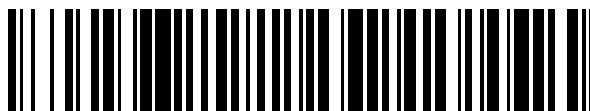


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 423**

51 Int. Cl.:

**C07C 229/24** (2006.01)  
**C07B 59/00** (2006.01)  
**C07C 251/24** (2006.01)  
**C07C 309/73** (2006.01)  
**C07C 271/22** (2006.01)  
**C07D 207/16** (2006.01)  
**A61K 51/04** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2007 PCT/EP2007/009518**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2008 WO08052788**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2007 E 07819544 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2086924**

54 Título: **Ácido L-glutámico marcado con [F-18], L-glutamina marcada con [F-18], sus derivados y su utilización, así como procedimientos para su preparación**

30 Prioridad:

**01.11.2006 RU 2006138584**  
**18.11.2006 EP 06090211**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.02.2019**

73 Titular/es:

**LIFE MOLECULAR IMAGING SA (33.3%)**  
**Route de l'Ecole 13**  
**1753 Matran, CH;**  
**A. N. NESMEYANOV INSTITUTE OF**  
**ORGANOELEMENT COMPOUNDS, THE RUSSIAN**  
**ACADEMY OF SCIENCE (INEOS RAS) (33.3%) y**  
**INSTITUTE OF THE HUMAN BRAIN, RUSSIAN**  
**ACADEMY OF SCIENCE (IHB RAS) (33.3%)**

72 Inventor/es:

**DINKELBORG, LUDGER;**  
**FRIEBE, MATTHIAS;**  
**KRASIKOWA, RAISA, NIKOLAEVNA;**  
**BELOKON, YURI;**  
**KUZNETSOVA, OLGA, FEDOROVNA;**  
**GRAHAM, KEITH;**  
**LEHMANN, LUTZ;**  
**BERNDT, MATHIAS y**  
**SCHMITT-WILLICH, HERIBERT**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 701 423 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

Ácido L-glutámico marcado con [F-18], L-glutamina marcada con [F-18], sus derivados y su utilización, así como procedimientos para su preparación.

5 La invención se refiere a los objetos caracterizados en las reivindicaciones, a saber, derivados de ácido L-glutámico marcados con [F-18] y derivados de L-glutamina marcados con [F-18] de fórmula general I, así como a su uso y a procedimientos para su preparación.

10 El diagnóstico temprano de enfermedades tumorales malignas desempeña un papel muy importante en el pronóstico de supervivencia de un paciente con tumor. En este diagnóstico, los procedimientos basados en imagen no invasivos son una herramienta importante. En los últimos años, la tecnología PET (*(Positronen-Emissions-Tomographie*, en alemán) (Tomografía por emisión de positrones)) ha demostrado ser particularmente  
 15 utilizada (marcador) y su distribución en el cuerpo. En la búsqueda de marcadores adecuados, se intenta aprovechar determinadas propiedades de los tumores que distinguen el tejido tumoral del tejido circundante sano. El isótopo preferido utilizado comercialmente para la PET es <sup>18</sup>F. Debido a su corta semivida de menos de 2 horas, el <sup>18</sup>F impone exigencias especiales en la producción de marcadores adecuados. Con este isótopo no son posibles rutas de síntesis largas ni una purificación, ya que, de lo contrario, una parte considerable de la radioactividad del isótopo ha disminuido ya antes de que el marcador pueda utilizarse para el diagnóstico. Por lo tanto, a menudo no es posible aplicar rutas sintéticas establecidas para la fluoración no radiactiva en la síntesis de marcadores <sup>18</sup>F. Además, la alta actividad específica del <sup>18</sup>F (aproximadamente 80 GBq/nmol) conduce a cantidades muy bajas de sustancia de [<sup>18</sup>F]fluoruro para la síntesis de marcadores, lo que a su vez requiere un exceso extremadamente elevado de precursor y hace impredecible el éxito de una estrategia de radiosíntesis  
 20 basada en reacciones de fluoración no radiactivas.

La FDG ([<sup>18</sup>F]2-fluorodesoxiglucosa)-PET es una herramienta ampliamente aceptada y extendida en el diagnóstico y en el seguimiento clínico posterior de enfermedades tumorales. Los tumores malignos compiten con el organismo huésped por el suministro de glucosa para el suministro de nutrientes (Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem. Zeitschrift* 1924; 152: 309-339; Kelloff G. Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(8): 2785-2807) A este respecto, las células tumorales generalmente tienen un metabolismo aumentado de la glucosa en comparación con las células circundantes del tejido normal. Esto se aprovecha en la utilización de fluorodesoxiglucosa (FDG), un derivado de la glucosa, que se transporta en cantidades aumentadas a las células, pero que queda atrapada metabólicamente en las mismas después de una fosforilación como 6-fosfato de FDG ("efecto Warburg"). La FDG marcada con <sup>18</sup>F es, por lo tanto, un marcador eficaz para la detección de enfermedades tumorales en el paciente mediante la tecnología PET. En la búsqueda reciente de nuevos marcadores PET, se han utilizado cada vez más aminoácidos para la toma de imágenes por <sup>18</sup>F-PET (por ejemplo (revisión): *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Mayo de 2002; 29 (5): 681-90). A este respecto, algunos de los aminoácidos marcados con <sup>18</sup>F son adecuados para la medición de la velocidad de síntesis de proteínas, pero la mayor parte de los otros derivados lo son para la medición de la captación directa de células en el tumor. Algunos aminoácidos marcados con <sup>18</sup>F están derivados, por ejemplo, de tirosina, fenilalanina, prolina, asparagina y aminoácidos no naturales (por ejemplo, *J. Nucl Med* 1991; 32: 1338-46, *J Nucl Med* 1996; 37: 320-325, *J Nucl Med* 2001; 42: 752-754 o *J Nucl Med* 1999; 40: 331-338.). El ácido glutámico y la glutamina no son concidos como derivados marcados con <sup>18</sup>F no son conocidos, mientras que los derivados de glutamina y de ácido glutámico fluorados no radiactivos son habituales; como, por ejemplo, aquellos que presentan flúor en la posición  $\gamma$  (por ejemplo, (revisión): *Amino Acids.* (2003) abril; 24 (3): 245-61) o en la posición  $\beta$  (por ejemplo, *Tetrahedron Lett.* 30; 14; 1989; 1799-1802, *J. Org. Chem.* 54; 2; 1989; 498-500, *Tetrahedron: Asymmetry*; 12; 9; 2001; 1303 - 1312) Tienen flúor.

50 Se ha informado ya en el pasado de derivados del ácido glutámico que presentan grupos protectores en las funcionalidades químicas y un grupo saliente en la posición  $\beta$  o  $\gamma$ . Así, se ha informado sobre glutamato como mesilato o bromuro en la posición  $\gamma$ , cuyas funciones ácido y amina están provistas de grupos protectores éster o Z (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; 1986; 1323-1328) o por ejemplo de ácido  $\gamma$ -cloro-glutámico sin grupos protectores (*Synthesis*; (1973); 44-46). Sobre derivados similares, pero en los que el grupo saliente se ubica en la posición  $\beta$ , también se ha informado en varias ocasiones: por ejemplo, *Chem. Pharm. Bull.* 17; 5; (1969); 879-885, *J. Gen. Chem. USSR* (traducción al inglés.); 38; (1968); 1645-1648; *Tetrahedron Lett.* 27; 19; (1986); 2143-2144, *Chem. Pharm. Bull.* EN; 17; 5; 1969; 873-878, patente FR 1461184, patente JP 13142).

60 Los marcadores PET actuales que se utilizan para el diagnóstico de tumores tienen algunas desventajas innegables: así, la FDG se acumula de hecho preferentemente en tales células con un metabolismo aumentado de la glucosa, también se produce en otros estados patológicos y fisiológicos un metabolismo aumentado de la glucosa en las células y tejidos involucrados, por ejemplo, focos de infección o cicatrización de heridas (resumido en *J. Nucl. Med. Technol.* (2005), 33, 145-155.). A menudo, todavía es difícil determinar si una lesión detectada por FDG-PET es en realidad de origen neoplásico o se debe a otros estados fisiológicos o patológicos del tejido. En general, la actividad de diagnóstico mediante FDG-PET en oncología presenta una sensibilidad del 84% y

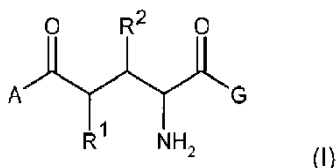
una especificidad del 88% (Gambhir et al. "A tabulated summary of the FDG PET literature" *J. Nucl. Med.* 2001, 42, P. 1-93). Los tumores del cerebro, por ejemplo, se pueden visualizar solo con dificultad, debido a la alta acumulación de FDG en tejido cerebral sano.

5 Los derivados de aminoácidos marcados con  $^{18}\text{F}$  conocidos hasta la fecha son, en algunos casos, muy adecuados para detectar tumores en el cerebro ((revisión): *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Mayo de 2002; 29 (5): 681-90); sin embargo, no pueden competir en otros tumores con las propiedades de toma de imagen del "patrón oro" [ $^{18}\text{F}$ ]2-FDG. La acumulación metabólica y la retención de los aminoácidos marcados con F-18 hasta ahora en el tejido tumoral es generalmente más baja que para la FDG. Además, la accesibilidad de los aminoácidos no aromáticos marcados con F-18 isoméricamente puros es químicamente muy exigente.

Al igual que para la glucosa, también se ha descrito para el ácido glutámico y la glutamina un metabolismo aumentado en células tumorales en proliferación (Medina, *J Nutr.* 1131: 2539S-2542S, 2001; Souba, *Ann Surg* 218: 715-728, 1993). Se acepta que la tasa aumentada de síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, así como la obtención de energía de por sí, son motivos para un mayor consumo de glutamina en las células tumorales. La síntesis de los correspondientes compuestos marcados con C-11 y C-14 que son idénticos al sustrato natural ya se ha descrito en la literatura (por ejemplo, Antoni, *Enzyme Catalyzed Synthesis of L-[4-C-11]Aspartate and L-[5-C-11]Glutamate.* *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 44;(4) 2001: 287-294) y Buchanan, *The biosynthesis of showdomycin: studies with stable isotopes and the determination of principal precursors.* *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*; EN; 22; 1984; 1515-1517). Los primeros indicios con el compuesto marcado con C-11 indican que no hay una acumulación significativa de tumores.

El objeto de la presente invención es encontrar nuevos compuestos que sean adecuados en una forma marcada con [ $^{18}\text{F}$ ] para el diagnóstico basado en PET.

25 El objetivo se logra proporcionando según la invención derivados de ácido L-glutámico marcados con [ $^{18}\text{F}$ ] y de L-glutamina marcados con [ $^{18}\text{F}$ ] según la fórmula general (I), incluidos sus diastereómeros y enantiómeros:



30 en la que

A representa

- 35
- a) hidroxilo,
  - b) hidroxi-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - c) N(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ )<sub>2</sub>,
  - d)  $\text{NH}_2$ ,
  - e) N(H)-L,
  - 40 f) O-L o
  - g) O-Z,

G representa

- 45
- a) hidroxilo,
  - b) O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - c) O-alquenoilo  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - d) O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -(O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )<sub>n</sub>-O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ramificado o no ramificado o
  - 50 e) O-alquinoilo  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan

- 55
- a) hidrógeno,
  - b)  $^{18}\text{F}$ -alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - c)  $^{18}\text{F}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - d)  $^{18}\text{F}$ -hidroxi-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - e)  $^{18}\text{F}$ -alquenoilo  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado, o
  - f)  $^{18}\text{F}$ -alquinoilo  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - 60 g) hidroxilo
  - h) alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado o
  - i) alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y, en cada caso, el otro sustituyente no contenga ningún isótopo <sup>18</sup>F,

5 L representa

- 10 a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 b) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 c) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado o  
 d) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado, y

Z representa un equivalente de catión metálico, que puede ser monovalente o divalente, pudiendo los metales divalentes formar un enlace iónico con dos restos de las estructuras según la invención,

15 en donde n = 0, 1, 2 o 3, y en la que todos los diastereómeros y enantiómeros posibles son parte del objeto de la presente invención.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

20 A representa

- 25 a) hidroxilo,  
 b) metoxi,  
 c) etoxi,  
 d) propoxi,  
 e) NMe<sub>2</sub>,  
 f) NEt<sub>2</sub>,  
 g) NH<sub>2</sub>,  
 h) N(H)-L o  
 30 i) O-L,  
 j) O-Z.

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

35 A representa

- 40 a) hidroxilo,  
 b) metoxi,  
 c) etoxi,  
 d) NMe<sub>2</sub>,  
 e) NH<sub>2</sub> o  
 f) N(H)-L.

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

45 A representa

- 50 a) hidroxilo,  
 b) metoxi o  
 c) NH<sub>2</sub>.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

55 A representa

OH.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

60 A representa

NH<sub>2</sub>.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

65 G representa

- 5
- a) hidroxilo,
  - b) metoxi,
  - c) etoxi,
  - d) propoxi,
  - e) isopropoxi o
  - f) O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OMe.

10 Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

G representa

- 15
- a) hidroxilo,
  - b) metoxi o
  - c) etoxi.

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

G representa

- 20
- a) hidroxilo o
  - b) metoxi.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

25

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan

- 30
- a) hidrógeno,
  - b) <sup>18</sup>F-metoxi,
  - c) <sup>18</sup>F-etoxi,
  - d) <sup>18</sup>F-propoxi
  - e) <sup>18</sup>F-metilo,
  - f) <sup>18</sup>F-etilo o
  - g) <sup>18</sup>F-propilo,
- 35

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y el otro sustituyente, en cada caso, sea hidrógeno.

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

40

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan

- 45
- a) hidrógeno,
  - b) <sup>18</sup>F-metoxi,
  - c) <sup>18</sup>F-metilo o
  - d) <sup>18</sup>F-etilo,

50 con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y, en cada caso, el otro sustituyente sea hidrógeno.

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan

- 55
- a) hidrógeno, o
  - b) <sup>18</sup>F-metilo,

60 con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y, en cada caso, el otro sustituyente sea hidrógeno.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

L representa

- 65
- a) metilo,
  - b) etilo,

- c) propilo,
- d) iso-propilo,
- e)  $-C_2H_4-OMe$  o
- f)  $-C_2H_4-O-C_2H_4-OMe$ .

5

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

L representa

10

- a) metilo o
- b) etilo.

También los compuestos preferidos de la invención según la fórmula (I) se caracterizan por que

15

Z representa iones alcalinos y alcalinotérreos, así como níquel, que pueden ser monovalentes o divalentes, pudiendo los metales divalentes formar unos enlaces iónicos con dos restos de las estructuras según la invención.

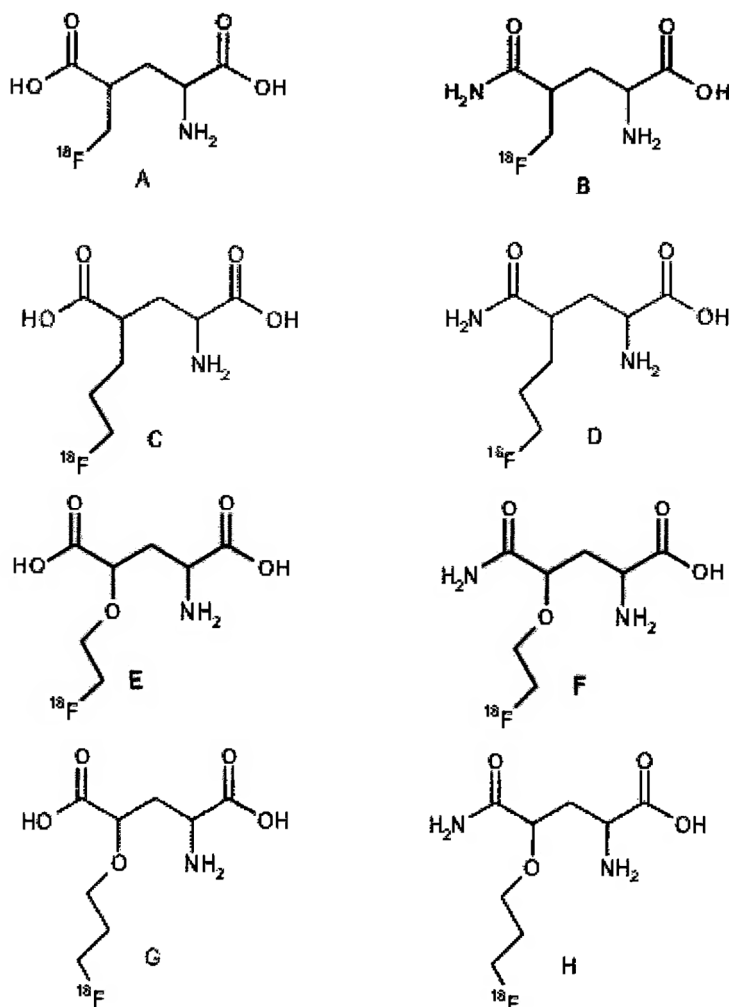
20

La Z preferida se selecciona de entre el grupo que contiene  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ .

