

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 487**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)
C07D 291/08 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 211/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2008** E 11177629 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** EP 2388245

54 Título: **Compuestos para la utilización en la formación de imágenes, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o de tumores**

30 Prioridad:

26.10.2007 EP 07021042

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

23.11.2017

73 Titular/es:

PIRAMAL IMAGING SA (100.0%)
Route de l'Ecole 13
1753 Matran, CH

72 Inventor/es:

LEHMANN, LUTZ;
THIELE, ANDREA;
HEINRICH, TOBIAS;
BRUMBY, THOMAS;
HALLDIN, CHRISTER y
NAG, SANGRAM

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 643 487 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

Compuestos para la utilización en la formación de imágenes, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o de tumores.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos marcados con ^{18}F , a composiciones que comprenden dichos compuestos, a kits que comprenden dichos compuestos o composiciones y a la utilización de dichos compuestos, composiciones o kits para la obtención de imágenes de diagnóstico mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

10

Antecedentes de la técnica

La obtención de imágenes moleculares tiene el potencial de detectar la evolución de enfermedades o la eficacia terapéutica antes que la mayor parte de los procedimientos convencionales en los campos de la oncología, la neurología y la cardiología. De las diversas tecnologías de obtención de imágenes moleculares prometedoras que se han desarrollado, tales como obtención de imágenes ópticas, MRI, SPECT y PET, la PET tiene un interés particular para el desarrollo de fármacos debido a su elevada sensibilidad y a su capacidad para proporcionar datos cuantitativos y cinéticos.

15

Por ejemplo, los isótopos emisores de positrones incluyen carbono, yodo, nitrógeno y oxígeno. Estos isótopos pueden reemplazar a sus homólogos no radiactivos en compuestos diana para producir marcadores que funcionan biológicamente y son químicamente idénticos a las moléculas originales para la obtención de imágenes por PET. Entre estos isótopos, ^{18}F es el isótopo de marcaje más conveniente debido a su semivida relativamente larga (110 min), que permite la preparación de marcadores de diagnóstico y el estudio subsiguiente de procesos bioquímicos. Además, su baja energía β^+ (634 keV) también representa una ventaja.

20

La reacción de fluoración con flúor [^{18}F] nucleófila aromática y alifática tiene una gran importancia para productos radiofarmacéuticos marcados con flúor [^{18}F] que se utilizan como agentes para la obtención de imágenes en vivo que están dirigidos a, y permiten visualizar, enfermedades, por ejemplo tumores sólidos o enfermedades del cerebro. Un objetivo técnico muy importante en la utilización de productos radiofarmacéuticos marcados con flúor [^{18}F] es la rápida preparación y administración del compuesto radiactivo debido al hecho de que los isótopos ^{18}F tienen una semivida corta de solo aproximadamente 110 minutos.

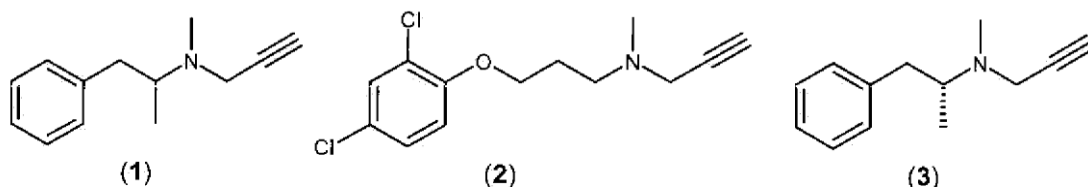
25

Las monoamino oxidasas (MAO, EC, 1.4.3.4) son una clase diferenciada de amino oxidasas. Las MAO están presentes en dos formas: MAO A y MAO B (Med. Res. Rev. 1984, 4, 323-358). Se han descrito las estructuras cristalinas de MAO A y MAO B complejadas con ligandos (J. Med. Chem. 2004, 47, 1767-1774 y Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2005, 102, 12684-12689).

30

La búsqueda de inhibidores que sean selectivos para ambas isoenzimas se ha realizado activamente (J. Med. Chem. 2004, 47, 1767-1774 y Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2005, 102, 12684-12689). El deprenilo (1) (Biochem Pharmacol. 1972, 5, 393-408) y la clorgilina (2) son inhibidores potentes de monoamino oxidasas que inducen una inhibición irreversible de las enzimas. El isómero L del deprenilo (3) es un inhibidor más potente que el isómero D.

35



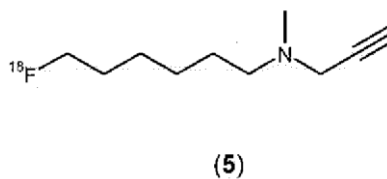
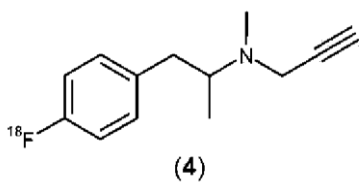
También se han descrito para inhibidores efectos neuroprotectores y otros efectos farmacéuticos (Nature Reviews Neuroscience, 2006, 295, 295-309, Br. J. Pharmacol., 2006, 147, 5287-5296). Los inhibidores MAO B, por ejemplo, se utilizan para aumentar niveles de DOPA en el SNC (Progr. Drug Res. 1992, 38, 171-297) y se han utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en base al hecho de que está implicado un nivel aumentado de MAO B en astrocitos asociado con placas de Alzheimer (Neuroscience, 1994, 62, 15-30).

50

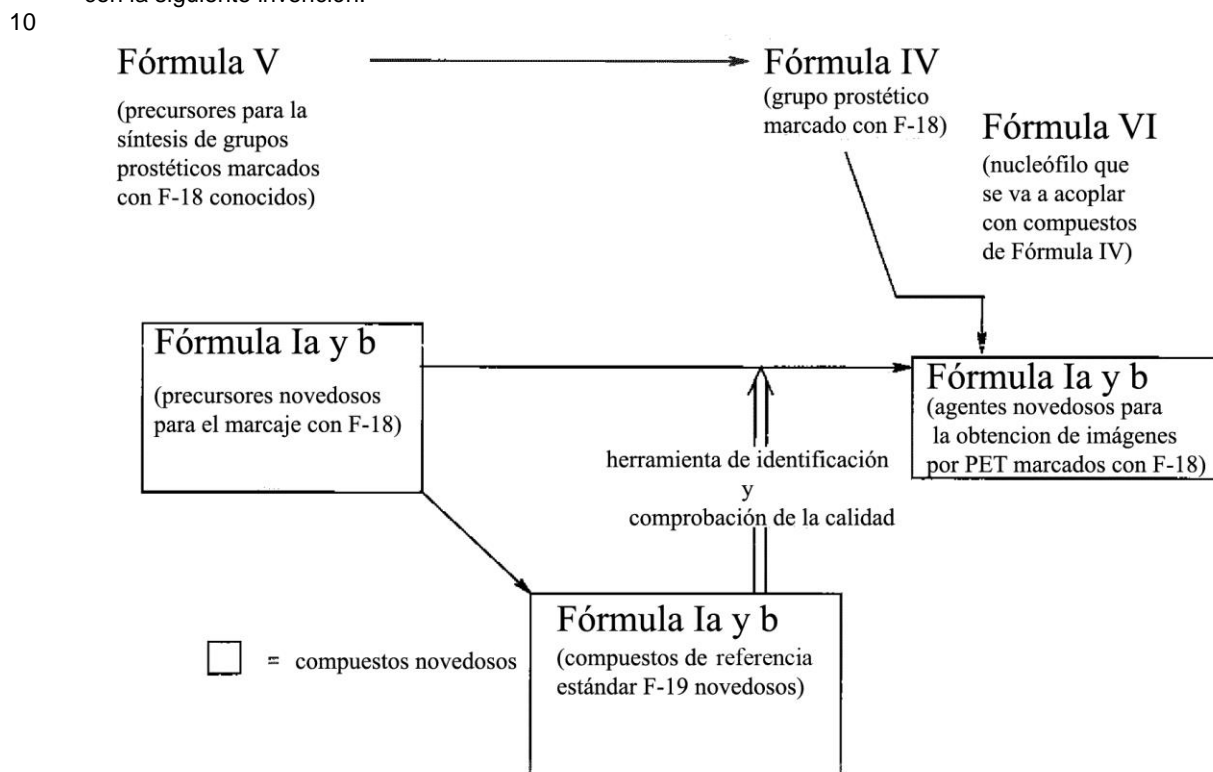
Se han sintetizado y evaluado bioquímicamente inhibidores de MAO fluorados (revisión: Kirk et al., en prensa). Se han estudiado *in vivo* inhibidores MAO marcados con F-18 y C-11 (Journal of the Neurological Science, (2007), 255, 17-22; revisión: Methods 2002, 27, 263-277). Se han descrito también deprenilo y análogos de deprenilo marcados con F-18 4-5 (Int. J. Radiat. Appl. Instrument., Parte A, Applied Radiat Isotopes, 1991, 42,

55

121, J. Med. Chem. 1990, 33, 2015-2019 y Nucl. Med. Biol. 1990, 26, 111-116, respectivamente).



5 Sería deseable disponer de nuevos compuestos marcados con F-18 y procedimientos para la obtención de imágenes de enfermedades que están acompañadas de un nivel aumentado del receptor MAO, especialmente para disponer de agentes para la obtención de imágenes y procedimientos que sean fáciles de realizar y que sean capaces de obtener imágenes de determinados niveles de activación de astrocitos. Este cometido se logra con la siguiente invención:



15 ■ La presente invención proporciona compuestos nuevos de fórmula Ia. Si estos compuestos de fórmula Ia no están marcados con ^{18}F , pero en lugar de ello contienen un grupo saliente apropiado, son materiales de partida para la síntesis de compuestos marcados con ^{18}F de fórmula Ia. Los compuestos siguientes de fórmula Ia que contienen un grupo saliente apropiado y no contienen ^{18}F también se denominan "compuestos precursores que tienen la fórmula Ia". Además, aquellos compuestos de fórmula Ia que contienen ^{18}F y que no contienen un grupo saliente apropiado se denominan también "compuestos de fórmula Ia marcados con ^{18}F ".

20 ■ También se divulga un procedimiento de obtención de imágenes de enfermedades, comprendiendo el procedimiento la introducción a un paciente de una cantidad detectable de un compuesto de fórmula Ia marcado con ^{18}F o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

25 ■ La invención también proporciona compuestos de fórmula Ia marcados con ^{18}F para su utilización como medicamento.

30 ■ La presente invención también proporciona composiciones de diagnóstico que comprenden compuestos radiomarcados, preferentemente compuestos de fórmula Ia marcados con ^{18}F , y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

■ Otro aspecto de la invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula Ia para la fabricación de un medicamento, en particular de compuestos de fórmula Ia marcados con ^{18}F .

■ La invención también proporciona un proceso para sintetizar compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F a partir de compuestos precursores que tienen la fórmula la.

■ La invención también proporciona un proceso para sintetizar compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F haciendo reaccionar compuestos de fórmula IV con compuestos de fórmula VI. Los compuestos de fórmula IV pueden generarse mediante fluoración con ^{18}F de un compuesto de fórmula V.

■ La invención también proporciona un kit para preparar una preparación radiofarmacéutica, comprendiendo dicho kit un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto precursor que tiene la fórmula la, o compuestos de fórmula V y VI.

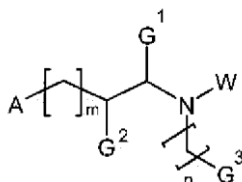
■ La presente invención también proporciona un kit para la obtención de imágenes de enfermedades. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son útiles para la obtención de imágenes de enfermedades del SNC que incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, alérgicas, infecciosas y desencadenadas por toxina y desencadenadas por isquemia, inflamación desencadenada farmacológicamente con relevancia patofisiológica, enfermedades neuroinflamatorias, neurodegenerativas. En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención son útiles para la obtención de imágenes de tejidos, en particular de tumores. Ejemplos de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias son enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis, ateroma, aterosclerosis, cardiomiopatía inflamatoria, pénfigo, asma, esclerosis múltiple, diabetes, diabetes mellitus insulino dependiente de tipo I, artritis reumatoide, enfermedades de lupus y otras colagenosis, enfermedad de Graves, enfermedad de Hashimoto, "enfermedad de injerto frente al huésped" y rechazos de trasplantes. Ejemplos de enfermedades alérgicas, infecciosas y desencadenadas por toxina y desencadenadas por isquemia son: sarcoidosis, asma, neumonitis hipersensitiva, sepsis, choque séptico, choque por endotoxina, síndrome del choque tóxico, insuficiencia hepática tóxica, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), eclampsia, caquexia, infecciones víricas agudas (por ejemplo, mononucleosis, hepatitis fulminante) y daño de órgano después de reperfusión. Un ejemplo de una inflamación desencadenada farmacológicamente con relevancia patofisiológica es la "respuesta a la primera dosis" después de la administración de anticuerpos anti-linfocitos T tales como OKT3. Un ejemplo de reacciones inflamatorias sistémicas de un origen que todavía no está claro es la eclampsia. Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias que están asociadas con una activación de astrocitos/regulación de MAO son demencia, demencia por SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis, dolor neuropático, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Down, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, leucoencefalopatía, encefalopatías, encefalopatía séptica, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, esclerosis de hipocampo, neurocisticercosis, epilepsia, apoplejía, isquemia, tumores cerebrales, depresión, esquizofrenia, drogadicción. La invención, por lo tanto, también se refiere a la utilización de compuestos de obtención de imágenes para el diagnóstico de estas enfermedades, así como para la estratificación del tratamiento y el seguimiento del tratamiento.

En una forma de realización preferida los compuestos de la presente invención son útiles para la obtención de imágenes de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Levy, leucoencefalopatía, epilepsia, dolor neuropático, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, encefalopatías, tumores cerebrales, depresión, drogadicción, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, ateroma, aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, inflamación desencadenada farmacológicamente, inflamación sistémica de origen poco claro.

En una forma de realización más preferida los compuestos de la presente invención son útiles para la obtención de imágenes de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, leucoencefalopatía, encefalopatías, epilepsia, tumores cerebrales, drogadicción, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, ateroma, artritis reumatoide, inflamación desencadenada farmacológicamente e inflamación sistémica de origen poco claro.

Descripción detallada de la invención:

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula la



fórmula la

en la que

5 W es $-C(U^1)(U^2)-C\equiv CH$, seleccionándose U^1 y U^2 independientemente de entre hidrógeno y deuterio,

10 A se selecciona del grupo que comprende fenilo, furanilo, en particular furan-2-ilo, furan-3-ilo, (G^4 -alquil (C_1-C_3))fenilo, (G^4 -alcoxi (C_1-C_3))fenilo, estando el fenilo y el furanilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo, nitro, carbonilo (C_1-C_6), ciano, nitrilo, trifluorometilo, sulfonilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) y sulfanilo (C_1-C_6),

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , en la fórmula la, se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo, L y -alquil (C_1-C_6)-L,

15 con la condición de que exactamente uno de G^1-G^4 , en la fórmula la, se seleccione de entre L y -alquil (C_1-C_6)-L, y

siendo L ^{18}F ,

20 en la que n es un número entero de 0 a 6, preferentemente 1-3, de forma más preferida 1-2,

en la que m es un número entero de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2, de forma más preferida 0-1,

y en la que e y f son números enteros de 0 a 1, con la condición de que por lo menos uno de e y f sea 1,

25 incluidas todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluidos, pero de manera no limitativa, enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas racémicas,

y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

30

En una forma de realización W es $-CH_2-C\equiv CH$.

35 En una forma de realización A se selecciona del grupo que comprende fenilo, furanilo, (G^4 -alquil (C_1-C_3))fenilo, (G^4 -alcoxi (C_1-C_3))fenilo, preferentemente fenilo sustituido, hidroxifenilo, halo-fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, trifluorometil-fenilo y (alquil (C_1-C_4))-fenilo, y en la que, de forma más preferida, A se selecciona del grupo que comprende fenilo, (G^4 -alcoxi (C_1-C_3))fenilo, hidroxifenilo, fluorofenilo, metoxifenilo y metilfenilo. De forma más preferida, el furanilo es furan-2-ilo o furan-3-ilo.

40 En una forma de realización, G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , en la fórmula la, se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo, L y -alquil (C_1-C_4)-L,

45 con la condición de que exactamente uno de G^1-G^4 , en la fórmula la, se seleccione de L y -alquil (C_1-C_4)-L, seleccionándose preferentemente G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , en la fórmula la, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende hidrógeno, metilo, L y -alquil (C_1-C_2)-L,

50 con la condición de que exactamente uno de G^1-G^4 , en la fórmula la, se seleccione de L y -alquil (C_1-C_2)-L, y en la que de forma más preferida, G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , en la fórmula la, se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende hidrógeno, metilo, L y -metil-L,

con la condición de que exactamente uno de G^1-G^4 , en la fórmula la, se seleccione de entre L y -metil-L.

55 En otra forma de realización de la fórmula general la, L es ^{18}F . Estos son los compuestos que tienen la fórmula la marcados con ^{18}F .

60 Debe apreciarse que siempre que en la presente descripción se utilicen los términos "arilo", "heteroarilo" o cualquier otro término que se refiera a un sistema aromático, este incluye también la posibilidad de que dicho sistema aromático esté sustituido con uno o más sustituyentes apropiados, tales como OH, halo, alquilo, NH_2 , NO_2 , SO_3 , etc.

65 El término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción de anillo, preferentemente 6-10 carbonos en la porción de anillo, tales como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, que a su vez pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, independientemente e individualmente, del grupo que comprende halo, nitro, carbonilo (C_1-C_6), ciano, nitrilo, hidroxilo, trifluorometilo, sulfonilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) y sulfanilo (C_1-C_6). Como se ha indicado anteriormente, dicho "arilo" puede estar

sustituido adicionalmente con uno o varios sustituyentes.

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo; 6, 10 o 14 electrones Π (pi) compartidos en una disposición cíclica; y que contienen átomos de carbono (que pueden estar sustituidos con halo, nitro, carbonilo (C₁-C₆), ciano, nitrilo, trifluorometilo, sulfonilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y sulfanilo (C₁-C₆)) y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos (oxígeno, nitrógeno o azufre) (siendo ejemplos de grupos heteroarilo: grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, furanilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, carbolínilo, fenantridinilo, acridínilo, perimidínilo, fenantrolínilo, fenazínilo, isotiazolilo, fenotiazínilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazínilo).

El heteroarilo puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente e individualmente del grupo que comprende halo, nitro, carbonilo (C₁-C₆), ciano, nitrilo, hidroxilo, trifluorometilo, sulfonilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y sulfanilo (C₁-C₆). Como se ha indicado anteriormente, dicho "heteroarilo" puede estar sustituido adicionalmente con uno o varios sustituyentes.

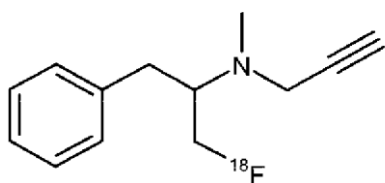
Tal como se utiliza en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo. De forma más preferida, alquilo es alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₄.

Tal como se utiliza en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término alquinilo se define de forma similar a como para alquilo, pero contiene por lo menos un enlace carbono-carbono doble o triple, respectivamente, de forma más preferida alquinilo C₃-C₄.

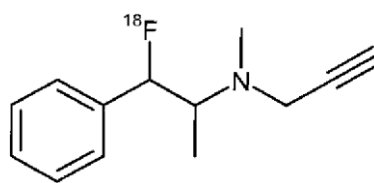
Tal como se utiliza en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "alcoxi (o alquiloxi)" se refiere a grupos alquilo unidos respectivamente por un átomo de oxígeno, siendo la porción alquilo tal como se ha definido anteriormente.

Siempre que se utilice el término "sustituido", se pretende que este indique que uno o más hidrógenos presentes en el átomo indicado en la expresión que utiliza "sustituido" están reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo indicado y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente resistente como para sobrevivir al aislamiento con un grado de pureza útil a partir de la mezcla de reacción y a la formulación en una composición farmacéutica. Los grupos sustituyentes pueden seleccionarse de entre átomos de halógeno, grupos hidroxilo, nitro, carbonilo (C₁-C₆), ciano, nitrilo, trifluorometilo, sulfonilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y sulfanilo (C₁-C₆),

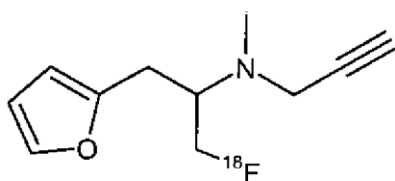
Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula la marcados con ¹⁸F son:



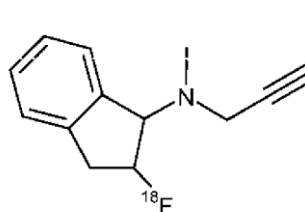
[F-18]-(1-Fluorometil-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina



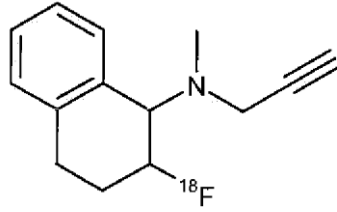
[F-18]-(2-Fluoro-1-metil-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina



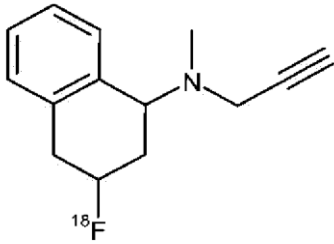
[F-18]-(1-Fluorometil-2-furan-2-il-etil)-metil-prop-2-inil-amina



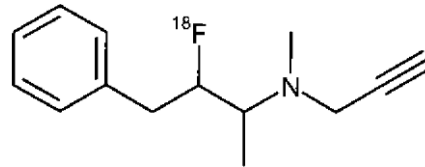
[F-18]-(2-Fluoro-indan-1-il)-metil-prop-2-inil-amina



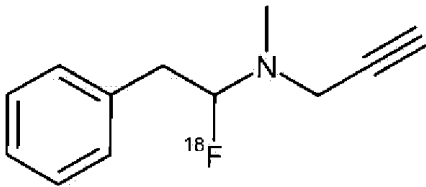
[F-18]-(2-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-metil-prop-2-inil-amina



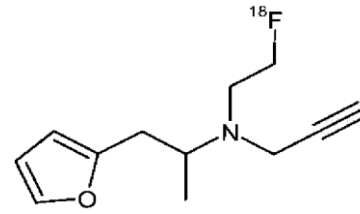
[F-18]-(3-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)metil-prop-2-inil-amina



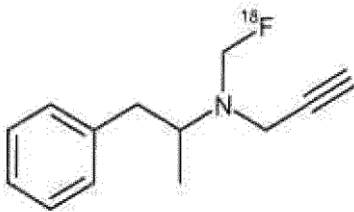
[F-18]-(2-Fluoro-1-metil-3-fenil-propil)-metil-prop-2-inil-amina



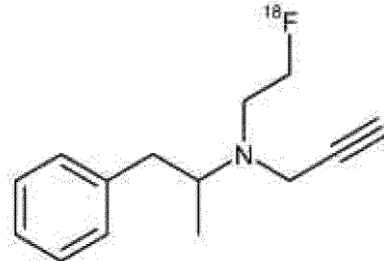
[F-18]-(1-Fluoro-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina



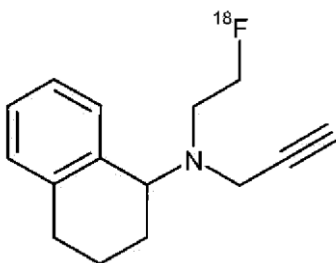
[F-18]-(1-Fluoro-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina



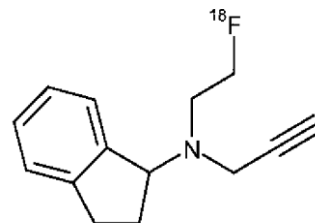
[F-18]-Fluorometil-(1-metil-2-fenil-etil)-prop-2-inil-amina



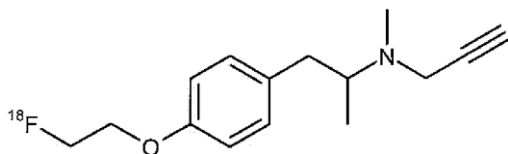
[F-18]-(2-Fluoro-etil)-(1-metil-2-fenil-etil)-prop-2-inil-amina



[F-18]-(2-Fluoro-etil)-prop-2-inil-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amina



[F-18]-(2-Fluoro-etil)-indan-1-ilprop-2-inil-amina



[F-18]-{2-[4-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-1-metil-etil}-metil-prop-2-inil-amina

En un segundo aspecto de la invención los compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F se proporcionan como un medicamento o un producto farmacéutico.

- 5 La invención se refiere también a la utilización de compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F para la fabricación de un medicamento o un producto farmacéutico con fines de tratamiento.

En una forma de realización más preferida, dicha utilización se refiere al tratamiento de una enfermedad del SNC. Las enfermedades del SNC incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, alérgicas, infecciosas y desencadenadas por toxinas y desencadenadas por isquemia, inflamación desencadenada farmacológicamente con relevancia patofisiológica, enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas. De forma más preferida, la enfermedad del SNC se selecciona de entre esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Levy, leucoencefalopatía, epilepsia, dolor neuropático, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, encefalopatías, tumores cerebrales, depresión, drogadicción, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, ateroma, aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, inflamación desencadenada farmacológicamente, inflamación sistémica de origen poco claro.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, tal como se ha definido anteriormente, que comprende la etapa de introducir al paciente una cantidad adecuada de un compuesto de fórmula la, preferentemente un compuesto de fórmula la marcado con ^{18}F .

En un tercer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F se proporcionan como agente para la obtención de imágenes de diagnóstico, o agente para la obtención de imágenes, preferentemente como agente para la obtención de imágenes para aplicaciones PET. La invención se refiere también a la utilización de compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F para la preparación de un agente para la obtención de imágenes.

En una forma de realización más preferida, dicha utilización se refiere a la obtención de imágenes de enfermedades del SNC. Las enfermedades del SNC incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, alérgicas, infecciosas y desencadenadas por toxinas y desencadenadas por isquemia, inflamación desencadenada farmacológicamente con relevancia patofisiológica, enfermedades neuroinflamatorias, neurodegenerativas.

De forma más preferida, la enfermedad del SNC se selecciona de entre esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Levy, leucoencefalopatía, epilepsia, dolor neuropático, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, encefalopatías, tumores cerebrales, depresión, drogadicción, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, ateroma, aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, inflamación desencadenada farmacológicamente, inflamación sistémica de origen poco claro.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de obtención de imágenes que comprende la etapa de introducir a un paciente una cantidad detectable de un compuesto de fórmula la marcado con ^{18}F y obtener imágenes de dicho paciente.

En un cuarto aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la fórmula I, preferentemente compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F o una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico de los mismos, un hidrato, un éster, una amida o un solvato de los mismos. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende un vehículo, diluyente, coadyuvante o excipiente fisiológicamente aceptable.

En una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden un compuesto de fórmula la que es un hidrato, éster, amida o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se utiliza en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, las expresiones "ácido

inorgánico" y "ácido orgánico" se refieren a ácidos minerales, incluidos, pero sin limitación: ácidos tales como ácido carbónico, nítrico, fosfórico, clorhídrico, perclórico o sulfúrico o las sales ácidas de los mismos tales como hidrogenosulfato de potasio, o a ácidos orgánicos apropiados que incluyen, pero sin limitación: ácidos tales como ácidos alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, fumárico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, trifluorometanosulfónico y sulfanílico, respectivamente.

5 En un quinto aspecto de la invención, se proporciona una composición radiofarmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I marcado con ^{18}F o una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, un éster, una amida o un solvato del mismo.

