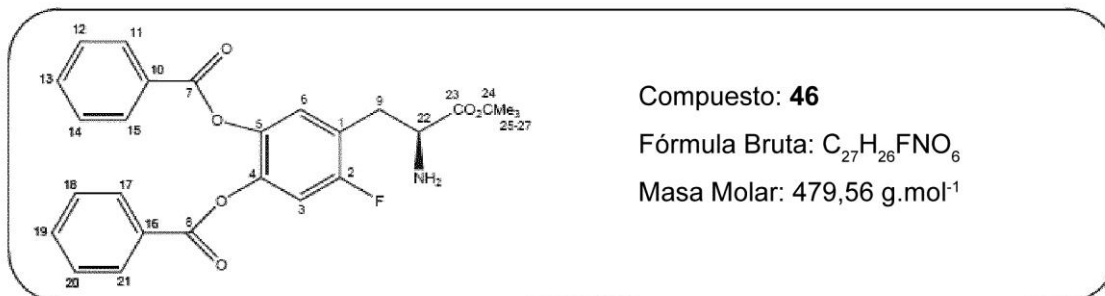
Pf: 124°C.

Rf: 0,13 (EP/DCM: 70/30).

Ejemplo 10:

(S) Dibenzoato de 4-(2'-aminoetil-2'-(tert-butoxicarbonil))-5-fluoro-1,2-fenileno

5 [0100]



[0101] Método general de alquilación enantioselectiva:

10

1ª etapa:

[0102]

15

Bromuro de 9-(aliloxi)-1-(9-antrilmetil)cinconan-13-io **13**: 69 mg (0,11 mmol; 0,2 eq.).
 Éster de t-butyl N-(difenilmetileno)-glicina: 173 mg (0,6 mmol; 1,2 eq.) 5 ml de tolueno.
 10 ml de KOH 50 %.
 Dibenzoato de 4-fluoro-5-(yodometil)-1,2-fenileno **43**: 224 mg (0,47 mmol; 1,0 eq.)
 en 5 ml de tolueno.
 20 horas en agitación.

20

2ª etapa:

[0103] El crudo de la 1ª etapa de alquilación enantioselectiva (ver arriba) después de la separación de las fases y evaporación.

25

5 ml THF.
 15 ml de ácido cítrico 15 %.
 3 horas en agitación.
 Masa crudo: 150 mg.
 Aspecto: aceite blanco.

30

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 1,47 (9H, s, tBu); 2,95 (1H, ABX, ₂J=14,0 Hz, ₃J=8,3 Hz, H(9)); 3,12 (1 H, ABX, ₂J=14,0 Hz, ₃J=5,7 Hz, H(9)); 3,73 (1 H, ABX, ₃J=5,7 Hz, ₃J=8,3 Hz H(22)); 7,20 (1 H, d, J=9,5 Hz, H(3)); 7,33 (1 H, d, J=7,0 Hz, H(6)); 7,37-7,42 (4H, m, H(12), H(14), H(18), H(20)); 7,55-7,60 (2H, m, H(13); H(19)); 8,04-8,08 (4H, m, H(11), H(15), H(17), H(21)).

35

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): 28,0 (C25-27); 34,3 (C9); 55,1 (C22); 81,7 (C24); 111,2 (d, J=27,3 Hz, C3); 123,4 (d, J=17,7 Hz, C1); 125,6 (d, J=6,0 Hz, C6); 128,5 (C10, C16); 128,6 (C12, C14, C18, C20); 130,2 (C11, C15, C17, C21); 133,8 (C13, C19); 138,4 (d, J=3,6 Hz, C5); 141,7 (d, J=11,6 Hz, C4); 158,3 (d, J=246,0 Hz, C2); 163,9 (C7); 164,2 (C8); 173,8 (C23).

40

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): -116,87 ppm.
 SM (DCI/NH₃, m/z): 480 [M+H⁺]; 497 [M+NH₄⁺].
 IR (NaCl, v): 3300 (NH₂); 1745 (C=O éster); 1263 (C-O éster y Ar-F); 1105 (C-O éster).
 Rf: 0,25 (DCM/AcOEt: 60/40).