Todos los posibles diastereómeros y enantiómeros de los compuestos preferidos según la fórmula (I) son parte del objeto de la presente invención.

25

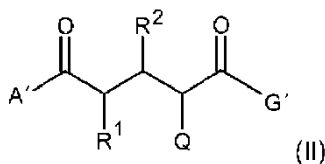
Además, es particularmente preferido cada uno de los compuestos del grupo siguiente, siendo todos los posibles diastereómeros y enantiómeros parte del objeto de la presente invención:



30

El proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) según la invención se caracteriza por que el compuesto según la fórmula (I) se libera de un compuesto precursor del compuesto según la fórmula (II)

después de la introducción del isótopo  $^{18}\text{F}$ . En un segundo aspecto, por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (II):



5

en la que A' representa

- 10
- a) hidroxilo,
  - b) hidroxil-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - c) N(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ )<sub>2</sub>,
  - d)  $\text{NH}_2$ ,
  - e) N(H)-U,
  - f) N(H)-L' o
  - g) O-L',

15

G' representa

- 20
- a) hidroxilo,
  - b) O-Z',
  - c) O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - d) O-alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - e) O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -(O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )<sub>n</sub>-O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ramificado o no ramificado, o
  - f) O-alquino  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,

25

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan

- 30
- a) hidrógeno,
  - b)  $^{18}\text{F}$ -alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - c)  $^{18}\text{F}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - d)  $^{18}\text{F}$ -hidroxil-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - e)  $^{18}\text{F}$ -alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado, o
  - f)  $^{18}\text{F}$ -alquino  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,
  - g) hidroxilo,
  - h) alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado, o
  - 35 i) alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_5$  ramificado o no ramificado,

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^2$  contenga exactamente un isótopo  $^{18}\text{F}$  y el otro sustituyente, en cada caso, no contenga ningún isótopo  $^{18}\text{F}$ ,

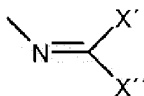
40

Q representa

- 45
- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,
  - b) N(H)-aliloxycarbonilo,
  - c) N(H)-benciloxycarbonilo,
  - d) N(H)-etoxycarbonilo,
  - e) N(H)-metoxycarbonilo,
  - f) N(H)-propoxycarbonilo,
  - e) N(H)-2,2,2-tricloroetoxycarbonilo,
  - 50 f) N(H)-1,1-dimetilpropinilo,
  - g) N(H)-1-metil-1-fenil-etoxycarbonilo,
  - h) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil) -etoxycarbonilo,
  - i) N(H)-ciclobutilcarbonilo,
  - j) N(H)-1-metilciclobutilcarbonilo,
  - 55 k) N(H)-vinilcarbonilo,
  - l) N(H)-alilcarbonilo,
  - m) N(H)-adamantilcarbonilo,
  - n) N(H)-difenilmetilcarbonilo,
  - o) N(H)-cinamilcarbonilo,
  - p) N(H)-formilo,
  - 60 q) N(H)-benzoílo,
  - r) N(H)-tritilo,

- s) N(H)-p-metoxifenildifenilmetilo,  
 t) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetilo,  
 u)

5



o

10

- v) N-(terc-butoxicarbonilo)<sub>2</sub>,

L' representa

15

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 b) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 c) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado, o  
 d) alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

U representa

20

- a) terc-butoxicarbonilo,  
 b) aliloxycarbonilo,  
 c) benciloxycarbonilo,  
 d) metoxycarbonilo,  
 e) propoxycarbonilo o  
 d) etoxycarbonilo,

25

X' y X'', independientemente uno de otro, representan

30

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 b) arilo sustituido o no sustituido,  
 c) arilalquilo o  
 d) heteroarilo,

35

y

Z' es un equivalente de catión metálico, que puede ser monovalente o divalente, formando los metales divalentes unos enlaces iónicos con dos restos de las estructuras según la invención o pueden formar enlaces coordinativos con la función carboxilo y la función amina del derivado de aminoácido,

40

La Z' preferida se selecciona de entre el grupo que contiene Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> o

es Ni<sup>2+</sup>.

45

en donde n = 0, 1, 2 o 3 y todos los diastereoisómeros y enantiómeros posibles son parte del objeto de la presente invención.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

50

A' representa

55

- a) hidroxilo,  
 b) metoxi,  
 c) etoxi,  
 d) terc-butoxi,  
 e) NMe<sub>2</sub>,  
 f) NEt<sub>2</sub>,  
 g) NH<sub>2</sub>,  
 h) N(H)-U,  
 i) N(H)-L' o  
 j) O-L'.

60

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que



A' representa

- 5
- a) hidroxilo,
  - b) metoxi,
  - c) etoxi,
  - d) NMe<sub>2</sub>,
  - e) N(H)-U,
  - f) NH<sub>2</sub> o
  - g) N(H)-L'.

10 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

A' representa

- 15
- a) hidroxilo,
  - b) etoxi,
  - b) metoxi,
  - c) N(H)-U o
  - d) NH<sub>2</sub>.

20 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

A' representa

- 25
- a) hidroxilo,
  - b) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - c) -NH-terc-butoxicarbonilo o
  - d) NH<sub>2</sub>.

30 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

A' representa etoxi.

35 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

A' representa NH<sub>2</sub>.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

40 G' representa

- 45
- a) hidroxilo,
  - b) OZ',
  - c) metoxi,
  - d) etoxi,
  - e) terc-butoxi,
  - f) isopropoxi o
  - g) O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OMe.

50 Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

G' representa

- 55
- a) hidroxilo,
  - b) OZ',
  - c) metoxi o
  - d) etoxi.

60 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

G' representa

- 65
- a) hidroxilo,
  - b) OZ' o
  - c) metoxi.

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

G' representa etoxi.

5 Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan

- 10
- a) hidrógeno,
  - b) <sup>18</sup>F-metoxi,
  - c) <sup>18</sup>F-etoxi,
  - d) <sup>18</sup>F-propoxi,
  - e) <sup>18</sup>F-metilo,
  - f) <sup>18</sup>F-etilo o
  - 15 g) <sup>18</sup>F-propilo,

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y, en cada caso, el otro sustituyente sea hidrógeno.

20 Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan

- 25
- a) hidrógeno,
  - b) <sup>18</sup>F-metoxi,
  - c) <sup>18</sup>F-metilo o
  - d) <sup>18</sup>F-etilo,

30 con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y, en cada caso, el otro sustituyente sea hidrógeno.

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan

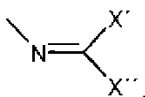
- 35
- a) hidrógeno o
  - b) <sup>18</sup>F-metilo,

40 con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y, en cada caso, el otro sustituyente sea hidrógeno.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

Q representa

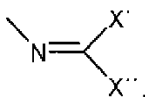
- 45
- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,
  - b) N(H)-benciloxicarbonilo,
  - c) N-(terc-butoxicarbonilo)<sub>2</sub> o
  - 50 d)



Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

55 Q representa

- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,
- b) N-(terc-butoxicarbonilo)<sub>2</sub> o
- 60 c)

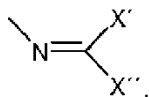


Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

Q representa

5

- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo o
- b)



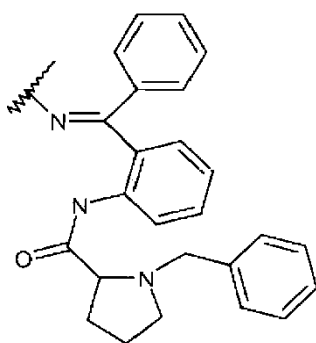
10

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

Q representa N(H)-terc-butoxicarbonilo.

15

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que Q representa



20

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

L' representa

25

- a) metilo,
- b) etilo,
- c) propilo,
- d) iso-propilo,
- e) -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-Me o
- f) -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OMe.

30

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

L' representa

35

- a) metilo o
- b) etilo.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

40

U representa

- a) terc-butoxicarbonilo,
- b) aliloxicarbonilo o
- c) etoxicarbonilo.

45

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

U representa

50

- a) terc-butoxicarbonilo o
- b) etoxicarbonilo.

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

U representa

5            terc-butoxicarbonilo.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

X' y X", independientemente uno de otro, representan

- 10
- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - b) arilo sustituido o no sustituido o
  - c) arilalquilo.

15    Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

X' y X", independientemente uno de otro, representan

- 20
- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - b) arilo sustituido o no sustituido.

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

X' y X " representan fenilo o representan fenilo sustituido en la posición 2.

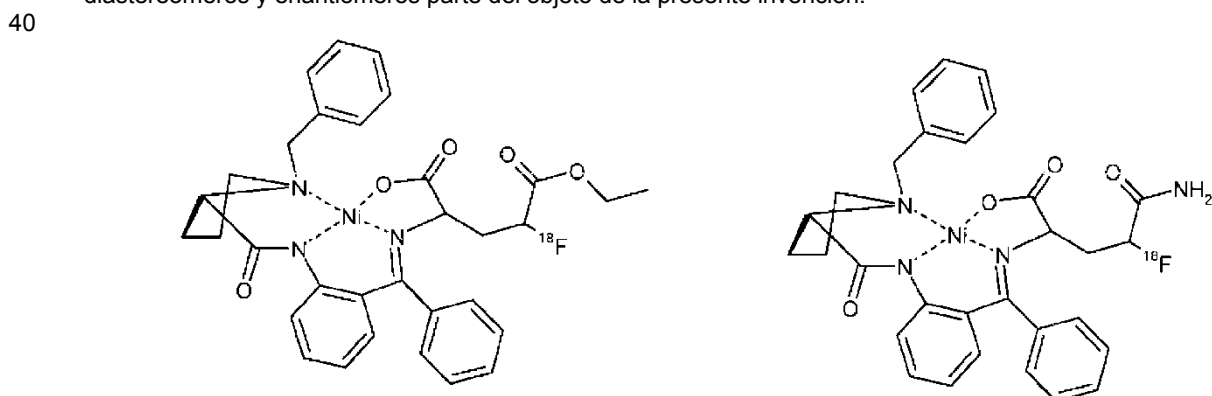
25    Z' es un equivalente de catión metálico, que puede ser monovalente o divalente, pudiendo los metales divalentes formar unos enlaces iónicos con dos restos de las estructuras según la invención o formar enlaces coordinativos con la función carboxilo y la función amina del derivado de aminoácido.

30    Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) se caracterizan por que

Z' representa el ion Ni<sup>2+</sup> o  
Z' se selecciona del grupo: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>.

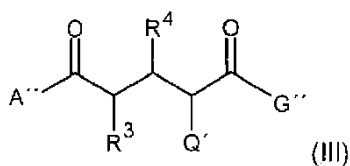
35    Siendo todos los diastereoisómeros y enantiómeros posibles de los compuestos preferidos de la invención según la fórmula (II) parte del objeto de la presente invención.

Además, cada uno de los compuestos del grupo siguiente es particularmente preferido, siendo todos los posibles diastereómeros y enantiómeros parte del objeto de la presente invención:



45    El procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general (II) según la invención se caracteriza por que la mayor parte de los compuestos según fórmula (II) pueden producirse a partir de un compuesto precursor del compuesto de la fórmula (III) después de la introducción del isótopo <sup>18</sup>F

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (III):



en la que

5 A'' representa

- 10 a) hidroxilo,  
 b) hidroxi-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 c) N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 d) NH<sub>2</sub>,  
 e) N(H)-U',  
 f) N(H)-L'' o  
 g) O-L'',

15 G'' representa

- 20 a) hidroxilo,  
 b) O-Z'',  
 c) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 d) O-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 e) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado,  
 f) O-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado o  
 g) trifenilmetoxi,

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan

- 30 a) hidrógeno,  
 b) E-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 c) E-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 d) E-hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 e) E-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 f) E-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 g) hidroxilo,  
 h) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado o  
 35 i) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> contenga una E y el otro sustituyente, en cada caso, no contenga ninguna E,

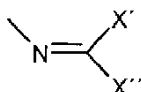
40 E representa

- 45 a) cloro,  
 b) bromo,  
 c) mesiloxi,  
 d) trifluoromesiloxi,  
 e) nonafluorobutiloxi o  
 f) tosiloxi,

50 Q' representa

- 55 a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,  
 b) N(H)aliloxicarbonilo,  
 c) N(H)-benciloxicarbonilo,  
 d) N(H)-etoxicarbonilo,  
 e) N(H)-metoxicarbonilo,  
 f) N(H)-propoxicarbonilo,  
 g) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo,  
 h) N(H)-1,1-dimetilpropinilo,  
 i) N(H)-1-metil-1-feniletoxicarbonilo,  
 60 j) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonilo,  
 k) N(H)-ciclobutilcarbonilo,

- 5
- l) N(H)-1-metilciclobutilcarbonilo,  
 m) N(H)-vinilcarbonilo,  
 n) N(H)-alilcarbonilo,  
 o) N(H)-adamantilcarbonilo,  
 p) N(H)-difenilmetilcarbonilo,  
 q) N(H)-cinamilcarbonilo,  
 r) N(H)-formilo,  
 s) N(H)-benzoilo,  
 t) N(H)-tritilo,  
 10 u) N(H)-p-metoxifenil-difenilmetilo,  
 v) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetilo o  
 w)



- 15
- x) N-(terc-butoxicarbonilo)<sub>2</sub>,

L" representa

- 20
- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 b) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 c) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado o  
 d) alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

25 U' representa

- 30
- a) terc-butoxicarbonilo,  
 b) aliloxycarbonilo,  
 c) benciloxycarbonilo o  
 d) etoxycarbonilo,

X' y X'', independientemente uno de otro, representan

- 35
- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 b) arilo sustituido o no sustituido,  
 c) arilalquilo o  
 d) heteroarilo, y

40 Z" representa un equivalente de catión metálico, que puede ser monovalente o divalente, pudiendo los metales divalentes formar unos enlaces iónicos con dos restos de las estructuras según la invención o pudiendo formar enlaces coordinativos con la función carboxilo y la función amina del derivado de aminoácido,

45 La Z" preferida se selecciona de entre el grupo que contiene Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> o es Ni<sup>2+</sup>,

50 en los que n = 0, 1 o 2 y todos los diastereoisómeros y enantiómeros posibles son parte del objeto de la presente invención.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

A" representa

- 55
- a) hidroxilo,  
 b) metoxi,  
 c) etoxi,  
 d) terc-butoxi,  
 e) NMe<sub>2</sub>,  
 60 f) NEt<sub>2</sub>,  
 g) NH<sub>2</sub>,  
 h) N(H)-U',  
 i) N(H)-L" o

j) O-L".

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

5 A" representa

- 10
- a) hidroxilo,
  - b) metoxi,
  - c) etoxi,
  - d) NMe<sub>2</sub>,
  - e) N(H)-U',
  - f) NH<sub>2</sub> o
  - g) N(H)-L".

15 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

A" representa

- 20
- a) hidroxilo,
  - b) etoxi,
  - b) metoxi,
  - c) N(H)-U o
  - d) NH<sub>2</sub>.

25 Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

G" representa

- 30
- a) hidroxilo,
  - b) OZ",
  - c) metoxi,
  - d) etoxi,
  - e) terc-butoxi,
  - f) isopropoxi o
  - 35 g) O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OMe.

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

G" representa

- 40
- a) hidroxilo,
  - b) OZ",
  - c) metoxi o
  - d) etoxi.

45 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

G" representa

- 50
- a) hidroxilo,
  - b) OZ" o
  - c) metoxi.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

55 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan

- 60
- a) hidrógeno,
  - b) E-metoxi,
  - c) E-etoxi,
  - d) E-propoxi,
  - e) E-metilo,
  - f) E-etilo o
  - 65 g) E-propilo,

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> contenga una E y el otro sustituyente sea

hidrógeno.

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

5  $R^3$  y  $R^4$  representan

- a) hidrógeno,
- b) E-metoxi,
- c) E-metilo o
- 10 d) E-etilo,

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes  $R^3$  o  $R^4$  contenga una E y el otro sustituyente sea hidrógeno.