10 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende un vehículo, diluyente, coadyuvante o excipiente fisiológicamente aceptable. Los compuestos marcados radiactivamente según la fórmula la proporcionados por la invención pueden administrarse por vía intravenosa en cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un medio convencional tal como un medio salino acuoso, o en medio de plasma sanguíneo, como una composición farmacéutica para inyección intravenosa. Dicho medio puede contener también materiales farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables para ajustar la presión osmótica, tampones, conservantes y similares. Entre los medios preferidos se encuentran la solución salina normal y plasma.

15 Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos por el experto en la materia. A este respecto se puede hacer referencia a, por ejemplo, Remington's Practice of Pharmacy, 13^a ed. y a J. of. Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, N^o 5, Sept-Oct., p. 238-311.

20 La concentración de los compuestos de fórmula la, preferentemente del compuesto marcado con ^{18}F según la presente invención y el vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en un medio acuoso, varía con el campo de utilización particular. Está presente en el vehículo farmacéuticamente aceptable una cantidad suficiente cuando puede lograrse una visualización satisfactoria de la diana de la que se desea obtener imágenes (por ejemplo, un tumor).

25 Los compuestos marcados radiactivamente con ^{18}F según la presente invención, es decir, los compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F , proporcionados por la invención pueden administrarse por vía intravenosa en cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un medio convencional tal como un medio salino acuoso, o en medio de plasma sanguíneo, como una composición farmacéutica para inyección intravenosa. Dicho medio puede contener también materiales farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables para ajustar la presión osmótica, tampones, conservantes y similares. Entre los medios preferidos se encuentran la solución salina normal y el plasma. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos por el experto en la materia. A este respecto se puede hacer referencia a, por ejemplo, Remington's Practice of Pharmacy, 13^a ed. y J. of. Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, N^o 5, Sept-Oct., p. 238-311.

30 Según la invención, los compuestos radiomarcados que tienen la fórmula química general II, o bien como una composición neutra o bien como una sal con un contraión farmacéuticamente aceptable, se administran en una única dosis unitaria inyectable. Puede utilizarse cualquiera de los vehículos habituales conocidos por el experto en la materia, tales como solución salina estéril o plasma, después del radiomarcado para preparar la solución inyectable para obtener imágenes de diagnóstico de varios órganos, tumores y similares según la invención. En general, la dosis unitaria que se va a administrar para un agente de diagnóstico tiene una radiactividad de aproximadamente 0,1 mCi a aproximadamente 100 mCi, preferentemente de 1 mCi a 20 mCi. Para un agente radioterapéutico, la radioactividad de la dosis unitaria terapéutica es de aproximadamente 10 mCi a 700 mCi, preferentemente de 50 mCi a 400 mCi. La solución que se va a inyectar a una dosis unitaria es de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 30 ml. Para fines de diagnóstico después de administración intravenosa, la obtención de imágenes del órgano o de la enfermedad *in vivo* puede tener lugar en cuestión de unos pocos minutos. No obstante, la obtención de imágenes tiene lugar, si se desea, en horas o incluso en más tiempo después de la inyección a los pacientes. En la mayor parte de las veces, una cantidad suficiente de la dosis administrada se acumulará en la zona en la que se va a obtener la imagen dentro de un periodo de 0,1 de hora para permitir la toma de imágenes escintigráficas. Puede utilizarse según la presente invención cualquier procedimiento convencional de obtención de imágenes escintigráficas para fines de diagnóstico. Si hay presencia de un centro quiral u otra forma de centro isomérico en un compuesto según la presente invención, se pretende que todas las formas de dicho isómero, que incluyen enantiómeros y diastereómeros, estén abarcadas por el mismo. Los compuestos que contienen un centro quiral pueden utilizarse como mezcla racémica o como mezcla enriquecida enantioméricamente o la mezcla racémica puede separarse utilizando técnicas bien conocidas y puede utilizarse solo un enantiómero individual. En casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles insaturados carbono-carbono, tanto el isómero cis como el isómero trans se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. En casos en los que los compuestos pueden estar presentes en formas tautoméricas, tales

como tautómeros ceto-enólicos, se considera que cada una de las formas tautoméricas está incluida dentro de la presente invención si existe en equilibrio o en una forma predominantemente.

5 A menos que se especifique lo contrario, cuando se refiera a los compuestos de la fórmula de la presente invención de por sí, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos, la presente invención incluye todos los hidratos y solvatos de los compuestos de la invención.

El término "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

10 En un sexto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para obtener compuestos de fórmula Ia en la que L es ^{18}F .

Sorprendentemente se han identificado dos procedimientos para obtener dichos compuestos.

15 En una primera forma de realización, un compuesto precursor según la fórmula Ia en la que L es un grupo saliente tal como se ha definido anteriormente se hace reaccionar con un agente de fluoración con F.

Preferentemente, dicho agente de fluoración con F es un compuesto que comprende aniones de F, preferentemente un compuesto seleccionado del grupo que comprende
 20 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano KF, es decir, sal de éter corona Kryptofix KF, KF, HF, KHF_2 , CsF, NaF y sales tetraalquilamonio de F, tales como [^{18}F]-fluoruro de tetrabutilamonio, en las que F = ^{18}F .

Más específicamente, con respecto a compuestos de fórmula Ia marcados con ^{18}F , la primera forma de
 25 realización de un procedimiento de radiomarcaje para obtener un compuesto de fórmula Ia marcado con ^{18}F comprende la etapa de

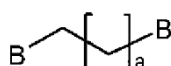
- radiomarcarse con ^{18}F un compuesto de fórmula Ia que tiene un grupo saliente apropiado con un agente de
 30 fluoración para obtener un compuesto de fórmula Ia marcado con ^{18}F ,

El término "radiomarcaje" de una molécula, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere habitualmente a la introducción de un átomo de ^{18}F en la molécula.

El agente de fluoración se define como anteriormente, en el que F = ^{18}F .

35 En una segunda forma de realización, un procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula Ia en la que L es ^{18}F comprende las etapas:

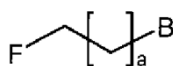
- fluoración con F de un compuesto de fórmula V



V

fórmula V

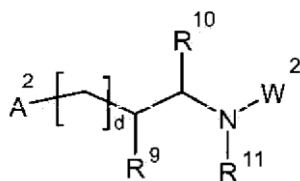
con un agente de fluoración con F para proporcionar un compuesto de fórmula IV,



IV

fórmula IV

- sustituir dicho compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI



VI

fórmula VI

en las que F es ^{18}F ,

5

a es un número entero de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2, de forma más preferida de 0 a 1,

10

B es un grupo saliente, preferentemente halo, en particular cloro, bromo, yodo, mesiloxi, tosiloxi, trifluorometilsulfonilo, nona-fluorobutilsulfonilo, (4-bromo-fenil)sulfonilo, (4-nitro-fenil)sulfonilo, (2-nitro-fenil)sulfonilo, (4-isopropil-fenil)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)sulfonilo, (2,4,6-trimetil-fenil)sulfonilo, (4-terc-butil-fenil)sulfonilo y (4-metoxi-fenil)sulfonilo,

W^2 es W tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, y anteriormente,

15

A^2 se selecciona del grupo que comprende R^{12} -O-arilo, R^{12} -O-heteroarilo, arilo, heteroarilo, tal como furanilo, alquilo (C_1 - C_{10}), alquinilo (C_2 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4), (alcoxi (C_1 - C_4))arilo, (alquil (C_1 - C_4))arilo,

20

en las que R^9 y R^{10} se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende alquilo (C_1 - C_6) e hidrógeno,

en las que R^{11} se selecciona del grupo que comprende alquilo (C_1 - C_6) y R^{12} ,

en el que R^{12} es hidrógeno,

25

en las que d es un número entero de 0 a 4, preferentemente 0-2, de forma más preferida 0-1, y

siendo dicho agente de fluoración con F tal como se ha definido anteriormente,

30

y en las que F = ^{18}F ,

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contengan exactamente un R^{12} .

35

Preferentemente, B se selecciona del grupo que comprende yodo, bromo, cloro, mesiloxi, tosiloxi, trifluorometilsulfonilo y nona-fluorobutilsulfonilo.

40

Preferentemente, A^2 se selecciona del grupo que comprende R^{12} -O-fenilo, fenilo, furanilo, alquilo (C_1 - C_4), alquinilo (C_3 - C_4), alcoxi (C_1 - C_3) y fenilo sustituido, de forma más preferida del grupo que comprende R^{12} -O-fenilo, fenilo, furanilo, (alcoxi (C_1 - C_3))fenilo, hidroxifenilo, halo-fenilo, metoxi-fenilo, dimetoxi-fenilo, trifluorometil-fenilo y (alquil (C_1 - C_4))fenilo, de forma incluso más preferida del grupo que comprende R^{12} -O-fenilo, fenilo, furanilo, hidroxifenilo, fluoro-fenilo, metoxi-fenilo y metil-fenilo.

Preferentemente, R^9 y R^{10} se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende alquilo (C_1 - C_4) e hidrógeno, preferentemente del grupo que comprende metilo e hidrógeno.

45

Preferentemente, R^{11} se selecciona del grupo que comprende alquilo (C_1 - C_4) y R^{12} , preferentemente del grupo que comprende metilo y R^{12} .

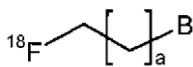
50

Más específicamente, la segunda forma de realización de un procedimiento de radiamarcaje para obtener un compuesto de fórmula la marcado con ^{18}F comprende las etapas de

- radiomarcarse con ^{18}F un compuesto de fórmula V con un agente de fluoración para obtener un compuesto de fórmula IV y
- sustituir dicho compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI.

55

El compuesto de fórmula IV marcado con ^{18}F es



IV

5 o sales farmacéuticamente aceptables de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, ésteres, amidas o solvatos del mismo,

en la que

10 B es un grupo saliente;

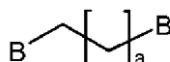
el grupo saliente B es conocido por el experto en la materia, o es obvio para el mismo, y se toma, pero no está limitado a los mismos, de los descritos o mencionados en Synthesis (1982), p. 85-125, tabla 2 (p. 86; (la última entrada de dicha tabla 2 precisa ser corregida: "n-C₄F₉S(O)₂-O-nonaflat" en lugar de "n-C₄H₉S(O)₂-O-nonaflat"), Carey y Sundberg, Organische Synthese, (1995), página 279-281, tabla 5.8; o Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem., 2003, 7, 71-83, esquemas 1, 2, 10 y 15;

En una forma de realización más preferida B se selecciona del grupo que comprende:

- 20 a) yodo,
 b) bromo,
 c) cloro,
 d) mesiloxi,
 e) tosiloxi,
 25 f) trifluorometilsulfoniloxi y
 g) nonafluorobutilsulfoniloxi;

a es un número entero de 0 a 4, preferentemente a es un número entero de 0 a 2 y de forma más preferida a es un número entero de 0 a 1;

30 El compuesto de fórmula V es



V

o sales farmacéuticamente aceptables de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, ésteres, amidas o solvatos del mismo,

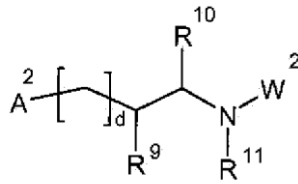
35 en la que

B se define como anteriormente para compuestos de fórmula IV, y

40 a se define como anteriormente para compuestos de fórmula IV.

El agente de fluoración se define como anteriormente.

El compuesto de fórmula VI es



VI

5 o sales farmacéuticamente aceptables de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, ésteres, amidas o solvatos del mismo,

en la que A² se selecciona del grupo que comprende

- 10 a) R¹²-O-arilo y
 b) R¹²-O-heteroarilo;
 c) arilo,
 d) heteroarilo,
 e) alquilo (C₁-C₁₀),
 15 f) alquinilo (C₂-C₄),
 g) alcoxi (C₁-C₄),
 h) alcoxi (C₁-C₄)arilo,
 i) (alquil (C₁-C₄))arilo;

20 En una forma de realización preferida A² se selecciona del grupo que comprende

- a) R¹²-O-fenilo,
 b) fenilo,
 c) furanilo,
 25 d) alquilo (C₁-C₄),
 e) alquinilo (C₃-C₄),
 f) alcoxi (C₁-C₃) y
 g) fenilo sustituido;

30 En una forma de realización más preferida A² se selecciona del grupo que comprende

- a) R¹²-O-fenilo,
 b) fenilo,
 c) furanilo,
 35 d) (alcoxi (C₁-C₃))fenilo y
 e) hidroxifenilo
 f) halo-fenilo,
 g) metoxifenilo,
 h) dimetoxifenilo,
 40 i) trifluorometil-fenilo y
 j) (alquil (C₁-C₄))fenilo;

En una forma de realización incluso más preferida A² se selecciona del grupo que comprende

- 45 a) R¹²-O-fenilo,
 b) fenilo,
 c) furanilo,
 d) hidroxifenilo,
 e) fluorofenilo,
 50 f) metoxifenilo y
 g) metilfenilo;

W² se selecciona del grupo que comprende

- a) -C(U³)(U⁴)-C=CH y
b) ciclopropilo;

5

en una forma de realización preferida W² es -CH₂-C≡CH;

U³ y U⁴ se seleccionan independientemente e individualmente del grupo que comprende

- 10 a) hidrógeno y
b) deuterio;

en una forma de realización preferida U³ y U⁴ son hidrógeno;

15 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo

- a) alquilo (C₁-C₆) y
b) hidrógeno;

20 en una forma de realización preferida R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo

- a) alquilo (C₁-C₄) y
b) hidrógeno;

25 en una forma de realización más preferida R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo

- a) metilo y
b) hidrógeno;

30 R¹¹ se selecciona del grupo que comprende

- a) alquilo (C₁-C₆) y
b) R¹²;

35 en una forma de realización preferida R¹¹ se selecciona del grupo que comprende

- a) alquilo (C₁-C₄) y
b) R¹²;

40 en una forma de realización preferida R¹¹ se selecciona del grupo que comprende

- a) metilo y
b) R¹²;

45 d es un número entero del 0-4, en una forma de realización preferida m es un número entero del 0-2, en una forma de realización más preferida m es un número entero de 0-1;

R¹² es hidrógeno;

50 con la condición de que los compuestos de fórmula VI contengan exactamente un R¹².

En una forma de realización preferida, el agente de fluoración es un derivado de isótopo radiactivo de flúor. De forma más preferida, el derivado de isótopo radiactivo de flúor es un derivado de ¹⁸F. Más preferentemente, el derivado de ¹⁸F es 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano K¹⁸F (sal de éter corona Kryptofix K¹⁸F), K¹⁸F, H¹⁸F, KH¹⁸F₂, Cs¹⁸F, Na¹⁸F o sal de tetraalquilamonio de ¹⁸F (por ejemplo [F-18]-fluoruro de tetrabutilamonio). De forma más preferida, el agente de fluoración es K¹⁸F, H¹⁸F o KH¹⁸F₂, de la forma más preferida K¹⁸F (anión fluoruro ¹⁸F).

60 La reacción de radiofluoración puede llevarse a cabo, por ejemplo en un recipiente de reacción típico (por ejemplo, un vial Wheaton) que es conocido por un experto en la materia o en un microrreactor. La reacción puede calentarse mediante procedimientos típicos, por ejemplo, baño de aceite, bloque de calentamiento o microondas. Las reacciones de radiofluoración se llevan a cabo en dimetilformamida con carbonato de potasio como base y "kryptofix" como éter corona. Pero también pueden utilizarse otros disolventes que son bien conocidos por los expertos. Estas posibles condiciones incluyen, pero de manera no limitativa: dimetilsulfóxido y acetonitrilo como disolvente y carbonato de tetraalquilamonio y tetraalquilfosfonio como base. Pueden estar implicados agua y/o alcohol en dicha reacción como codisolventes. Las reacciones de radiofluoración se realizan

65

durante uno a 60 minutos. Los tiempos de reacción preferidos son de cinco a 50 minutos. Otros tiempos de reacción preferidos son de 10 a 40 min. Esta y otras condiciones para dicha radiofluoración son conocidas por los expertos (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, p.15-50). La radiofluoración puede llevarse a cabo en una "celda caliente" y/o utilizando un módulo (revisión: Krasikowa, Synthesis Modules and Automation in F-18 labeling (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving) que permite una síntesis automática o semiautomática.

Además, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto según la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto marcado con ^{18}F según la presente invención, o una composición según la presente invención para su utilización como un agente farmacéutico o de diagnóstico o un agente para la obtención de imágenes.

La invención también proporciona la utilización de un compuesto marcado con ^{18}F según la presente invención, o una composición según la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o el diagnóstico y/o la obtención de imágenes de enfermedades del sistema nervioso central (SNC).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula la marcado con ^{18}F o una composición que contiene dicho compuesto para su utilización como un agente de diagnóstico o un agente para la obtención de imágenes, en particular para enfermedades del sistema nervioso central.

La invención también proporciona un kit que comprenden un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto

- a) que es un compuesto precursor de que tiene la fórmula Ia, o
- b) un compuesto de fórmula V y un compuesto de fórmula VI, tal como se han definido anteriormente.

También se divulga un procedimiento para detectar la presencia de monoamino oxidasa en el cuerpo de un paciente, preferentemente para la obtención de imágenes del sistema nervioso central de un paciente que comprende:

introducir en el cuerpo de un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado con ^{18}F según la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto,

y detectar dicho compuesto o dicha composición mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

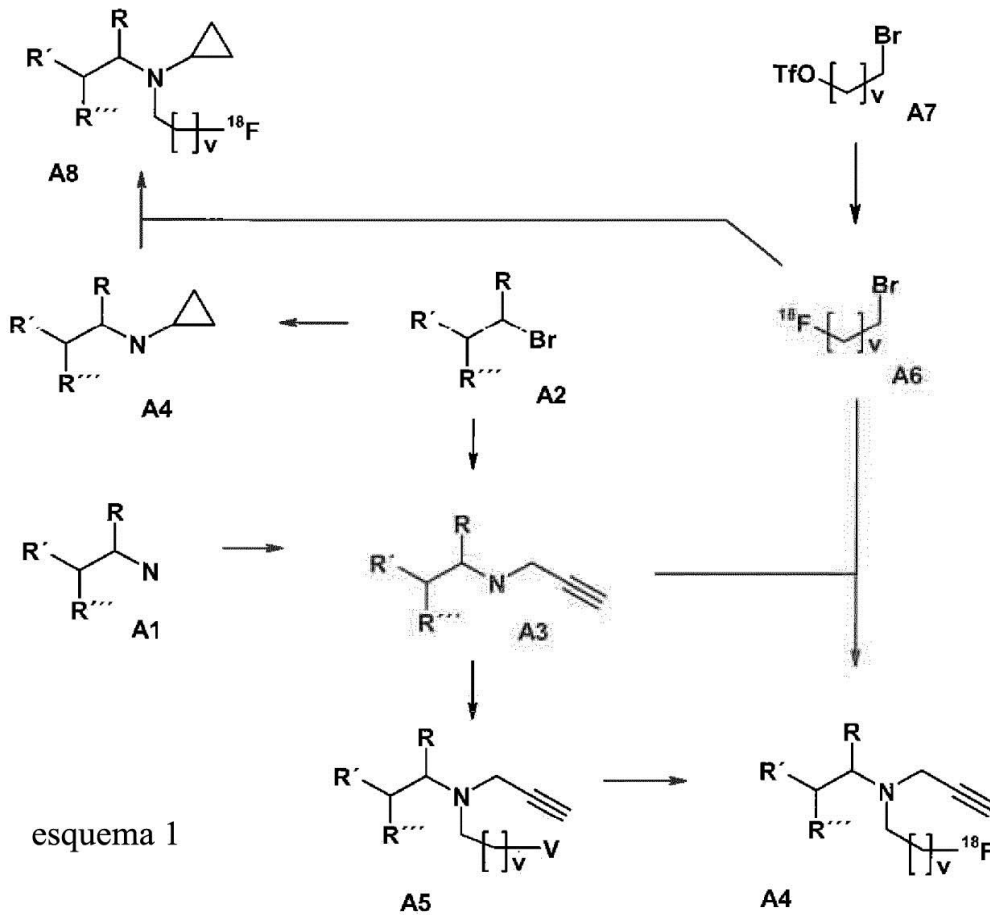
También se divulga un procedimiento de tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central que comprende la etapa de introducir a un paciente una cantidad adecuada de un compuesto según la presente invención, preferentemente un compuesto marcado con ^{18}F según la presente invención.

Síntesis de compuestos

En función de a que átomo de carbono de compuestos de fórmula la esté unido el átomo de flúor (F-18) o el grupo saliente (véase G^1 a G^4) son posibles diferentes estrategias de síntesis: (numeradas a continuación como "1)"-"4)").

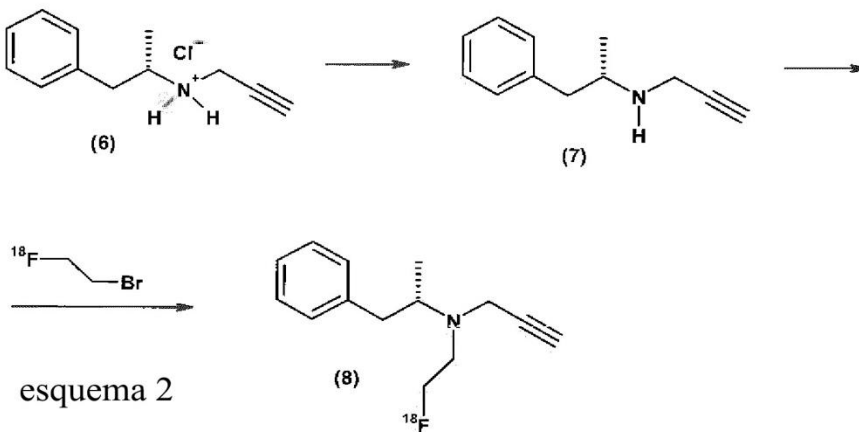
- 1) Un átomo de flúor (F-18) o un grupo saliente (véase G^3) está unido por medio de un enlazador al átomo de nitrógeno central:

Una serie de diferentes 1-(alquil)alquil-aminas sustituidas en ω (A1) (véase el esquema 1) está comercialmente disponible. Sirven como material de partida para la alquilación con, por ejemplo, bromuro de propargilo. Como alternativa, pueden servir 2-bromo-alcanos sustituidos en ω (A2) como electrófilos en una reacción química con propargilamina o ciclobutilamina.

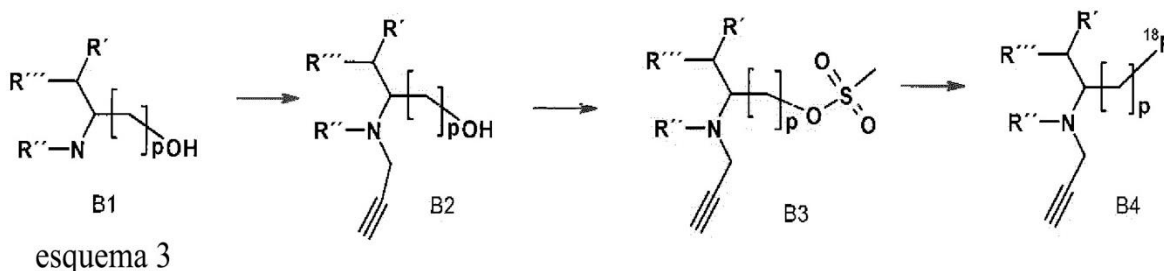


5 El compuesto A3 puede alquilarse con bromuro de [F-18]- ω -fluoro-alkilo (A6), que se genera a partir del triflato (A7) correspondiente, para proporcionar el compuesto A4. El compuesto A3 también puede alquilarse con un bloque de construcción funcionalizado en ω para proporcionar A5, de forma que un grupo saliente posterior (V) de A5 se convierta después en el átomo de [F-18]-flúor de un compuesto A4.

10 Un ejemplo concreto de este enfoque del esquema 1 se muestra en el esquema 2: la sal de amonio 6 (Sigma) se libera dando la amina libre (7) correspondiente mediante extracción acuosa básica. El compuesto 7 se alquila después con bromuro de [F-18]-2-fluoro-etilo (Bioorg. Med. Chem.; 13; 20; 2005; 5779 - 5786) usando una base (por ejemplo hidruro de sodio) para obtener el compuesto 8.



2) Un átomo de flúor (^{18}F) o un grupo saliente (véase el sustituyente G^1) está unido en la posición α al átomo de nitrógeno central:

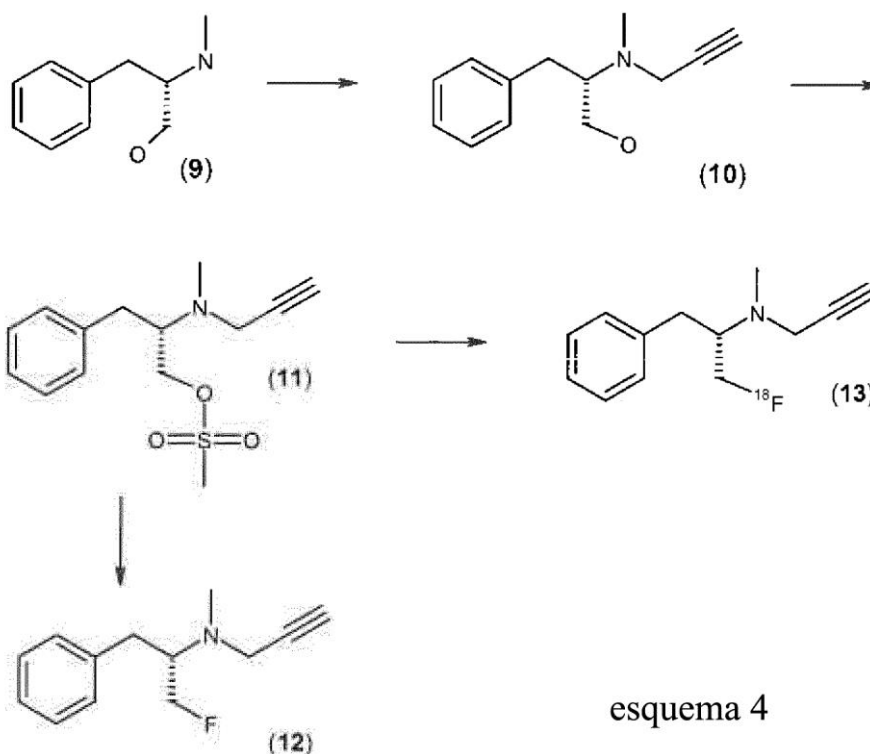


5

Pueden alquilarse aminoalcoholes (véase B1, esquema 3) de los que muchos ejemplos son conocidos en la literatura o que están comercialmente disponibles con, por ejemplo, bromuro de propargilo para proporcionar el compuesto B2. La introducción de un grupo saliente (se muestra un mesiloxi, pero también son posibles otros grupos salientes) puede realizarse mediante procedimientos estándar para obtener el compuesto B3. El grupo saliente del compuesto B3 se sustituye utilizando un agente de fluoración para obtener el compuesto B4.