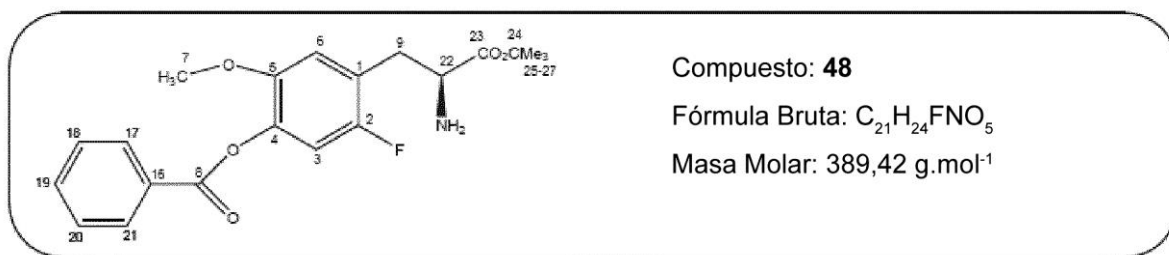
45

ee: 94% (Chiracel ADH, 4,6/250; 1 ml/min; hexano 0,1 % DEA/IPA: 85/15 isocrático; tR: 18,5 min, 21,9 min; UV: 195 nm; 230 nm).

Ejemplo 11:

50 (S) Benzoato de 4-(2'-aminoetil-2'-(tert-butoxicarbonil))-5-fluoro-2-metoxifenilo

[0104] (este compuesto no forma parte de la presente invención).



5 Método general de alquilación enantioselectiva:

1ª etapa:

[0105]

10

Bromuro de 9-(aliloxi)-1-(9-antrilmetil)cinconan-1-ilo 13: 56 mg (0,09 mmol; 0,3 eq.).

Éster de t-butil N-(difenilmetileno)glicina: 117 mg (0,40 mmol; 1,1 eq.) 5 ml de tolueno.

10 ml de KOH 50 %

Benzoato de 5-fluoro-4-(yodometil)-2-metoxifenilo **44**: 133 mg (0,34 mmol; 1,0 eq.) en 5 ml de tolueno.

15

30 horas en agitación.

2ª etapa:

[0106] El crudo de la 1ª etapa de alquilación enantioselectiva (ver arriba) después de la separación de las fases y evaporación.

20

10 ml de THF.

15 ml de ácido cítrico 15 %.

20 horas en agitación.

25

Rendimiento respecto del benzoato de 5-fluoro-4-(yodometil)-2-metoxifenilo **44**: 81 %.

Aspecto: aceite blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 1,46 (9H, s, tBu); 2,92 (1 H, ABX, ₂J=14,0 Hz, ₃J=7,8 Hz, H(9)); 3,08 (1 H, ABX, ₂J=14,0 Hz, ₃J=6,2 Hz, H(9)); 3,70 (1 H, ABX, ₃J=7,8 Hz, ₃J=6,2 Hz, H(22)); 3,80 (3H, s, CH₃(7)); 6,89 (1 H, d, J=6,0 Hz, H(6)); 6,95 (1 H, d, J=9,0 Hz, H(3)); 7,52 (2H, t, J=7,5 Hz, H(18), H(20)); 7,66 (1 H, t, J=7,5 Hz, H(19)); 8,21 (2H, d, J=7,5 Hz, H(17), H(21)).

30

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): 28,0 (C25-27); 34,8 (C9); 55,2 (C22); 56,5 (C7); 81,4 (C24); 110,9 (d, J=27,2 Hz, C3); 114,8 (d, J=6,0 Hz, C6); 122,5 (d, J=17,4 Hz, C1); 128,6 (C12, C14, C18, C20); 129,1 (C10, C16); 130,3 (C11, C15, C17, C21); 133,6 (C13, C19); 138,9 (d, J=11,3 Hz, C4); 147,6 (d, J=3,0 Hz, C5); 154,7 (d, J=240,0 Hz, C2); 164,4 (C8); 174,0 (C23).