15 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

$R^3$  y  $R^4$  representan

- a) hidrógeno o
- 20 b) E-metilo,

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes  $R^3$  o  $R^4$  contenga una E y el otro sustituyente sea hidrógeno.

25 Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

E representa

- a) cloro,
- 30 b) bromo,
- c) mesiloxi,
- d) trifluoromesiloxi o
- e) tosiloxi.

35 Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

E representa

- a) cloro,
- 40 b) bromo,
- c) mesiloxi,
- d) trifluoromesiloxi o
- e) tosiloxi.

45 Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

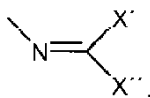
E representa

- a) bromo o
- 50 b) mesiloxi.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

Q' representa

- 55 a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,
- b) N(H)-benciloxicarbonilo o
- c)



60

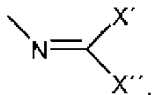
Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que



Q' representa

- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo o
- b)

5



Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

10 L" representa

- a) metilo,
- b) etilo,
- c) propilo,
- d) iso-propilo,
- e) -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-Me o
- f) -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OMe.

15

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

20

L" representa

- a) metilo o
- b) etilo.

25

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

U' representa

- a) terc-butoxicarbonilo,
- b) aliloxicarbonilo o
- c) etoxicarbonilo.

30

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

35

U' representa

- a) terc-butoxicarbonilo o
- b) benciloxicarbonilo.

40

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

U' representa

terc-butoxicarbonilo.

45

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

X' y X'', independientemente uno de otro, representan

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- b) arilo sustituido o no sustituido o
- c) arilalquilo.

50

Compuestos aún más preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

55

X' y X'', independientemente uno de otro, representan

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado y
- b) arilo sustituido o no sustituido.

60

Compuestos particularmente preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

X' y X'' representan fenilo o fenilo sustituido en la posición 2.

Compuestos preferidos de la invención según la fórmula (III) se caracterizan por que

Z" representa Ni<sup>2+</sup>.

Siendo los posibles diastereómeros y enantiómeros de los compuestos preferidos según la fórmula (III) parte del objeto de la presente invención.

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 pueden incluir de seis a doce átomos de carbono en el anillo, tales como, por ejemplo, fenilo o naftilo, y pueden estar sustituidos discrecionalmente en la posición 2.

Los grupos arilo pueden estar sustituidos en cualquier posición adecuada que proporcione un compuesto estable con uno o varios restos del grupo: hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ciano, CF<sub>3</sub>, nitro.

Se pueden mencionar como sustituyentes adecuados los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o trifluorometilo.

Por halógeno se entiende, en cada caso, flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo", tal como se utiliza en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y pueden ser de cadena lineal o ramificados, y representa un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo o n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo o 3-metilbutilo. Se prefiere un grupo metilo o etilo. Por alquilo se debe entender, en cada caso, un resto alquilo de cadena lineal o ramificado, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo.

Los sustituyentes alqueno son en cada caso de cadena lineal o ramificados, pudiéndose mencionar, por ejemplo, los restos siguientes: vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, etenilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-en-1-ilo, alilo.

Los grupos alquino pueden ser de cadena lineal o ramificados y significan, por ejemplo, C≡C, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -C≡C-CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>).

Los grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> pueden ser de cadena lineal o ramificados y representan grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi o n-pentoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 2-metilbutoxi o 3-metilbutoxi. Se prefiere un grupo metoxi o etoxi.

El resto heteroarilo comprende, en cada caso, 5-16 átomos de anillo y puede contener uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre en el anillo en lugar de un átomo de carbono, y puede ser mono-, bi- o tricíclico, y adicionalmente, en cada caso, puede estar benzofusionado,

Se pueden mencionar, por ejemplo:

tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc.,

y

benzoderivados de los mismos, tales como, por ejemplo,

benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.,

o

piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo,

quinolilo, isoquinolilo, etc.,

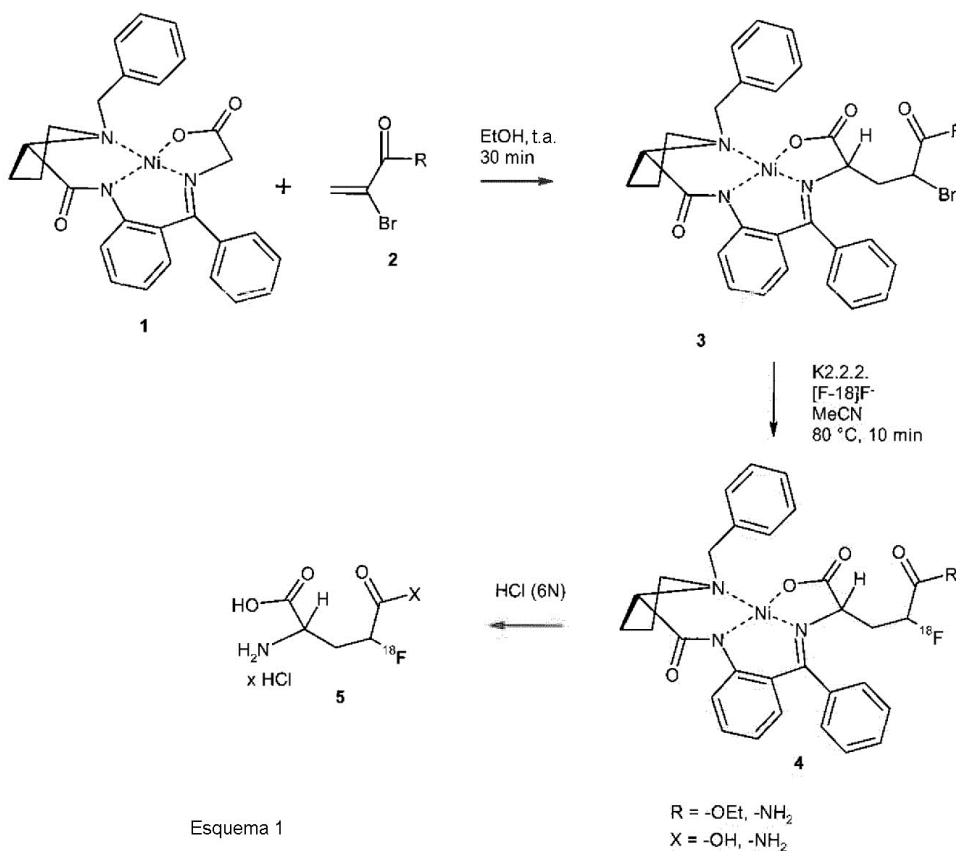
o

azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y sus benzoderivados; o quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, xantenilo, oxepínilo.

La invención comprende también el complejo  $\text{Ni}^{2+}$  que contiene la base de Schiff de un compuesto según la fórmula (I) y el compuesto (S)-2-[N-(N-bencilprolil)amino]benzofenona como tal y su utilización para la preparación de un compuesto según la fórmula (I).

5 Además, la invención comprende también el complejo  $\text{Ni}^{2+}$  que contiene la base de Schiff de un compuesto precursor del compuesto según la fórmula (I) y del compuesto (S)-2-[N-(N-bencilprolil)amino]benzofenona como tal y su utilización para la preparación de un compuesto según la fórmula (I) ,

10 Los compuestos según la invención se pueden preparar, por ejemplo, tal como se representa en el esquema 1, mediante síntesis asimétrica catalizada por metal utilizando un complejo de  $\text{Ni}^{2+}$  de una base de Schiff que contiene glicina y (S)-2-[N-(N-bencilprolil)amino]benzofenona (BPB) (1)<sup>3</sup> así como éster etílico del ácido etil- $\alpha$ -bromoacrílico o  $\alpha$ -bromoacrilamida (2).



15 A este respecto, el enlace C-C puede llevarse a cabo tanto en disolventes próticos como también en apróticos. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones suaves, tales como, por ejemplo, temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas.

20 A este respecto, la adición de una base es útil. Por ejemplo, se pueden utilizar diisopropilamina, diisopropiletilamina, trietilamina o similares. La mezcla de reacción se agita de forma apropiada durante 1-3 horas y después se añade de nuevo  $\alpha$ -bromoacrilato de etilo o  $\alpha$ -bromoacrilamida. Puede realizarse un seguimiento de la reacción por TLC. Entre otros, los sistemas de gel de sílice/acetato de etilo/cloroformo son adecuados para ello. Después de la adición de  $\alpha$ -bromoacrilato de etilo o  $\alpha$ -bromoacrilamida y de agitación durante por lo menos 1 hora, la reacción se completa en un grado considerable. La mezcla de reacción se neutraliza después mediante la adición de ácido orgánico o mineral (o una combinación de ambos), por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido propiónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, etc. El complejo éster etílico del ácido 4-bromo-glutámico-Ni se puede separar de la mezcla de reacción mediante extracción. Para ello, por ejemplo, son adecuados disolventes orgánicos halogenados o no halogenados, tales como, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, dialquil-éteres, acetato de etilo, alcanos, etc. Después de secar la fase orgánica por medio de un desecante (por ejemplo, sulfato de sodio, sulfato de calcio o similares) se concentra a sequedad al vacío.

Mediante TLC preparativa (por ejemplo, en gel de sílice con una mezcla de eluyentes de AcOEt/CHCl<sub>3</sub>, 1:1) puede determinarse una mezcla de complejos estereoisoméricos tales como 3 (S,S,S) y 3 (S,R,S/R). El complejo 3 (S,S,R) puede separarse, por ejemplo, en el sistema de separación anterior con un valor de R<sub>f</sub> de 0.49. Los complejos 3 pueden eluirse, por ejemplo, con MeOH, EtOH, etc., del gel de sílice y a continuación purificarse mediante cromatografía en columna, por ejemplo en Sephadex con mezclas EtOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

El complejo resultante se puede utilizar después para reacciones de sustitución adicionales en el átomo de carbono sustituido con bromo.

El compuesto precursor según la invención 3 puede transformarse mediante sustitución nucleófila con [<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup> en el correspondiente compuesto precursor fluorado 4. Para ello pueden hacerse reaccionar los complejos 3 en presencia de una base tal como, por ejemplo, NBu<sub>4</sub>OH, (NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc., con la solución de fluoruro correspondiente. La reacción discurre preferentemente a temperaturas elevadas. La adición de éteres corona, tales como, por ejemplo, Kryptofix (K2.2.2) puede influir positivamente en la reacción, particularmente en combinación con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base catalizadora.

Los compuestos fluorados ácido 4-fluoroglutámico o 4-fluoroglutamina pueden liberarse mediante tratamiento con ácidos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, etc., a partir de los complejos correspondientes 3. A este respecto, cuando se utiliza éster 5-metilíco del ácido 4-fluoroglutámico puede producirse la escisión del derivado de aminoácido, al igual que también la escisión del éster en la posición 5.

El ácido 4-fluoroglutámico se puede purificar previamente a través de un cartucho (por ejemplo, QMA (Waters), LiChrolut (VWR/Merck) o WHAT6803-2005 SPE COLSAX (VWR/Merck)). La separación de las impurezas (compuesto complejo 3, 4, ácido 4-bromoglutámico, etc.) se puede realizar mediante HPLC. Los sistemas de HPLC adecuados pueden ser, por ejemplo: columna: gel de sílice que porta grupos amino (por ejemplo, Zorbax-NH<sub>2</sub>); eluyente: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM en agua; caudal: 4 ml/min. El compuesto purificado 5 puede concentrarse mediante la eliminación adecuada de los disolventes de HPLC y utilizarse para su uso en el sentido de la presente invención. La eliminación de los disolventes de HPLC se puede realizar de diferentes formas. Son adecuados una concentración en un evaporador rotatorio a presión reducida, un calentamiento de la muestra en un bloque de calentamiento con corriente de nitrógeno, etc., o la aplicación a un cartucho concentrador (por ejemplo, C-18 SepPack, etc.) seguido de una elución con un poco de solución acuosa salina de EtOH/cloruro de sodio o similar con posterior concentración adicional mediante los procedimientos mencionados anteriormente.

También se pueden producir compuestos en los que el isótopo [F-18] también está ubicado en la posición 4 del esqueleto de ácido glutámico (5) tal como se representa en el esquema 2. Así, por ejemplo, se lleva a cabo la escisión ácida de los grupos protectores del compuesto 6 para obtener el compuesto ácido 4-fluorometilglutámico (5).

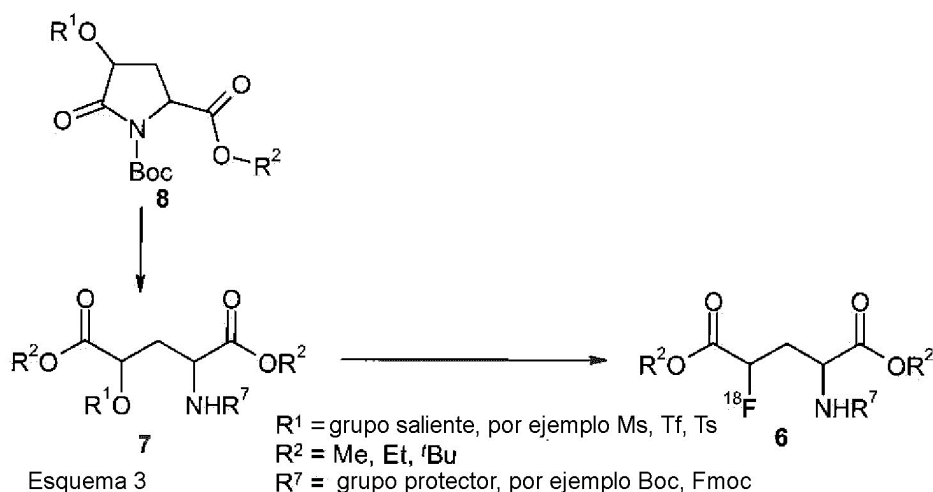


Esquema 2

R<sup>2</sup> = -Me; -Et; t-BuR<sup>7</sup> = grupo protector, por ejemplo Boc, tritilo, acetilo

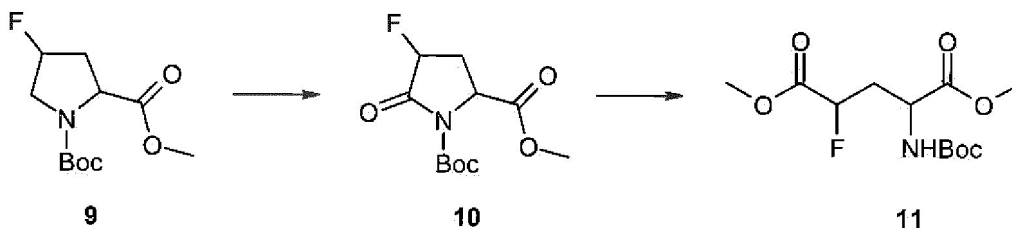
A este respecto pueden utilizarse diversos ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido trifluoroacético), pero sobre todo ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico. La purificación del compuesto 5 según la fórmula (I) es posible por HPLC, en la que en principio pueden preconectarse o posconectarse distintas etapas de purificación, tales como, por ejemplo, la purificación a través de un cartucho RP-C18 u otros materiales de separación.

La fluoración radioquímica del tosilato 7, cuya síntesis se realizó de forma análoga al procedimiento descrito en la literatura (X. Zhang *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5335-5338) a partir de 8 (N. Sharma et al. *Tetraedro Lett.* 2004, 45, 1403-1406), para dar el derivado de ácido glutámico marcado con [F-18] 6 se puede llevar a cabo según los procedimientos conocidos por el experto en la técnica (véase el esquema 3).



A este respecto, el compuesto 7 se puede hacer reaccionar en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de tetra-alquil-amonio, carbonato de tetra-alquil-fosfonio y carbonato de potasio, etc., con la solución de [F-18]fluoruro correspondiente. La reacción discurre preferentemente a temperaturas elevadas. La adición de éteres corona, tales como, por ejemplo, Kryptofix (K2.2.2) puede influir positivamente en la reacción, particularmente en combinación con  $K_2CO_3$  como base catalizadora. Los disolventes posibles son preferentemente apróticos, pero también pueden utilizarse disolventes próticos o si no adiciones de disolventes apróticos, tales como, por ejemplo, agua. Habitualmente se utilizan acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida como disolventes óptimos para la fluoración radioquímica con aniones [F-18]fluoruro. Se pueden purificar compuestos según la invención tales como 6 mediante HPLC y/o cartuchos, pudiendo preconectarse o posconectarse, en principio, distintas etapas de purificación, tales como, por ejemplo, purificación a través de un cartucho RP-C18 u otros materiales de separación.