10

Un ejemplo concreto de una síntesis según el esquema 3 se muestra en el esquema 4



15

20

25

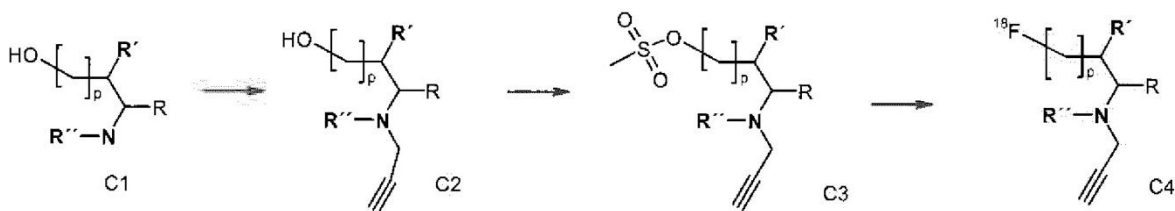
El compuesto 9 (véase J. Organomet. Chem.; 317; 1986; 93-104) se N-alkila con bromuro de propargilo. La reacción puede llevarse a cabo en dimetilformamida y carbonato de potasio (por ejemplo, Org. Lett.; 8; 14; 2006; 2945 - 2947) en dimetilformamida para obtener alcohol 10. No obstante, también son posibles otras bases, incluidas, pero sin limitación, carbonato de cesio o de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de tetraalquilamonio, hidruro de sodio y otros disolventes, incluidos, pero sin limitación, acetona, tetrahidrofurano, mezclados eventualmente con agua. El alcohol 10 resultante se convierte después en el compuesto 11 mediante la utilización de, por ejemplo, cloruro de mesilo, trietilamina y diclorometano. Otros disolventes y bases posibles incluidos, pero sin limitación, son dicloroetano, éteres, acetato de etilo, diisopropilamina, DABCO, etc. En determinadas circunstancias, el mesilato 11 sirve justo como intermedio que forma una aziridina correspondiente "in situ". Este derivado (no mostrado) se abre después por el nucleófilo anión cloro que está presente en solución, produciendo unas moléculas precursoras de cloro adecuadas (véase el esquema 11, compuesto 42 y 43). Por lo tanto, también pueden considerarse

otros reactivos de mesilación, tales como anhídrido de mesilo (véase, por ejemplo, Tetrahedron; 63; 25; 2007; 5470 - 5476) para generar el mesilato como derivado estable. No obstante, los compuestos precursores de cloro 42 y 43 son también adecuados para generar moléculas marcadas con F-18 (véase el esquema 11, compuestos 13 y 39). La reacción de radiofluoración subsiguiente del compuesto 11 que proporciona el compuesto 13 se lleva a cabo en dimetilformamida con carbonato de potasio como base y "kryptofix" como éter corona. Pero también pueden utilizarse otros disolventes que son bien conocidos por los expertos. Estas posibles condiciones incluyen, pero sin limitación: dimetilsulfóxido y acetonitrilo como disolvente y carbonato de tetraalquilamonio, carbonato de tetraalquilfosfonio o carbonato de cesio como base. Pueden estar implicados agua y/o alcohol en dicha reacción como codisolventes. La reacción de radiofluoración se realiza a 105°C durante aproximadamente 10 min. El mesilato 11 también puede convertirse en el fluoruro no radioactivo 12. Los reactivos adecuados para esta reacción son fluoruro de potasio y "kryptofix" en acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta opcionalmente mediante técnica de microondas. Como alternativa, el compuesto 12 también puede obtenerse a partir del compuesto 10 mediante tratamiento con DAST en diclorometano. Este procedimiento es conocido por los expertos en la materia (por ejemplo, J. Med. Chem.; 49; 8; 2006; 2496 - 2511).

3) Un átomo de flúor (F-18) o un grupo saliente (véase el sustituyente G^2) está unido en la posición β al átomo de nitrógeno central:

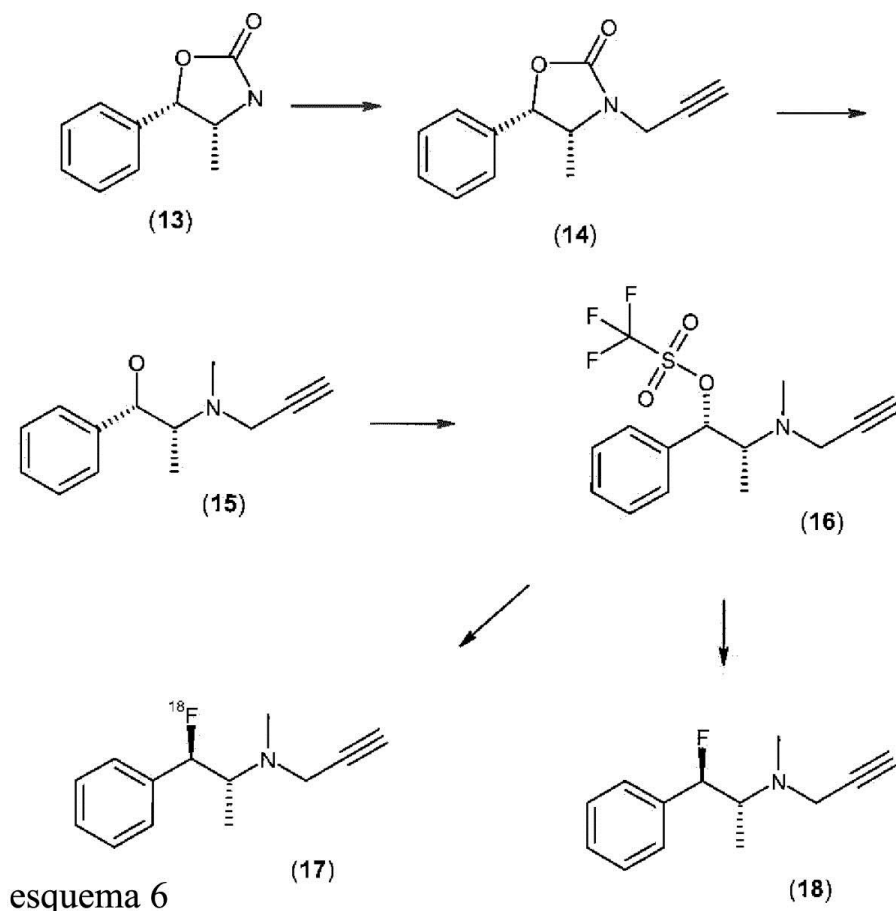
Este enfoque es similar al enfoque descrito en 2). Se puede partir de aminoalcoholes C1 que son conocidos en la literatura o que están comercialmente disponibles. El grupo amino y alcohol puede incluso protegerse (no mostrado en el esquema 5, pero ejemplificado en el esquema 6).

C1 puede alquilarse con, por ejemplo, bromuro de propargilo para proporcionar el compuesto C2. La introducción de un grupo saliente (se muestra un mesiloxi, pero también son posibles otros grupos salientes) puede generarse mediante procedimientos estándar para obtener el compuesto C3. El grupo saliente del compuesto C3 se sustituye utilizando un agente de fluoración para obtener el compuesto C4.



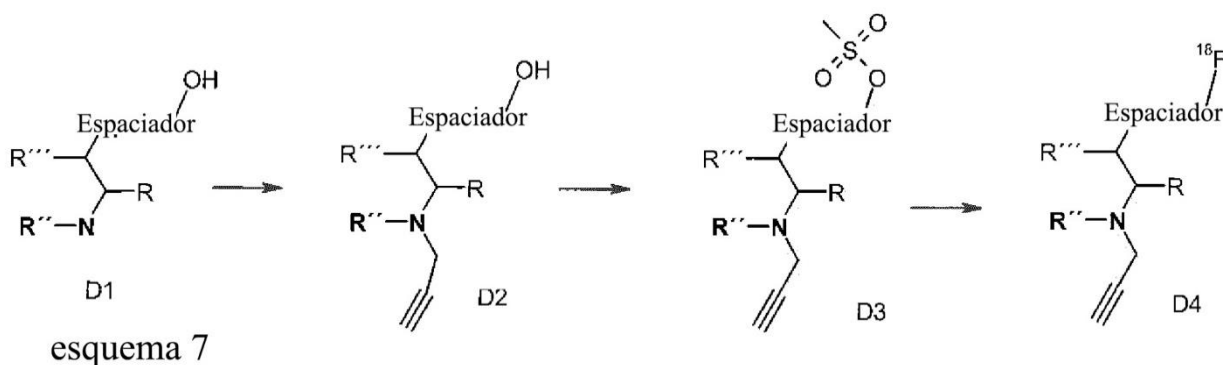
esquema 5

Un ejemplo concreto de este enfoque (esquema 5) se muestra en el esquema 6. El aminoalcohol 13 (Aldrich) que está protegido como carbamato cíclico se alquila con halogenuro de propargilo, por ejemplo bromuro de propargilo (Aldrich), mediante procedimientos que son conocidos por expertos en la materia (véase J. Org. Chem.; 71; 13; (2006); 5023 - 5026). Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en DMF o THF utilizando bases fuertes tales como hidruro de sodio para obtener oxazolidinona 14. El compuesto 14 puede reducirse con alanato de litio para proporcionar alcohol 15 (análogos a J. Carbohydr. Chem.; 24; 2; (2005); 187 - 197). El alcohol 15 puede convertirse en el mesilato 16 mediante procedimientos estándar que comprenden, por ejemplo cloruro de mesilo en diclorometano y trietilamina como base. El triflato 16 sirve como precursor para la radiofluoración. Así, la conversión para proporcionar el compuesto 17 se lleva a cabo utilizando fluoruro de potasio y "kryptofix" en acetonitrilo. El compuesto 18 sirve como compuesto de referencia estándar para la reacción de radiofluoración descrita. El mesilato 16 también puede convertirse en el fluoruro no radioactivo 16. Los reactivos adecuados para esta reacción son fluoruro de potasio y "kryptofix" en acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta opcionalmente mediante técnica de microondas. Como alternativa, el compuesto 16 también puede obtenerse a partir del compuesto 15 mediante tratamiento con DAST en diclorometano. Este procedimiento es conocido por los expertos en la materia (por ejemplo, J. Med. Chem.; 49; 8; 2006; 2496 - 2511).



4) Un átomo de flúor (F-18) o un grupo saliente (véase el sustituyente G⁴) está unido en la posición ω al átomo de nitrógeno central:

5



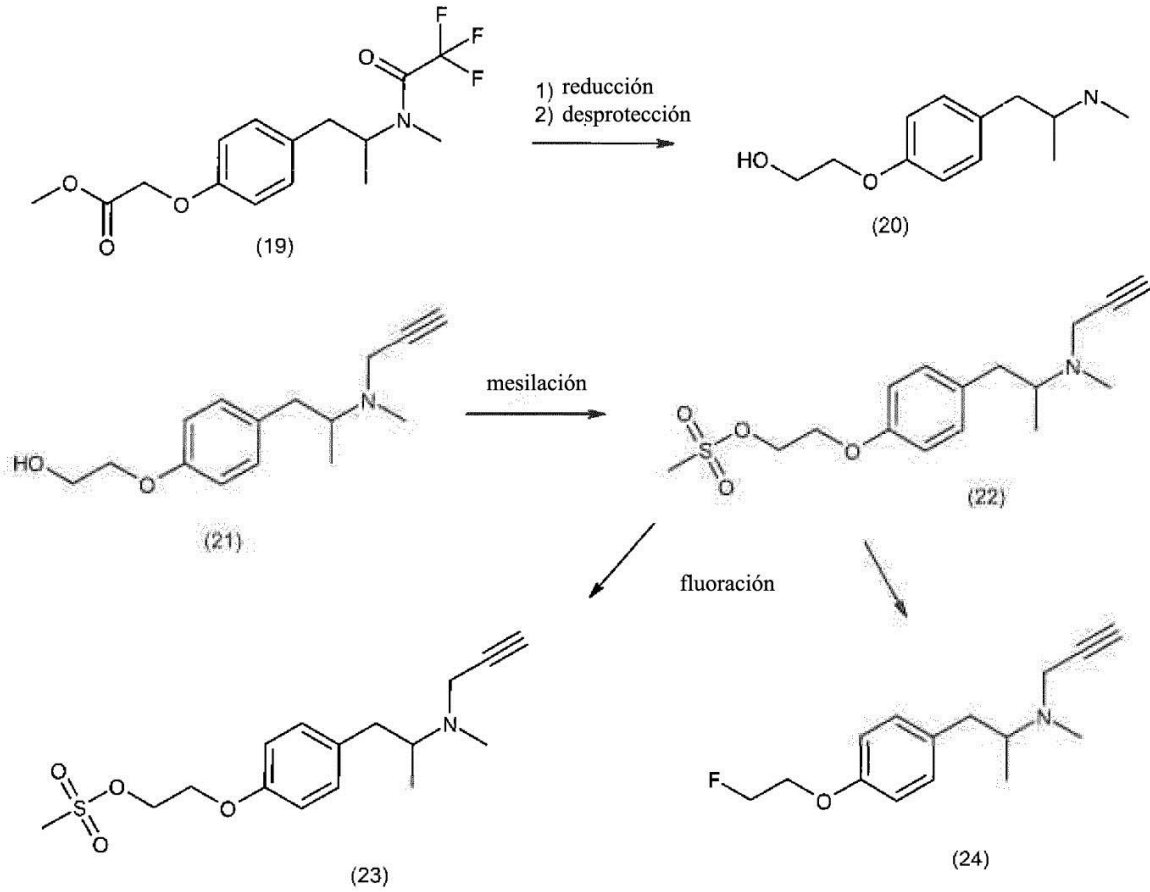
10

Los aminoalcoholes (véase D1, esquema 7 (la funcionalidad hidroxilo puede estar opcionalmente protegida; "espaciador" según el sustituyente A en la fórmula Ia) de los que muchos ejemplos son conocidos en la literatura o están comercialmente disponibles pueden alquilarse con, por ejemplo, bromuro de propargilo para proporcionar el compuesto D2. La introducción de un grupo saliente (se muestra un mesiloxi, pero también son posibles otros grupos salientes) puede realizarse mediante procedimientos estándar para obtener el compuesto D3. El grupo saliente del compuesto D3 se sustituye utilizando un agente de fluoración para obtener el compuesto D4.

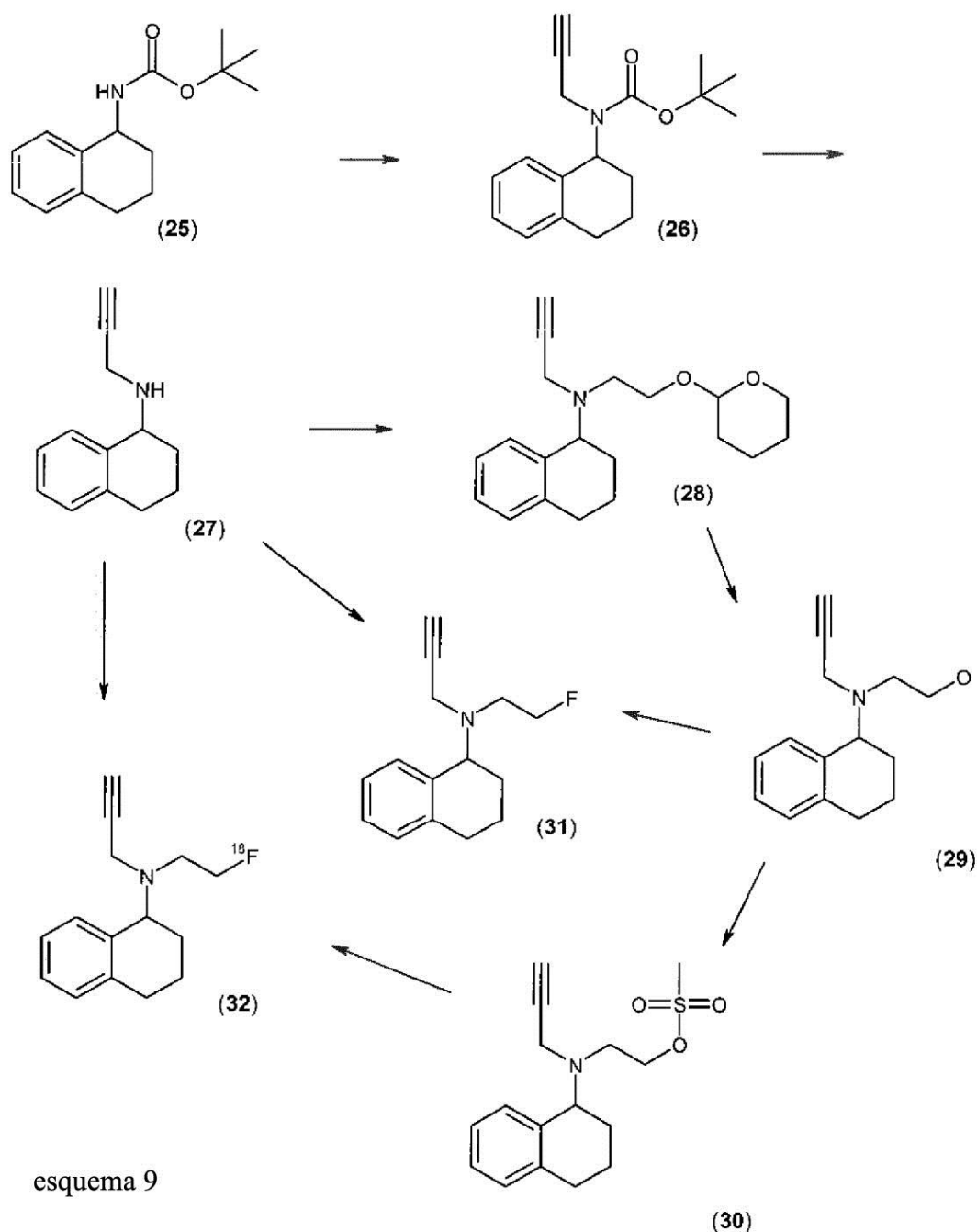
15

Un ejemplo concreto de este enfoque se muestra en el esquema 8: el éster metílico 19 (Pharmazie (1997), 52, 12, 937) se reduce dando el alcohol correspondiente utilizando borohidruro de sodio (por ejemplo, Tetrahedron; 63; 9; 2007; 2000 - 2008). El grupo protector amino se elimina subsiguientemente disolviendo el intermedio en MeOH (ac) y carbonato alcalino (de sodio o potasio) (por ejemplo, J. Org. Chem., 53, (1988), 3108). El grupo

amino del compuesto 20 se alquila con bromuro de propargilo en DMF y carbonato de potasio (por ejemplo, Org. Lett.; 8; 14; 2006; 2945 - 2947) para obtener el compuesto 21. El alcohol 21 se convierte en el mesitato 22 correspondiente que se flura para proporcionar 23 y 24 utilizando agentes de fluoración.



esquema 8

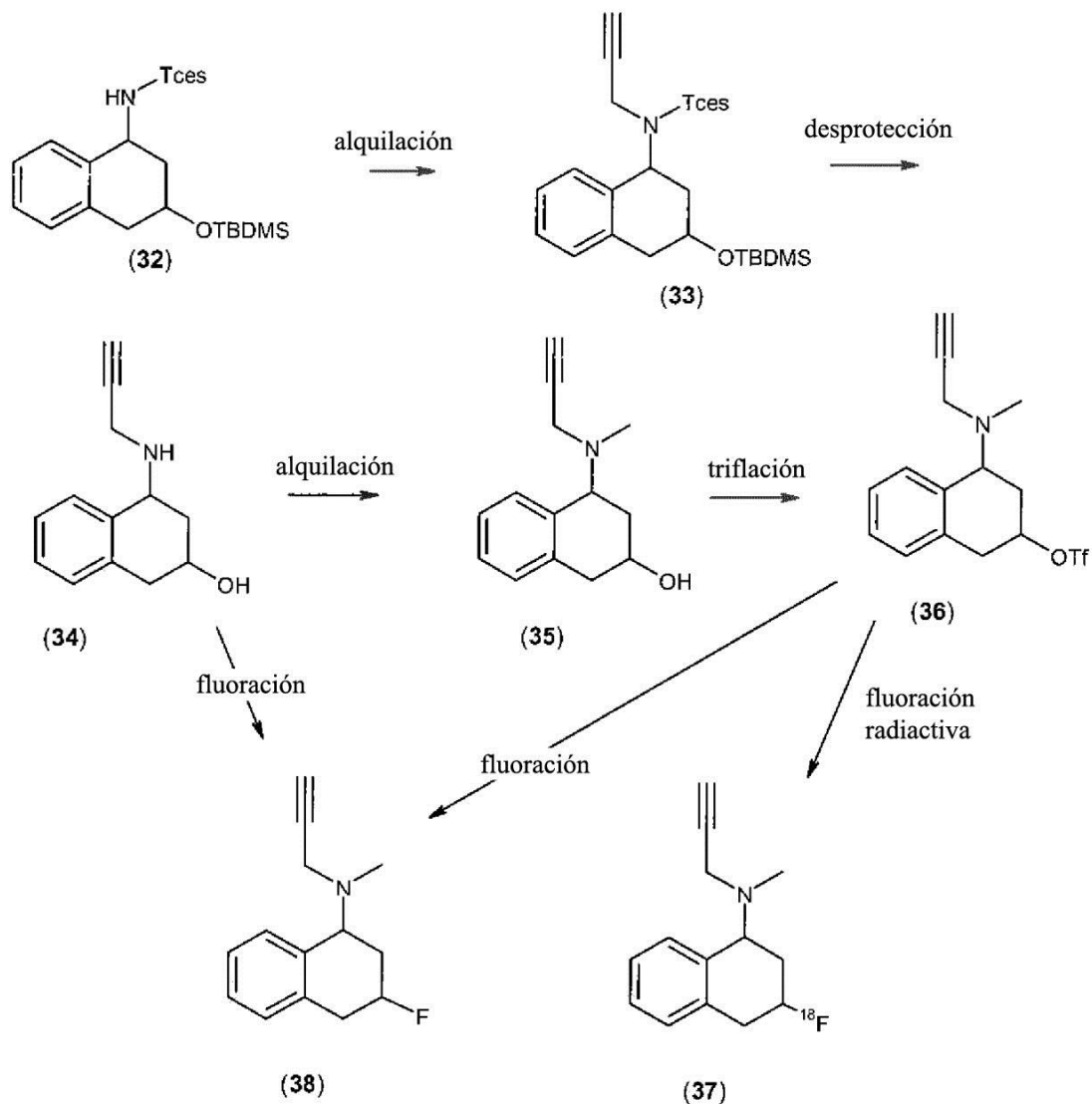


El compuesto 25 (Chem. Europ. J.; 11; 19; 2005; 5777 - 5785) se alquila con hidruro de sodio como base en DMF utilizando bromuro de propargilo (véase, por ejemplo, J. Org. Chem.; 71; 13; (2006); 5023 - 5026). La amina protegida con Boc 26 se desprotege con ácido trifluoroacético u otros ácidos para obtener el compuesto 27. Esta amina secundaria (27) se alquila con bromuro de [F-18]-fluoroetilo (véase A6 esquema 1) obteniéndose el compuesto (32). El compuesto 27 también puede alquilarse utilizando bromuro de 2-(2-tetrahidropiraniloxi)-etilo (Aldrich) y carbonato de potasio en DMF. El grupo de protección (THP) se elimina utilizando ácido (por ejemplo, ácido tosílico en diclorometano) y después el alcohol (29) se convierte en mesilato 30 utilizando cloruro de mesilo y trietilamina en diclorometano. El compuesto 30 se convierte en el compuesto 31 o el compuesto 32 utilizando reactivos de fluoración con F18. Opcionalmente, el compuesto 29 puede convertirse en el compuesto 31 utilizando DAST en diclorometano.

El compuesto 32 (J. Am. Chem. Soc.; EN; 129; 3; 2007; 562 - 568) se alquila con bromuro de propargilo e hidruro de sodio en DMF (véase, por ejemplo, J. Org. Chem.; 71; 13; (2006); 5023 - 5026). Los grupos Tces y TBDMS se eliminan utilizando la dupla Zn-Cu (J. Am. Chem. Soc.; 129; 3; 2007; 562 - 568) y cloruro de hidrógeno. La amina secundaria 34 se alquila con yoduro de metilo en acetonitrilo y carbonato de sodio para obtener el compuesto 35.

El alcohol 35 se convierte en el triflato 36 correspondiente utilizando cloruro de trifluorometilsulfonilo y trietilamina como base. El triflato 36 se convierte en derivado de [F-18]-flúor 37 utilizando agentes de fluoración con [F-18] típicos. El alcohol 35 también puede convertirse en fluoruro 38 utilizando fluoruro de nonafluorobutilsulfonilo en DBU (Tetrahedron Letters, Vol. 36, Nº 15, p. 2611-2614, 1995).

5



El objetivo de la presente invención es descubrir un compuesto marcado con F-18 mejorado en comparación con el estado de la técnica actual que pueda utilizarse para detectar astrocitos reactivos por medio de la obtención de imágenes por PET dirigida a monoamino oxidasa B. Como demuestran los datos de la presente invención, el [^{18}F]-compuesto 13 mencionado anteriormente mostraba, sorprendentemente, una estabilidad metabólica mejorada en comparación con [^{11}C]-deprenilo (véase el compuesto 3) y el compuesto 5 ([^{18}F]FHMP; Nuclear Medicine Biology, Vol. 26, p. 111-116, (1999)).

10

La unión del [^{18}F]-compuesto 13 se investigó en secciones de cerebro humano de pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles normales utilizando un protocolo estándar. En resumen, el tejido se cortó con un espesor de 18 μm en un Cryostat (Leica, Alemania), se descongeló montado sobre portaobjetos de vidrio y se mantuvo a -20°C durante por lo menos 48 horas antes de su utilización. A continuación, se retiraron los portaobjetos y se llevaron a temperatura ambiente. Las secciones se lavaron en tampón HEPES 25 mM durante 5 min, se incubaron con 10 Bq/ μl de [^{18}F]-compuesto 13 en HEPES 25 mM/0,1% de BSA durante 60 min a temperatura ambiente en una cámara humidificada y se lavaron de nuevo 5 veces durante 2 min cada vez en HEPES 25 mM/0,1% de BSA. Las secciones se sumergieron dos veces en agua destilada enfriada con hielo, se secaron a temperatura ambiente y se expusieron a placas de PhosphorImager (FUJI BAS 5000) durante la noche. Para la detección de la especificidad de las señales se utilizó un exceso (10 μM) de deprenilo, pargilina (ambos para MAO B) y

20

clorgilina (para MAO A), respectivamente. Después de la exposición, las secciones se tiñeron inmunohistoquímicamente utilizando un protocolo estándar con un anticuerpo anti-GFAP para detectar astrocitos reactivos. Las placas β amiloide se detectaron con BAY 949172 (Rowe CC et al., Lancet Neurol 2008; 7: 129-135) utilizando el protocolo de unión tal como se ha descrito anteriormente. La especificidad del [^{18}F]-compuesto 13 para MAO B se presenta en las figuras 1 y 2. Las figuras 3 y 4 demuestran la relación de las señales radiactivas con la patología subyacente, es decir, placas β amiloide (figura 3) y astrocitos reactivos (figura 4), respectivamente.

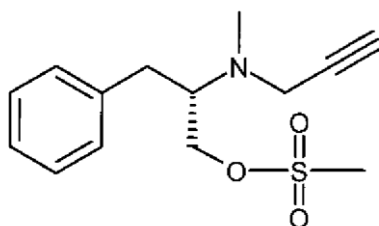
Se investigó la biodistribución del [^{18}F]-compuesto 13 en ratones NMRI que pesaban 25-31,5 g en cinco puntos temporales. Para cada punto temporal se utilizaron 3 ratones. Se inyectó a cada uno de los ratones 0,178 MBq de [^{18}F]-compuesto 13. Después de los puntos temporales respectivos los ratones se sacrificaron, se extrajeron los órganos y se midieron en un contador gamma. Se corrigieron por decaimiento los resultados. Los compuestos mostraron una captación de radiactividad del cerebro inicial elevada ($7,5 \pm 0,04\%$ de ID/g a 2 min p.i.) y una eliminación inicial de radiactividad del cerebro ($2,10 \pm 0,33\%$ de ID/g a 30 min p.i.) con una reducción del $1,34 \pm 0,26\%$ de ID/g después de 4 horas tal como se muestra en la figura 5.