35

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): -125,01 ppm.

SM (DCI/NH₃, m/z): 390 [M+H⁺]; 407 [M+NH₄⁺].

IR (NaCl, ν): 3380 (NH₂); 1741 (C=O éster); 1261 (C-O éster, Ar-F y C_{sp2}-O éter); 1107 (C-O éster); 1057 (C_{sp3}-O éter).

40

Rf: 0,10 (DCM/AcOEt: 80/20).

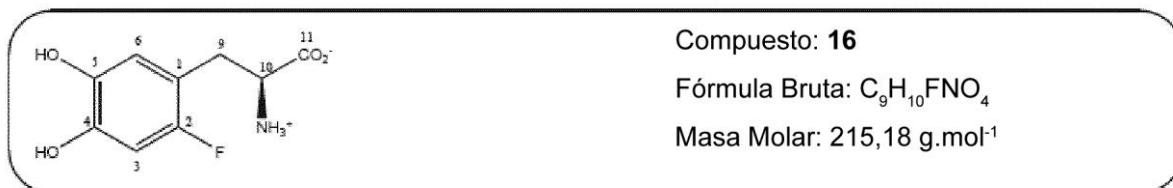
ee: 92 % (Chiracel ADH 4,6/250; 1 ml/min; hexano 0,1% DEA/IPA: 95/5 iso; tR: 9,3 min, 10,5 min; UV: 197 nm; 228 nm; 282 nm).

45 *Ejemplo 12:*

Ácido (L)-2-amino-3-(2'-fluoro-4',5'-dihidroxifenil)propanoico o 6-[19F]fluoro-L-Dopa

[0107]

50



[0108] Se disuelve 1 mmol de **46** (S) Dibenzoato de 4-(2'-aminoetil-2'-(tert-butoxicarbonil))-5-fluoro-1,2-fenileno en caliente en 5 ml de ácido clorhídrico 3N y se lleva al reflujo durante 6 h. Tras el enfriamiento, la solución se neutraliza con una solución de NH_4OH a 28 %. La solución obtenida se diluye con 4 ml de etanol y después se enfría a $-25^\circ C$. El precipitado obtenido se lava con agua fría, y después con etanol frío. Después del secado, se aislan entre 0,6 (**46**) y 0,7 mmol del compuesto desprotegido en forma de un polvo blanco.

RMN ¹H (D₂O+DCI, 300 MHz): 2,95 (1 H, ABX, 2J=12,9 Hz, 3J=7,2 Hz, 4JH-F=0,9 Hz, H(9)); 3,11 (1 H, ABX, 2J=12,9 Hz, 3J=5,7 Hz, 4JH-F=0,9 Hz, H(9)); 4,12 (1 H, ABX, 3J=7,2 Hz, 3J=5,7 Hz, H(10)); 6,56 (1 H, d, J=10,8 Hz, H(3)); 6,61 (1 H, d, J=7,2 Hz, H(6)).

RMN ¹³C (D₂O+DCI, 75 MHz): 29,0 (C9); 53,9 (C10); 103,8 (d, J=27 Hz, C3); 111,9 (d, J=17,3 Hz, C1); 117,6 (d, J=6,0 Hz, C6); 140,3 (d, J=2,3 Hz, C5); 144,6 (d, J=11,3 Hz, C4); 155,0 (d, J=236,2 Hz, C2); 172,0 (C11).

RMN ¹⁹F (D₂O+DCI, 282 MHz): -126,10 ppm.

SM (IS, m/z): 214 [M-H]⁻; 216 [M+H]⁺; 238 [M+Na]⁺.

IR (NaCl, ν): 3415 (OH); 3151 (NH₃ asim); 1632 (CO₂ asim); 1259 (Ar-F). Pf: 250°C.

[α]_D³⁰: +4 (c=2, 1M HCl).

ee: 77 % (Chirobiotic T, 4,6/250; 0,8 ml/min; EtOH/agua: 75/25 isocrático; tR: 6,9 min, 13,7 min).