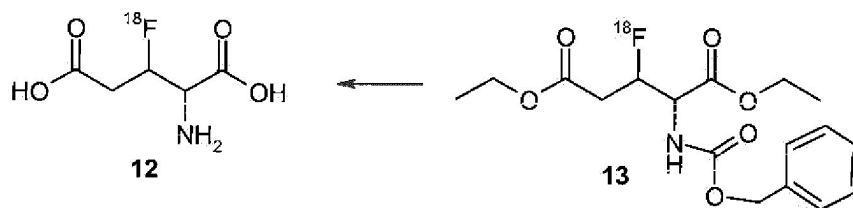
La obtención de los compuestos de referencia F-19 10 y 11 se produce tal como se representa en el esquema 4.



Así, por ejemplo, puede producirse 10 mediante oxidación del derivado de fluoroprolina 9. La sustancia de referencia de cadena abierta 11 puede obtenerse mediante apertura de anillo de 10.

Además, también pueden producirse compuestos tales como 5 directamente a partir del compuesto cíclico 8 (esquema 3) utilizando las condiciones de fluoración descritas. La escisión de los grupos protectores o la apertura del anillo se puede llevar a cabo de forma análoga a las condiciones para la disociación ácida de grupos protectores (esquema 2). Para ello pueden utilizarse distintos ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido trifluoroacético), pero particularmente ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico. Además, también es posible una apertura de anillo básica con hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. (S. Baker et al. *Tetrahedro Lett.* 1998, 39, 2815-2818).

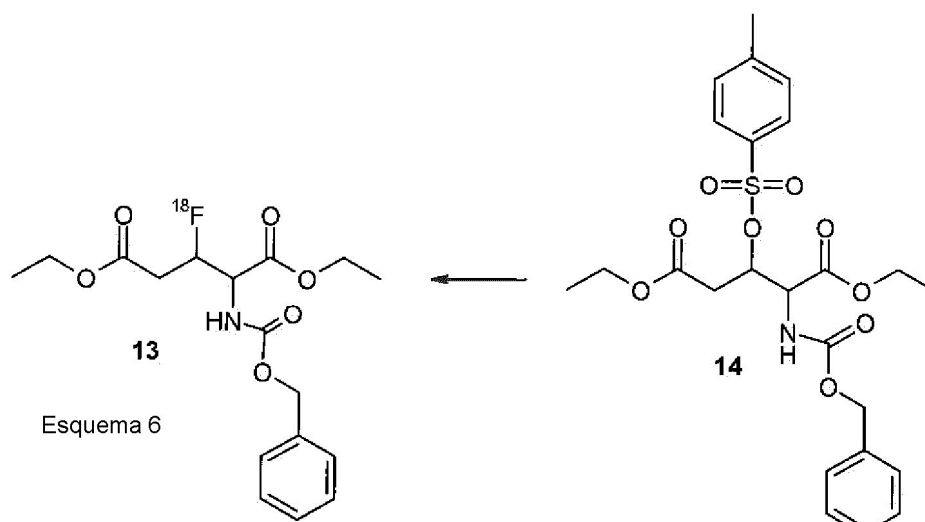
Se pueden producir compuestos en los que el isótopo [F-18] está ubicado en la posición  $\beta$ , tales como, por ejemplo, en el caso del ácido 3-fluoro-glutámico (12), tal como se representa en el esquema 5. Así, por ejemplo, se produce la escisión ácida de los grupos protectores del compuesto 13 para obtener el compuesto ácido 3-fluoro-glutámico (12).



Esquema 5

A este respecto pueden utilizarse distintos ácidos orgánicos, pero sobre todo inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico. Una escisión de los grupos protectores en condiciones fuertemente básicas con, por ejemplo, una solución de hidróxido de sodio o una solución de hidróxido de potasio es menos favorable, pero en principio también puede utilizarse y es factible. La purificación del compuesto 12 según la fórmula (I) es posible por HPLC, pudiendo preconnectarse o posconnectarse, en principio, distintas etapas de purificación, tales como, por ejemplo, purificación a través de un cartucho RP-C18 u otros materiales de separación.

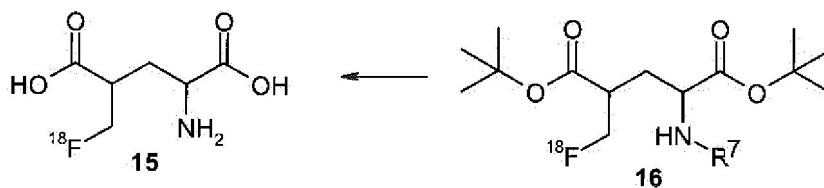
La fluoración radioquímica del tosilato 14, cuya síntesis se describe en la literatura (Chem. Pharm. Bull., 17, 5, (1969), 879-885), para dar el derivado de ácido glutámico marcado con [F-18] 13 puede llevarse a cabo por medio de los procedimientos conocidos por el experto en la técnica (véase el esquema 6).



Esquema 6

A este respecto, el compuesto 14 puede hacerse reaccionar en presencia de una base tal como carbonato de tetraalquilamonio, carbonato de tetra-alkilfosfonio y carbonato de potasio, etc., con la solución de [F-18]fluoruro correspondiente. La reacción discurre preferentemente a temperaturas elevadas. La adición de éteres corona, tales como, por ejemplo, Kryptofix (K2.2.2) puede influir positivamente en la reacción, particularmente en combinación con  $K_2CO_3$  como base catalizadora. Los posibles disolventes son preferentemente apróticos, pero también pueden utilizarse disolventes próticos o adiciones de disolventes apróticos, tales como, por ejemplo, agua. Habitualmente se utilizan acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida como disolventes óptimos para la fluoración radioquímica con aniones [F-18]fluoruro. El compuesto 13, habitualmente no debe someterse a ninguna purificación, sino que puede tratarse inmediatamente con los procedimientos descritos para la conversión de 13 a 12. No obstante, una purificación del compuesto 13 también es, en principio, posible, preferentemente por medio de HPLC preparativa con una fase no polar, tal como, por ejemplo, RP C-18. Además, también es posible una purificación mediante cartuchos.

Se pueden producir compuestos según la invención en los que el isótopo [F-18] está ubicado a través de un grupo metileno en la posición 4 del esqueleto de ácido glutámico, tales como, por ejemplo, en el caso del ácido 4-[F-18]fluorometilglutámico (15) tal como se representa en el esquema 7. Así, por ejemplo, se realiza la escisión ácida de los grupos protectores del compuesto 16, para dar el compuesto ácido 4-[F-18]fluorometilglutámico (15).

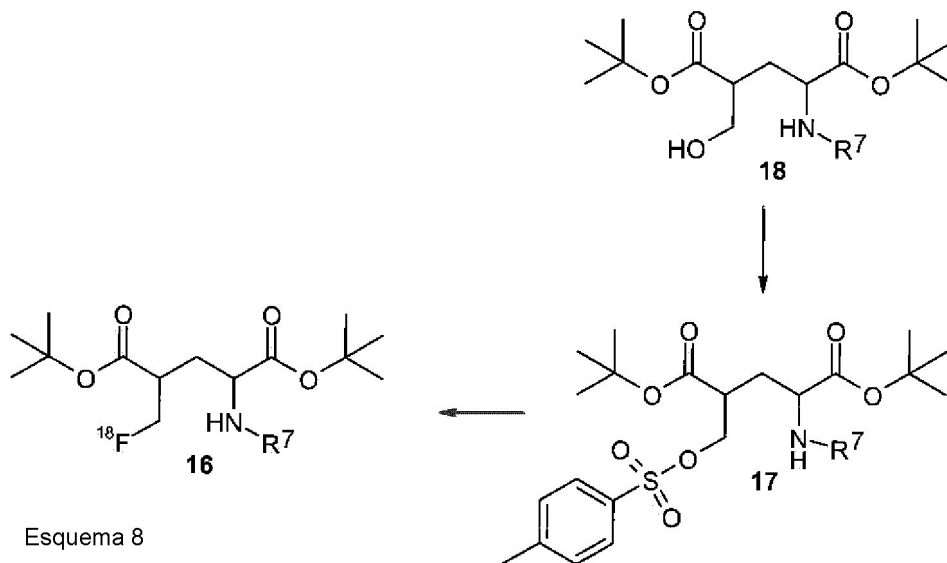


Esquema 7

R<sup>7</sup> = grupo protector, por ejemplo tritilo, Boc, etc.

5 A este respecto, pueden utilizarse distintos ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido trifluoroacético), pero particularmente ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico. La purificación del compuesto 16 según la fórmula (I) según la invención es posible mediante HPLC, pudiendo estar preconectadas o posconectadas a la misma, en principio, distintas etapas de purificación, tales como, por ejemplo, purificación a través de un cartucho RP-C18 u otros materiales de separación.

10 La fluoración radioquímica del tosilato 17, cuya síntesis se realizó de forma análoga al procedimiento descrito en la literatura (Chem. Pharm. Bull., 17, 5, (1969), 879-885) a partir de 18 (Tetrahedron, 45, 5, (1989) 1453-1464), para dar el derivado de ácido glutámico marcado con [F-18] 16 es factible según los procedimientos conocidos por el experto (véase el esquema 8).



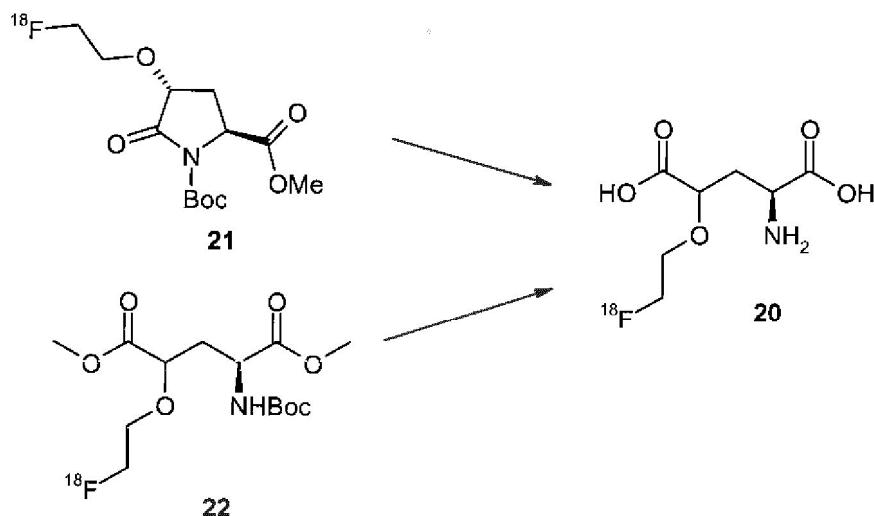
Esquema 8

R<sup>7</sup> = grupo protector, por ejemplo tritilo, Boc

15 A este respecto, el compuesto 17 puede hacerse reaccionar en presencia de una base tal como carbonato de tetra-alquilamonio, carbonato de tetra-alquifosfonio y carbonato de potasio, etc., con la solución de [F-18]fluoruro correspondiente. La reacción discurre preferentemente a temperaturas elevadas. La adición de éteres corona, tales como, por ejemplo, Kryptofix (K2.2.2) puede influir positivamente en la reacción, particularmente en combinación con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base catalizadora. Los posibles disolventes son preferentemente apróticos, pero también pueden utilizarse disolventes próticos o adiciones de disolventes apróticos, tales como, por ejemplo, agua. Habitualmente, se utilizan acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida como disolventes óptimos para la fluoración radioquímica con aniones [F-18]fluoruro. El compuesto 16 habitualmente no debe someterse a ninguna purificación, sino que puede tratarse inmediatamente con los procedimientos descritos para la conversión de 16 a 15. Una purificación del compuesto 16 es, en principio, posible, preferentemente por medio de HPLC preparativa con una fase no polar, tal como, por ejemplo, RP C-18.

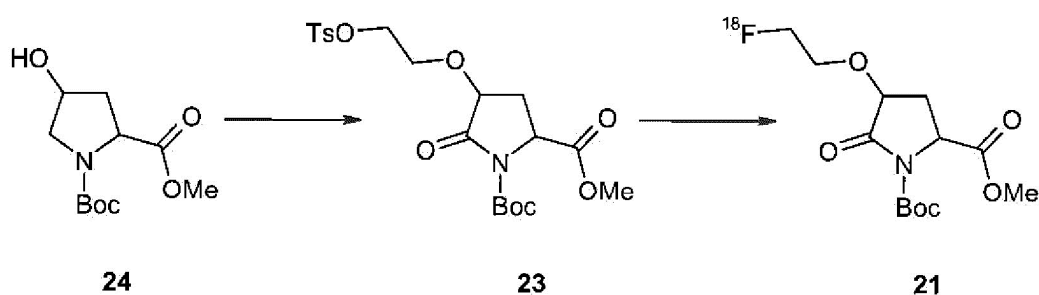
30 Se pueden producir compuestos según la invención en los que el isótopo [F-18] está ubicado a través de un grupo alcoxi en la posición 4 del esqueleto de ácido glutámico, tales como, por ejemplo, en el caso del ácido 4-[F-18]fluoroetoxi-glutámico (20), tal como se representa en el esquema 9. Así, por ejemplo, se realiza la escisión ácida de los grupos protectores del compuesto 21 o 22 para dar el compuesto ácido 4-[F-18]fluoroetoxi-glutámico

(20).



Esquema 9

- 5 A este respecto, pueden utilizarse distintos ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido trifluoroacético), pero sobre todo ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico. Además, también es posible una apertura de anillo básica de 21 con hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. (S. Baker et al. *Tetrahedro Lett.* 1998, 39, 2815-2818).
- 10 La purificación del compuesto 20 según la fórmula (I) según la invención es posible mediante HPLC, pudiendo estar preconectadas o posconectadas a la misma, en principio, distintas etapas de purificación, tales como, por ejemplo, purificación a través de un cartucho RP-C18 u otros materiales de separación.
- 15 La fluoración radioquímica del tosilato 23, cuya síntesis se realizó de forma análoga al procedimiento descrito en la literatura (N. Sharma et al. *Tetrahedro Lett.* 2004, 45, 1403-1406) a partir de 24, para dar el derivado de ácido glutámico marcado con [F-18] 21 es factible por medio de los procedimientos conocidos por el expertos (véase el esquema 10).



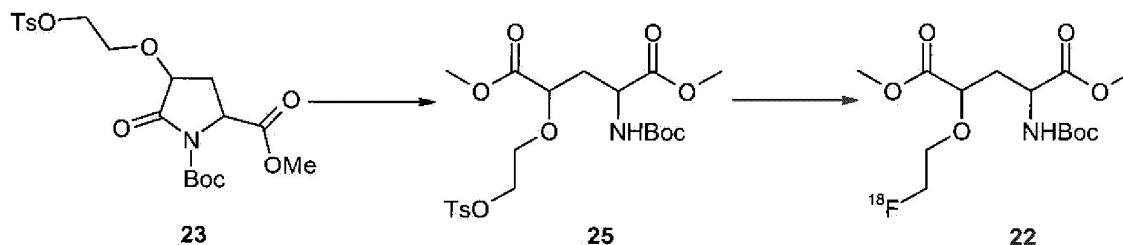
Esquema 10

- 20 A este respecto, el compuesto 21 puede hacerse reaccionar en presencia de una base tal como carbonato de tetra-alquilamonio, carbonato de tetra-alquilfosfonio y carbonato de potasio, etc., con la solución de [F-18]fluoruro correspondiente. La reacción discurre preferentemente a temperaturas elevadas. La adición de éteres corona, tales como, por ejemplo, Kryptofix (K2.2.2) puede influir positivamente en la reacción, particularmente en combinación con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base catalizadora. Los posibles disolventes son preferentemente apróticos, pero también pueden utilizarse disolventes próticos o adiciones de disolventes apróticos, tales como, por ejemplo, agua. Habitualmente, se utilizan acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida como disolventes óptimos para la fluoración radioquímica con aniones [F-18]fluoruro. El compuesto 21 habitualmente no debe someterse a ninguna purificación, sino que puede tratarse inmediatamente con los procedimientos descritos para la conversión de 21 a 20. Una purificación del compuesto 21 es, en principio, posible, preferentemente por medio



de HPLC preparativa con una fase no polar, tal como, por ejemplo, RP C-18.