El [^{18}F]-compuesto 13 se ha probado en un macaco cangrejero. Se inyectaron al mismo macaco 155 MBq de [^{11}C]-deprenilo y 178 MBq de [^{18}F]-compuesto 13, respectivamente. Las curvas de actividad temporal se monitorizaron calculando los valores de captación estándar (SUV) como [^{18}F]-compuesto 13 en comparación con el [^{11}C]-compuesto. Los perfiles de radiactividad en plasma se monitorizaron con respecto al tiempo. Como puede observarse a partir de la comparación de las curvas para el compuesto parental de las figuras 8 y 9, la radiactividad en plasma para el [^{18}F]-compuesto 13 fue aproximadamente el doble que para [^{11}C]-deprenilo en los puntos temporales de 30 y 45 min. Además, se realizó un seguimiento de los metabolitos que existen en plasma a lo largo del tiempo (figura 8 y 9) para ambos ligandos. Como se observa a partir de la comparación de la figura 8 con la figura 9 el [^{18}F]-compuesto 13 es más estable que el [^{11}C]-deprenilo. La generación de metabolito b se estabilizó en aproximadamente el 10% para el [^{18}F]-compuesto 13 en comparación con aproximadamente el 25% para [^{11}C]-deprenilo. Por ejemplo, en el punto temporal de 30 min el metabolito b era solo un tercio del observado para el [^{11}C]-deprenilo. Es obvio que el compuesto 13 es más adecuado para la obtención de imágenes *in vivo* que el compuesto 5, que se ha informado que se degradaba rápidamente dando un metabolito marcado con [^{18}F] polar.

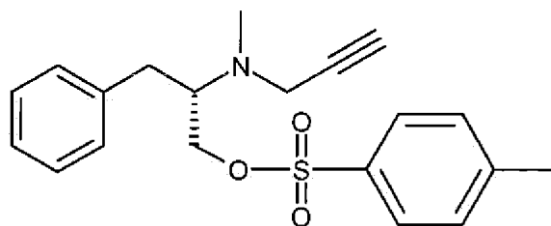
La captación y el enriquecimiento en regiones específicas, por ejemplo el cuerpo estriado, fue de aproximadamente el 10% superior para el [^{18}F]-compuesto 13 en comparación con [^{11}C]-deprenilo (figura 10).

Otros experimentos de bloqueo en monos muestran que la tinción en el cerebro de mono es específica.

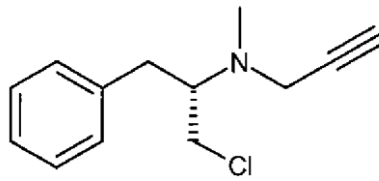
Las moléculas precursoras preferidas que tienen la fórmula la son



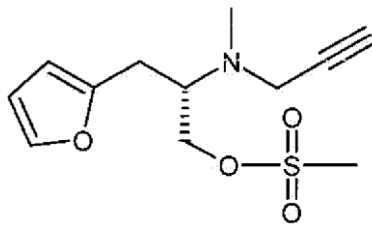
(2S)-metanosulfonato de 2-[metil(prop-2-in-1-il)amino]-3-fenilpropilo



(2S)-4-metilbencenosulfonato de 2-[metil(prop-2-in-1-il)amino]-3-fenilpropilo

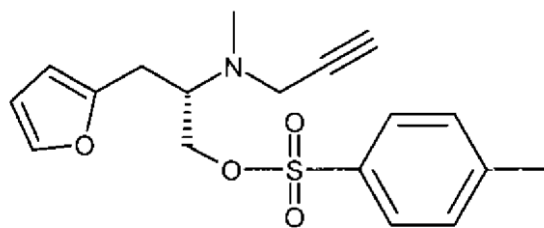


N-[(2S)-1-cloro-3-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina



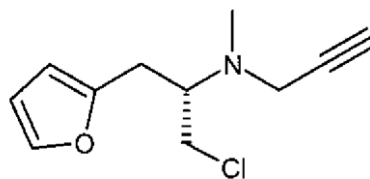
5

(2S)-metanosulfonato de 3-(furan-2-il)-2-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propilo



10

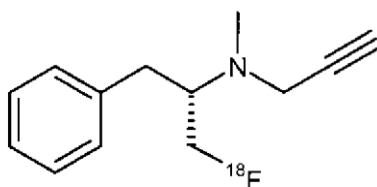
(2S)-4-metilbencenosulfonato de 3-(furan-2-il)-2-[metil(prop-2-in-1-il)amino]propilo



15

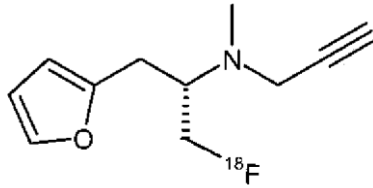
N-[(2S)-1-cloro-3-(furan-2-il)propan-2-yl]-N-metilprop-2-in-1-amina

Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula la marcados con ^{18}F son



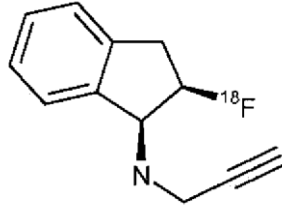
20

N-[(2S)-1-(^{18}F)fluoro-3-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina



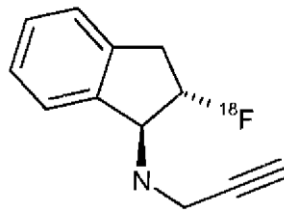
N-[(2S)-1-(¹⁸F)fluoro-3-(furan-2-il)propan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina

5



(1S,2R)-2-(¹⁸F)fluoro-N-(prop-2-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

10

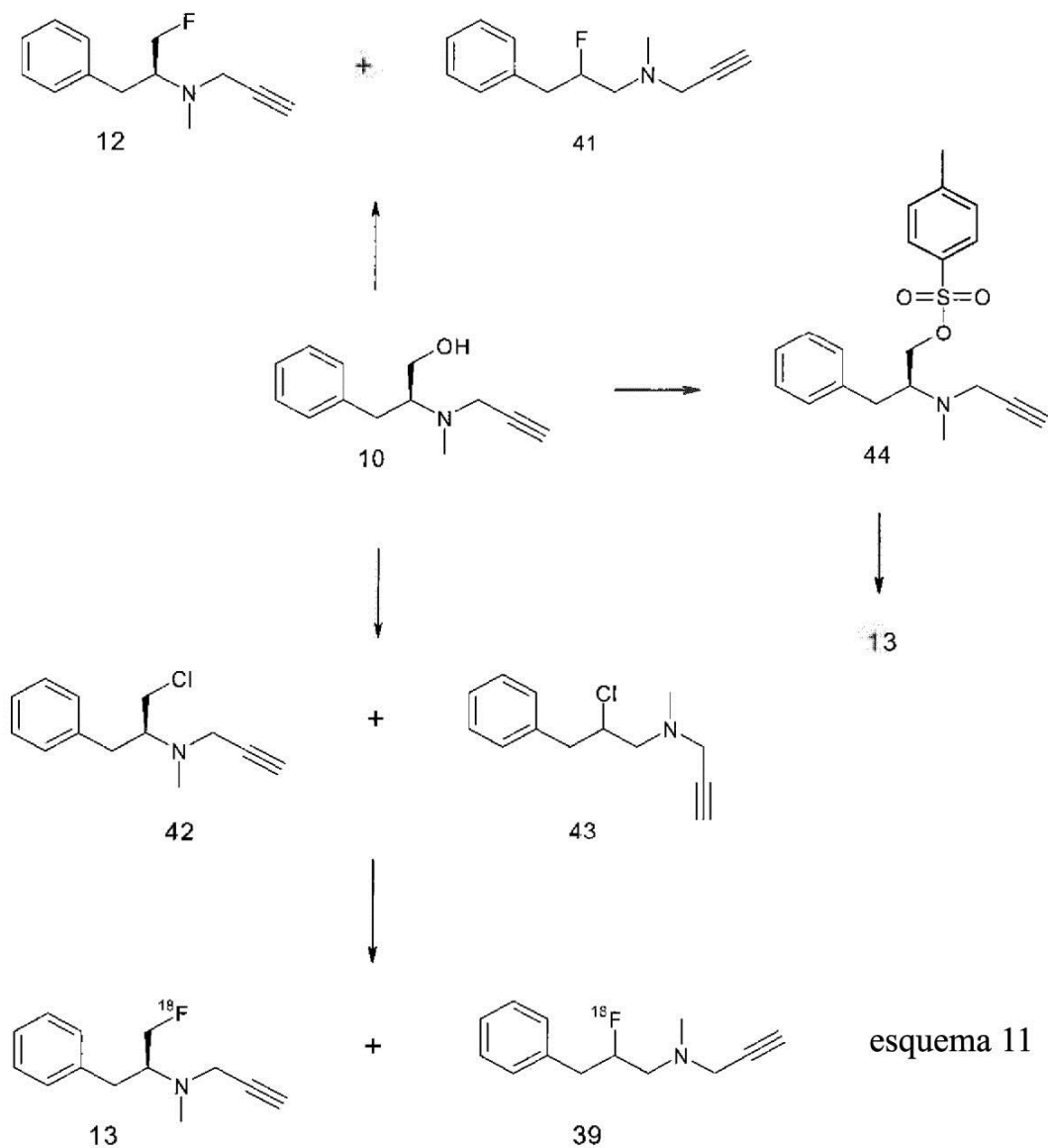


(1S,2S)-2-(¹⁸F)fluoro-N-(prop-2-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

15

El compuesto 10 también puede convertirse en la mezcla de fluoruros 12 y 41 mientras que el compuesto 41 es un producto de reacción reconfigurado (esquema 11). Pueden separarse los fluoruros 12 y 41 en una columna (véase la CCF (cromatografía en capa fina), figura 15). La conversión de alcohol 10 con cloruro de mesilato conduce en determinadas circunstancias a la mezcla de cloruros 42 y 43, que es un par adecuado de compuestos precursores que se radiofloran para proporcionar los compuestos marcados con F-18 13 y 39. Los productos marcados con F-18 13 y 39 se pueden separar en una columna de HPLC (véanse la figura 11 y la figura 12) y pueden analizarse por separado.

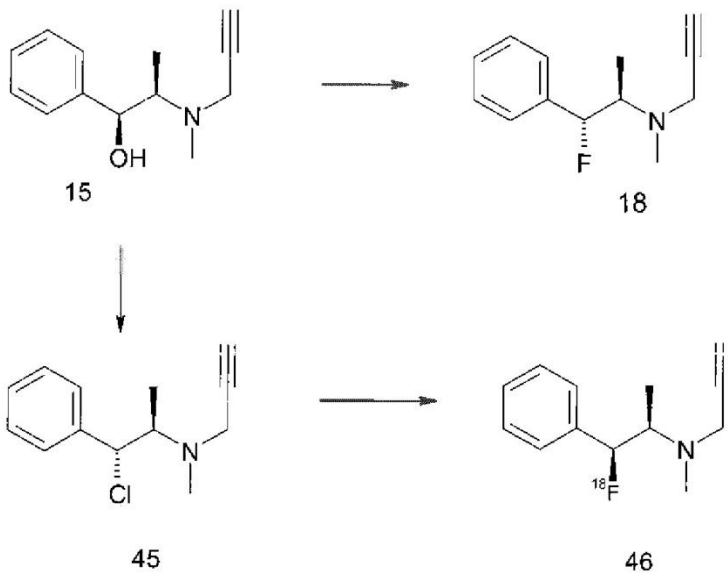
20



El alcohol 10 también puede convertirse en tosilato 44 utilizando anhídrido de tosilo. Este derivado es también un precursor adecuado para radiomarcaje para proporcionar el compuesto 13.

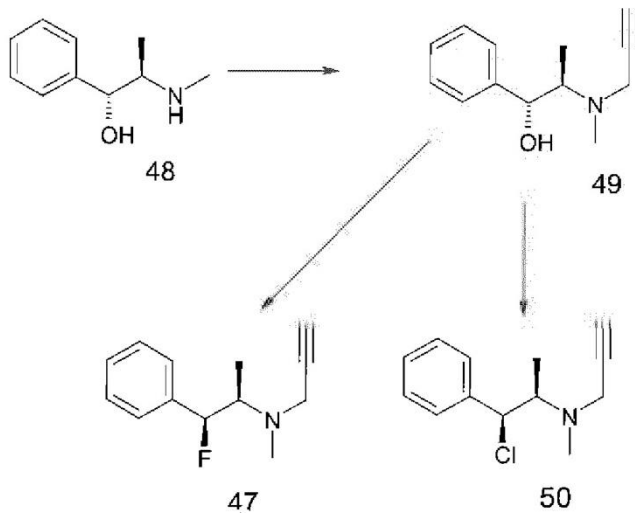
5

El derivado 15 puede convertirse utilizando DAST para proporcionar el compuesto 18 (véase el esquema 12). La conversión del compuesto 15 para proporcionar cloruro 45 se realiza utilizando cloruro de mesilo. El cloruro 45 es una molécula precursora adecuada para radiofluoración para proporcionar el compuesto 46 (véase la figura 14).



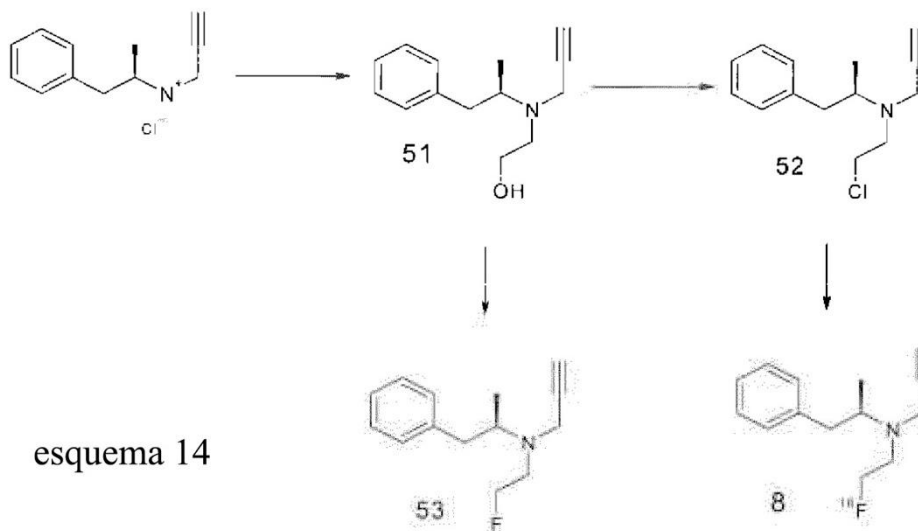
esquema 12

- 5 El diastereoisómero de compuesto 18 es el compuesto 47 que se sintetiza a partir de (1R,2R)-pseudoephedrina 48 en dos etapas a través del alcohol 49 que se sintetiza a partir de (1R,2R)-pseudoephedrina mediante alquilación con bromuro de propargilo para proporcionar el fluoruro de propargilo 47 se realiza utilizando DAST. El compuesto 49 también puede convertirse en la molécula precursora 50 utilizando cloruro de mesilo.



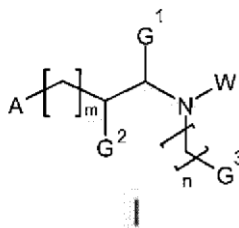
esquema 13

- 10 El compuesto 8 es el producto de la radiofluoración de cloruro 52. Este cloruro precursor se deriva del alcohol 51 mediante la utilización de cloruro de mesilo. El compuesto de referencia (53) frío de fluoruro marcado con F-18 8 también se muestra en el esquema 14 y puede sintetizarse a partir del alcohol 51 utilizando DAST.



Además, la invención se refiere a

- 5 1. Un compuesto de fórmula la



fórmula la

10 en la que

W se selecciona del grupo que comprende $-C(U^1)(U^2)-C\equiv CH$, seleccionándose U^1 y U^2 independientemente de entre hidrógeno y deuterio;

15 A se selecciona del grupo que comprende fenilo, furanilo, en particular furan-2-ilo, furan-3-ilo, (G^4 -alquil (C_1-C_3))fenilo, (G^4 -alcoxi (C_1-C_3))fenilo, estando el fenilo y el furanilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo, nitro, carbonilo (C_1-C_6), ciano, nitrilo, trifluorometilo, sulfonilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) y sulfanilo (C_1-C_6),

20 G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , en la fórmula la, se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo, L y -alquil (C_1-C_6)-L,

25 con la condición de que exactamente uno de G^1-G^4 , en la fórmula la, se selecciona de entre L y -alquil (C_1-C_6)-L, y

siendo L ^{18}F

en la que n es un número entero de 0 a 6, preferentemente 1-3, de forma más preferida 1-2,

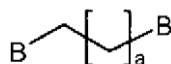
30 en la que m es un número entero de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2, de forma más preferida 0-1,

y en la que e y f son números enteros de 0 a 1, con la condición de que por lo menos uno de e y f sea 1,

35 incluidas todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluidos, pero sin limitación, enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas racémicas,

y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

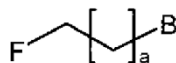
- 5
2. El compuesto según el punto 1, en el que W es $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$.
3. El compuesto según cualquiera de los puntos 1-2, en el que A se selecciona del grupo que comprende fenilo, furanilo, (G^4 -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$))fenilo, (G^4 -alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$))fenilo, hidroxifenilo, halo-fenilo, metoxi-fenilo, dimetoxi-fenilo, trifluorometil-fenilo y (alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$))-fenilo.
- 10
4. El compuesto según el punto 3, en el que A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, (G^4 -alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$))fenilo, hidroxil-fenilo, fluorofenilo, metoxifenilo y metilfenilo.
- 15
5. El compuesto según el punto 4, en el que A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, (G^4 -alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$))fenilo, hidroxil-fenilo, fluorofenilo, metoxifenilo y metilfenilo.
6. El compuesto según cualquiera de los puntos anteriores, en el que G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , en la fórmula Ia, se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), preferentemente metilo, L y -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-L,
- 20
- con la condición de que exactamente uno de $\text{G}^1\text{-G}^4$, en la fórmula Ia, se seleccione de entre L y -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-L.
7. El compuesto según el punto 6, en el que G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , en la fórmula Ia, se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende hidrógeno, metilo, L y -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-L,
- 25
- con la condición de que exactamente uno de $\text{G}^1\text{-G}^4$, en la fórmula Ia, se seleccione de entre L y -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-L.
- 30
8. El compuesto según el punto 7, en el que G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , en la fórmula Ia, se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende hidrógeno, metilo, L y -metil-L,
- 35
- con la condición de que exactamente uno de $\text{G}^1\text{-G}^4$, en la fórmula Ia, se seleccione de entre L y -metil-L.
9. El compuesto según cualquiera de los puntos 1-8, en el que L es ^{18}F .
10. Un procedimiento de síntesis de un compuesto tal como se ha definido en el punto 9, en el que un compuesto según el punto 9 se hace reaccionar con un agente de fluoración con F, en el que $\text{F} = ^{18}\text{F}$.
- 40
11. El procedimiento según el punto 10, en el que dicho agente de fluoración con F es un compuesto que comprende aniones de F, preferentemente un compuesto seleccionado del grupo que comprende 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano KF, es decir, sal de éter corona Kryptofix KF, KF, HF, KHF_2 , CsF, NaF y sales tetraalquilamonio de F, tales como [^{18}F]-fluoruro de tetrabutilamonio, en las que $\text{F} = ^{18}\text{F}$.
- 45
12. Un procedimiento de síntesis de un compuesto tal como se ha definido en el punto 9, que comprende las etapas de:
- 50
- fluoración con F de un compuesto de fórmula V



V

fórmula V

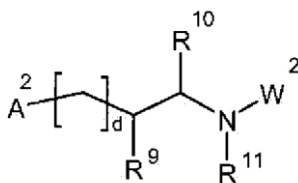
- 55
- con un agente de fluoración con F para proporcionar un compuesto de fórmula IV,



IV

fórmula IV

- 5 - sustitución de dicho compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI



fórmula VI

- 10 en las que F es ^{18}F ,
a es un número entero de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2, de forma más preferida de 0 a 1,
15 B es un grupo saliente, preferentemente halo, en particular cloro, bromo, yodo, mesiloxi, tosiloxi, trifluorometilsulfoniloxi, nona-fluorobutilsulfoniloxi, (4-bromo-fenil)sulfoniloxi, (4-nitro-fenil)sulfoniloxi, (2-nitro-fenil)sulfoniloxi, (4-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-fenil)sulfoniloxi, (4-terc-butil-fenil)sulfoniloxi y (4-metoxi-fenil)sulfoniloxi,
20 y en las que W^2 es W tal como se define en cualquiera de los puntos 1-2,
en las que A^2 se selecciona del grupo que comprende R^{12} -O-arilo, R^{12} -O-heteroarilo, arilo, heteroarilo, tal como furanilo, alquilo (C_1 - C_{10}), alquinilo (C_2 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4), (alcoxi (C_1 - C_4))arilo, (alquil (C_1 - C_4))arilo,
25 en las que R^9 y R^{10} se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende alquilo (C_1 - C_6) e hidrógeno,
en las que R^{11} se selecciona del grupo que comprende alquilo (C_1 - C_6) y R^{12} ,
30 en el que R^{12} es hidrógeno,
en las que d es un número entero de 0 a 4, preferentemente 0-2, de forma más preferida 0-1, y
35 siendo dicho agente de fluoración con F tal como se define en el punto 16,
y en las que $F = ^{18}\text{F}$,
con la condición de que los compuestos de fórmula VI contengan exactamente un R^{12} .
- 40 13. El procedimiento según el punto 12, en el que B se selecciona del grupo que comprende yodo, bromo, cloro, mesiloxi, tosiloxi, trifluorometilsulfoniloxi y nona-fluorobutilsulfoniloxi.
- 45 14. El procedimiento según cualquiera de los puntos 12-13, en el que A^2 se selecciona del grupo que comprende R^{12} -O-fenilo, fenilo, furanilo, alquilo (C_1 - C_4), alquinilo (C_3 - C_4), alcoxi (C_1 - C_3) y fenilo sustituido, de forma más preferida del grupo que comprende R^{12} -O-fenilo, fenilo, furanilo, (alcoxi (C_1 - C_3))fenilo, hidroxifenilo, halo-fenilo, metoxi-fenilo, dimetoxi-fenilo, trifluorometil-fenilo y (alquil (C_1 - C_4))fenilo, de forma incluso más preferida del grupo que comprende R^{12} -O-fenilo, fenilo, furanilo, hidroxifenilo, fluoro-fenilo, metoxi-fenilo y metil-fenilo.
- 50 15. El procedimiento según cualquiera de los puntos 12-14, en el que R^9 y R^{10} se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada aparición, del grupo que comprende alquilo (C_1 - C_4) e hidrógeno, preferentemente del grupo que comprende metilo e hidrógeno.

16. El procedimiento según cualquiera de los puntos 12-15, en el que R¹¹ se selecciona del grupo que comprende alquilo (C₁-C₄) y R¹², preferentemente del grupo que comprende metilo y R¹²,
- 5 17. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de los puntos 1-9 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
18. La composición según el punto 17, en la que dicho compuesto es un compuesto según el punto 9.
- 10 19. La composición según el punto 17, en la que dicho compuesto es un compuesto según el punto 8.
20. Un compuesto según cualquiera de los puntos 1-9, preferentemente un compuesto según el punto 13, o una composición según cualquiera de los puntos 21, 22 o 243 para su utilización como agente farmacéutico o de diagnóstico o agente para la obtención de imágenes.

15 **Descripción de las figuras**

Figura 1: Autorradiografía utilizando el [¹⁸F]-compuesto 13 en rodajas de cerebro humano de cuatro cerebros de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. (A) Señal autorradiográfica después de exposición en la placa del PhosphorImager. Nótese que los puntos negros de las rodajas de tejido corresponden a zonas con placas amiloide β (véanse los ejemplos de la figura 3). (B) y (C) Las señales pudieron bloquearse completamente con deprenilo y pargilina, respectivamente, mostrando la especificidad del [¹⁸F]-compuesto 13 por MAO B.

Figura 2: Autorradiografía utilizando el [¹⁸F]-compuesto 13 en rodajas de cerebro humano a partir de cuatro cerebros de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. (A) Señal autorradiográfica después de exposición en la placa del PhosphorImager. Nótese que los puntos negros de las rodajas de tejido corresponden a zonas con placas amiloide β (véanse los ejemplos de la figura 3). (B) Las señales pudieron bloquearse completamente con deprenilo pero no con clorgilina (inhibidor de MAO A) como se observa en (C), mostrando la especificidad del [¹⁸F]-compuesto 13 por MAO B.

Figura 3: Muestras de tejido de tres cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer que se procesaron para autorradiografía con el [¹⁸F]-compuesto 13 y subsiguientemente para su unión con la sustancia detectora de amiloide BAY 949172. (A) y (B) El cuadrado marcado en la rodaja de cerebro se muestra con un aumento superior en (a) y (b) demuestra la patología β amiloide subyacente. (C) Dos cuadrados, (a) y (b), están marcados en la rodaja de cerebro y se muestran con un aumento superior en (a') y (b'). (c) y (d) representan la patología β amiloide en las regiones mostradas con un aumento superior. Nótese que la densidad de señal y la intensidad corresponden a la carga de placa β amiloide. El cuadrado (b) carece de señales específicas en la autorradiografía que tampoco muestra unión a BAY 949172 (d).

Figura 4: Se demuestra la correspondencia de la señal autorradiográfica con astrocitos reactivos. (A) En una rodaja de cerebro humano de un paciente con AD (enfermedad de Alzheimer) se muestra la unión de [¹⁸F]-compuesto 13. (B) El cuadrado marcado en A se muestra con un aumento superior. En esta zona, la inmunorreactividad para GFAP, que muestra astrocitos reactivos, se demuestra en (C).

Figura 5: Se muestra la distribución de [¹⁸F]-compuesto 13 detectada mediante un detector gamma en un marco temporal de 4 horas para cerebro y sangre.

Figura 6: Se muestra la curva de actividad frente al tiempo para [¹¹C]-deprenilo (compuesto marcado con C-11 3) en el cerebro de macaco cangrejero expresada en valores de captación estándar (SUV en %) a lo largo de un periodo de 120 min.

Figura 7: Se muestra la curva de actividad frente al tiempo para [¹⁸F]-compuesto 13 en el cerebro de macaco cangrejero expresada en valores de captación estándar (SUV en %) a lo largo de un periodo de 120 min.

Figura 8: Demostración del metabolismo *in vivo* de [¹¹C]-deprenilo (compuesto marcado con C-11 3) en el macaco cangrejero. Se muestran el compuesto parental [¹¹C]-deprenilo (compuesto marcado con C-11 3) así como metabolitos a y b.

Figura 9: Demostración del metabolismo *in vivo* de [¹⁸F]-compuesto 13 en el macaco cangrejero. Se muestran el compuesto parental (compuesto marcado con C-11 3) así como metabolitos a y b.