HPLC:

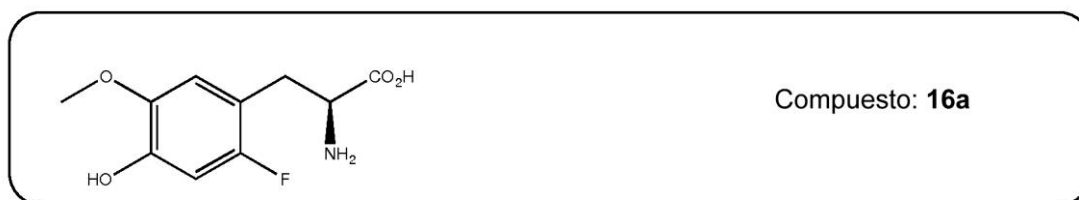
[0109]

- Atlantis dC 18 3μm 150x3
- Ácido fórmico-TEA pH=5 isocrático
- Caudal: 0,6 ml/min
- tR=4,4 min
- UV: 216 nm; 281 nm.

Ejemplo 13

3-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)alanina

[0110]



[0111] El compuesto 16a se ha preparado según el procedimiento anterior.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O+DCI): 2,97 (1 H, ABX, J 13,0; 7,4; 1,1); 3,15 (1 H, ABX, J 13,0; 7,4; 1,1); 3,78 (3H, s); 4,15 (1 H, ABX, J 7,5; 5,4); 6,54 (1 H, d, J 10,6); 6,75 (1 H, d, J 7,0).

RMN ¹³C (75 MHz, D₂O+DCI): 28,5; 54,2; 58,1; 102,9; 112,6 (d, J 18); 115,7 (d, J 6); 144,3 (d, J 11); 146 (d, J 2); 154 (d, J235); 175.

RMN ¹⁹F (282 MHz, D₂O+DCI): -125

SM (IS, m/z): 230 [M+H]⁺

Pf: 246 °C

REFERENCIAS

[0112]

- 5 - E.S. Garnett, G. Firnau, C. Nahmias, and R. Chirakal. Striatal dopamine metabolism in living monkeys examined by positron emission tomography. *Brain Res.*, 280:169, 1983.
- E.S. Garnett, G. Firnau, and C. Nahmias. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature*, 305:137-138, 1983.
- 10 - C. Lemaire, M. Guillaume, and L. Christiaens. Asymmetric synthesis of 6-[18F]fluoro-L-dopa via nca nucleophilic fluorination. *J. Nucl. Med.*, 30:752, 1989.
- C. Lemaire, M. Guillaume, R. Cantineau, A. Plenevaux, and L. Christiaens. An approach to the asymmetric synthesis of l-6-[18F]fluorodopa via nca nucleophilic fluorination. *Appl. Radiat. Isot.*, 42(7):629-635, 1991.
- 15 - C. Lemaire, S. Gillet, S. Guillouet, A. Plenevaux, J. Aerts, and A. Luxen. Highly enantioselective synthesis of nocarrier-added 6-[18F]fluoro-L-dopa by chiral phase-transfer alkylation. *Eur. J. Org. Chem.*, 13:2899-2904, 2004.
- 20 - F. Bourrel, S. Massou, M. Baltas, M. Bergon, M. Tafani, J.P. Esquerre, P. Tisnes, and Y. Prigent. Synthesis, nmr characterization and pharmacological evaluation of ligands derived from diprenorphine for central opioid receptors imaging. *J. Phys. Org. Chem.*, 14(12):869-878, 2001.
- E.J. Corey, F. Xu, and M.C. Noe. A rational approach to catalytic enantioselective enolate alkylation using a structurally rigidified and defined chiral quaternary ammonium salt under phase transfer conditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 119:12414-12415, 1997.
- 25 - R. A. Olofson, A. P. Lawson, and H. L. Rayle. Process for obtaining aryl esters by O-dealkylation and applications, 1994. Patente N°US5283358.
- 30 - C. Marette, C. Larrouquet, P. Tisnès, J.-B. Delaye et E. Gras, A simple and efficient transprotection of aryl methyl ether to aryl benzoate under microwave activation, *Tetrahedron Letters* 47 (2006) 6947-6950.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (II):