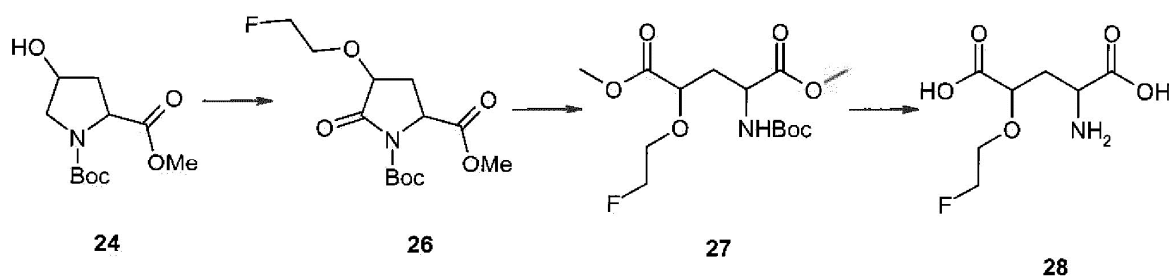
La fluoración radioquímica del tosilato 25, cuya síntesis se realizó de forma análoga al procedimiento descrito en la literatura (X. Zhang *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5335-5338) a partir de 23, para dar el derivado de ácido glutámico marcado con [F-18] 22 es factible por medio de los procedimientos conocidos por el experto (véase el esquema 11).



Esquema 11

A este respecto, el compuesto 25 puede hacerse reaccionar en presencia de una base tal como carbonato de tetra-alquilamonio, carbonato de tetra-alquilfosfonio y carbonato de potasio, etc., con la solución de [F-18]fluoruro correspondiente. La reacción discurre preferentemente a temperaturas elevadas. La adición de éteres corona, tales como, por ejemplo, Kryptofix (K2.2.2) puede influir positivamente en la reacción, particularmente en combinación con  $K_2CO_3$  como base catalizadora. Los posibles disolventes son preferentemente apróticos, pero también pueden utilizarse disolventes próticos o adiciones de disolventes apróticos, tales como, por ejemplo, agua. Habitualmente, se utilizan acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida como disolventes óptimos para la fluoración radioquímica con aniones [F-18]fluoruro. El compuesto 22 habitualmente no debe someterse a ninguna purificación, sino que puede tratarse inmediatamente con los procedimientos descritos para la conversión de 22 a 20. Una purificación del compuesto 22 es, en principio, posible, preferentemente por medio de HPLC preparativa con una fase no polar, tal como, por ejemplo, RP C-18.

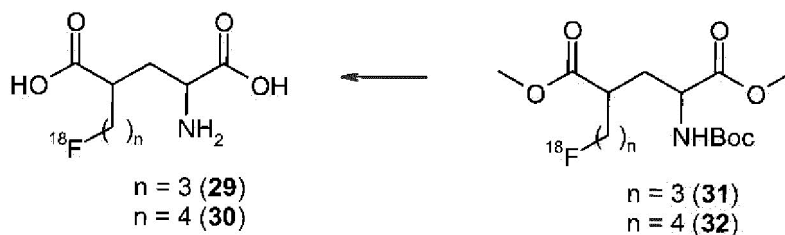
La síntesis de los compuestos de referencia F-19 26, 27 y 28 puede realizarse tal como se representa en el esquema 12.



Esquema 12

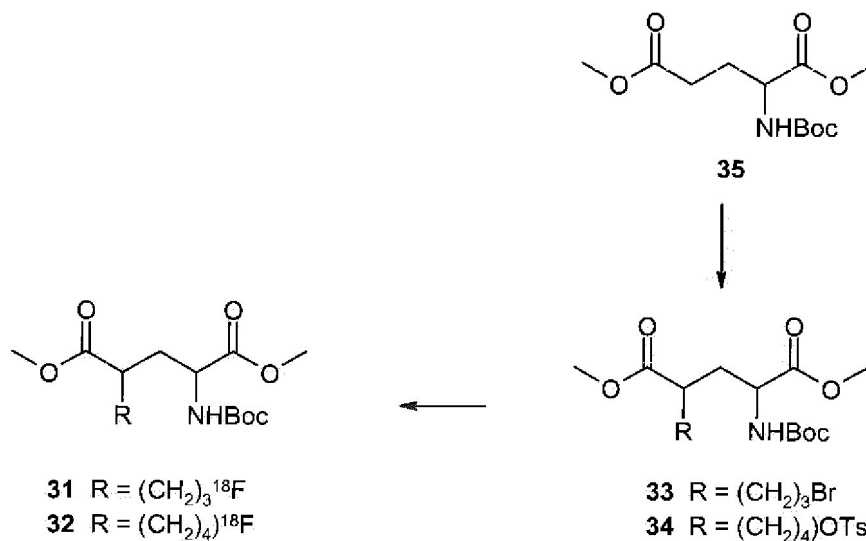
Puede obtenerse 26 mediante alquilación y oxidación del derivado de hidroxiprolina 24. Por medio de la apertura de anillo del derivado de piroglutamina 26 se obtiene el compuesto de referencia de cadena abierta 27. La escisión ácida de los grupos protectores conduce al derivado de ácido glutámico 28.

Se pueden producir compuestos según la invención en los que el isótopo [F-18] está ubicado a través de un grupo alquilo en la posición 4 del esqueleto de ácido glutámico, tales como, por ejemplo, en el caso del ácido 4-[F-18]fluoropropil-glutámico (29) o ácido 4-[F-18]fluorobutil-glutámico (30), tal como se representa en el esquema 13. Así, por ejemplo, se realiza la escisión ácida de los grupos protectores de los compuestos 31 y 32 para obtener el compuesto ácido 4-[F-18]fluoropropil-glutámico (29) o ácido 4-[F-18]fluorobutil-glutámico (30).



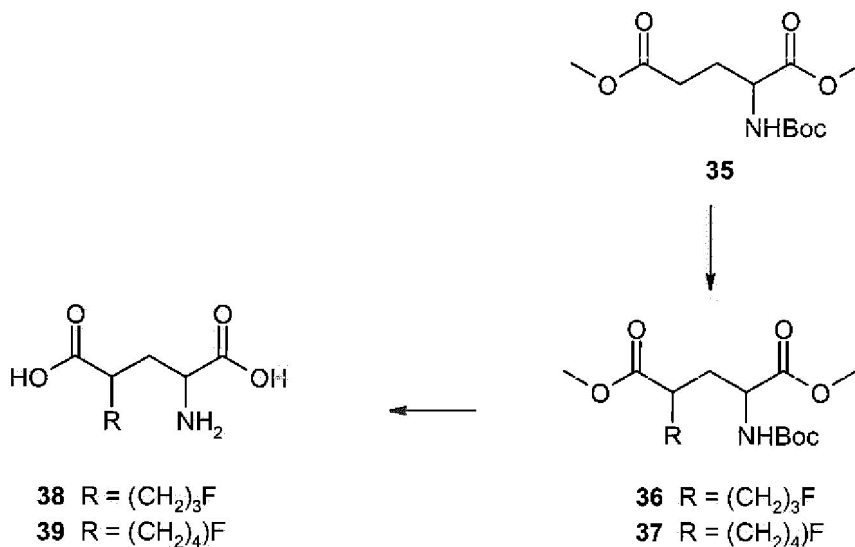
Esquema 13

- A este respecto, pueden utilizarse distintos ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido trifluoroacético), pero sobre todo ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico. La purificación del compuesto 29 y 30 según la fórmula (I) según la invención es posible mediante HPLC, pudiendo estar preconectadas o posconectadas a la misma, en principio, distintas etapas de purificación, tales como, por ejemplo, purificación a través de un cartucho RP-C18 u otros materiales de separación
- 10 La fluoración radioquímica del bromuro 33 o el tosilato 34, cuya síntesis se realizó de forma análoga al procedimiento descrito en la literatura (S. Hanessian, et al. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085) a partir de 35, para dar los derivados de ácido glutámico marcados con [F-18] 31 y 32 es factible por medio de los procedimientos conocidos por el experto (véase el esquema 14).



Esquema 14

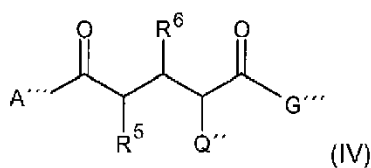
- 15 A este respecto, los compuestos 33 y 34 pueden hacerse reaccionar en presencia de una base tal como carbonato de tetra-alquilamonio, carbonato de tetra-alquilfosfonio y carbonato de potasio, etc., con la solución de [F-18]fluoruro correspondiente. La reacción discurre preferentemente a temperaturas elevadas. La adición de éteres corona, tales como, por ejemplo, Kryptofix (K2.2.2) puede influir positivamente en la reacción, particularmente en combinación con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base catalizadora. Los posibles disolventes son preferentemente apróticos, pero también pueden utilizarse disolventes próticos o adiciones de disolventes apróticos, tales como, por ejemplo, agua. Habitualmente, se utilizan acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida como disolventes óptimos para la fluoración radioquímica con aniones [F-18]fluoruro. Los compuestos 31 y 32 habitualmente no deben someterse a ninguna purificación, sino que pueden tratarse inmediatamente según procedimientos descritos para la conversión de 31 a 29 o de 32 a 30. Una purificación de los compuestos 31 y 32 es, en principio, posible, preferentemente por medio de HPLC preparativa con una fase no polar, tal como, por ejemplo, RP C-18.
- 30 La síntesis de los compuestos de referencia F-19 36 y 37 puede realizarse mediante alquilación del derivado de ácido glutámico 35 (esquema 15).



Esquema 15

La escisión de los grupos protectores conduce a los derivados de ácido glutámico fluoroalquilados 38 y 39.

- 5 En un cuarto aspecto de la invención, se utilizan compuestos de la fórmula (IV) para la preparación de compuestos de fórmula (I) o (II):



10 en la que

A''' representa

- 15 a) hidroxilo,  
 b) hidroxi-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 c) N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 d) NH<sub>2</sub>,  
 e) N(H)-U'' ,  
 20 f) N(H)-L''' o  
 g) O-L''' ,

G''' representa

- 25 a) hidroxilo,  
 b) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 c) O-alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 d) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado,  
 e) O-alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado o  
 30 f) trifenilmetoxi,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan

- 35 a) hidrógeno o  
 b) E' ,

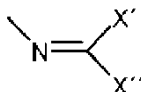
con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> contenga una E' y el otro sustituyente no contenga ninguna E' ,

E' representa

- 5
- a) cloro,
  - b) bromo,
  - c) mesiloxi,
  - d) trifluoromesiloxi,
  - e) nonafluorobutiloxi o
  - f) tosiloxi,

10 Q'' representa

- 15
- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,
  - b) N(H)-aliloxicarbonilo,
  - c) N(H)-benciloxicarbonilo,
  - d) N(H)-etoxicarbonilo,
  - e) N(H)-metoxicarbonilo,
  - f) N(H)-propoxicarbonilo,
  - g) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo,
  - h) N(H)-1,1-dimetilpropinilo,
  - 20 i) N(H)-1-metil-1-feniletoxicarbonilo,
  - j) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonilo,
  - k) N(H)-ciclobutilcarbonilo,
  - l) N(H)-1-metilciclobutilcarbonilo,
  - 25 m) N(H)-vinilcarbonilo,
  - n) N(H)-alilcarbonilo,
  - o) N(H)-adamantilcarbonilo,
  - p) N(H)-difenilmetilcarbonilo,
  - q) N(H)-cinamilcarbonilo,
  - 30 r) N(H)-formilo,
  - s) N(H)benzoílo,
  - t) N(H)-tritilo,
  - u) N(H)-p-metoxifenildifenilmetilo,
  - v) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetilo o
  - 35 w)



x) N-(terc-butoxicarbonilo)<sub>2</sub>,

40 L''' representa

- 45
- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - b) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - c) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado o
  - d) alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

U'' representa

- 50
- a) terc-butoxicarbonilo,
  - b) aliloxicarbonilo,
  - c) benciloxicarbonilo o
  - d) etoxicarbonilo,

X' y X'', independientemente uno de otro, representan

- 55
- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - b) arilo sustituido o no sustituido,
  - c) arilalquilo o
  - d) heteroarilo

60 en la que n = 0, 1, 2 o 3 y todos los diastereoisómeros y enantiómeros posibles son parte del objeto de la presente invención.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) o (II) según la invención se caracteriza por que la mayor parte de los compuestos según la fórmula (I) o (II) pueden generarse a partir de un

compuesto precursor de los compuestos de la fórmula (IV) después de la introducción del isótopo  $^{18}\text{F}$ .

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (IV).

5 Se prefieren para la introducción del isótopo  $^{18}\text{F}$

4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo [8.8.8]hexacosano K18F (sal de éter corona Kryptofix K18F),

10  $\text{K}^{18}\text{F}$ ,  
 $\text{H}^{18}\text{F}$ ,  
 $\text{KH}^{18}\text{F}_2$ ,  
 $\text{Cs}^{18}\text{F}$ ,  
 $\text{Na}^{18}\text{F}$  o

15 sal  $^{18}\text{F}$  de tetraalquilamonio (por ejemplo [F-18]fluoruro de tetrabutilamonio).

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) o (II) y a procedimientos en los que se utilizan los isótopos de flúor  $^{18}\text{F}$  y  $^{19}\text{F}$ .

20 Cuando hay presencia de uno o más centros quirales en un compuesto del objeto de la presente invención de la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (III) o la fórmula (IV), se pretende que todas las formas de este isómero, incluidos los enantiómeros y todos los posibles diastereómeros estén incluidos en el presente documento. Los compuestos que contienen al menos un centro quiral se pueden utilizar como una mezcla racémica, dado el caso como una mezcla de diastereómeros o diastereoméricamente enriquecida, o como una mezcla enantioméricamente enriquecida. La mezcla racémica, enantioméricamente enriquecida o la mezcla de diastereómeros se puede separar opcionalmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, de forma que los enantiómeros o diastereómeros se puedan utilizar individualmente. En casos tales en los que está presente un doble enlace carbono-carbono, tanto los isómeros "cis" como "trans" son parte de la presente invención. En casos tales en los que pueden estar presentes formas tautoméricas, tales como, por ejemplo, tautomería ceto-enólica, todas las formas tautoméricas están incluidas en la presente invención, pudiendo estar presentes estas formas en equilibrio o, preferentemente, en una forma.

Los compuestos de la fórmula general I o II y sus formas de realización preferidas se utilizan como medicamentos.

35 Los compuestos de la fórmula general I o II según la invención y sus formas de realización preferidas se utilizan en el diagnóstico de estados fisiológicos o patológicos.

Estos compuestos se utilizan preferentemente en el diagnóstico no invasivo basado en PET en el cuerpo humano o animal.

40 De forma particularmente preferida, los compuestos de la fórmula general I o II según la invención y sus formas de realización preferidas se utilizan en el diagnóstico de enfermedades tumorales. Algunos ejemplos de estas enfermedades tumorales son tumores malignos del aparato gastrointestinal o colorrectal, carcinoma de hígado, páncreas, riñón, vejiga, tiroides, próstata, endometrio, ovario, testículos, melanoma, carcinoma bronquial de células pequeñas y de células no pequeñas, carcinoma de la mucosa bucal displásico, cáncer bucal invasivo; cáncer de mama, incluido el cáncer de mama dependiente de hormonas e independiente de hormonas, carcinoma de células escamosas, enfermedades cancerosas neurológicas que incluyen neuroblastoma, glioma, astrocitoma, osteosarcoma, meningioma; sarcoma de tejidos blandos; hemangioma y tumores endocrinos, incluidos adenomas hipofisarios, cromocitomas, paragangliomas, enfermedades tumorales hematológicas, tales como linfoma y leucemias; o metástasis de uno de los tumores anteriores.

55 Los compuestos de la fórmula general I o II según la invención y sus formas de realización preferidas se utilizan para la preparación de un medicamento para el diagnóstico de enfermedades tumorales. Algunos ejemplos de estas enfermedades tumorales son tumores malignos del aparato gastrointestinal o colorrectal, carcinoma de hígado, páncreas, riñón, vejiga, tiroides, próstata, endometrio, ovario, testículos, melanoma, carcinoma bronquial de células pequeñas y de células no pequeñas, carcinoma de la mucosa bucal displásico, cáncer bucal invasivo; cáncer de mama, incluido el cáncer de mama dependiente de hormonas e independiente de hormonas, carcinoma de células escamosas, enfermedades cancerosas neurológicas que incluyen neuroblastoma, glioma, astrocitoma, osteosarcoma, meningioma; sarcoma de tejidos blandos; hemangioma y tumores endocrinos, incluidos adenomas hipofisarios, cromocitomas, paragangliomas, enfermedades tumorales hematológicas, tales como linfoma y leucemias; o metástasis de uno de los tumores anteriores.

La invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I o II y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 Para la utilización de los compuestos de la fórmula I o II como medicamentos, estos se disponen en forma de

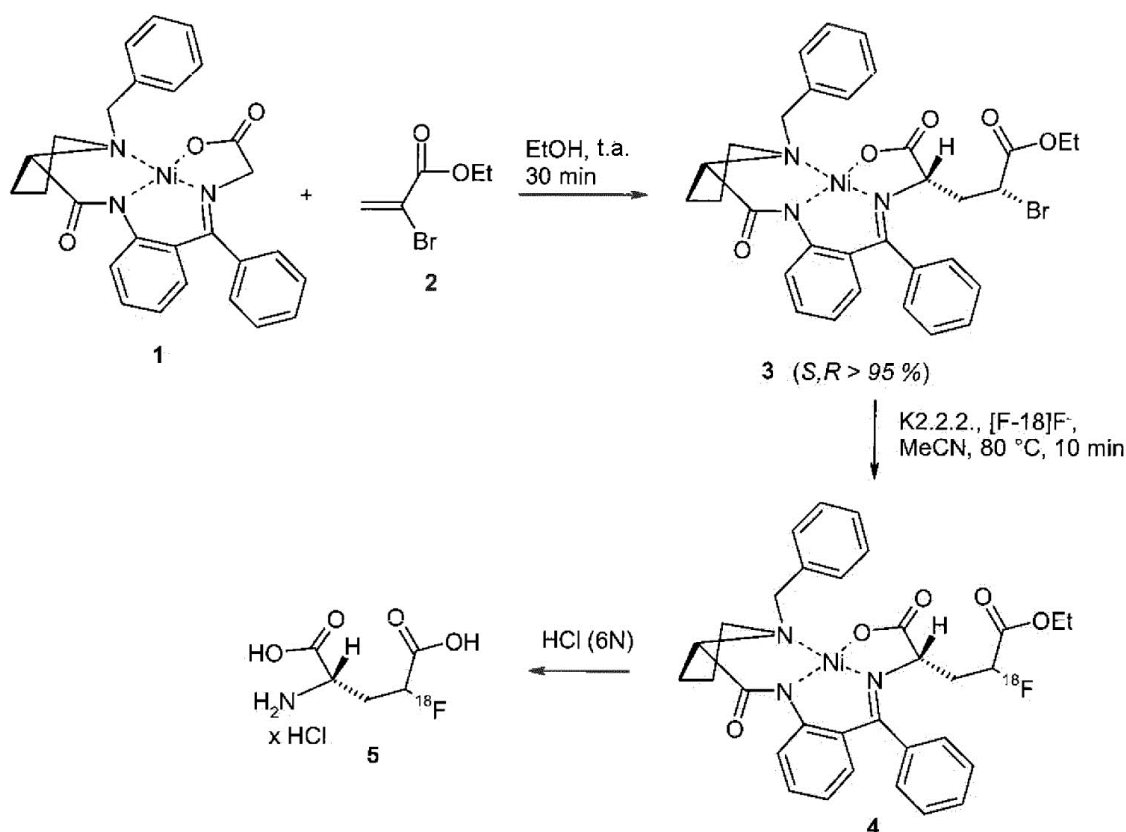
una preparación farmacéutica que, además del principio activo para administración enteral o parenteral, contiene materiales vehículo farmacéuticos inertes, orgánicos o inorgánicos, adecuados, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc.

5 La invención se refiere a un dispositivo (kit) que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula I, II, III o IV.

### Ejemplos:

#### 10 Ejemplo 1

##### Síntesis del ácido 4-[F-18]fluoroglutámico



#### 15 Síntesis de 3:

Se añadió diisopropilamina (0.031 ml, 0.22 mmol) a una suspensión del complejo 1 (0.1 g, 0.2 mmol) (*J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 4252 o *Tetrahedron Asymmetry*, 1998, 9, 4249) en EtOH (0.4 ml) a temperatura ambiente (TA). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió éster recién destilado 2 (0.04 ml, 0.33 mmol) (*Gazz. Chim. Ital.*, 1981, 111, 249). Se realizó un seguimiento de la reacción mediante TLC (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/CHCl<sub>3</sub>, 1:1). Una vez completada la reacción (~2.5 h), la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de AcOH (1.5 ml, 2%). A continuación se añadió CHCl<sub>3</sub> (15 ml), se lavó con agua (3 x 15 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío hasta sequedad. La TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/CHCl<sub>3</sub>, 1:1) proporcionó una mezcla de los complejos 3 (S,S,S) y 3 (S,R,S/R) con una relación de 11:1 y un rendimiento del 28% (R<sub>f</sub> 0.52). El complejo 3 (S,S,R) mostró un valor de R<sub>f</sub> de 0.49. El complejo 3 (S,S,R) se eluyó del gel de sílice con MeOH (3 x 40 ml) y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna en Sephadex con una mezcla 1:3 de EtOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>. La purificación proporcionó 0.052 g (52%) del producto. Análisis elemental: hallado (%): C, 56.79; H, 4.85; Br, 12.14; N, 6.10; Ni, 8.17. C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>3</sub>NiO<sub>5</sub>, calculado (%) C, 56.75; H, 4.76; Br, 11.80; N, 6.20; Ni, 8.67.

#### Ácido 4-[F-19]fluoro-L-glutámico (patrón no radioactivo para la identificación por HPLC del ácido 4-[F-18]fluoro-L-glutámico)

35 Condensación de Ni-BPB-Gly con éster etílico del ácido 2-fluoroacrílico. A una suspensión de 3 g (6 mmol) de Ni-BPB-Gly en 15 ml de MeOH, se añadió 1 ml (7.2 mmol) de i-Pr<sub>2</sub>NH a TA. La mezcla de reacción se agitó durante

30 min y a continuación se trató con 3.7 ml (30 mmol) de éster etílico del ácido 2-fluoro-acrílico. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante TLC en SiO<sub>2</sub> (AcOEt/CHCl<sub>3</sub> (2:3)). Después de aproximadamente 250 horas, la reacción se había completado. A continuación, la mezcla se neutralizó mediante la adición de 42 ml de una solución acuosa al 2% de AcOH mezclada con 25 ml de MeOH. La mezcla resultante de complejos diastereoméricos Ni-BPB-4-F-GluOMe se precipitó. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (3 x 30 ml). El complejo sólido resultante se suspendió en CCl<sub>4</sub> y se concentró a sequedad al vacío. Este procedimiento se repitió tres veces para liberar la mezcla de agua. Los complejos se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 3 x 20 cm, AcOEt/CHCl<sub>3</sub>, 3: 2). La fracción principal, 2.66 g, (4.4 mmol, 74%) contenía una mezcla de Ni-BPB-(2S,4R)-4-F-GluOMe y Ni-BPB-(2S,4S)-4-F-GluOMe con una relación de 1,5/1. Punto de fusión: 191-193 °C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2477 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Análisis elemental: hallado (%): C, 61,76; H, 5,02; N, 6,94; Ni 9,20. calculado para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>NiO<sub>5</sub> (%) C, 61,82; H, 5,02; N, 6,98; Ni, 9,74.

La separación de los complejos se realizó mediante separación por cromatografía en columna en Toyopearl HW-55F (columna 2 x 50 cm, THF/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (2:7)).

Complejo Ni-BPB-(2S,4R)-4-F-GluOMe: Punto de fusión: 207-208 °C, [A]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2617 (c 0.035, MeOH). Análisis elemental: hallado (%): C, 61,79; H, 4,95; N, 6,88. Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>NiO<sub>5</sub> (%) C, 61,82; H, 5,02; N, 6,98.

Complejo Ni-BPB-(2S,4S)-4-F-GluOMe. Punto de fusión: 233-235 °C, [A]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2641 (c 0.039, MeOH). Análisis elemental: hallado (%): C, 61,63; H, 4,86; N, 6,84. Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>NiO<sub>5</sub> (%) C, 61,82; H, 5,02; N, 6,98.

Descomposición del complejo y aislamiento del aminoácido. En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 2.75 g (4.57 mmol) de complejo Ni-BPB-4-F-GluOMe en 30 ml de MeOH y se añadieron con agitación 5.5 ml de HCl (6 N). La mezcla de reacción se calentó durante 15-20 min a reflujo, se concentró a sequedad, se diluyó con 50 ml de agua, el clorhidrato de BPB se retiró por filtración y se lavó cuidadosamente con 3 x 30 ml de agua. Los filtrados combinados contienen el aminoácido, residuos de BPB y sales de Ni<sup>2+</sup> y se ajustaron con solución acuosa de NH<sub>3</sub> a pH 5. Los residuos de BPB se retiraron mediante extracción con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 ml). Las fases acuosas combinadas se concentraron a sequedad, se añadieron 3 ml de HCl (6 N) y se calentaron a reflujo durante 1 h. A continuación, la solución se concentró a sequedad, se disolvió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se ajustó con solución (acusa) al 5% de NH<sub>3</sub> a pH 4. El aminoácido se aisló mediante cromatografía de intercambio iónico sobre una columna Dowex 50w x 8 en forma de H<sup>+</sup> (eluyente: NH<sub>3</sub> ac. al 5%).

Ácido (2S,4R)-4-fluoroglutámico: Punto de fusión: > 300 °C (descomposición sin punto de fusión).

Ácido (2S,4S)-4-fluoroglutámico: Punto de fusión: > 300 °C (descomposición sin punto de fusión).

#### Radiomarcado con F-18:

Diana: diana de plata de volumen pequeño de baja presión (1 ml) rellena con [O-18]agua para reacción <sup>18</sup>O(p, n)<sup>18</sup>F; ciclotrón: Scanditronix MC 17; bombardeo de protones a 17 MeV.

El F18-fluoruro se concentró en un cartucho de resina QMA (Waters, Sep Pak Light QMA N° de parte: WAT023525) cargando la solución diana [F-18]/[O-18]. El cartucho se preacondicionó con solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml, 0.5 M) seguida de agua desionizada (15 ml).

Complejo radiactivo [F-18]: Se eluyó [F-18]fluoruro (15-300 mCi) del cartucho QMA por medio de una solución de lavado (2 ml, MeCN (2 ml)/carbonato de tetrabutilamonio (TBAC, 0.015 ml, acuoso al 20%, pH 8)). El eluato se recogió en un vial de 5 ml y los disolventes se eliminaron mediante destilación azeotrópica a 130 °C en una corriente de nitrógeno.

Sustitución nucleófila: el recipiente de reacción con el [F-18]fluoruro de TBA seco se enfrió a 80 °C (etapa anterior) y se añadió una solución de precursor 3 (S,S,R) (5 mg en MeCN (0.5 ml)). La mezcla de reacción se mantuvo durante 5-10 min a 80 °C. Una muestra de la mezcla de reacción se analizó mediante radio-TLC (placa de gel de sílice (Merck), eluyente: acetato de etilo/cloroformo/ácido acético (4/1/1). Basándose en estos datos de radio-DC, se determinó una incorporación de F-18 del 40-60% en 4.

Descomposición del complejo de Ni <sup>18</sup>F-fluorado y liberación de ácido 4-[<sup>18</sup>F]fluoroglutámico (A). Se añadió HCl (6 N, 0.3-0.5 ml) a la solución en MeCN del precursor de F-18-glutamato-níquel y se trató a 140 °C durante 5 min. Se analizó una muestra de la mezcla de reacción resultante mediante radio-TLC (gel de sílice, eluyente: n-butanol/ácido acético/agua (12/3/5).

El análisis por TLC se realizó en un escáner MiniGita DC (Raytest, Alemania). Descomposición del complejo de Ni <sup>18</sup>F-fluorado y liberación de ácido 4-[<sup>18</sup>F]fluoroglutámico (B). Se añadió HCl (2 N, 0.3-0.5 ml) a la solución en MeCN del precursor de F-18-glutamato-níquel y se trató a 140 °C durante 5 min. Después se neutralizó con solución de hidróxido de sodio (2 N, 0,8-1,0 ml). Se analizó una muestra de la mezcla de reacción resultante mediante radio-TLC (gel de sílice, eluyente: n-butanol/ácido acético/agua (12/3/5).

El análisis por TLC se realizó en un escáner MiniGita DC (Raytest, Alemania).

5 Purificación previa: El producto bruto después del tratamiento con HCl (etapa anterior) se recogió en 1 ml de agua y se aplicó a un cartucho de intercambio aniónico (Waters, forma SAX-OH). El 80% de los productos radiactivos se retuvieron en el cartucho. Los productos radiactivos se eluyeron del cartucho utilizando solución acuosa salina de NaCl (0.4 M, 2 ml). Se analizó una muestra por HPLC.

10 Identificación por radio-HPLC. Bomba: Gilson 305, inyector: Rheodyne (bucle de inyección de 20  $\mu$ l), columna: Zorbax -NH<sub>2</sub>; 4.6 x 150 mm, fase móvil: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, flujo: 1 ml/min, detector de absorción UV: Gilson 116 en serie con un radiodetector Beckman 170, detección UV: 210 nm. R<sub>t</sub>: referencia F-19 (clorhidrato de (rac)-4-F-Glu (mezcla de diastereómeros: 1/5, descrita anteriormente)): 12.22 min (UV); Detección de radiactividad (Beckman): 12,64 min. Se obtuvo un único pico radioactivo que eluyó conjuntamente con el compuesto de referencia.

15 Identificación por radio-TLC: placa de gel de sílice (malla 60), eluyente n-BuOH, AcOH, H<sub>2</sub>O (12:3:5). Detección: Phosphorimager: SI Molecular Dynamics. figura 1.

20 Purificación por HPLC: Bomba: Gilson 305, inyector: Rheodyne (bucle de inyección de 20  $\mu$ l), columna: Zorbax -NH<sub>2</sub>; 4.6 x 150 mm, fase móvil: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, flujo: 1 ml/min, detector de absorción UV: Gilson 116 en serie con un radiodetector Beckman 170, detección UV: 210 nm. Se obtuvo un único pico radioactivo que eluyó conjuntamente con el compuesto de referencia. Si el producto resultante se purifica por HPLC, es posible prescindir de la purificación previa descrita anteriormente por medio de un cartucho de intercambio aniónico.

25 El producto se pudo obtener con una pureza radioquímica > 90% y una radioactividad de 15 a 200 mCi (con corrección de desintegración).

## Ejemplo 2

### 30 Síntesis de 2-amino-4-[F-19]fluoroglutamina (patrón de HPLC)

A una solución de 0.27 g (0,448 mmol) de Ni-BPB-4-F-GluOMe (M = 602.28, preparada de forma análoga al ejemplo 1) en 7 ml de MeOH, se añadió amoníaco líquido (18 g). La solución de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>CO (3:1)). A continuación, el producto se purificó adicionalmente en Sephadex LH-20 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/EtOH (3:1)). Se obtuvieron .,15 g (0,255 mmol, 57%) de Ni-BPB-4-F-Gln (P.M.: 587.28).

### Síntesis de 2-amino-4-[F-18]fluoroglutamina

40 Complejo Ni-BPB-4-F-GluOMe [F-18]radiactivo: Se eluyó [F-18]fluoruro (15-300 mCi) del cartucho QMA por medio de una solución de lavado (2 ml, MeCN (2 ml)/carbonato de tetrabutilamonio (TBAC, 0,015 ml, 20% acuoso, pH 8)). El eluato se recogió en un vial de 5 ml y los disolventes se eliminaron mediante destilación azeotrópica a 130 °C en una corriente de nitrógeno.

45 Sustitución nucleófila: el recipiente de reacción con el [F-18]fluoruro de TBA seco se enfrió a 80 °C (etapa anterior) y se añadió una solución de precursor Ni-BPB-4-Br-GluOMe (5 mg en MeCN (0.5 ml)). La mezcla de reacción se mantuvo durante 5-10 min a 80 °C. Una muestra de la mezcla de reacción se analizó mediante radio-TLC (placa de gel de sílice (Merck), eluyente: acetato de etilo/cloroformo/ácido acético (4/1/1)). Basándose en estos datos de radio-TLC, se determinó una incorporación de F-18 del 40-60% en Ni-BPB-4-F-GluOMe.