- 5
10
15
20
25
30
35
- Figura 10: Imágenes de tres planos (transversal, coronal y sagital) del cerebro del mismo macaco cangrejero después de la inyección de (A) [¹¹C]-deprenilo (compuesto marcado con C-11 3) y (B) [¹⁸F]-compuesto 13. (C) Curvas de actividad frente al tiempo para (a) [¹¹C]-deprenilo (compuesto marcado con C-11 3) y (b) [¹⁸F]-compuesto 13 en el cuerpo estriado y el cerebelo del cerebro del mono.
- Figura 11: Radiocromatograma de producto bruto (partiendo de 42 y 43 para proporcionar los compuestos 13 y 39) en una columna ACE 5-C18-HL 250 mm x 10 mm, Advanced Chromatography Technologies; N° de cat.: ACE 321-2510; isocrática, 35% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1%, caudal: 4 ml/min; t_R=17,5 min.
- Figura 12: Cromatograma analítico del compuesto 13 en HPLC de fase inversa en una columna μ-Bondapak C-18 (300 X 3,9 mm, 10 μm; waters instruments) y se utilizó MeCN-H₃PO₄ (0,01 M) (15:85 v/v) como disolvente de elución a un caudal de 2 ml/min. Se realizó un seguimiento del eluato mediante un detector de absorbancia UV (λ = 214 nm) en serie con un detector de radiactividad (flujo β; Beckman, Fullerton, CA).
- Figura 13: Cromatograma analítico del compuesto 8 en HPLC de fase inversa en una columna μ-Bondapak C-18 (300 X 3,9 mm, 10 μm; waters instruments) y se utilizó MeCN-H₃PO₄ (0,01 M) (15:85 v/v) como disolvente de elución a un caudal de 2 ml/min. Se realizó un seguimiento del eluato mediante un detector de absorbancia UV (λ = 214 nm) en serie con un detector de radiactividad (flujo β; Beckman, Fullerton, CA).
- Figura 14: Cromatograma analítico del compuesto 40 en HPLC de fase inversa en una columna μ-Bondapak C-18 (300 X 3,9 mm, 10 μm; waters instruments) y se utilizó MeCN-H₃PO₄ (0,01 M) (15:85 v/v) como disolvente de elución a un caudal de 2 ml/min. Se realizó un seguimiento del eluato mediante un detector de absorbancia UV (λ = 214 nm) en serie con un detector de radiactividad (flujo β; Beckman, Fullerton, CA).
- Figura 15: Análisis por CCF (gel de sílice, baño de inmersión de molibdato ácido fosfórico; acetato de etilo: hexano: 1:2) de reacción de fluoración partiendo del compuesto 10 para proporcionar el compuesto 12 y el 41. (a): material de partida (10) (con impureza ("circundada")) de la reacción mencionada. (b): fracción de columna que contiene principalmente compuesto 41. (c): fracción de columna que contiene compuesto 12 y 41. (d): fracción de columna que contiene principalmente compuesto 12. (e): fracción de columna que contiene compuesto 12 y 41.

Parte experimental:

Procedimientos generales:

A: Fluoración con [F-19]-fluoruro no radiactivo

45
50

A una solución de 0,25 mmol de material de partida en 0,5 ml de acetonitrilo se añaden 16 mg (0,27 mmol) de fluoruro de potasio y 104 mg (1,1 eq.) de kryptofix. La mezcla de reacción se calienta por microondas (130°C, 15 min) y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 10 ml de dietiléter y 10 ml de agua. La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae tres veces con 10 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

B: Fluoración con [F-18]-fluoruro radiactivo

55
60

A un vial Wheaton (5 ml) cargado con 2,5 mg de Kryptofix (2.2.2Kryptand) en 0,75 ml de acetonitrilo y 0,5 mg de carbonato de potasio se añade el agua que contenía flúor (0,5 - 2,5 GBq, 200-300 μl). El disolvente se elimina calentando a 120°C durante 10 min bajo una corriente de nitrógeno. Se añade MeCN anhidro (1 ml) y se evapora como anteriormente. Esta etapa se repite de nuevo. Se añade una solución de material de partida (2 mg) en 0,70 ml de MeCN anhidro. Después de calentar a 110°C durante 30 min la mezcla de reacción se analiza utilizando HPLC analítica: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; gradiente de disolvente: Inicio: 5% de acetonitrilo - 95% de acetonitrilo en agua en 7 min, caudal: 2 ml/min. El producto marcado con F-18 se confirma mediante coinyección con el patrón de flúor F-19 no radiactivo correspondiente en la HPLC analítica. El producto bruto (50-400 MBq) se purifica utilizando una columna HPLC preparativa: Se obtiene el producto deseado (15-200 MBq) reconfirmado mediante coinyección con el patrón de flúor F-19 no radiactivo en la HPLC analítica.

C: Fluoración con [F-18]-fluoruro

65

Una solución de [¹⁸F]-fluoruro en agua enriquecida con [¹⁸O] se sometió a cromatografía ultrarrápida a través de un cartucho ligero Sep-Pak QMA (preacondicionado con K₂CO₃ [0,5 M, 10 ml], 18 MΩ H₂O, 15 ml) para aislar

[¹⁸F]-fluoruro que se eluyó del cartucho con una solución de K₂CO₃ (7 μmol), Kryptofix 2.2.2 (130 μmol) en agua (18 MΩ, 43 μl) y acetonitrilo (2 ml). El disolvente se evaporó a 160°C bajo un flujo continuo de nitrógeno, permaneciendo un residuo amarillo de [¹⁸F]F/K₂CO₃/K₂.2.2. El residuo se enfrió después a 25°C y se añadió el precursor (~0,01 mmol, ~2 mg) en DMSO (600 μl). El recipiente de reacción cerrado se calentó a 120°C durante 20 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó, en general, con agua hasta un volumen total de 5 ml antes de la purificación por HPLC.

Por ejemplo, los compuestos marcados con F-18 13, 39, 8 y 40 también se purificaron mediante HPLC de fase inversa en una columna μ-Bondapak C-18 (300 X 7,8 mm, 10 μm; waters instruments) y se utilizó MeCN-H₃PO₄ (0,01 M) (15:85 v/v) como disolvente de elución a un caudal de 4 ml/min (véanse las figuras 11, 12, 13 y 14). Se realizó un seguimiento del eluato mediante un detector de absorbancia UV (λ = 214 nm) en serie con un detector de radiactividad de tubo GM. La fracción de los compuestos deseados se recogió y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en solución salina tamponada con fosfatos de fosfato de disodio estéril (PBS; pH = 7,4; 10 ml) y se filtró a través de un filtro estéril (0,22 μm; Millipore, Bedford, MA), proporcionando una solución estéril y pirogénica de [¹⁸F]-radioligando. La pureza radioquímica de cada uno de los radioligandos se analizó mediante HPLC de fase inversa en una columna μ-Bondapak C-18 (300 X 3,9 mm, 10 μm; waters instruments) y se utilizó MeCN-H₃PO₄ (0,01 M) (15:85 v/v) como disolvente de elución a un caudal de 2 ml/min. Se realizó un seguimiento del eluato mediante un detector de absorbancia UV (λ = 214 nm) en serie con un detector de radiactividad (flujo β; Beckman, Fullerton, CA). La pureza radioquímica fue >99% para los tres compuestos. Como alternativa, la fracción de HPLC recogida se diluyó con 40 ml de agua y se inmovilizó en un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters), que se lavó con 5 ml de agua y se eluyó con 1 ml de etanol para proporcionar el producto, también con una pureza radioquímica >99%.

La estabilidad y el rendimiento radioquímico se analizaron por HPLC y CCF en gel de sílice. Se realizó un barrido de la placa CCF con un aparato AR-2000 Imaging Scanner y se analizó con el programa informático Winscan 2.2. El rendimiento de incorporación de la reacción de fluoración variaba del 40% al 70%. La pureza radioquímica fue superior al 99% para los tres radioligandos. Se descubrió que los radioligandos eran estables en solución de tampón PBS durante la duración de los experimentos. La pureza radioquímica fue >99% a las 3 h después de la formulación con PBS, determinándose mediante HPLC y CCF. Como alternativa, el compuesto 13 y el compuesto 39 se separaron también mediante una columna y un procedimiento de HPLC preparativa (véase la figura 11): ACE 5-C18-HL 250 mm x 10 mm, Advanced Chromatography Technologies; N° de cat.: ACE 321-2510; isocrática, 35% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1%, caudal: 4 ml/min; t_R=17,5 min. La fracción de HPLC recogida se diluyó con 40 ml de agua y se inmovilizó en un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters), que se lavó con 5 ml de agua y se eluyó con 1 ml de etanol para proporcionar el producto 13 con una pureza radioquímica >99%. El producto deseado 13 se caracterizó mediante coinyección con el patrón de flúor F-19 no radiactivo 12 en la HPLC analítica.

D: Alquilación de NH-carbamato con grupo protético marcado con [F-18]

A una suspensión de 1 ml de tetrahidrofurano (THF) seco y 7,7 mmol de hidruro de sodio (que se había lavado con hexano) se añaden 7 mmol de material de partida en 1 ml de THF gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 20 min. El bromuro de [F-18]-fluoro-alkilo preparado (100-500 GBq; conocido por la literatura) en tetrahidrofurano se añade gota a gota a la suspensión. La reacción se calienta a 50°C durante 20 min. La mezcla de reacción vigorosamente se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se analiza utilizando HPLC analítica. El producto marcado con F-18 deseado se confirma mediante coinyección con el patrón de flúor F-19 no radiactivo en la HPLC analítica.

E: Fluoración con [F-18]-fluoruro utilizando hidróxido de tetrabutilamonio y subsiguiente desprotección

Véase también: J. Med. Chem. 2007, 50, 1028-1040.

Se transfirió [¹⁸F]-fluoruro a un Vacutainer que se había tratado previamente con hidróxido de tetrabutilamonio (2 microlitros). El [¹⁸O]-H₂O se eliminó mediante destilación azeotrópica con acetonitrilo (3 veces, 0,75 ml), N₂ y calor (véase Nucl. Med. Biol. 2003, 30, 397-404). Se añadió precursor (3,0 micromol) al recipiente y se disolvió en DMSO (400 microlitros). La mezcla resultante se calentó mediante irradiación con microondas (3 veces durante 20 s). La mezcla bruta se hizo pasar a través de una columna de pipeta de sílice (50 mg) con CH₃CN (3 ml) y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron utilizando presión reducida. El vial que contenía una mezcla bruta de [¹⁸F]-producto se disolvió en CH₃CN (500 microlitros) y se trató con ácido sulfúrico 4 N (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó mediante irradiación con microondas (3 veces durante 20 s). El producto deseado se separó mediante una columna y un procedimiento de HPLC preparativa: ACE 5-C18-HL 250 mm x 10 mm, Advanced Chromatography Technologies; N° de cat.: ACE 321-2510; isocrática, 35% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1%, caudal: 4 ml/min). La fracción de HPLC recogida se diluyó con 40 ml de agua y se inmovilizó en un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters), que se lavó con 5 ml de agua y se eluyó con 1 ml de etanol para proporcionar el compuesto 13 con una pureza radioquímica >99%. El producto deseado 13 se caracterizó mediante coinyección con el patrón de flúor F-19 no radiactivo 12 en la HPLC analítica.

F: Alquilación de NH-carbamato

5 A una suspensión agitada de 20 ml de DMF seca y 11 mmol de hidruro de sodio (que se había lavado con hexano) se añaden 10 mmol de material de partida en 5 ml de DMF gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 20 min. Se añaden gota a gota 15 mmol de agente de alquilación diluido en 5 ml de tetrahidrofurano a la suspensión agitada. La mezcla de reacción se agita durante 16-10 horas. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla agitada vigorosamente de hielo-agua y dietiléter. La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae tres veces con 30 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

G: Alquilación de NH-amina con grupo prostético marcado con [F-18]

15 A una solución de 2 mg de amina secundaria (material de partida) y 3 mg de carbonato de potasio en 0,7 ml de dimetilformamida se añade agente de [F-18]-fluoro-alkilación (aprox. 200-1000 MBq) en dimetilformamida preparado a partir del protocolo de la literatura. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El producto marcado con F-18 deseado se confirma mediante coinyección con el patrón de flúor F-19 no radiactivo en la HPLC analítica. El producto bruto (aprox. 50-400 MBq) se purifica mediante columna de HPLC preparativa: Se obtiene el producto deseado (aprox. 15-200 MBq) reconfirmado mediante coinyección con el patrón de flúor F-19 no radiactivo en la HPLC analítica.

H: Alquilación de NH-amina (amina secundaria) o fenoles

25 A una solución agitada de 2 mmol de material de partida y 0,415 g (3 mmol) de carbonato de potasio en 6 ml de dimetilformamida se añadieron 2,5 mmol de agente de alquilación. La mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 110°C durante 15 min. El disolvente de la mezcla de reacción se evapora. Se añaden agua (8 ml) y dietiléter o mezcla de diclorometano/isopropanol (1:10 - 8 ml). La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae tres veces con 30 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (dos veces aprox. 5 ml), salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

I: Conversión de alcohol en el O-sulfonato correspondiente (versión 1)

35 A una solución de 0,5 mmol de material de partida y 0,103 g (0,8 mmol) de diisopropiletilamina en 1,5 ml de diclorometano se añadió cloruro de mesilo o anhídrido de mesilo (0,6 mmol) en 0,1 ml de diclorometano gota a gota a -10°C. La mezcla de reacción agitada se calentó durante un periodo de 4,5 h a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo - hexano).

K: Conversión de alcohol en el O-sulfonato correspondiente (versión 2)

45 A una solución de 3 mmol de material de partida en 5 ml de diclorometano y 5 ml de de piridina se añadió cloruro de arilsulfonilo (3,3 mmol) en 3 ml de diclorometano gota a gota a -10°C. La mezcla de reacción agitada se calentó a lo largo de un periodo de 4,5 h a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con ácido sulfúrico 0,5 N (tres veces), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo - hexano).

M: Desprotección de grupo de protector lábil a ácido (Versión 1)

50 Una solución de 5 mmol de material de partida en una mezcla húmeda de ácido trifluoroacético-diclorometano (1:1) se agitó durante 4-7 horas. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución se evaporó de nuevo. Esta última etapa se repitió tres veces. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de diclorometano - pentano, fase de amino).

N: Desprotección de grupo de protector lábil a ácido (Versión 2)

60 (Según J. Am. Chem. Soc., 6644, 92, (1970))

65 A una solución agitada de 0,5 mmol de material de partida en 1 ml de etanol se añade 1 ml de cloruro de hidrógeno acuoso 3 N a 0°C. La solución se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se trata con NaOH ac. (4 N) hasta un pH = 9,5. El etanol se evapora. Se añaden agua (10 ml) y diclorometano-isopropanol (10 ml; 10:1). La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae tres veces con 10 ml de diclorometano-isopropanol (10:1). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna con gradiente

de éter-pentano o mediante procedimientos de HPLC preparativa.

P: Reducción de ácidos a alcoholes a través de anhídrido mixto

5 Según Journal of Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 49, N° 15, p. 4544, compuesto 94.

10 A una solución agitada de 11 mmol de ácido carboxílico (material de partida) y trietilamina (1,9 ml, 14 mmol) en THF (300 ml) se añadió cloroformiato de etilo (13 ml, 14 mmol) a -5°C. La mezcla se agitó durante 20 min, y después se añadieron consecutivamente borohidruro de sodio (1,72 g, 44 mmol) y metanol (32 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a -5°C, y después se añadió NH₄Cl saturado para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con Et₂O (aprox. 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (hexano/AcOEt 1/1) del residuo proporcionó el producto deseado.

15 Q: Reducción de oxazolidinonas para proporcionar N-metil-amino-alcoholes

20 A una solución agitada de 5 mmol de material de partida (oxazolidinona) en 10 ml de THF se añadieron 10 mmol de hidruro de aluminio y litio a 0°C. La suspensión de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción agitada vigorosamente se trató gota a gota con 10 ml de una solución de NaOH(ac) 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (gradientes de acetato de etilo / hexano).

S: Reducción de ésteres para proporcionar alcoholes

25 A una solución de 15 mmol (555 mg) de NaBH₄ en 15 ml de agua/THF (1:1) se añaden 10 mmol de éster (material de partida) disueltos en 20 ml de THF, gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla agitada de agua enfriada con hielo y dietiléter (200 ml, 1:1). La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae tres veces con 10 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

30 T: Conversión de alcohol al triflato correspondiente

Según Chem. Eur. J. (2007), 13, 115 -134:

35 Se añadieron sucesivamente piridina (0,25 ml, 3,13 mmol) y Tf₂O (0,32 ml, 1,88 mmol) a una solución de material de partida (1,34 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a -20°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a esa temperatura. La solución de color rosa pálido se transfirió a un embudo de separación que contenía KHSO₄ ac. (30 ml, 10%) y hielo. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó cuidadosamente mientras se mantenía la temperatura a 0°C. El producto deseado se filtró a través de un lecho de sílice utilizando un disolvente mixto de acetato de etilo - hexano.

U: Reducción de mesilato para proporcionar alcanos

45 Similar a Org. Lett.; 2004; 6(24) pp 4439 - 4442:

50 A una solución de material de partida (0,5 mmol) en éter anhidro (20 ml) se añadió hidruro de aluminio y litio (65 mg) a 0°C, se agitó durante 24 h a la misma temperatura. Después de la adición de 0,263 ml de solución de NaOH 2 M a -10°C la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se utilizó sin purificación adicional.

V: Fluoración de alcohol secundario (DBU/NfF):

55 Según Tetrahedron Letters, Vol. 36, N° 15, p. 2611-2614, 1995:

60 A una solución enfriada de alcohol secundario (2,5 mmol) y DBU (1,12 ml, 7,5 mmol) en tolueno (20 mmol), se añadió C₄F₉O₂F (fluoruro de nona-fluoro-butil-sulfonilo) (1,13 g, 3,75 mmol) con agitación a 0°C. Después de 1 h a 0°C, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía con un gradiente de hexano/acetato de etilo en una columna de sílice.

65 Para los ejemplos siguientes, los espectros de RMN se registraron en instrumentos de RMN de 400 MHz, 600 MHz (¹H), 100 MHz y 151 MHz (¹³C). Los espectros de RMN de ¹H se referenciaron internamente en CDCl₃ (δ¹H 7,26) y los espectros de RMN de ¹³C se referenciaron internamente en CDCl₃ (δ¹³C 77,20). El análisis de cromatografía líquida (CL) se realizó con una bomba de gradiente Merck-Hitachi y un detector UV de longitud de onda variable de Merck-Hitachi, L-4000. Se utilizó una columna μ-Bondapak C-18 (300 X 7,8 mm, 10 μm; waters instruments) con un caudal de 2 ml/min. La CL-EM se realizó utilizando un instrumento de micromasas Waters

Quattro-Tof Premier acoplado a Waters Acquity UPLC. El modo de ionización utilizado fue ionización positiva por electropulverización (ESI+). La CCF analítica se llevó a cabo en placas de gel de sílice de 0,25 mm.

5 Todos los disolventes y productos químicos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

Ejemplo 1

a) Síntesis de éster terc-butílico del ácido ((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-metil-carbámico (1a)

10 Se reduce ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propiónico (Fluka) según el procedimiento general P para obtener el compuesto 1a con un rendimiento del 80% (8,8 mmol, 2,34 g).

15 EM-ESI: 266 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	67,90%	H	8,74%	N	5,28%
Determinado:	C	67,87%	H	8,72%	N	5,27%

b) Síntesis de (S)-2-metilamino-3-fenil-propan-1-ol (1b)

20 El compuesto 1a se desprotege según el procedimiento general M para obtener el compuesto 1b con un rendimiento del 77% (630 mg, 3,8 mmol).

25 EM-ESI: 166 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	72,69%	H	9,15%	N	8,48%
Determinado:	C	72,66%	H	9,13%	N	8,47%

c) Síntesis de (S)-2-(metil-prop-2-inil-amino)-3-fenil-propan-1-ol (1c)

30 El compuesto 1c se sintetiza según el procedimiento general H a partir del material de partida 1b utilizando 2,5 mmol de bromuro de propargilo (298 mg). El compuesto deseado se obtiene con un rendimiento del 60% (243 mg, 1,2 mmol).

35 EM-ESI: 204 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	76,81%	H	8,43%	N	6,89%
Determinado:	C	76,77%	H	8,42%	N	6,88%

d) Síntesis de éster (S)-2-(metil-prop-2-inil-amino)-3-fenil-propílico del ácido metanosulfónico (1d)

El compuesto 1d se sintetiza mediante el procedimiento general I a partir del material de partida 1c con un rendimiento del 91% (126 mg, 0,45 mmol).

45 EM-ESI: 282 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	59,76%	H	6,81%	N	4,98%
Determinado:	C	59,78%	H	6,82%	N	4,99%

e) Síntesis de ((S)-1-fluorometil-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina (1e)

El compuesto 1e se sintetiza mediante el procedimiento general A a partir del material de partida 1d con un rendimiento del 48% (24 mg, 0,12 mmol).

55 EM-ESI: 206 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	76,07%	H	7,86%	N	6,82%
Determinado:	C	76,04%	H	7,85%	N	6,83%

5 f) Síntesis de ((S)-[¹⁸F]1-fluorometil-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina (1e)

El compuesto 1f se prepara a partir del compuesto 1e mediante el procedimiento general B. El producto deseado 1e se obtiene con 254 MBq partiendo de 1,12 GBq F-18 fluoruro (corregido por decaimiento).

10 g) Síntesis de (2S)-2-(metilamino)-3-fenilpropan-1-ol (1b)

A una solución de N-metil-L-fenilalanina (Sigma, 10 g, 55,8 mmol) en THF seco (600 ml) se añadieron 3,18 g (83,7 mmol) de hidruro de aluminio y litio a -5°C. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se enfrió a -5°C. Se añadieron 2,12 g (55,8 mmol) adicionales de alanato de litio. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche y después se enfrió a -5°C. A esta mezcla se añadieron 21,5 ml de solución de NaOH (2 N) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con dietiléter (50 ml). El filtrado se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto 1b como un sólido amarillo pálido.

20 EM-ESI: 204 (M⁺ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	72,69%	H	9,15%	N	8,48%
Determinado:	C	72,65 %	H	9,13%	N	8,45%

25 h) Síntesis de una mezcla de N-[(2S)-1-cloro-3-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina (1h) y N-(2-cloro-3-fenilpropil)-N-metilprop-2-in-1-amina (1i)

A una solución agitada de 1c (100 mg, 0,49 mmol) y trietilamina (1,0 mmol), en THF (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla agitada se añadió cloruro de mesilo (0,60 mmol) gota a gota a -7°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Se añadió solución saturada de Na₂CO₃ (1 ml) y se agitó durante 30 min adicionales. La capa orgánica se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 3:1) y se analizó mediante RMN, HPLC y CL-EM. El producto final se obtuvo como mezcla de 1h y 1i.

1h:

40 RMN de ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,21 (t, *J*=2,38 Hz, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 2,73 (d, *J*=6,97 Hz, 2 H) 2,95 (dd, *J*=14,31, 8,07 Hz, 1 H) 3,23 (dd, *J*=14,31, 4,77 Hz, 1 H) 3,43 (dd, *J*=10,45, 2,38 Hz, 2 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 5 H)

45 RMN de ¹³C (151 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 34,77 (1 C) 38,29 (1 C) 43,5 (1 C) 44,24 (s, 1C) 64,28 (1 C) 73,37 (1 C) 79,24 (1 C) 126,38 (1 C) 128,54 (1 C) 129,24 (1 C) 138,86 (1 C)

1i:

50 RMN de ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,21 (t, *J*=2,38 Hz, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 2,73 (d, *J*=6,97 Hz, 2 H) 2,95 (dd, *J*=14,31, 8,07 Hz, 1 H) 3,23 (dd, *J*=14,31, 4,77 Hz, 1 H) 3,43 (dd, *J*=10,45, 2,38 Hz, 2 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 5 H)

55 RMN de ¹³C (151 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 42,08 (1 C) 42,33 (1 C) 45,94 (1 C) 60,43 (1 C) 61,52 (1 C) 73,49 (1 C) 77,98 (1 C) 126,76 (1 C) 128,33 (1 C) 129,50 (1 C) 138,94 (1 C)

60 i) Síntesis de N-[(2S)-1-fluoro-3-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina (1e) y N-(2-fluoro-3-fenilpropil)-N-metilprop-2-in-1-amina (1k)

A una solución agitada de 1c (300 mg, 1,48 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió DAST (2,0 mmol) gota a gota a -5°C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min adicionales a la misma temperatura. Se añadió

carbonato de sodio saturado (4,0 ml) para inactivar el DAST sin tratar. La capa orgánica se repartió entre CH₂Cl₂ (25 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 3:1) para obtener 1e y 1k como productos aislados (véase la CCF: Fig 15).

1e:

RMN de ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,27 (t, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,74 (dd, *J*=13,39, 10,09 Hz, 1 H) 2,97 - 3,03 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 3,53 (t, *J*=2,75 Hz, 2 H) 4,38 (ddd, *J*=47,32, 10,09, 4,95 Hz, 1 H) 4,51 (ddd, *J*=48,05, 10,27, 2,57 Hz, 1 H).

RMN de ¹³C (151 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 32,91 (d, *J*=6,13 Hz, 1 C) 38,20 (d, *J*=1,67 Hz, 1 C) 43,94 (d, *J*=2,23 Hz, 1 C) 63,83 (d, *J*=17,54 Hz, 1 C) 72,83 (1 C) 80,15 (s, 1 C) 82,27 (d, 7-172,08 Hz, 1 C) 126,31 (1 C) 128,51 (1 C) 129,24 (1 C) 139,01 (1 C).

1k:

RMN de ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,21 (t, *J*=2,38 Hz, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,59 - 2,72 (m, 2 H) 2,90 - 3,01 (m, 2 H) 3,41 (dd, *J*=4,95, 2,38 Hz, 2 H) 4,75 - 4,89 (m, 1 H) 7,20-7,32 (m, 5H).

RMN de ¹³C (151 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 39,66 (d, *J*=21,44 Hz, 1 C) 42,40 (d, *J*=1,39 Hz, 1 C) 46,30 (d, *J*=1,67 Hz, 1 C) 58,53 (d, *J*=20,88 Hz, 1 C) 73,37 (s, 1 C) 78,22 (s, 1 C) 92,84 (d, *J*=173,19 Hz, 1 C) 126,63 (1 C) 128,45 (1 C) 129,37 (1 C) 136,85 (d, *J*=4,46 Hz, 1 C).

j) Síntesis de N-[(2S)-1-(¹⁸F)fluoro-3-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina (1f) y N-(2-(¹⁸F)fluoro-3-fenilpropil)-N-metilprop-2-in-1-amina (1m)

Los productos brutos 1f y 1m se obtuvieron según el procedimiento general C. Los productos 1f y 1m se separaron según el procedimiento general C y se analizaron por separado después de separación HPLC (véanse los cromatogramas de HPLC de la figura 11 y la figura 12).

Ejemplo 2**a) Síntesis de (4R,5S)-4-metil-5-fenil-3-prop-2-inil-oxazolidin-2-ona (2a)**

El compuesto 2a se sintetiza a partir de (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (Aldrich) según el procedimiento general F utilizando 15 mmol (1,79 g) de bromuro de propargilo (Aldrich). El compuesto 2a se obtiene con un rendimiento del 76% (7,6 mmol, 1,61 g).

EM-ESI: 216 (M⁺ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	72,54%	H	6,09%	N	6,51%
Determinado:	C	72,52%	H	6,11%	N	6,52%

b) Síntesis de (1S,2R)-2-(metil-prop-2-inil-amino)-3-fenil-propan-1-ol (2b)

El compuesto 2b se sintetiza mediante el procedimiento general Q a partir del material de partida 2a con un rendimiento del 89% (0,91 g, 4,5 mmol).

EM-ESI: 204 (M⁺ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	76,81%	H	8,43%	N	6,89%
Determinado:	C	76,82%	H	8,41%	N	6,88%

c) Síntesis de éster (1S,2R)-2-(metil-prop-2-inil-amino)-1-fenil-propílico del ácido metanosulfónico (2c)

El compuesto 2c se sintetiza mediante el procedimiento general T a partir del material de partida 2b con un rendimiento del 78% (352 mg, 1,05 mmol).