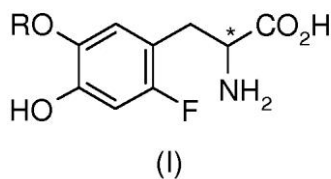


5

en la que:

10 F es el ^{19}F o el ^{18}F ;
 R_1 representa un grupo arilo;
 R_2 representa un grupo arilo;
 X es Cl, Br, I, o un grupo OSO_2R_3 ;
 R_3 representa un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, donde dicho grupo alquilo puede ser, eventualmente,
 15 dichos grupos alquilo, mono-, poli, o perhalogenado, un grupo $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo o un grupo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ arilo, donde
 cicloalquilo o arilo son sustituidos por F, CL, Br, NO_2 o CN.

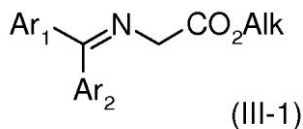
2. Procedimiento de preparación de un enantiómero o de una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I):



20

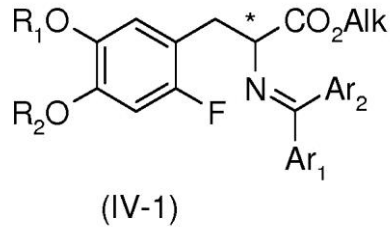
en la que:

25 R es H o CH_3 , preferentemente H; y
 F es el ^{19}F o el ^{18}F , preferentemente ^{18}F ,
 que incluye las etapas de:
 (i) alquilación de un compuesto de fórmula (II) como la que se define en la reivindicación 1 por una
 30 imina de fórmula (III-1):



en la que

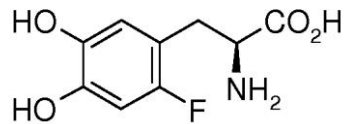
35 Ar_1 , Ar_2 son grupos arilos; y
 Alk representa un grupo alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 en medio bifásico agua/solvente orgánico, en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral
 (CTP*) y de una base, mediante lo cual se obtiene un enantiómero o una mezcla enantioméricamente
 40 enriquecida de un compuesto de fórmula (IV-1):



R₁ y R₂ son como los que se definen en la reivindicación 1
 el solvente orgánico es preferentemente el tolueno,

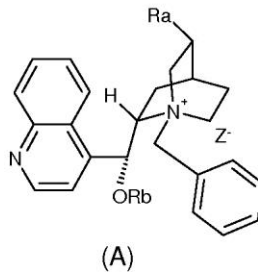
- 5 (ii) desprotección de las funciones alcohol protegidas por una agrupación aroía y desprotección de las
 funciones amino, ácido carboxílico; del compuesto de fórmula (IV-1), mediante lo cual se obtiene un
 enantiómero o una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I), y
 eventualmente,
 10 (iii) la recuperación del compuesto de fórmula (I) obtenido.

3. Procedimiento según la reivindicación 2 en el que el compuesto de fórmula (I) es el compuesto 6-F-L-
 Dopa de fórmula:



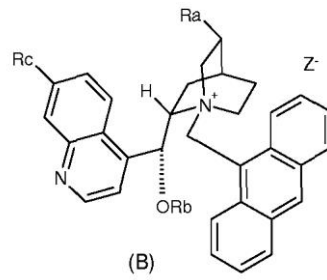
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 2 o 3 en el que el CTP* se elige entre:

20 – un compuesto de fórmula (A):



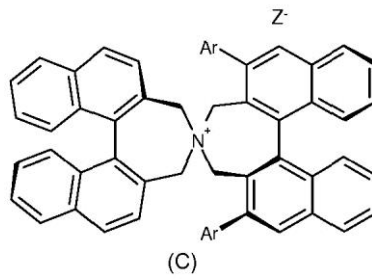
Z= Cl⁻, Br⁻, p- NO₂-C₆H₄O-
 Ra=H, Alilo, Propilo
 Rb=H, Alilo, Bencilo

– un compuesto de fórmula (B):