### 50 Complejo Ni-BPB-4-F-Gln [F-18]radiactivo:

A una solución de Ni-BPB-4-F-GluOMe (5-50 mCi) en 0,5 ml de *t*BuOH se añadió una mezcla de 1 ml de *t*-BuOH y 1 g de NH<sub>3</sub> seco (secado sobre NaOH). La mezcla de reacción se calentó durante 7 min a 42 °C hasta que no se pudo detectar ya ningún complejo de éster (TLC, placa de gel de sílice (Merck), eluyente: acetato de etilo/cloroformo/ácido acético (4/1/1)). La reacción discurrió cuantitativamente y proporcionó 4-40 mCi de Ni-BPB-4-F-Gln.

60 Descomposición de complejo Ni-BPB-4-F-Gln <sup>18</sup>F-fluorado y liberación de ácido 4-[<sup>18</sup>F]fluoroglutámico Se añadió HCl (2 N, 0.3-0.5 ml) a la solución en MeCN del precursor de níquel [F-18]Ni-BPB-4-F-Gln y se trató a 140 °C durante 5 min. Después se neutralizó con solución de hidróxido de sodio (2 N, 0,8-1,0 ml). Se analizó una muestra de la mezcla de reacción resultante mediante radio-TLC (gel de sílice, eluyente: n-butanol/ácido acético/agua (12/3/5)).

65 El análisis por TLC se realizó en un escáner MiniGita DC (Raytest, Alemania).



Purificación previa: El producto bruto después del tratamiento con HCl (etapa anterior) se recogió en 1 ml de agua y se aplicó a un cartucho de intercambio aniónico (Waters, forma SAX-OH). El 70% de los productos radiactivos se retuvieron en el cartucho. Los productos radiactivos se eluyeron del cartucho utilizando solución acuosa salina de NaCl (0.4 M, 2 ml). Se analizó una muestra por HPLC.

Identificación por radio-HPLC. Bomba: Gilson 305, inyector: Rheodyne (bucle de inyección de 20  $\mu$ l), columna: Zorbax -NH<sub>2</sub>; 4.6 x 150 mm, fase móvil: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, flujo: 1 ml/min, detector de absorción UV: Gilson 116 en serie con un radiodetector Beckman 170, detección UV: 210 nm. R<sub>f</sub>: referencia F-19 (clorhidrato de (rac)-4-F-Gln: 8.04 min (UV); detección de radioactividad (Beckman): 8.45 min. Se obtuvo un único pico radioactivo que eluyó conjuntamente con el compuesto de referencia.

Purificación por HPLC: Bomba: Gilson 305, inyector: Rheodyne (bucle de inyección de 20  $\mu$ l), columna: Zorbax -NH<sub>2</sub>; 4.6 x 150 mm, fase móvil: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, flujo: 1 ml/min, detector de absorción UV: Gilson 116 en serie con un radiodetector Beckman 170, detección UV: 210 nm. Se obtuvo un único pico radioactivo que eluyó conjuntamente con el compuesto de referencia. Si el producto resultante se purifica por HPLC, es posible prescindir de la purificación previa descrita anteriormente por medio de un cartucho de intercambio aniónico.

El producto se obtuvo con una pureza radioquímica > 92% y una radioactividad de 3-31 mCi (corrección de desintegración).

### Ejemplo 3

#### Síntesis del ácido 2-amino-3-[F-18]fluoropentanodicarboxílico

A una mezcla de 60  $\mu$ l de solución acuosa al 20% de carbonato de tetrabutilamonio en 1,5 ml de acetonitrilo (1.0 ml) se añadió solución que contenía [F-18]fluoruro (33  $\mu$ l, 789 MBq). El disolvente se eliminó por evaporación a una temperatura del horno de 120 °C en una corriente de nitrógeno. Se añadió 1 ml de acetonitrilo anhidro y se eliminó de nuevo por evaporación. Esta última etapa se repitió de nuevo. Se añadió una solución de 3 mg de éster dietílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(toloil-sulfonilo)-pentanodioico (Chem. Pharm. Bull., 17, 5, (1969), 879-885) en 0,3 ml de acetonitrilo anhidro al residuo y se agitó bien. Después de calentar a 90 °C durante 15 min, se añadieron 2 ml de una solución acuosa al 40% de bromuro de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y a sobrepresión a una temperatura del horno de 130 °C.

El producto bruto se analizó radioanalíticamente mediante HPLC: Bomba: Gilson 305, inyector: Rheodyne (columna de 20  $\mu$ l: Zorbax -NH<sub>2</sub>; 4.6 x 150 mm, fase móvil: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, flujo: 1 ml/min, detector de absorción UV: Gilson 116 en serie con un radiodetector Beckman 170, detección UV: 210 nm. Referencia <sup>19</sup>F (J. Org. Chem. 50; 17; (1985); 3163-3167). (UV); Detección de radiactividad (Beckman). Se obtuvo un único pico radioactivo que eluyó conjuntamente con el compuesto de referencia.

La purificación del compuesto marcado con [F-18] se llevó a cabo mediante purificación por HPLC: Bomba: Gilson 305, inyector: Rheodyne (bucle de inyección de 20  $\mu$ l), columna: Zorbax -NH<sub>2</sub>; 4.6 x 150 mm, fase móvil: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, flujo: 1 ml/min, detector de absorción UV: Gilson 116 en serie con un radiodetector Beckman 170, detección UV: 210 nm. Se obtuvo un único pico radioactivo que eluyó simultáneamente con el compuesto de referencia <sup>19</sup>F (J. Org. Chem. 50; 17; (1985); 3163-3167). Si el producto resultante se purifica por HPLC, es posible prescindir de la purificación previa descrita anteriormente por medio de un cartucho de intercambio aniónico. El producto pudo obtenerse con una pureza radioquímica de aproximadamente el 92% y una radioactividad de 103 MBq.

### Ejemplo 4

#### N-tritil-glutamato de di-t-butilo

A clorhidrato del ácido di-t-butilglutámico (20,0 g, 68 mmol, SIGMA, N° de catálogo: G-7501) disuelto en MeCl<sub>2</sub> (100 ml) se añadieron trietilamina (40 ml) y cloruro de tritilo (19,0 g, 68,5 mmol). La solución se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y después se lavó con solución saturada de carbonato de sodio (3 x) y agua (3 x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se eliminó al vacío y el aceite naranja resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice en hexano/MeCl<sub>2</sub> (30/70). El sólido blanco obtenido contenía el producto acompañado de un residuo de tritil-OH. El alcohol tritílico se cristalizó disolviendo la mezcla de producto en una cantidad mínima de MeCl<sub>2</sub> y añadiendo hexano. Después de la filtración y la eliminación de la mezcla de disolventes, se obtuvo un aceite incoloro. Rendimiento: 6,0 g, (18%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,5 (MeCl<sub>2</sub>). Análisis elemental C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>: hallado C: 76,4; H: 7,6; N: 2,9; Calculado: C: 76,6; H: 7,8; N: 2,8.

#### 2-Tritil-4-carbo-t-butilo-5-hidroxi-pentanoato de t-butilo

Se añadió *n*-butil-litio (5,0 ml, 11 mmol) a 0 °C a una solución de ciclohexilisopropilamina (3,0 ml, 15 mmol) en

hexano (50 ml) en un matraz de tres bocas. La solución se agitó 30 min a 0 °C, a continuación se enfrió a -78 °C y se añadió N-tritil-glutamato de di-t-butilo (5,0 g, 10 mmol) en hexano (50 ml). El matraz se equipó con un tubo de entrada de gases y se conectó a un recipiente de almacenamiento que contenía paraformaldehído y una entrada de gases para argón. Después de la formación del carbanión, el paraformaldehído se calentó a 180 °C y el formaldehído gaseoso resultante se introdujo en una corriente de argón a lo largo de un periodo de 30 min en el recipiente de reacción. A este respecto, la temperatura del baño se mantuvo a -78 °C. A continuación, se retiró el baño frío, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los residuos de paraformaldehído. El filtrado se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con dietiléter (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y, a continuación, el disolvente se eliminó a vacío. El aceite amarillento resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/MeCl<sub>2</sub> (10/ 90)). Después de eliminar la mezcla de disolventes, se obtuvo un aceite incoloro. Rendimiento: 1,2 g, (25%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,3 (MeCl<sub>2</sub>). Análisis elemental C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub>: hallado C: 74,5; H: 7,6; N: 2,8; calculado: C: 74,6; H: 7,8; N: 2,6.

#### 15 Pentanoato de ácido t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butiloxi-5-toluilsulfónico

Se disolvió 2-tritil-4-carbo-t-butiloxi-5-hidroxiheptanoato de t-butilo (532 mg, 1,00 mmol) en MeCl<sub>2</sub> (6 ml) y piridina (1,2 ml). A continuación se añadieron cloruro de *p*-toluenosulfonilo (118 mg, 0,62 mmol) y dimetilaminopiridina (13,4 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio. El producto bruto se disolvió en un poco de MeCl<sub>2</sub>, se fijó en material de NH<sub>2</sub> y se purificó mediante cromatografía en columna en acetato de etilo/hexano (8:2). Rendimiento: 339 mg, (70%). Análisis elemental C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>7</sub>: hallado C: 70,3; H: 7,1; N: 2,2; S: 5,0 calculado: C: 70,1; H: 6,9; N: 2,0; S: 4,7.

#### 25 2-Tritil-4-carbo-t-butiloxi-5-fluoropentanoato de t-butilo (referencia de HPLC)

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio anhidro (102 mg, 0,4 mmol) a una solución de (2S)-heptanoato de ácido t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butiloxi-5-toluilsulfónico (54 mg, 0,08 mmol) en THF anhidro (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla MeCl<sub>2</sub> y se extrajo con agua (3 x). La cromatografía de capa fina preparativa (MeCl<sub>2</sub>/MeOH (90/10) proporcionó el producto como un aceite amarillento. Rendimiento: 22 mg, (51%). Análisis elemental C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>: hallado C: 74,4; H: 7,7; N: 2,8; calculado: C: 74,3; H: 7,6; N: 2,6.

#### 35 [F-18]2-Tritil-4-carbo-t-butiloxi-5-fluoro-pentanoato de t-butilo

Se preparó [F-18]fluoruro mediante la reacción de [O-18](*p,n*)[F-18] en un ciclotrón. La solución de isótopos se aplicó a un cartucho Sep-Light Light QMA y se secó en una corriente de aire. El [F-18]fluoruro se eluyó con una solución de Kryptofix 2.2.2/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 mg de K2.2.2, 4,6 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 ml, MeCN (1,77 ml), agua (0,23 ml)) del cartucho. Los disolventes se eliminaron a 120 °C en una corriente de argón. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con 1 ml de MeCN anhidro a 120 °C en una corriente de argón. Se añadió una solución del precursor de tosilato (2S)-heptanoato de ácido t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butiloxi-5-toluilsulfónico (4 mg) en MeCN (0,2 ml) a un recipiente con el [F-18]fluoruro seco. La mezcla de reacción se calentó durante 10 min a 120 °C. A continuación, el disolvente se eliminó en una corriente de argón. El disolvente (MeCN) se eliminó en una corriente de nitrógeno y el residuo se trató con HCl (6 N, 0,3-0,5 ml) a 140 °C durante 5 min. Se analizó una muestra de la mezcla de reacción resultante mediante radio-TLC (gel de sílice, eluyente: n-butanol/ácido acético/agua (12/3/5)).

El análisis por TLC se realizó en un escáner MiniGita DC (Raytest, Alemania).

Purificación previa: El producto bruto después del tratamiento con HCl (etapa anterior) se recogió en 1 ml de agua y se aplicó a un cartucho de intercambio aniónico (Waters, forma de SAX-OH). El 80% de los productos radiactivos se retuvieron en el cartucho. Los productos radiactivos se eluyeron del cartucho utilizando solución acuosa salina de NaCl (0,4 M, 2 ml). Se analizó una muestra por HPLC.

Identificación por radio-HPLC. Bomba: Gilson 305, inyector: Rheodyne (columna de 20 µl: Zorbax -NH)<sub>2</sub>; 4,6 x 150 mm, fase móvil: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, flujo: 1 ml/min, detector de absorción UV: Gilson 116 en serie con un radiodetector Beckman 170, detección UV: 210 nm. R<sub>i</sub>: referencia F-19 (clorhidrato de (rac)-4-F-Glu): 14,53 min (UV); detección de radiactividad (Beckman): 14,68 min. Se obtuvo un único pico radioactivo que eluyó conjuntamente con el compuesto de referencia.

Purificación por HPLC: Bomba: Gilson 305, inyector: Rheodyne (columna de 20 µl: Zorbax -NH)<sub>2</sub>; 4,6 x 150 mm, fase móvil: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, caudal: 1 ml/min, detector de absorción UV: Gilson 116 en serie con un radiodetector Beckman 170, detección UV: 210 nm. Se obtuvo un único pico radioactivo que eluyó conjuntamente con el compuesto de referencia. Si el producto resultante se purifica por HPLC, es posible prescindir de la purificación previa descrita anteriormente por medio de un cartucho de intercambio aniónico.

El producto se pudo obtener con una pureza radioquímica > 90% y una radioactividad de 20-200 mCi (con corrección de desintegración).

## 5 Ejemplo 5

Síntesis del éster 1-terc-butílico del éster 2-metilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (8a) (según N. Sharma et al. *Tetraedro Lett.* 2004, 45, 1403-1406.)

10 A 5.78 g (17.9 mmol) de éster metílico de Boc-gamma-MsO-prolina en 230 ml de acetato de etilo se añadió una solución de 15.29 g (71.5 mmol) de peryodato sódico y 0.18 g (0.87 mmol) de hidrato de cloruro de rutenio (III) en 230 ml de agua. La mezcla se dejó en agitación vigorosa tres días a temperatura ambiente. A continuación, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (80 ml) y las fases orgánicas combinadas se agitaron con 50 ml de isopropanol durante 30 minutos. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 6.5:3.5 a 5:5). Se obtuvieron 1.29 g (20%) de éster 1-terc-butilo 2-metilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (8a) como un sólido incoloro.

20 Análisis elemental C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>S: hallado C: 42,90; H: 5,68; N: 4,14; calculado: C: 42,73; H: 5,68; N: 4,15.

Síntesis de éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico (7a) (según: X. Zhang *Tetraedro Lett.* 2001, 42, 5335-5338.)

25 Se disolvieron 600 mg (1.78 mmol) de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en 7.5 ml de diclorometano. Se añadieron 1.5 ml de metanol y 12.3 mg (0.089 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A continuación, el disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol = 99.7:0.3 a 99.6:0.4). Se obtuvieron 608 mg (83%) de éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico (7a) como un aceite incoloro.

30 Análisis elemental C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>9</sub>S: hallado C: 42,10; H: 6,29; N: 3,69; calculado: C: 42,27; H: 6,28; N: 3,79.

Marcado con F-18 de éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico (7a)

35 Se preparó [F-18]fluoruro mediante la reacción [O-18](p,n)[F-18] en un ciclotrón. La solución de isótopos (2.47 GBq) se aplicó a un cartucho QMA de Sep-Pack Light. El [F-18]fluoruro se eluyó con una solución de Kryptofix 2.2.2/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g de K<sub>2</sub>2.2, 1 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN (1,5 ml), agua (0,5 ml)) del cartucho. El disolvente se eliminó a 120 °C en una corriente de nitrógeno con la adición de acetonitrilo (tres veces 1 ml).

40 Se añadieron 5 mg (13.6 μmol) de éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-pentanodicarboxílico (7a) en 1 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a aproximadamente 60 °C, la mezcla se pasó a través de un cartucho Silica-Plus.

45 El intermedio 6a Se purificó mediante HPLC (C18, acetonitrilo/agua). La fracción de HPLC se diluyó con agua (aproximadamente 50 ml) y se pasó a través de un cartucho C18. El intermedio se eluyó con 1 ml de acetonitrilo. En un tiempo de síntesis de 64 min, se obtuvieron 533 MBq (34% d.c.) de éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[F-18]fluoropentanodicarboxílico (6a).

50 Síntesis de ácido 4-[F-18]fluoroglutámico (5) por desprotección de éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[F-18]fluoropentanodicarboxílico (6a)

55 A 533 MBq de éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[F-18]fluoropentanodicarboxílico (6a) en 1 ml de acetonitrilo se añadieron 0.5 ml de HCl 4 N. La mezcla se calentó durante 5 minutos en un vial abierto con agitación a 140 °C (temperatura del baño de aceite). Se añadieron otros 0.5 ml de HCl 4 N y la mezcla se calentó a 140 °C (temperatura del baño de aceite) con agitación durante 5 minutos en un vial cerrado.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó mediante la adición de aproximadamente 1.5 ml de NaOH 2 N.