EM-ESI: 336 ($M^+ +1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 50,14% H 4,81% N 4,18%
 Determinado: C 50,17% H 4,82% N 4,16%

5

d) Síntesis de ((1R,2R)-[^{18}F]-2-fluoro-1-metil-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina (2d)

El compuesto 2d se prepara a partir del compuesto 2c mediante el procedimiento general B. El producto deseado 2d se obtiene con 198 MBq partiendo de 1,09 GBq F-18 fluoruro (corregido por decaimiento).

10

e) Síntesis de ((1R,2R)-2-fluoro-1-metil-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina (2e)

El compuesto 2e se sintetiza mediante el procedimiento general V a partir del material de partida 2b con un rendimiento del 58% (297 mg, 1,45 mmol).

15

EM-ESI: 206 ($M^+ +1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 76,07% H 7,86% N 6,82%
 Determinado: C 76,04% H 7,84% N 6,83%

20

f) Síntesis de N-[(1R,2R)-1-cloro-1-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina (2f)

Una solución agitada de 2b (120 mg, 0,54 mmol) y trietilamina (1,0 mmol), en THF (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla agitada se añadió cloruro de mesilo (0,60 mmol) gota a gota a $-7^{\circ}C$ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Se añadió solución de Na_2CO_3 (1 ml) y se agitó durante 30 min adicionales. La capa orgánica se repartió entre CH_2Cl_2 (15 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 3:1).

30

EM-ESI: 221 ($M^+ 35Cl +1,82$).

Análisis elemental:

Calculado: C 70,42% H 7,27% Cl 15,99% N 6,32%
 Determinado: C 70,38% H 7,25% Cl 15,97% N 6,30%

35

g) Síntesis de N-[(1S,2R)-1-(^{18}F)fluoro-1-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina (2g)

El producto deseado (2g) se obtuvo a partir de 2f según el procedimiento general C.

40

Ejemplo 3

a) Síntesis de 4-furan-2-ilmetil-3-prop-2-inil-oxazolidin-2-ona (3a)

El compuesto 3a se sintetizó según el procedimiento general F en una escala de 4 mmol a partir del material de partida 4-furan-2-ilmetil-oxazolidin-2-ona (J. Am. Chem. Soc.; 125; 42; 2003; 12694 - 12695). El compuesto deseado 3a se obtuvo con un rendimiento del 60% (2,4 mmol) utilizando 6 mmol de bromuro de propargilo como agente alquilante.

45

EM-ESI: 205 ($M^+ +1$, 100).

50

Análisis elemental:

Calculado: C 64,38% H 5,40% N 6,83%
 Determinado: C 64,41% H 5,41% N 6,82%

b) Síntesis de 3-furan-2-il-2-(metil-prop-2-inil-amino)-propan-1-ol (3b)

El compuesto 3b se sintetiza mediante el procedimiento general Q (media escala) a partir del material de partida 3a con un rendimiento del 70% (338 mg, 1,75 mmol).

EM-ESI: 194 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	68,37%	H	7,82%	N	7,25%
Determinado:	C	68,37%	H	7,81%	N	7,26%

c) Síntesis de éster 3-furan-2-il-2-(metil-prop-2-inil-amino)-propílico del ácido metanosulfónico (3c)

El compuesto 3c se sintetiza mediante el procedimiento general I a partir del material de partida 3b con un rendimiento del 88% (120 mg, 0,44 mmol).

EM-ESI: 272 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	53,12%	H	6,32%	N	5,16%
Determinado:	C	53,15%	H	6,34%	N	5,18%

d) Síntesis de (1-fluorometil-2-furan-2-il-etil)-metil-prop-2-inil-amina (3d)

El compuesto 3d se sintetiza mediante el procedimiento general A a partir del material de partida 3d con un rendimiento del 61% (29,9 mg, 0,153 mmol).

EM-ESI: 196 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	67,67%	H	7,23%	N	7,17%
Determinado:	C	67,67%	H	7,23%	N	7,18%

e) Síntesis de (1-fluorometil-2-furan-2-il-etil)-metil-prop-2-inil-amina (3e)

El compuesto 3e se sintetiza mediante el procedimiento general A a partir del material de partida 3c con F-18-fluoruro, 0,96 GBq. Se obtiene el compuesto deseado (124 MBq).

Ejemplo 4a) Síntesis de (S)-4-bencil-3-prop-2-inil-oxazolidin-2-ona (4a)

El compuesto 4a se sintetiza mediante el procedimiento general F a partir del material de partida (S)-4-bencil-oxazolidin-2-ona (Aldrich) con un rendimiento del 72% (1,58 g, 7,2 mmol).

EM-ESI: 216 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	72,54%	H	6,09%	N	6,51%
Determinado:	C	72,51%	H	6,08%	N	6,53%

b) (S)-2-(metil-prop-2-inil-amino)-3-fenil-propan-1-ol (4b)

El compuesto 4b se sintetiza mediante el procedimiento general Q a partir de 4a con un rendimiento del 68% (690 mg, 3,4 mmol).

EM-ESI: 204 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 76,81% H 8,43% N 6,89%
 Determinado: C 76,78% H 8,41% N 6,90%

c) Éster (S)-2-(metil-prop-2-inil-amino)-3-fenil-propílico del ácido 4-bromo-bencenosulfónico (4c)

5 El compuesto 4c se sintetiza mediante el procedimiento general K a partir de 4b cloruro de p-bromo-bencenosulfonilo con un rendimiento del 47% (1,58 g, 1,41 mmol).

10 EM-ESI: 424 ($M^{+Br\text{-isótopo } 80} + 1,76$).

Análisis elemental: C 54,03% H 4,77% N 3,32%
 Determinado: C 54,03% H 4,77% N 3,32%

Ejemplo 5a) Síntesis de (S)-4-[4-(2-metoximetoxi-etoxi)bencil]-oxazolidin-2-ona (5a)

15 El compuesto 5a se sintetiza mediante el procedimiento general H a partir de (S)-(-)-4-(4-hidroxibencil)-2-oxazolidinona (Tetradron; EN; 57; 39; 2001; 8313 - 8322) y 2-bromo-etil-metoximetil-éter (Aldrich) a una escala de 10 veces con un rendimiento del 77% (15,4 mmol, 4,33 g).

20 EM-ESI: 282 ($M^{+} + 1, 100$).

Análisis elemental:

Calculado: C 59,78% H 6,81% N 4,98%
 Determinado: C 59,81% H 6,83% N 4,97%

b) Síntesis de (S)-4-[4-(2-metoximetoxi-etoxi)bencil]-3-prop-2-inil-oxazolidin-2-ona (5b)

El compuesto 5b se sintetizó mediante el procedimiento general F a partir del compuesto 5a con un rendimiento del 65% (6,5 mmol, 2,07 g).

30 EM-ESI: 320 ($M^{+} + 1, 100$).

Análisis elemental:

Calculado: C 63,94% H 6,63% N 4,39%
 Determinado: C 63,92% H 6,64% N 4,40%

c) Síntesis de (S)-3-[4-(2-metoximetoxi-etoxi)-fenil]-2-(metil-prop-2-inil-amino)-propan-1-ol (5c)

El compuesto 5c se sintetizó mediante el procedimiento general Q a partir del compuesto 5b con un rendimiento del 74% (3,7 mmol, 1,14 g).

40 EM-ESI: 308 ($M^{+} + 1, 100$).

Análisis elemental:

Calculado: C 66,43% H 8,20% N 4,56%
 Determinado: C 66,46% H 8,21% N 4,55%

d) Síntesis de {(R)-2-[4-(2-metoximetoxi-etoxi)-fenil]-1-metil-etil}-metil-prop-2-inil-amina (5d)

El compuesto 5d se sintetizó mediante el procedimiento secuencial general I (a una escala péntuple) y U a partir del compuesto 5c con un rendimiento del 81 % a lo largo de dos etapas (2,02 mmol, 589 mg).

50 EM-ESI: 292 ($M^{+} + 1, 100$).

Análisis elemental:

Calculado: C 70,07% H 8,65% N 4,81%
 Determinado: C 70,11% H 8,63% N 4,82%

e) Síntesis de 2-{4-[(R)-2-(metil-prop-2-inil-amino)-propil]-fenoxi}-etanol (5e)

5

El compuesto 5e se sintetizó mediante el procedimiento secuencial general N (a una escala cuádruple) a partir del compuesto 5d con un rendimiento del 88% (1,76 mmol, 436 mg).

EM-ESI: 248 ($M^+ + 1$, 100).

10

Análisis elemental:

Calculado: C 72,84% H 8,56% N 5,66%
 Determinado: C 72,81% H 8,55% N 5,67%

f) Síntesis de éster 2-{4-[(R)-2-(metil-prop-2-inil-amino)-propil]-fenoxi}-etílico del ácido metanosulfónico (5f)

15

El compuesto 5f se sintetiza mediante el procedimiento general I a partir del compuesto 5e con un rendimiento del 93% (0,47 mmol, 153 mg).

EM-ESI: 326 ($M^+ + 1$, 100).

20

Análisis elemental:

Calculado: C 59,05% H 7,12% N 4,30%
 Determinado: C 59,07% H 7,11% N 4,30%

g) Síntesis de {(R)-2-[4-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-1-metil-etil}-metil-prop-2-inil-amina (5g)

25

El compuesto 5g se sintetiza mediante el procedimiento general A a partir del compuesto 5f con un rendimiento del 61% (0,153 mmol, 38 mg).

EM-ESI: 250 ($M^+ + 1$, 100).

30

Análisis elemental:

Calculado: C 72,26% H 8,09% N 5,62%
 Determinado: C 72,22% H 8,07% N 5,60%

h) Síntesis de [F-18] {(R)-2-[4-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-1-metil-etil}-metil-prop-2-inil-amina (5h)

35

El compuesto 5h se sintetiza mediante el procedimiento general B a partir del compuesto 5f (aislados 210 MBq de 1,41 GBq).

Ejemplo 6

40

a) Síntesis de ((R)-1-metil-2-fenil-etil)-prop-2-inil-amina (6a)

Se disuelven 840 mg (4 mmol) de clorhidrato de ((R)-1-metil-2-fenil-etil)-prop-2-inil-amonio (Sigma) en 10 ml de diclorometano y carbonato de sodio acuoso 1 M. La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae tres veces con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El producto bruto 6a se utiliza sin purificación adicional.

45

b) (2-Fluoro-etil)-((R)-1-metil-2-fetil-etil)-prop-2-inil-amina (6b)

El compuesto 6b se sintetiza mediante el procedimiento general H a partir del compuesto 6a con un rendimiento del 60% (1,2 mmol, 262 mg).

50

EM-ESI: 220 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 76,68% H 8,27% N 6,39%
 Determinado: C 76,66% H 8,26% N 6,38%

c) [F-18] (2-fluoro-etil)-((R)-1-metil-2-fetil-etil)-prop-2-inil-amina (6c)

5

El compuesto 6c se sintetiza mediante el procedimiento general G a partir del compuesto 6a y bromuro de [F-18]-2-fluoroetilo (Bioorg. Med. Chem.; 13; 20; 2005; 5779 - 5786). El producto deseado 6c se obtiene con 178 MBq partiendo de 1,98 GBq, F-18 fluoruro (corregido por decaimiento).

10 d) Síntesis de 2-[(2R)-1-fenilpropan-2-il](prop-2-in-1-il)amino}etanol (6d)

Una mezcla de desmetildeprenilo (Sigma, 150 mg, 0,72 mmol) y NaOH (60 mg, 1,5 mmol), en MeCN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla agitada se añadió 1-bromo-etanol (1,0 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un líquido amarillo claro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 8:2).

15

20

EM-ESI: 218 (M⁺ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 77,38% H 8,81% N 6,45% O 7,36%
 Determinado: C 77,35% H 8,79% N 6,43% O 7,35%

25

e) Síntesis de N-(2-cloroetil)-N-[(2R)-1-fenilpropan-2-il]prop-2-in-1-amina (6e)

Una mezcla de 2 (150 mg, 0,69 mmol) y trietilamina (1,5 mmol), en THF (3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla agitada se añadió cloruro de mesilo (1,4 mmol) gota a gota a -7°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Se añadió solución de Na₂CO₃ (2 ml) y se agitó durante 30 min adicionales. La capa orgánica se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 3:1).

30

35

EM-ESI: 235 (M^{+Cl³⁵}, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 71,33% H 7,70% N 5,94%
 Determinado: C 71,30% H 7,68% N 5,92%

40

f) Síntesis de N-(2-fluoroetil)-N-[(2R)-1-fenilpropan-2-il]prop-2-in-1-amina (6b)

A una solución de cloruro de N-[(2R)-1-fenilpropan-2-il]prop-2-in-1-aminio (Sigma 100 mg, 0,578 mmol) en DMF seca (2 ml) se añadió hidruro de sodio (48,0 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (0,85 mg, 0,603 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (15 ml) y salmuera (15 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 80:20) y se analizó mediante RMN, HPLC y CL-EM.

45

50

EM-ESI: 220 (M⁺ +1, 100).

Análisis elemental:

55

Calculado: C 76,68% H 8,27% N 6,39%
 Determinado: C 76,65% H 8,25% N 6,36%

g) Síntesis de N-(2-(¹⁸F)fluoroetil)-N-[(2R)-1-fenilpropan-2-il]prop-2-in-1-amina (6c)

El producto deseado 6c se obtuvo a partir de 6e según el procedimiento general C.

Ejemplo 7a) Síntesis de (1R,2R)-2-[metil(prop-2-in-1-il)amino]-1-fenilpropan-1-ol (7a)

Una mezcla de (1R,2R)pseudoehedrina (150 mg, 0,72 mmol) y NaOH (60 mg, 1,5 mmol), en MeCN (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla agitada se añadió bromuro de propargilo (1,0 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un líquido amarillo claro. El producto bruto 7a se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 8:2).

EM-ESI: 204 (M⁺ +1.100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	76,81%	H	8,43%	N	6,89%
Determinado:	C	76,78 %	H	8,42 %	N	6,88%

b) Síntesis de N-[(1S,2R)-1-fluoro-1-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina (7b)

A una solución agitada de **7a** (150 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió DAST (1,0 mmol) gota a gota a -5°C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min adicionales a la misma temperatura. Se añadió carbonato de sodio saturado (2,0 ml) para inactivar el DAST sin tratar. La capa orgánica se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 4:1).

EM-ESI: 206 (M⁺ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	76,07%	H	7,86%	N	6,82%
Determinado:	C	76,02%	H	7,85%	N	6,81%

c) Síntesis de N-[(1S,2R)-1-cloro-1-fenilpropan-2-il]-N-metilprop-2-in-1-amina (7c)

A una solución agitada de **7a** (120 mg, 0,54 mmol) en THF (2 ml) se añadió trietilamina (1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla agitada se añadió cloruro de mesilo (0,60 mmol) gota a gota a -7°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Se añadió solución de Na₂CO₃ (2 ml) y se agitó durante 30 min adicionales. La capa orgánica se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto **7c** se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 3:1).

EM-ESI: 221 (M⁺ 35Cl +1,70).

Análisis elemental:

Calculado:	C	70,42%	H	7,27%	Cl	15,99%	N	6,32%
Determinado:	C	70,39%	H	7,25 %	Cl	15,97%	N	6,30%

Ejemplo 8a) Síntesis de 2, 2-dióxido de (3aS,8aR)-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d][1,2,3]oxatiazol (8a)

A una solución agitada de 5 g (33 mmol) de (1S,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol, disponible

comercialmente, en 200 ml de diclorometano y 9,3 ml (67 mmol) de trietilamina se añadieron 3,25 ml (40 mmol) de cloruro de sulfonilo (SO_2Cl_2) en 80 ml de diclorometano a -65°C . La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. El precipitado se filtró y el filtrado se lavó tres veces con agua y después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se diluyó en un poco de diclorometano y se recristalizó en hexano. El producto se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo-hexano 0:100 \rightarrow 100:0) para obtener 2,2 g del producto deseado 8a.

EM-ESI: 212 ($\text{M}^+ + 1$)

Análisis elemental:

Calculado:	C	51,17%	H	4,29%	N	6,63%
Determinado:	C	57,20 %	H	4,30%	N	6,61%

b) Síntesis de 2,2-dióxido de (3aS,8aR)-3-(prop-2-in-1il)-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d][1,2,3]oxatiazol (8b)

A una solución agitada de 2,2 g (10,4 mmol) de 8a en 120 ml de dimetilformamida se añadieron 1,35 ml (22,8 mmol) de prop-2-in-1-ol y 6g (22,8 mmol) de trifenilfosfina y 4,42 ml (22,8 mmol) de (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de dipropan-2-ilo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó mediante dos procesos cromatográficos en columna subsecuentes (acetato de etilo - hexano 1:20 \rightarrow 2:1) para obtener 970 mg (37%) del producto deseado 8b.

EM-ESI: 250 ($\text{M}^+ + 1$)

Análisis elemental:

Calculado:	C	57,82%	H	4,45%	N	5,62%
Determinado:	C	57,85%	H	4,46%	N	5,61%

c) Síntesis de ácido [(1S,2S)-2-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]prop-2-in-1-ilsulfámico (8c)

A una solución agitada de 100 mg (0,4 mmol) de 8b en 2 ml de THF seco se añadieron 139 mg (0,44 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó durante 90 min y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el producto deseado 8c con un rendimiento del 10% que contenía cantidades secundarias de TBAF.

d) Síntesis de (1S,2S)-2-fluoro-N-(prop-2-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (8d)

A una solución agitada de 100 mg (0,4 mmol) de 8b en 2 ml de THF seco se añadieron 139 mg (0,44 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 90 min y se concentró. Se añadieron 2 ml de ácido sulfúrico 3 N y la solución se calentó en un horno microondas durante 10 min. La solución se vertió en 20 ml de solución de hidróxido de sodio 0,35 N enfriada con hielo y agitada vigorosamente. La fase acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano-isopropilo (10:1) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 8d como un lote de 14 mg de cantidad.

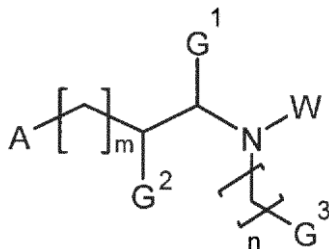
e) Síntesis de (1S,2S)-2-(^{18}F)fluoro-N-(prop-2-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (8e)

El producto deseado 8e se obtuvo según el procedimiento general E.

Las características de la presente invención divulgadas en la memoria descriptiva, las reivindicaciones y/o en los dibujos adjuntos pueden, tanto por separado como en cualquier combinación de las mismas, constituir un material para la forma de realización de la invención en diversas formas de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula Ia



Ia

5

en el que

W es $-C(U^1)(U^2)-C\equiv H$, seleccionándose U^1 y U^2 independientemente de entre hidrógeno y deuterio,

10

A se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, furanilo, en particular furan-2-ilo, furan-3-ilo, (G^4 -alquil (C_1-C_3))fenilo, (G^4 -alcoxi (C_1-C_3))fenilo, considerando que el fenilo y el furanilo son sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo, nitro, carbonilo (C_1-C_6), ciano, nitrilo, trifluorometilo, sulfonilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) y sulfanilo (C_1-C_6),

15

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada caso, de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo, L y -alquil (C_1-C_6)-L,

20

con la condición de que exactamente uno de G^1 - G^4 se seleccione de entre L y -alquil (C_1-C_6)-L,

siendo L ^{18}F ,

en el que n es un número entero de 0 a 6, preferentemente 1-3, más preferentemente 1-2,

25

y en el que m es un número entero de 0 a 4, preferentemente 0 a 2, más preferentemente 0-1,

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero no limitadas a enantiómeros y diastereoisómeros, así como mezclas racémicas,

30

y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, furanilo, (G^4 -alquil (C_1-C_3))fenilo, (G^4 -alcoxi (C_1-C_3))fenilo, hidroxifenilo, halo-fenilo, metoxi-fenilo, dimetoxi-fenilo, trifluorometil-fenilo y (alquil (C_1-C_4))-fenilo.

35

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que A se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, (G^4 -alcoxi (C_1-C_3))fenilo, hidroxil-fenilo, fluorofenilo, metoxifenilo y metilfenilo.

40

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^1 , G^2 , G^3 y G^4 en la fórmula Ia se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo, L, y -alquil (C_1-C_4)-L, con la condición de que exactamente uno de G^1 - G^4 , en la fórmula Ia, se seleccione de entre L y -alquil (C_1-C_4)-L.

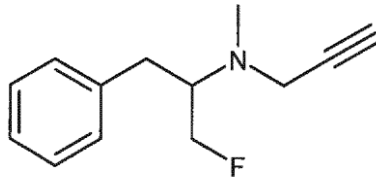
45

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que G^1 , G^2 , G^3 y G^4 en la fórmula Ia se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, L, y -alquil (C_1-C_2)-L, con la condición de que exactamente uno de G^1 - G^4 , en la fórmula Ia, se seleccione de entre L y -alquil (C_1-C_2)-L.

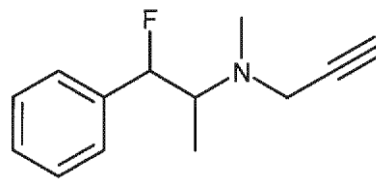
50

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que G^1 , G^2 , G^3 y G^4 en la fórmula Ia se seleccionan, independientemente e individualmente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, L, y -metil-L, con la condición de que exactamente uno de G^1 - G^4 en la fórmula Ia se seleccione de entre L y -metil-L.

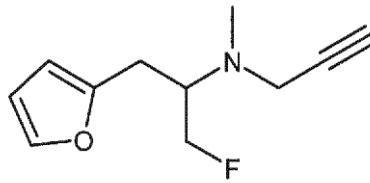
7. Compuesto según la reivindicación 1 que es



5 (1-Fluorometil-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina

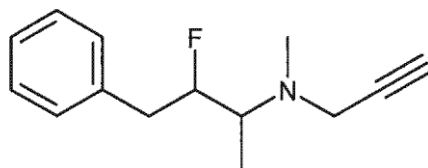


10 (2-Fluoro-1-metil-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina



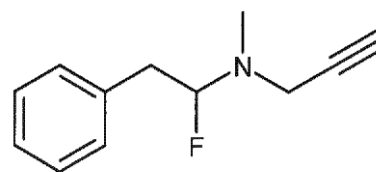
15 (1-Fluorometil-2-furan-2-il-etil)-metil-prop-2-inil-amina

20

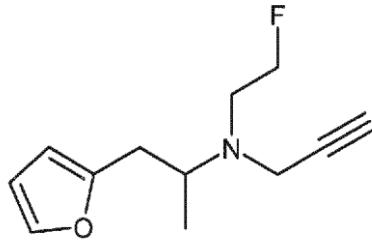


(2-Fluoro-1-metil-3-fenil-propil)-metil-prop-2-inil-amina

25

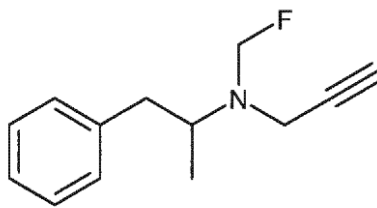


30 (1-Fluoro-2-fenil-etil)-metil-prop-2-inil-amina



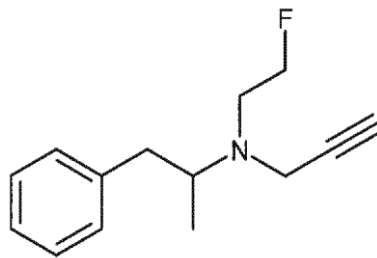
(2-Fluoro-etil)-(2-furan-2-il-1-metil-etil)-prop-2-inil-amina

5 o



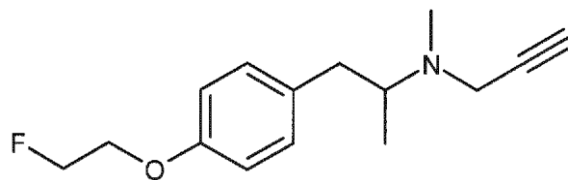
Fluorometil-(1-metil-2-fenil-etil)-prop-2-inil-amina

10 o



15 (2-Fluoro-etil)-(1-metil-2-fenil-etil)-prop-2-inil-amina

o



20

{2-[4-(2-Fluoro-etoxi)-fenil]-1-metil-etil}-metil-prop-2-inil-amina,
en el que F presenta el significado de ^{18}F .

25

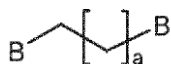
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que L es ^{18}F .

9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que F es ^{18}F

10. Procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula Ia como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende las etapas siguientes:

5

- fluorar con F un compuesto de fórmula V



V

con un agente de fluoración con F para proporcionar un compuesto de fórmula IV,



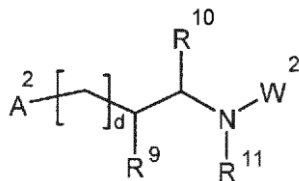
IV

10

fórmula IV

15

- sustituir dicho compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI



VI

fórmula VI

20

en el que F es ^{18}F ,

a es un número entero de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2, más preferentemente de 0 a 1,

25

B es un grupo saliente, preferentemente halo, en particular cloro, bromo, yodo, mesiloxi, tosiloxi, trifluorometilsulfoniloxi, nona-fluorobutilsulfoniloxi, (4-bromo-fenil)sulfoniloxi, (4-nitro-fenil)sulfoniloxi, (2-nitro-fenil)sulfoniloxi, (4-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-fenil)sulfoniloxi, (4-*terc*-butil-fenil)sulfoniloxi y (4-metoxi-fenil)sulfoniloxi,

30

y en el que W^2 es W como se define en la reivindicación 1,

en el que A^2 es A como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

35

en el que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente e individualmente, en cada caso, de entre el grupo que comprende alquilo (C_1-C_6) e hidrógeno,

en el que R^{11} se selecciona de entre el grupo que comprende alquilo (C_1-C_6) y R^{12} ,

en el que R^{12} es hidrógeno,

40

en el que d es un número entero de 0 a 4, preferentemente de 0-2, más preferentemente de 0-1, y

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contengan exactamente un R^{12} .

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que B se selecciona de entre el grupo que comprende yodo, bromo, cloro, mesiloxi, tosiloxi, trifluorometilsulfoniloxi y nona-fluorobutilsulfoniloxi.

5 12. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o composición según la reivindicación 12, para su utilización como un agente farmacéutico o de diagnóstico o un agente para la formación de imágenes.