Z= Cl⁻, Br⁻, p- NO₂-C₆H₄O⁻
 Ra=H, Alilo, Propilo
 Rb=H, Alilo, Bencilo
 Rc=H, OMe

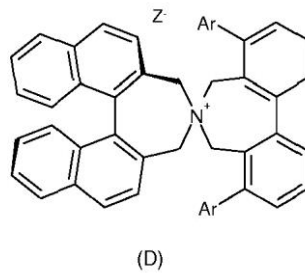
– un compuesto de fórmula (C):



Z= Cl⁻, Br⁻, p- NO₂-C₆H₄O⁻
 Ar= 3,4,5 -trifluorofenilo

5

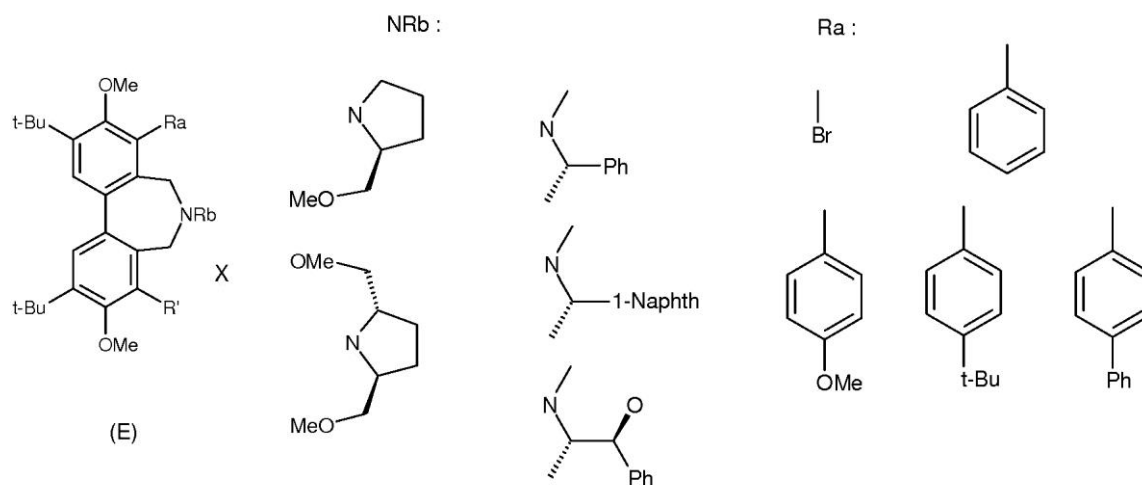
– un compuesto de fórmula (D):



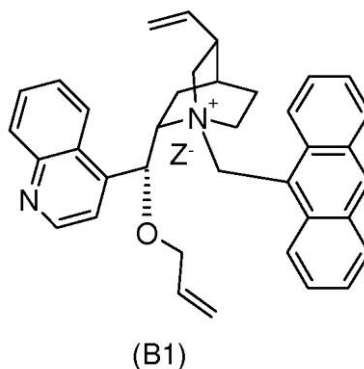
Z= Cl⁻, Br⁻, p- NO₂-C₆H₄O⁻
 Ar= 2-naftilo

10

– un compuesto de fórmula (E):



5. Procedimiento según la reivindicación 4, en la que el CTP* es el compuesto de fórmula (B1):

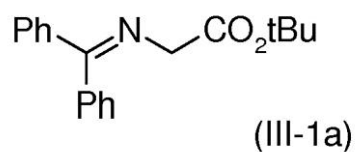


5

en la que Z se elige entre Cl, Br, o I.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que el compuesto de fórmula (III-1) es el compuesto de fórmula (III-1a):

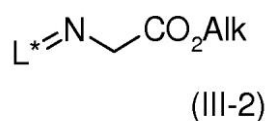
10



7. Procedimiento de preparación de un enantiómero o de una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I) tal y como se define en la reivindicación 2, que incluye:

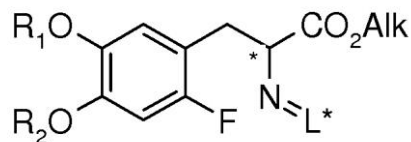
15

(i) alquilación de un compuesto de fórmula (II) tal y como se define en la reivindicación 1, por una imina de fórmula (III-2):



20

en la que L* representa un auxiliar quiral, y Alk un grupo alquilo en C₁-C₆, en presencia de una base en un solvente orgánico, mediante lo cual se obtiene un diastereoisómero o una mezcla diastereoisoméricamente enriquecida de fórmula (IV-2):



(IV-2)

5

R₁ y R₂ son como los que se definen en la reivindicación 1

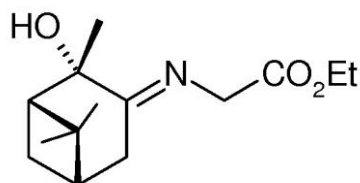
(ii) desprotección de las funciones alcohol protegidas por una agrupación aroíla y desprotección de las funciones amino, ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IV-2), mediante lo cual se obtiene un enantiómero o una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I), y eventualmente;

10

(iii) la recuperación del compuesto de fórmula (I) obtenido.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la imina de la fórmula (III-2) es el compuesto de fórmula (III-2a):

15

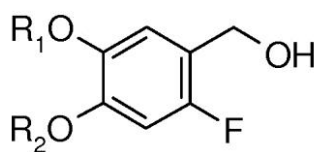


9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que la etapa (ii) de desprotección incluye una hidrólisis ácida del compuesto de fórmula (IV-1) o (IV-2), en presencia de un antioxidante, a través de lo que se obtiene un enantiómero o una mezcla enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I).

20

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 9, en el que el compuesto de fórmula (III) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (VI):

25



(VI)

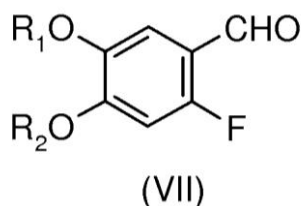
en el que R₁, R₂, F son los que se definen en la reivindicación 1.

11. Procedimiento según la reivindicación 10 en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara según un procedimiento que incluye la reacción del compuesto de fórmula (VI) con PPh₃, I₂, en presencia de imidazol en el diclorometano.

30

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que el compuesto de fórmula (VI) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (VII):

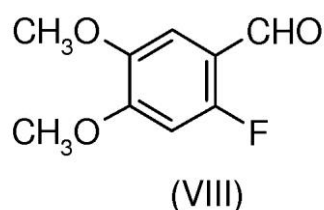
35



en el que R₁, R₂, F son los que se definen en la reivindicación 1.

5 13. Procedimiento según la reivindicación 12 en el que el compuesto de fórmula (VI) se prepara según un procedimiento que incluye la reacción del compuesto de fórmula (VII) con un hidruro metálico, en presencia de agua en un solvente polar aprótico.

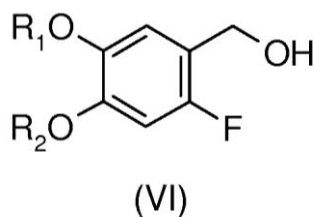
10 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en el que el compuesto (VII) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (VIII):



en la que F es como el que se define en la reivindicación 1.

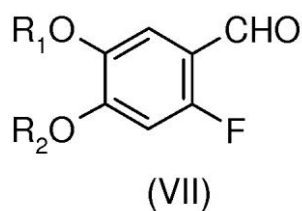
15 15. Procedimiento según la reivindicación 14 en el que el compuesto (VII) se prepara según un procedimiento que incluye la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto R₁Y o R₂Y en el que Y representa Br, I, Cl y R₁, R₂ son como los que se definen en la reivindicación 1, en presencia de hexabutilguanidio.HCl (HBGC.HCl) a modo de catalizador en un solvente aromático.

20 16. Compuesto de fórmula (VI):



25 en la que F, R₁ y R₂ son como los que se definen en la reivindicación 1.

17. Compuesto de fórmula (VII)



30 en la que F, R₁ y R₂ son como los que se definen en la reivindicación 1, excepto el compuesto en el que R₁=R₂=Ph(CO)- y F es ¹⁹F.