Fig. 1:

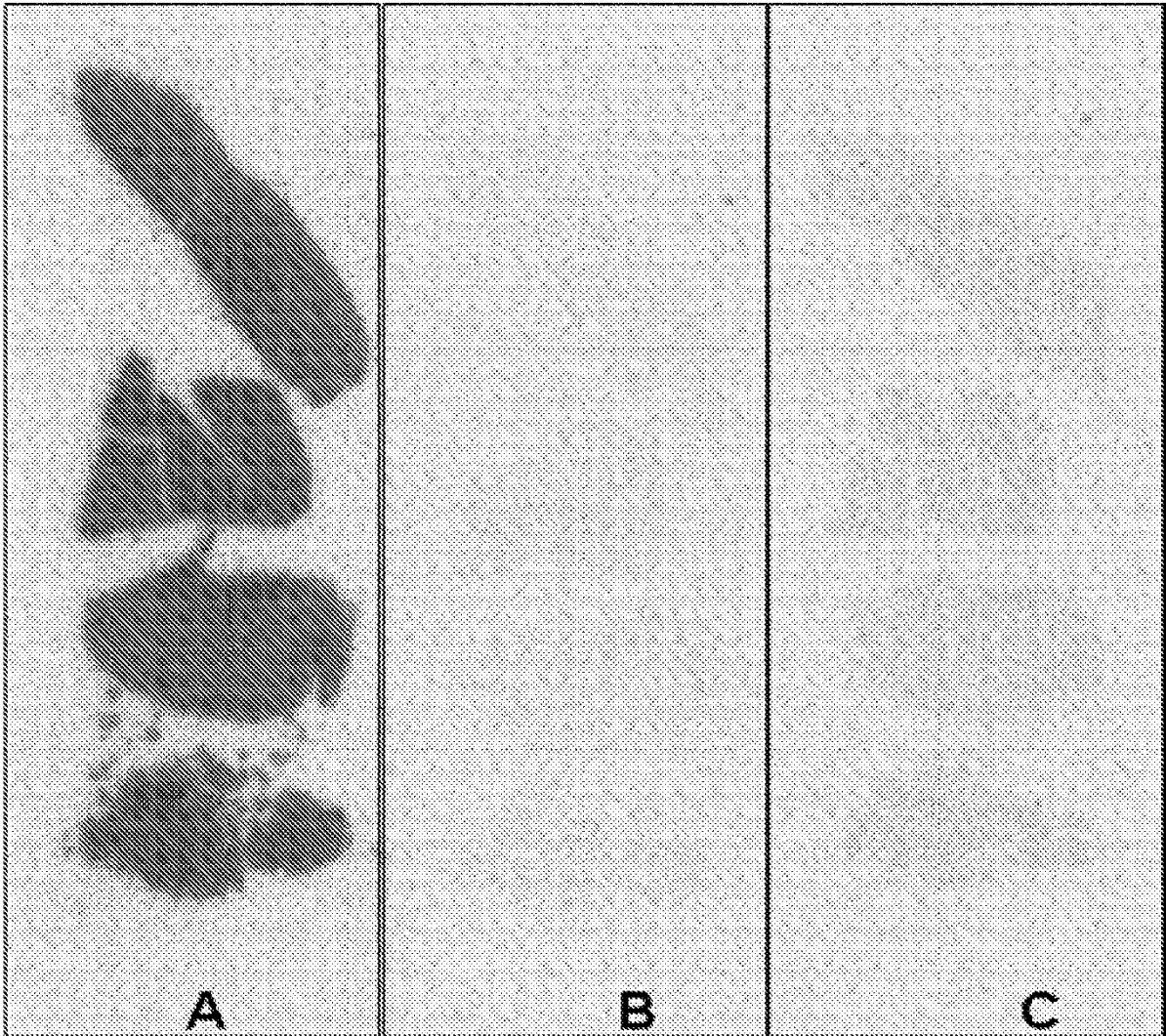


Fig. 2:

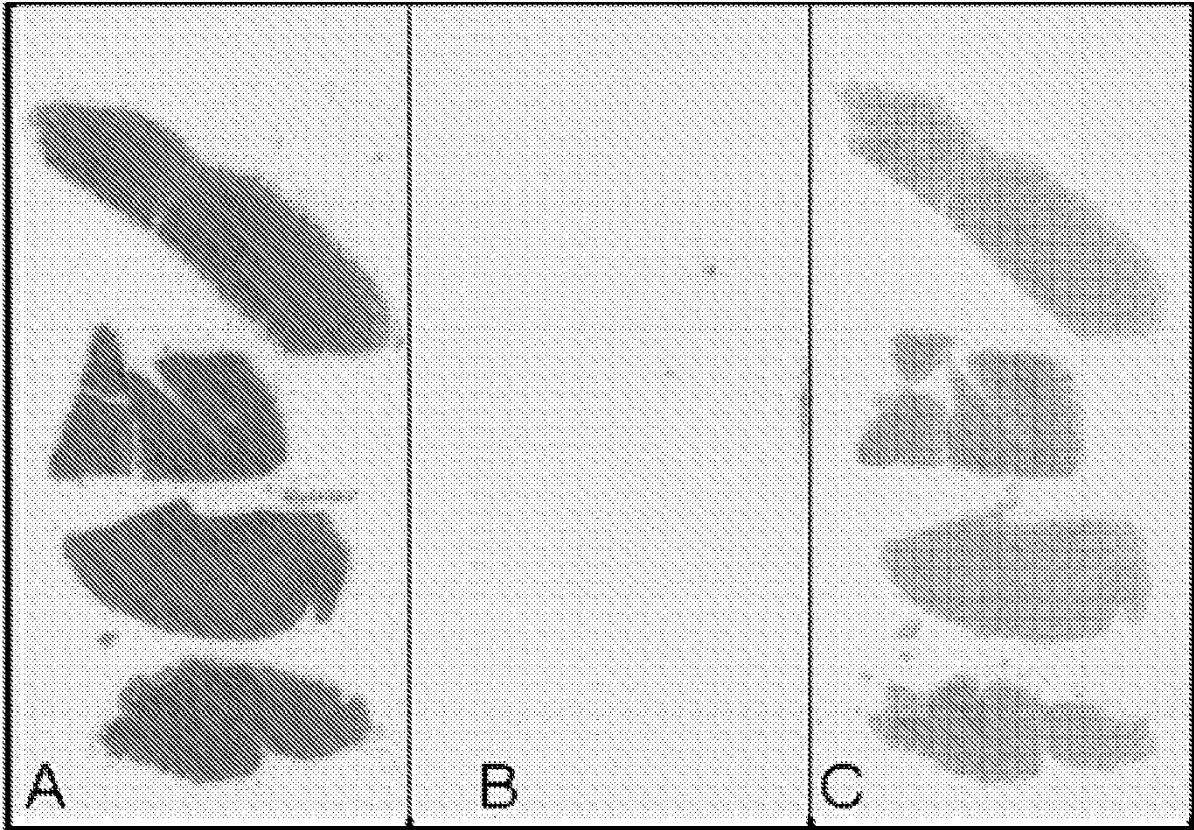


Fig. 3A:

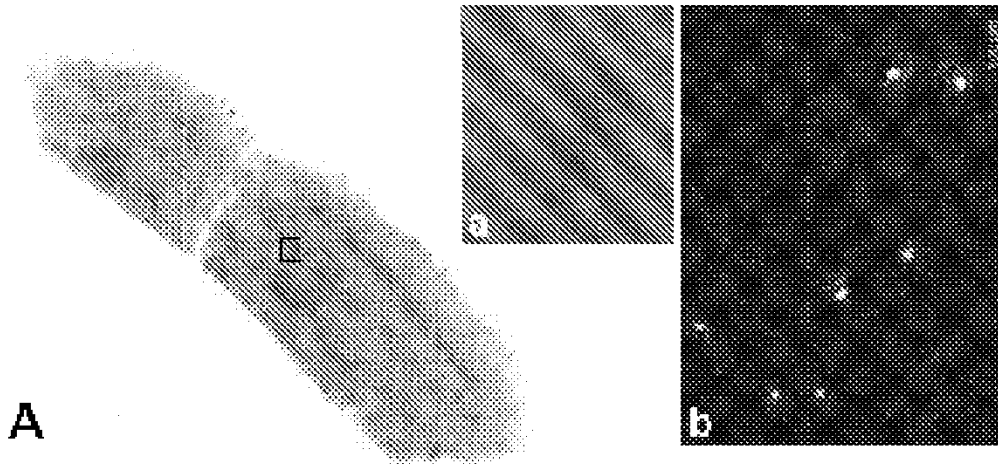


Fig. 3B:

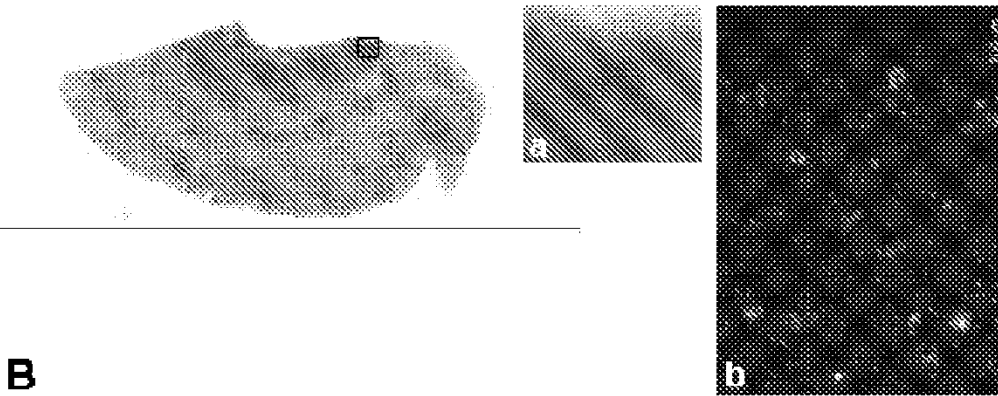


Fig. 3C:

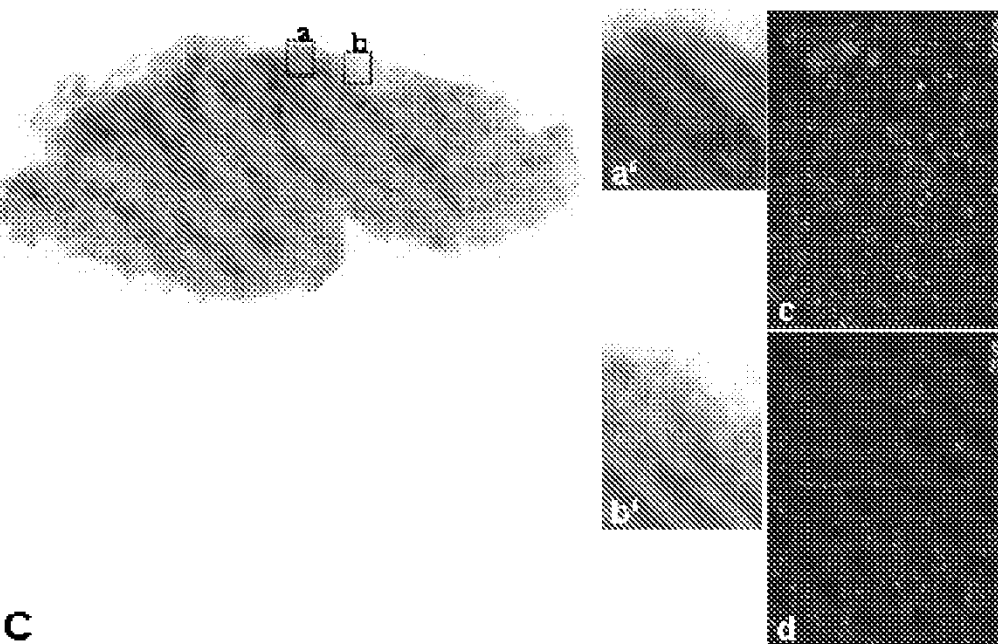


Fig. 4:

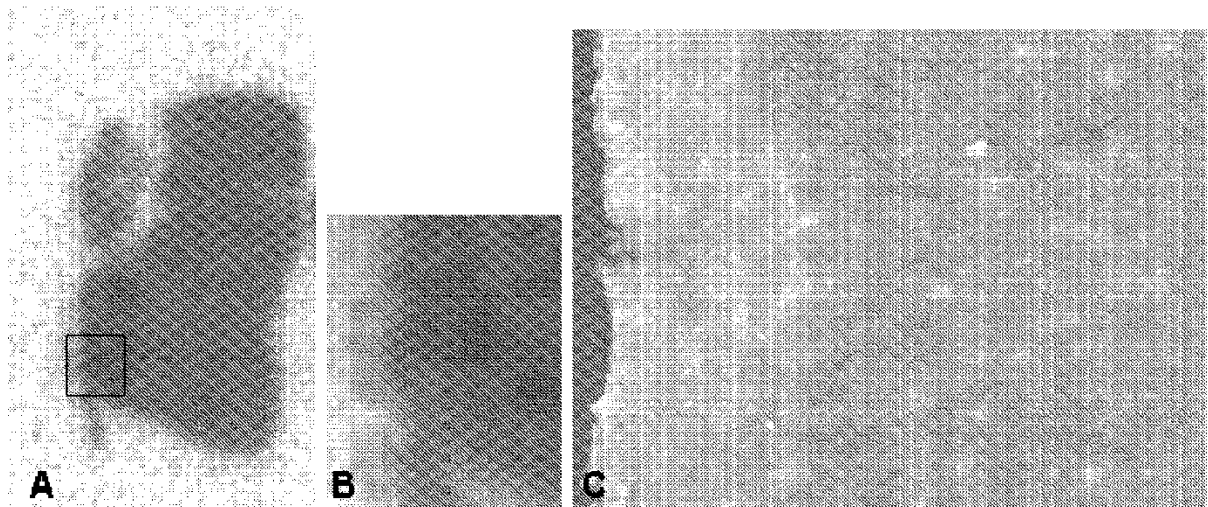


Fig. 5:

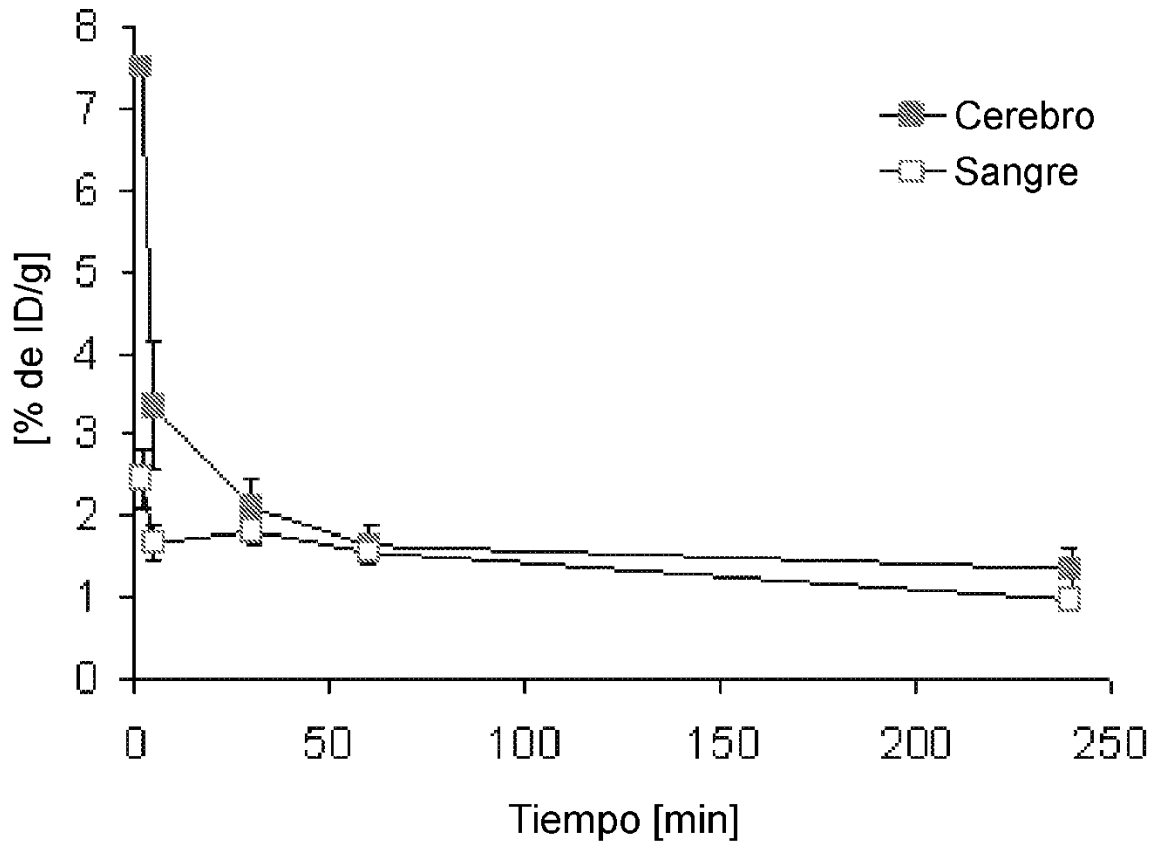


Fig. 6:

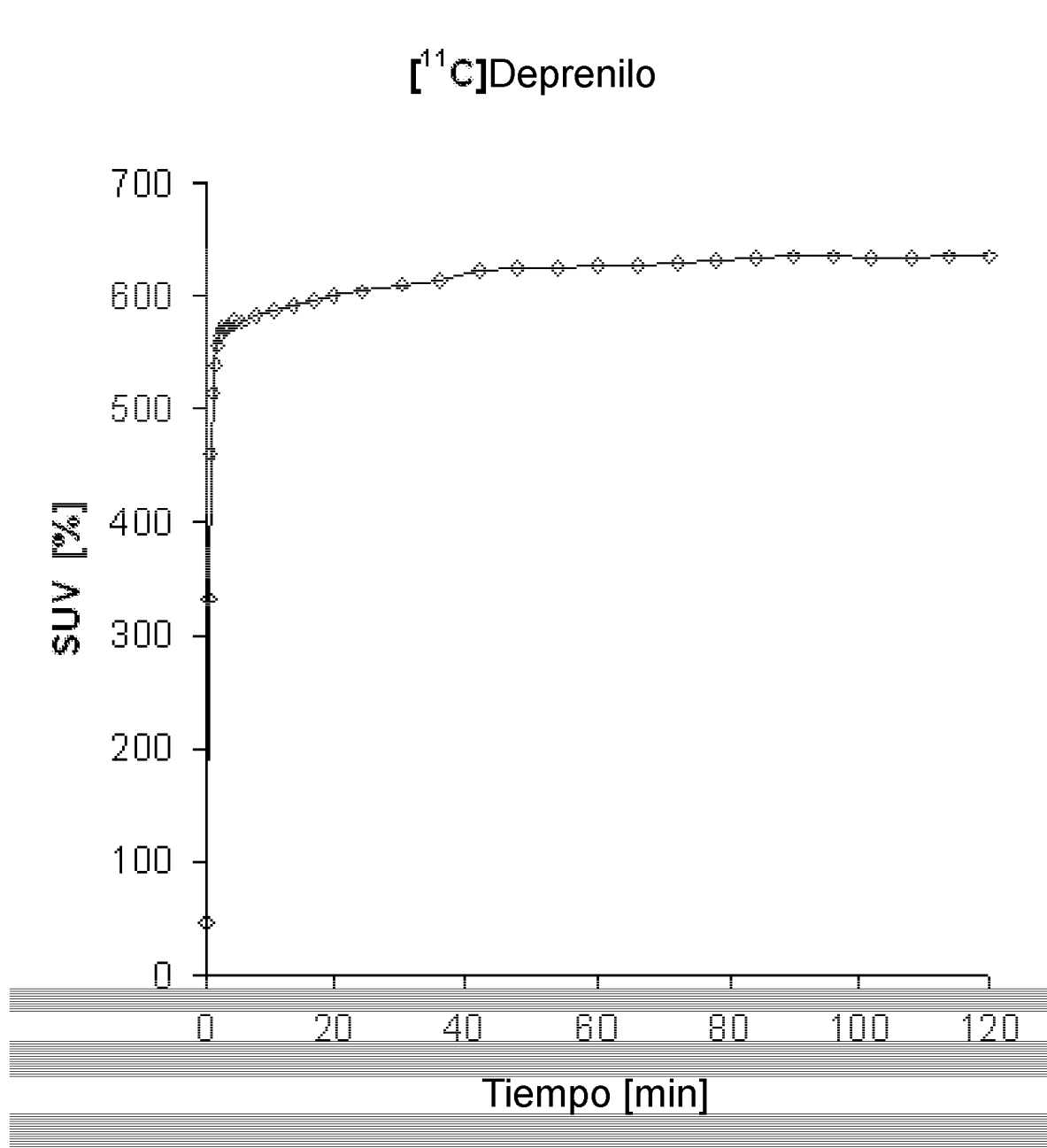


Fig. 7:

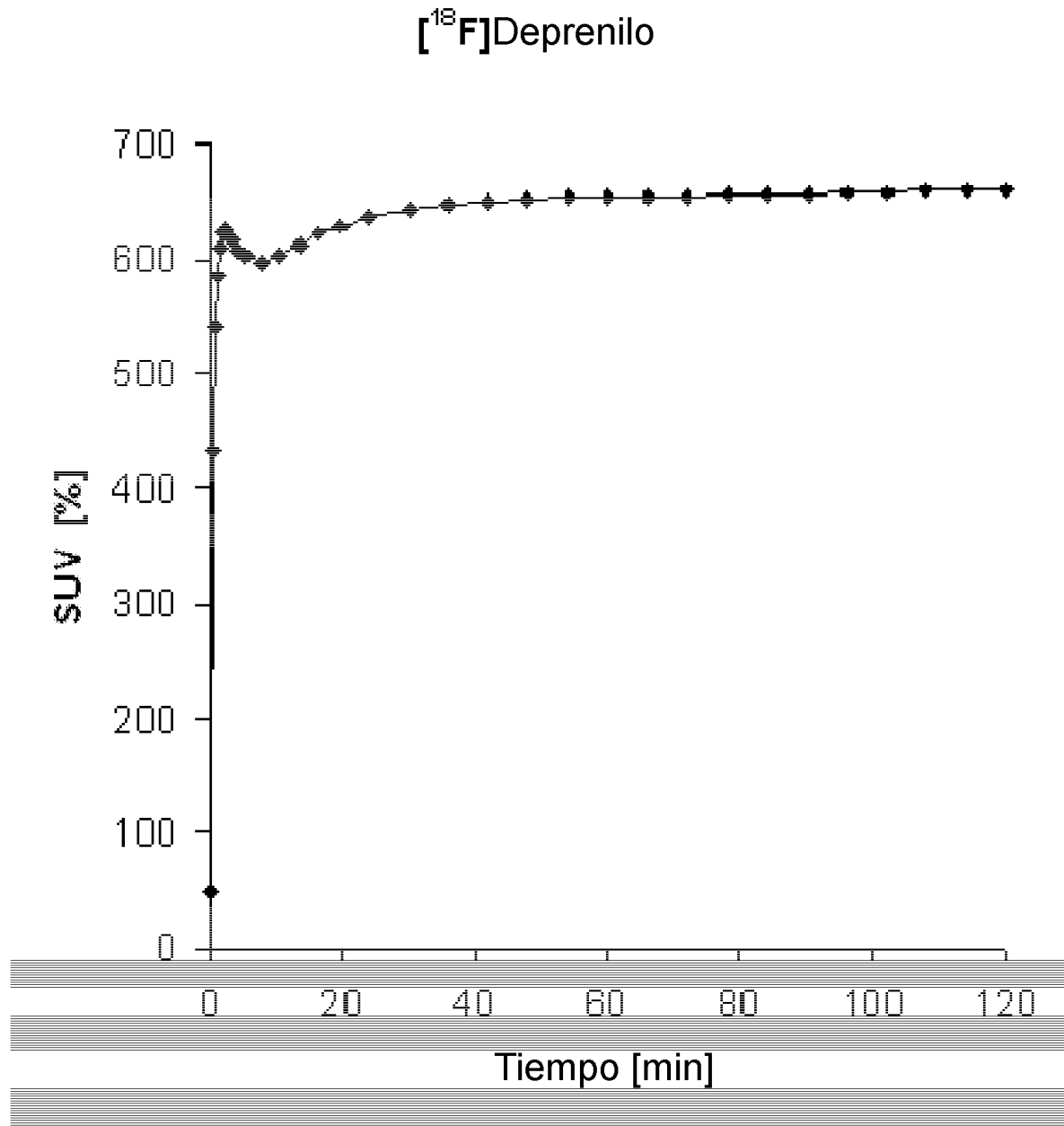


Fig. 8:

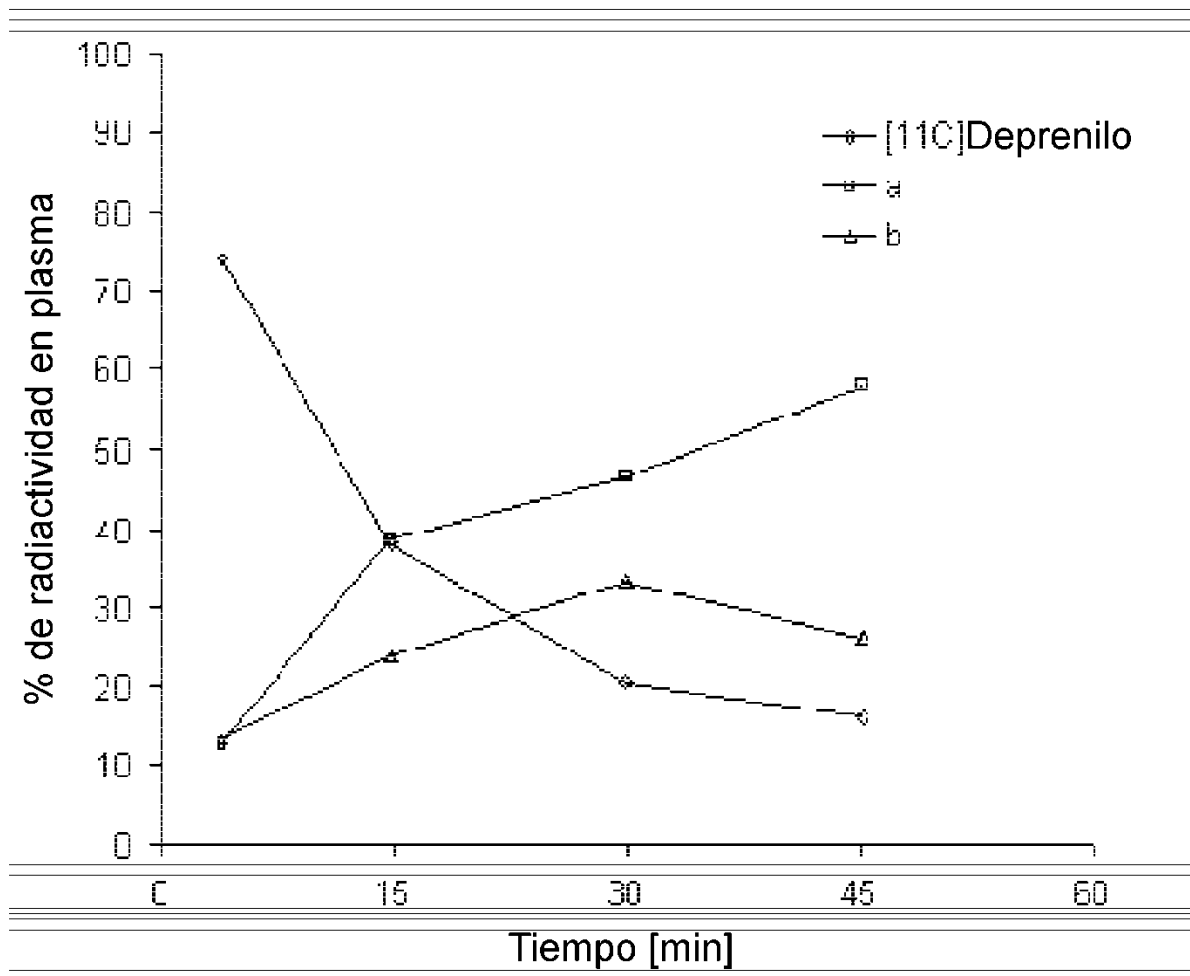


Fig. 9:

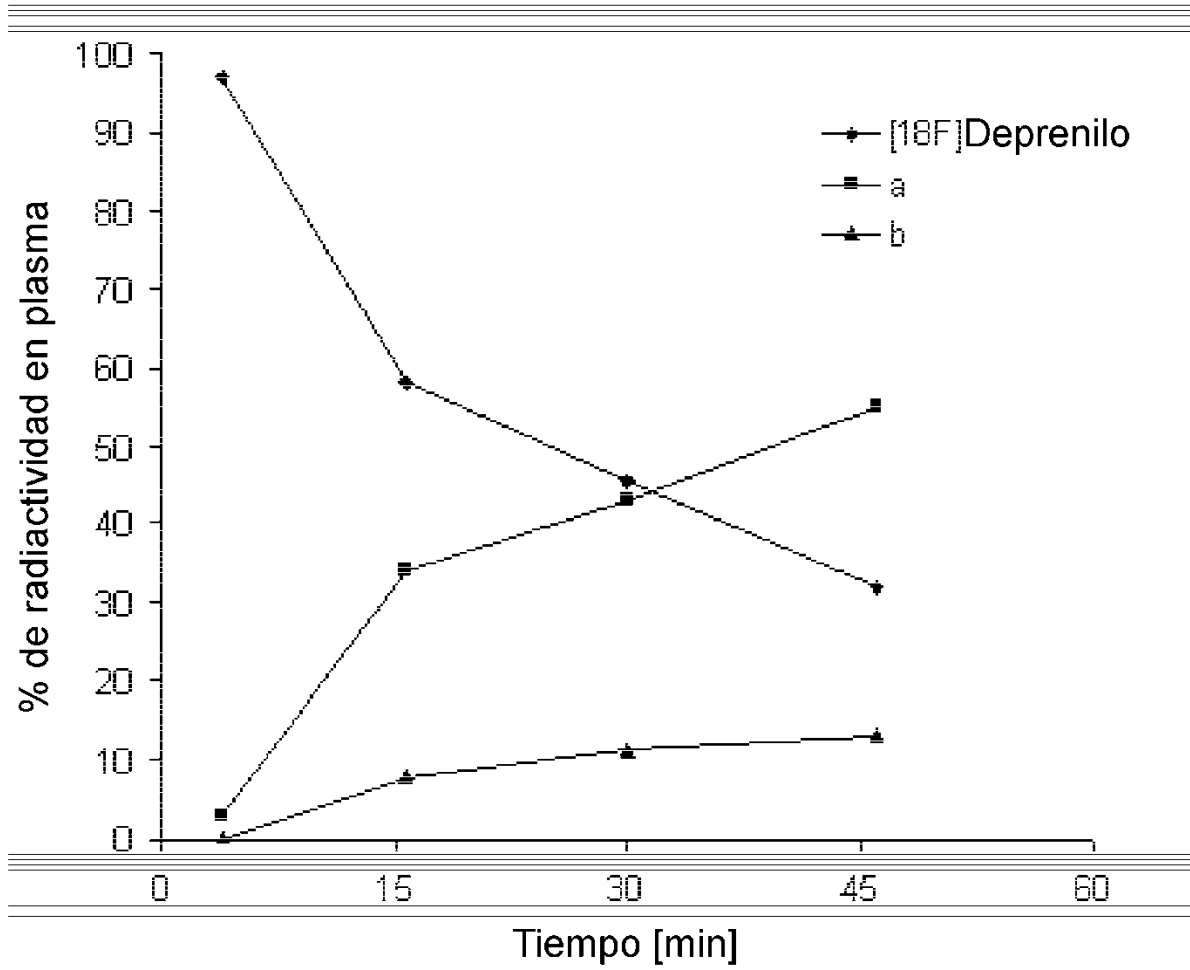


Fig. 10:

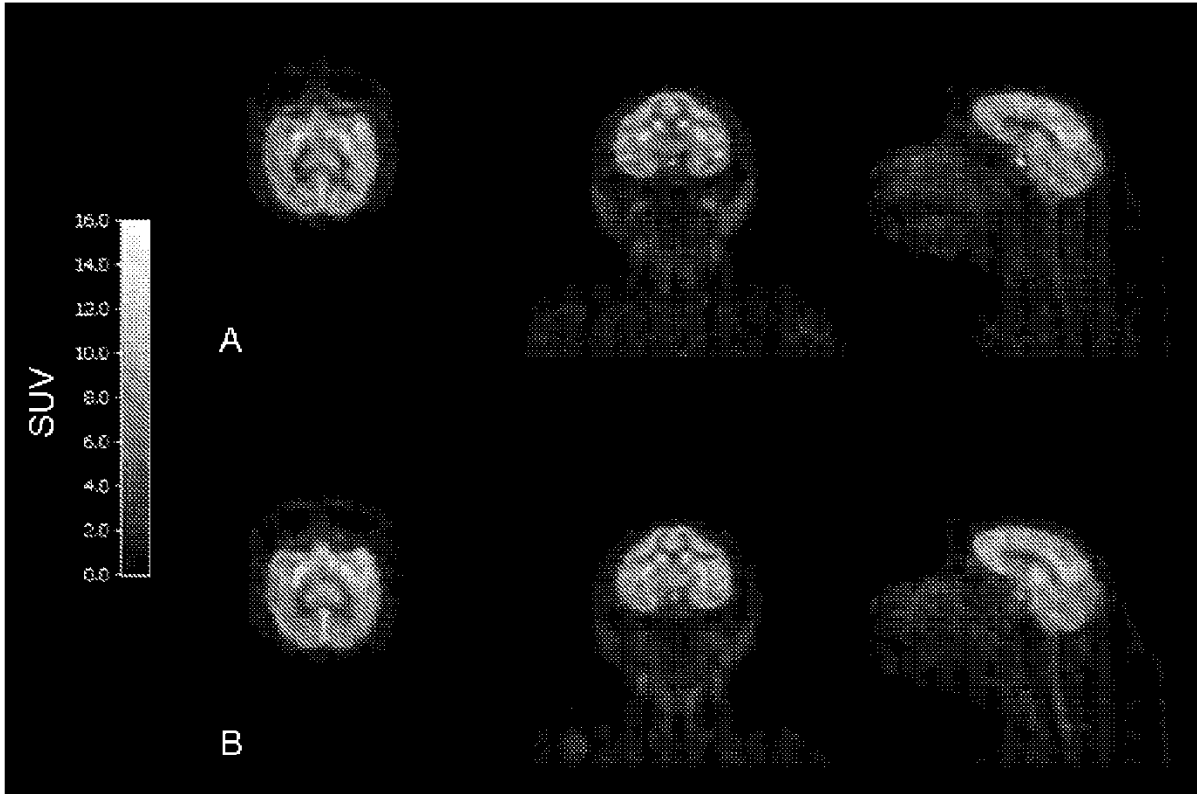


Fig. 10, cont.

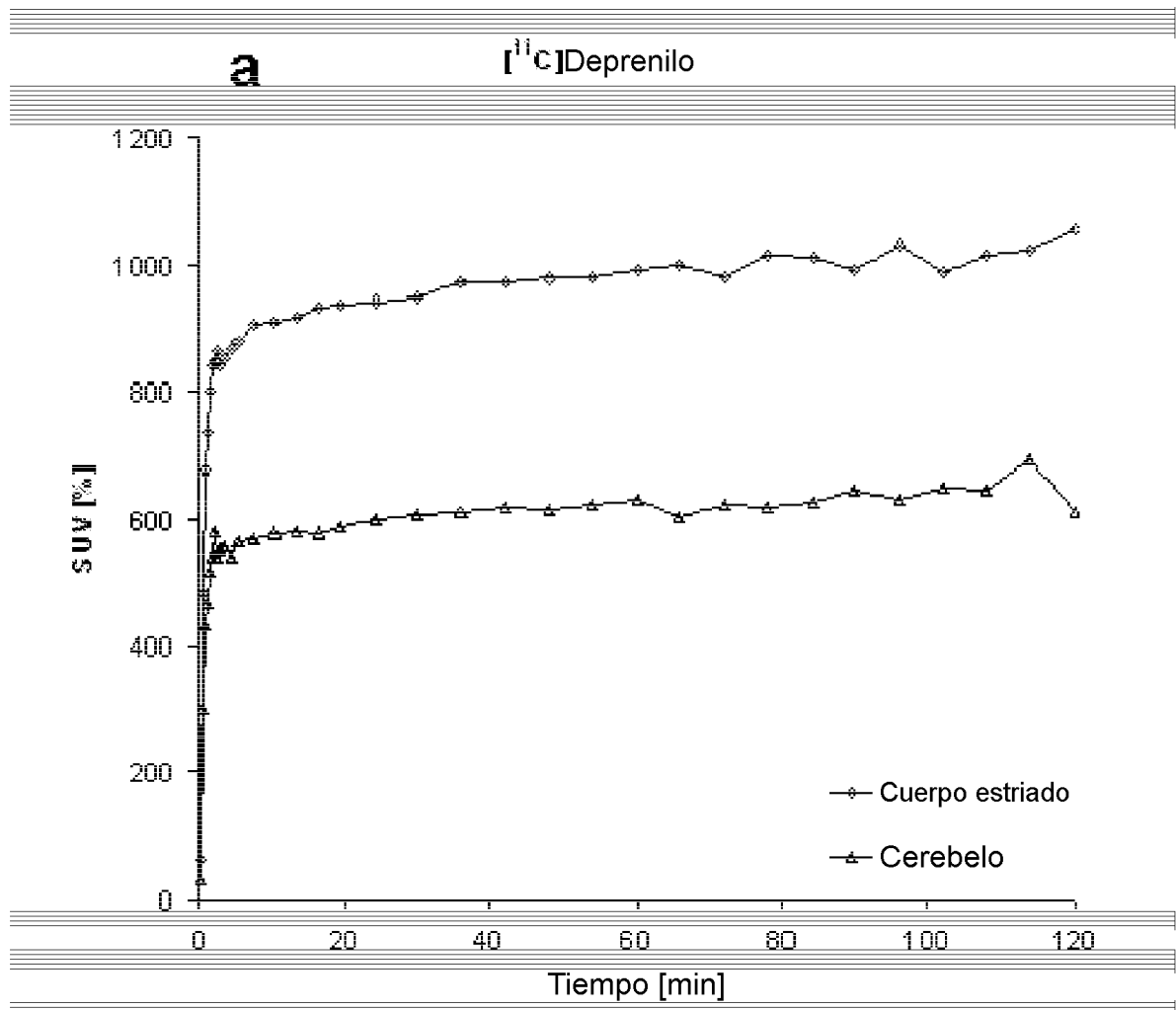


Fig. 10, cont.

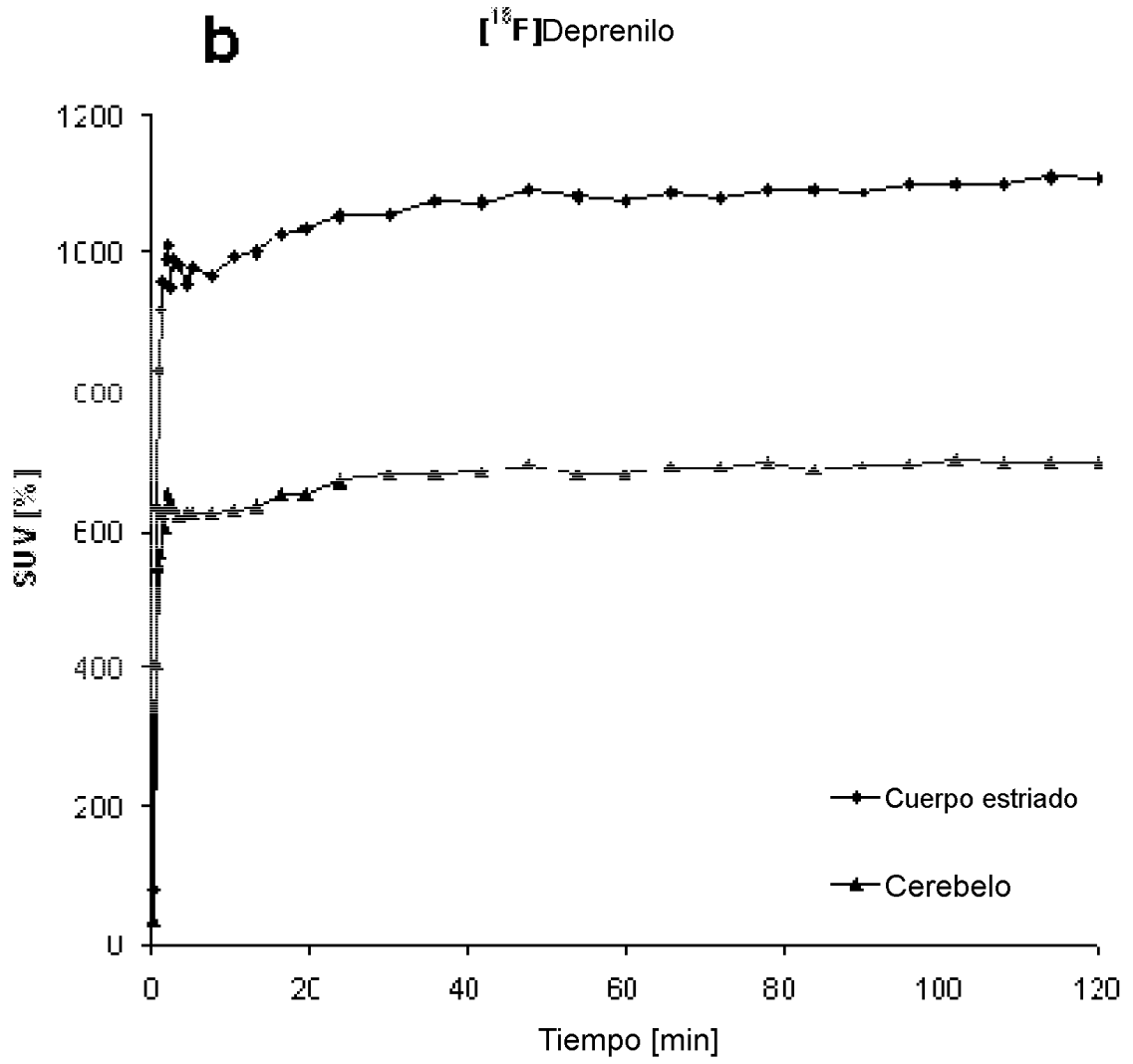


Fig. 11:

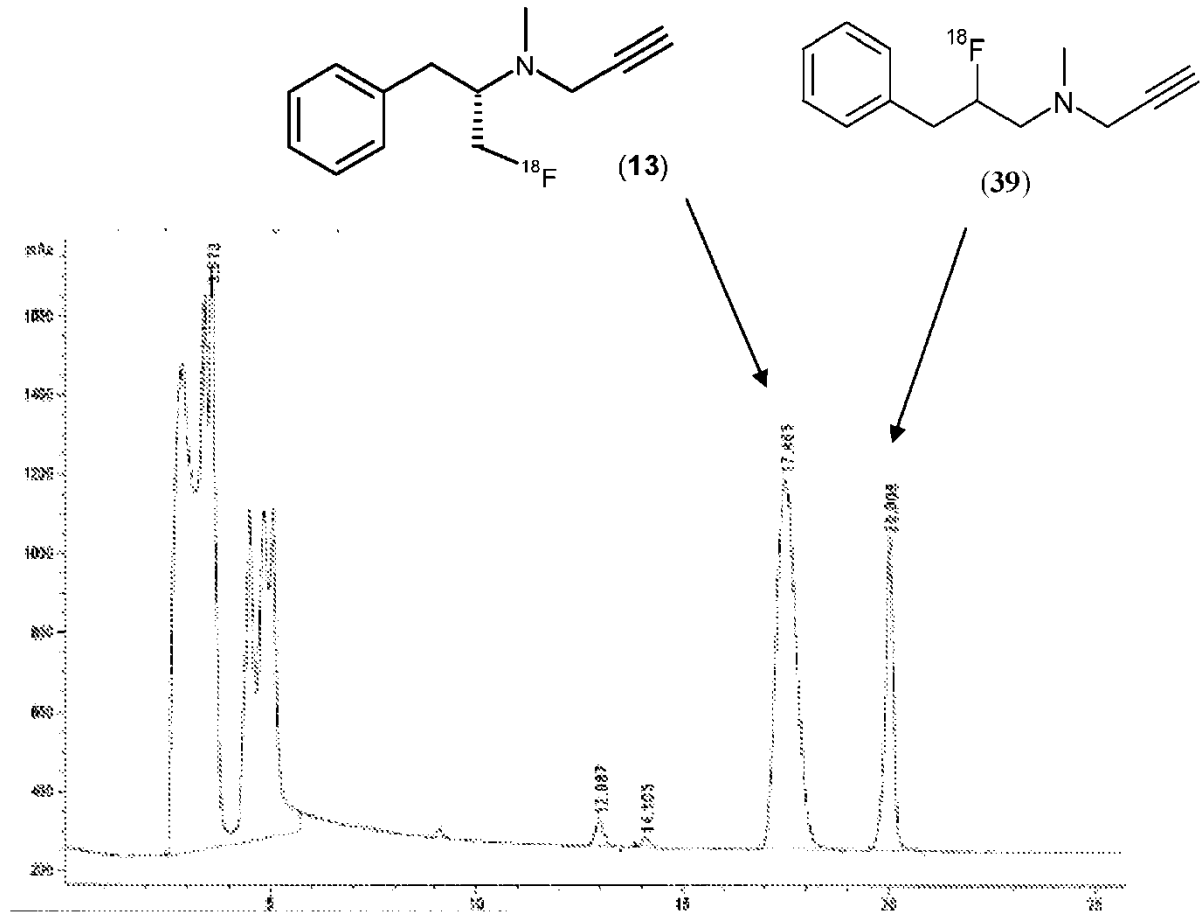


Fig. 12

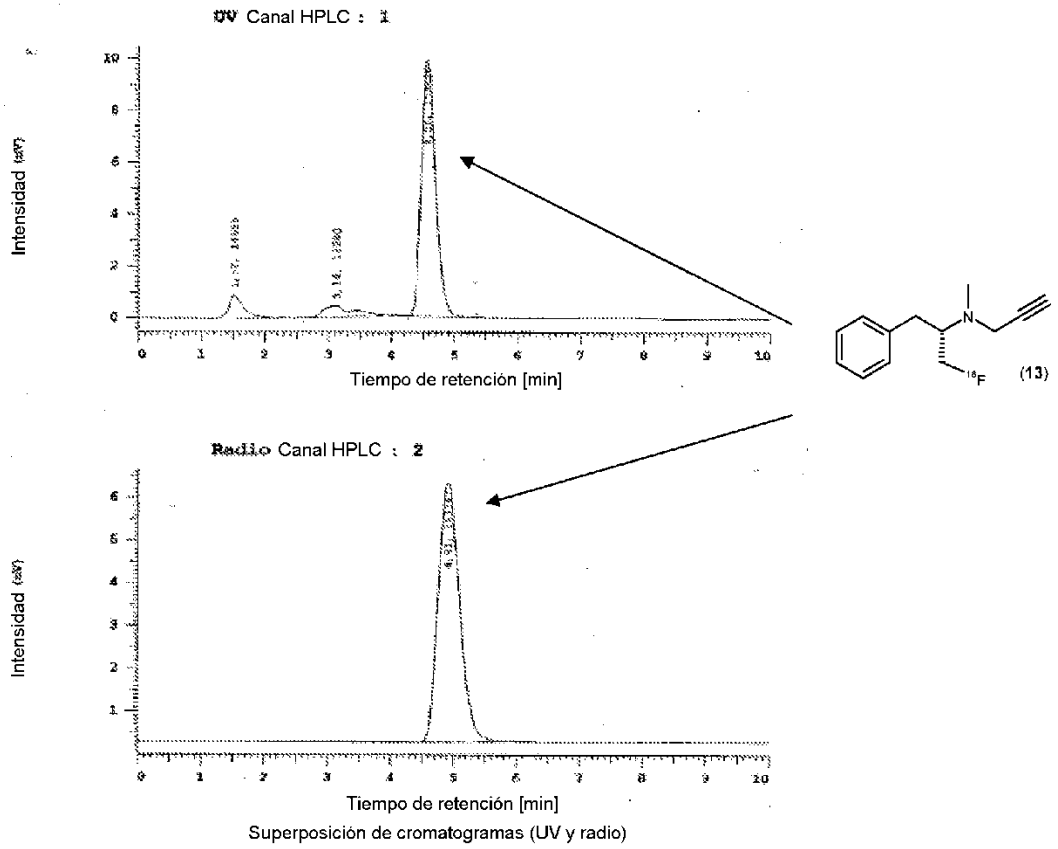


Fig. 13

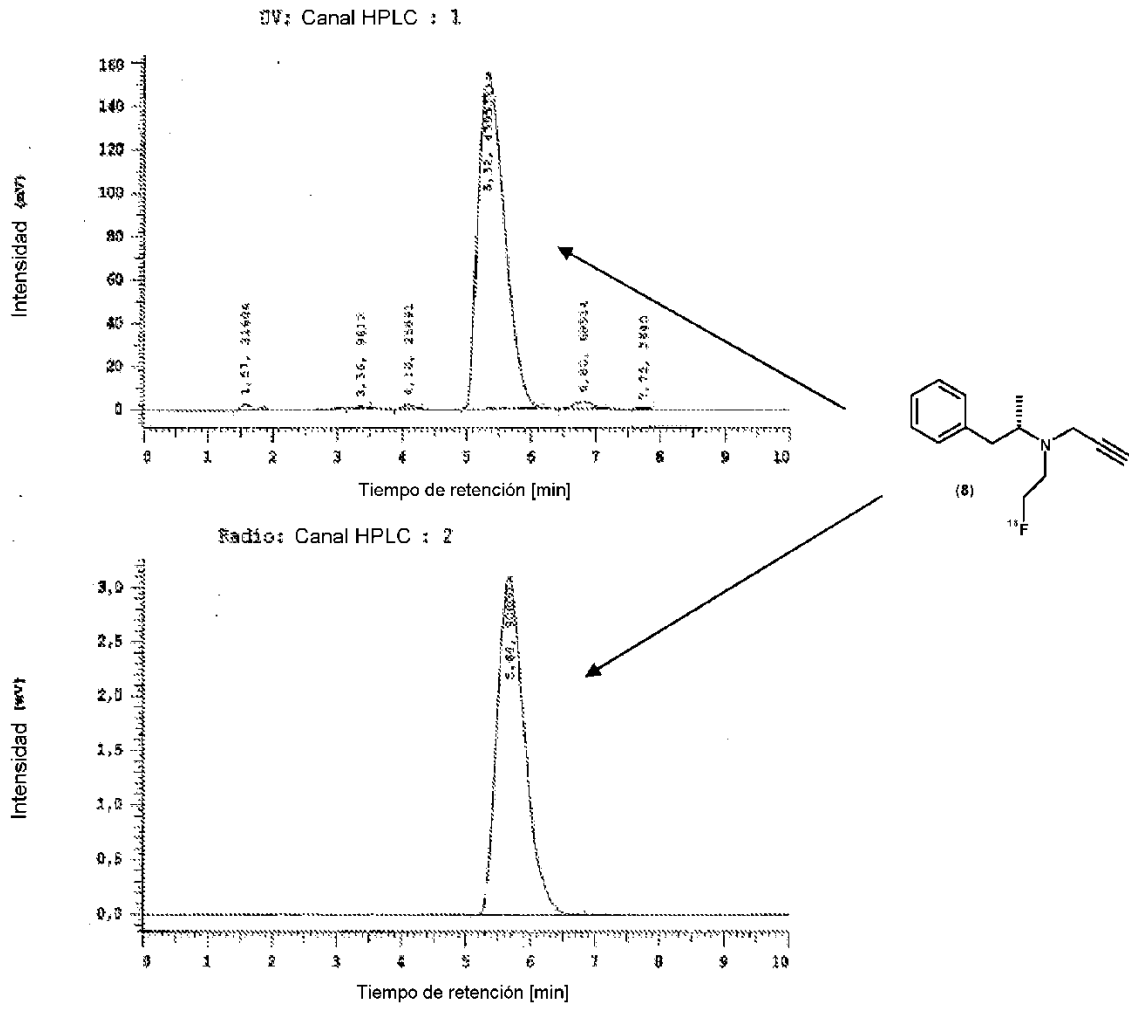


Fig. 14:

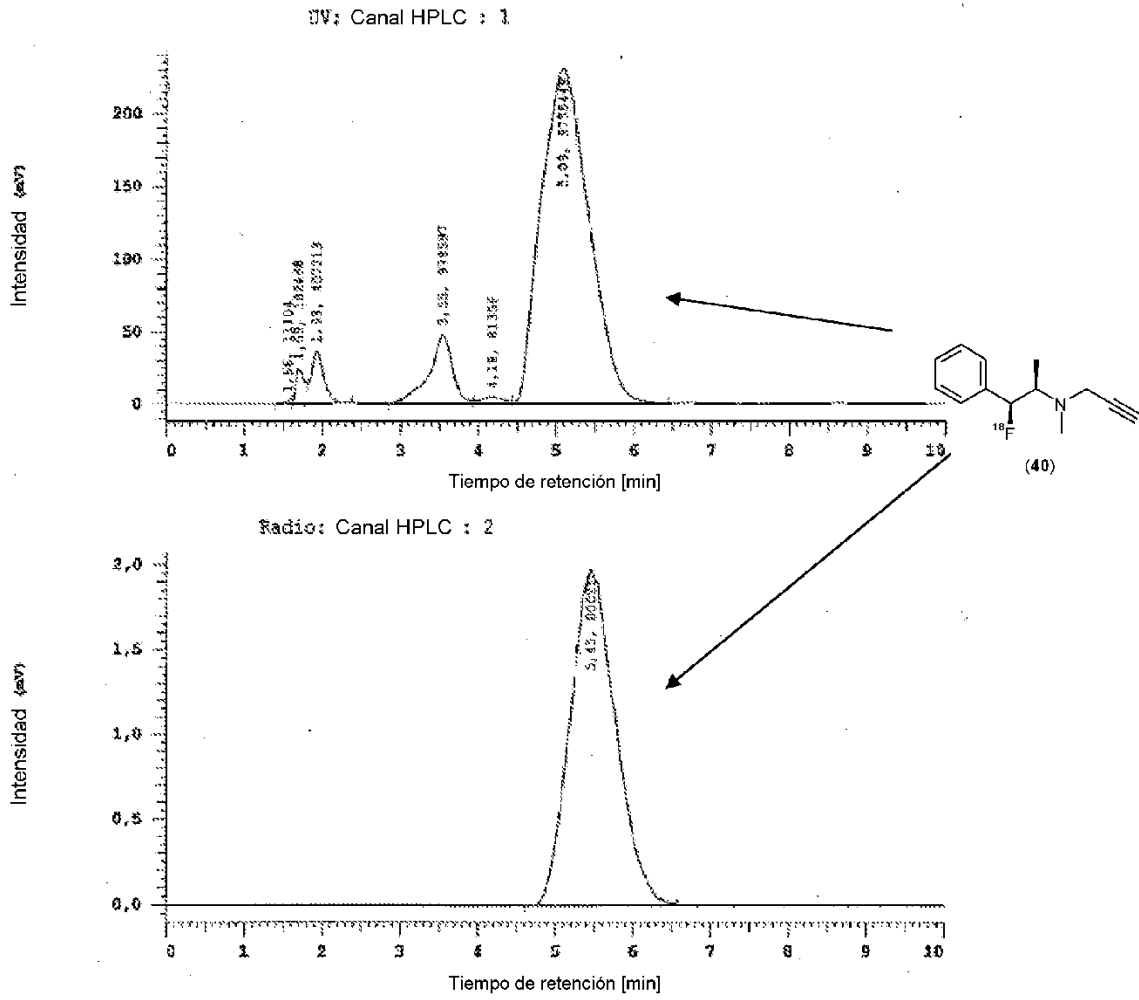


Fig. 15