60 El éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[F-18]fluoropentanodicarboxílico (6a) pudo hacerse reaccionar cuantitativamente (d.c.) para dar ácido 4-[F-18]fluoroglutámico (5).

**Ejemplo 6**Marcado con F-18 éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (8a)

Se preparó [F-18]fluoruro mediante la reacción [O-18](p, n)[F-18] en un ciclotrón. La solución de isótopos (3.27 GBq) se aplicó a un cartucho QMA de Sep-Pack Light. El [F-18]fluoruro se eluyó con una solución de Kryptofix 2.2.2/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g de K<sub>2</sub>.2.2, 1 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN (1,5 ml), agua (0,5 ml)) del cartucho. El disolvente se eliminó a 120 °C en una corriente de nitrógeno mediante la adición de acetonitrilo (tres veces 1 ml).

Se añadieron 5 mg (14.9 µmol) de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (8a) en 1 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a aproximadamente 60 °C, la mezcla se pasó a través de un cartucho Silica Plus.

El intermedio se purificó mediante HPLC (C18, acetonitrilo/agua). La fracción de HPLC se diluyó con agua (aproximadamente 50 ml) y se pasó a través de un cartucho C18. El intermedio se eluyó con 1 ml de acetonitrilo. En un tiempo de síntesis de 95 minutos, se obtuvieron 421 MBq (23% d.c.) de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-[F-18]fluoro-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Síntesis del ácido 4-[F-18]fluoroglutámico (5) mediante desprotección del éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-[F-18]fluoro-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

A 221 MBq del éster 1-terc-butílico del ácido 4-[F-18]fluoro-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico contenidos en 0.5 ml de acetonitrilo se añadieron 0.5 ml de HCl 6N. La mezcla se calentó durante 10 minutos con agitación a 130 °C (temperatura del baño de aceite). Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó mediante la adición de aproximadamente 600 µl de NaOH 4 N. Se obtuvieron 172 MBq (91% d.c.) de ácido 4-[F-18]fluoroglutámico (5).

**Ejemplo 7**Síntesis del éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

A una suspensión de 0.65 g (15 mmol) de hidruro de sodio en DMF (20 ml) se añadió una solución de 2.45 g (10.0 mmol) de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-[hidroxil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (**24**) en DMF (10 ml). Después de 15 minutos, se añadió una solución de 5.56 g (15.0 mmol) de bis-tosilato de 1,2-etanodiol en DMF (10 ml). Después se hizo reaccionar la preparación en 3 porciones 45 minutos a 100 °C en el microondas. La preparación se concentró y se añadió agua y acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 1.2 g (27%) de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Análisis elemental C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>S: hallado C: 54,20; H: 6,66; N: 3,23; calculado: C: 54,16; H: 6,59; N: 3,16.

Síntesis de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 5-oxo-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (23)

A 0.44 g (1 mmol) de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en 20 ml de diclorometano se añadió una solución de 1.07 g (5.0 mmol) de peryodato sódico y 0.338 g (0.15 mmol) de hidrato de cloruro de rutenio (III) en 12.5 ml de agua. La mezcla se dejó con agitación vigorosa durante tres días a temperatura ambiente. A continuación, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml) y las fases orgánicas combinadas se agitaron con 5 ml de isopropanol durante 30 minutos. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 0.11 g (24%) de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 5-oxo-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (23) como un aceite incoloro.

Análisis elemental C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>S: hallado C: 52,37; H: 6,02; N: 3,11; calculado: C: 52,51; H: 5,95; N: 3,06.

Síntesis del éster dimetilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxil]-pentano-dicarboxílico (25)

Se disolvieron 100 mg (0.22 mmol) de éster 2-metilico del éster 1-terc-butílico del ácido 5-oxo-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en 3 ml de diclorometano. Se añadieron 1 ml de metanol y 6 mg (0.04 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas.

Después, el disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol). Se obtuvieron 97 mg (91%) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(tolueno-4-sulfonilo)etoxi]pentano-dicarboxílico (25) como un aceite incoloro. Análisis elemental  $C_{21}H_{31}NO_{10}S$ : hallado C: 51,48; H: 6,36; N: 2,88; calculado: C: 51,52; H: 6,38; N: 2,86.

Marcado con F-18 del éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(tolueno-4-sulfonilo)etoxi]pentano-dicarboxílico (25) Se preparó [F-18]fluoruro mediante la reacción [O-18](p,n)[F-18] en un ciclotrón. La solución de isótopos (1.57 GBq) se aplicó a un cartucho QMA de Sep-Pack Light. El [F-18]fluoruro se eluyó con una solución de Kryptofix 2.2.2/ $K_2CO_3$  (5 g de K2.2.2, 1 mg de  $K_2CO_3$ , MeCN (1,5 ml), agua (0,5 ml)) del cartucho. El disolvente se eliminó a 120 °C en una corriente de nitrógeno con adición de acetonitrilo (tres veces 1 ml).

Se añadieron 5 mg (10.2  $\mu$ mol) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(tolueno-4-sulfonilo)etoxi]pentano-dicarboxílico (25) en 1 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a aproximadamente 60 °C, la mezcla se pasó a través de un cartucho Silica-Plus.

El intermedio se purificó mediante HPLC (C18, acetonitrilo/agua). La fracción de HPLC se diluyó con agua (aproximadamente 50 ml) y se pasó a través de un cartucho C18. El intermedio se eluyó con 1 ml de acetonitrilo. En un tiempo de síntesis de 78 minutos, se obtuvieron 337 MBq (35% d.c.) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-[F-18]fluoroetoxi)pentanodicarboxílico (22).

Síntesis del ácido 2-amino-4-(2-[F-18]fluoroetoxi)pentanodicarboxílico (20) mediante desprotección del éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-[F-18]fluoroetoxi) pentanodicarboxílico (22)

A 337 MBq de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-[F-18]fluoroetoxi)pentanodicarboxílico (22) en 1 ml de acetonitrilo se añadieron 0.5 ml de HCl 4 N. La mezcla se calentó durante 10 minutos con agitación a 130 °C (temperatura del baño de aceite). Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó mediante la adición de aproximadamente 700  $\mu$ l de NaOH 2 N. Se obtuvieron 288 MBq (98% d.c.) de ácido 2-amino-4-(2-[F-18]fluoroetoxi)pentanodicarboxílico (20).

Síntesis del éster 2 metílico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-(2-fluoroetoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

A una suspensión de 0.65 g (15 mmol) de hidruro de sodio en DMF (20 ml) se añadió una solución de 2.45 g (10.0 mmol) de éster 2-metílico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-[hidroxil]pirrolidina-1,2-dicarboxílico (24) en DMF (10 ml). Después de 15 minutos, se añadió una solución de 1.90 g (15.0 mmol) de 1-bromo-2-fluoroetano en DMF (10 ml). Después se hizo reaccionar la preparación en 3 porciones 45 minutos a 100 °C en el microondas. La mezcla se concentró y se añadieron agua y acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 2.10 g (48%) de éster 2-metílico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-(2-fluoroetoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Análisis elemental  $C_{13}H_{22}FNO_5$  Hallado C: 53,48; H: 7,70; N: 4,85; calculado: C: 53,60; H: 7,61; N: 4,81.

Éster 2-metílico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-(2-fluoroetoxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (26)

A 1.45 g (5 mmol) de éster 2-metílico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-(2-fluoroetoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico en 80 ml de diclorometano se añadió una solución de 4,3 g (20.0 mmol) de peryodato sódico y 1,7 g (0.6 mmol) de hidrato de cloruro de rutenio (III) en 50 ml de agua. La mezcla se dejó con agitación vigorosa durante tres días a temperatura ambiente. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (25 ml) y las fases orgánicas combinadas se agitaron con 10 ml de isopropanol durante 30 minutos. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 0.26 g (17%) de éster 2-metílico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-(2-fluoroetoxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (26).

Análisis elemental  $C_{13}H_{20}FNO_6$  Hallado C: 51,18; H: 6,55; N: 3,54; calculado: C: 51,14; H: 6,60; N: 4,59.

Éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-fluoroetoxi)-pentanodicarboxílico (27)

Se disolvieron 150 mg (0.49 mmol) de éster 2-metílico del éster 1-terc-butílico del ácido 4-(2-fluoroetoxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (26) en 5 ml de diclorometano. Se añadieron 2 ml de metanol y 6 mg (0.04 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol). Se obtuvieron 145 mg (88%) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-fluoroetoxi)-pentanodicarboxílico (27).

Análisis elemental C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>7</sub> Hallado C: 40,06; H: 7,11; N: 4,12; calculado: C: 49,85; H: 7,17; N: 4,15.

Ácido 2-amino-4-(2-fluoroetoxi)pentanodicarboxílico (28)

Se disolvieron 100 mg de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-fluoroetoxi)-pentanodicarboxílico (27) en 50 ml de MeOH y se añadió 1 ml de HCl (6 N) con agitación. La mezcla de reacción se calentó durante 15-20 min a reflujo, se concentró a sequedad, se diluyó con 50 ml de agua, el clorhidrato se separó por filtración y se lavó cuidadosamente con 3 x 5 ml de agua. El aminoácido 28 se aisló mediante cromatografía de intercambio iónico sobre una columna Dowex 50w x 8 en forma H<sup>+</sup> (eluyente: 5% de NH<sub>3</sub> ac.).

**Ejemplo 8**

Síntesis del éster dimetílico del ácido 2-(3-bromopropil)-4-terc-butoxicarbonilamino-pentanodicarboxílico (33)  
(según: S. Hanessian, et al. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085)

A una solución de 1.00 g (3.63 mmol) de éster dimetílico del ácido N-Boc-glutámico (26) en THF seco (20 ml) se añadió a -78 °C LiHMDS (7.8 ml, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos. A continuación, a -78 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución de 1.10 g (5.45 mmol) de 1,3-dibromopropano en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos. Se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 10:90 a 40:60). Se obtuvieron 0.490 g (34%) de éster dimetílico del ácido 2-(3-bromopropil)-4-terc-butoxicarbonilaminopentanodicarboxílico (33) como un aceite incoloro. Análisis elemental C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>6</sub>: hallado C: 45,21; H: 6,53; N: 3,60; calculado: C: 45,46; H: 6,61; N: 3,53.

Marcado con F-18 del éster dimetílico del ácido 2-(3-bromopropil)-4-terc-butoxicarbonilamino-pentanodicarboxílico (33)

Se preparó [F-18]fluoruro mediante la reacción [O-18](p,n)[F-18] en un ciclotrón. La solución de isótopos (1.33 GBq) se aplicó a un cartucho QMA de Sep-Pack Light. El [F-18]fluoruro se eluyó con una solución de Kryptofix 2.2.2/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g de K<sub>2</sub>2.2, 1 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN (1,5 ml), agua (0,5 ml)) del cartucho. El disolvente se eliminó a 120 °C en una corriente de nitrógeno con la adición de acetonitrilo (tres veces 1 ml).

Se añadieron 5 mg (12.6 µmol) de éster dimetílico del ácido 2-(3-bromopropil)-4-terc-butoxicarbonilaminopentanodicarboxílico (33) en 1 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a aproximadamente 60 °C, la mezcla se pasó a través de un cartucho Silica-Plus.

El intermedio se purificó mediante HPLC (C18, acetonitrilo/agua). La fracción de HPLC se diluyó con agua (aproximadamente 50 ml) y se pasó a través de un cartucho C18. El intermedio se eluyó con 1 ml de acetonitrilo. En un tiempo de síntesis de 90 minutos se obtuvieron 346 MBq (46% d.c.) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-[F-18]fluoropropil)pentanodicarboxílico (31).

Síntesis del ácido 2-amino-4-(3-[F-18]fluoropropil) pentanodicarboxílico (29) por desprotección del éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-[F-18]fluoropropil)pentanodicarboxílico (31)

A 346 MBq de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-[F-18]fluoropropil)pentanodicarboxílico (31) en 1 ml de acetonitrilo se añadieron 0.5 ml de HCl 4 N. La mezcla se calentó durante 10 minutos con agitación a 130 °C (temperatura del baño de aceite). Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó añadiendo aproximadamente 650 µl de NaOH 2 N.

Se obtuvieron 288 MBq (96% d.c.) de ácido 2-amino-4-(3-[F-18]fluoropropil) pentanodicarboxílico (29).

Síntesis de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoropropil)pentanodicarboxílico (36)  
(según: S. Hanessian, et al. *Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085)

A una solución de 1.00 g (3.63 mmol) de éster dimetílico del ácido N-Boc-glutámico (26) en THF seco (20 ml) se añadió a -78 °C LiHMDS (7.8 ml, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos. A continuación, a -78 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución de 0.77 g (5.45 mmol) de 1-bromo-3-fluoropropano en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos. Se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 10:90 a 40:60). Se obtuvieron 0.318 g (29%) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoropropil)pentanodicarboxílico (36). Análisis elemental C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>6</sub> Hallado C:

53,88; H: 7,87; N: 4,13; calculado: C: 53,72; H: 7,81; N: 4,18.

Ácido 2-amino-4-(3 fluoropropil)pentanodicarboxílico (38)

5 Se disolvieron 200 mg de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoropropil)pentanodicarboxílico (36) en 75 ml de MeOH y, con agitación, se añadieron 1.5 ml de HCl (6 N). La mezcla de reacción se calentó durante 15-20 min a reflujo, se concentró a sequedad, se diluyó con 50 ml de agua, el clorhidrato se separó por filtración y se lavó cuidadosamente con 3 x 10 ml de agua. El aminoácido 38 se aisló mediante cromatografía de intercambio iónico sobre una columna Dowex 50w x 8 en forma de H<sup>+</sup> (eluyente: 5% de NH<sub>3</sub> ac.).

**Ejemplo 9**

15 Síntesis de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-butil]-pentanodicarboxílico (34) (según: S. Hanessian, et al. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085)

A una solución de 1.00 g (3.63 mmol) de éster dimetílico del ácido N-Boc-glutámico (35) en THF seco (20 ml) se añadió a -78 °C LiHMDS (7.8 ml, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos. A continuación, a -78 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución de 2.17 g (5.45 mmol) de ditosilato de 1,4-butanodiol en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos. Se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 10:90 a 20:80). Se obtuvieron 0.418 g (23%) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-butil]-pentano-dicarboxílico (34).

Análisis elemental C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>9</sub>S: Hallado C: 54,9; H: 7,1; N: 2,7; calculado: C: 55,07; H: 7,03; N: 2,79.

30 Marcado con F-18 del éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-butil]-pentano-dicarboxílico (34)

Se preparó [F-18]fluoruro mediante la reacción [O-18](p,n)[F-18] en un ciclotrón. La solución de isótopos (3.08 GBq) se aplicó a un cartucho QMA de Sep-Pack Light. El [F-18]fluoruro se eluyó con una solución de Kryptofix 2.2.2/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g de K<sub>2</sub>2.2, 1 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN (1,5 ml), agua (0,5 ml)) del cartucho. El disolvente se eliminó a 120 °C en una corriente de nitrógeno con la adición de acetonitrilo (tres veces 1 ml).

Se añadieron 5 mg (10,0 μmol) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-butil]-pentanodicarboxílico (34) en 1 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a aproximadamente 60 °C, la mezcla se pasó a través de un cartucho Silica-Plus.

El intermedio se purificó mediante HPLC (C18, acetonitrilo/agua). La fracción de HPLC se diluyó con agua (aproximadamente 50 ml) y se pasó a través de un cartucho C18. El intermedio se eluyó con 1 ml de acetonitrilo. En un tiempo de síntesis de 92 min, se obtuvieron 812 MBq (48% d.c.) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-[F-18]fluorobutil)pentanodicarboxílico (32).

45 Síntesis del ácido 2-amino-4-(4-fluorobutil)pentanodicarboxílico (30) mediante desprotección del éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-[F-18]fluorobutil)pentanodicarboxílico (32)

A 812 MBq de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-[F-18]fluorobutil)pentanodicarboxílico (32) en 1 ml de acetonitrilo se añadieron 0.5 ml de HCl 4 N. La mezcla se calentó durante 10 minutos con agitación a 130 °C (temperatura del baño de aceite). Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó mediante la adición de aproximadamente 700 μl de NaOH 2 N. Se obtuvieron 691 MBq (97% d.c.) de ácido 2-amino-4-(4-fluorobutil)pentanodicarboxílico (30).

55 Síntesis del éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-fluorobutil)pentanodicarboxílico (37) (según: S. Hanessian, et al. *Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085)

A una solución de 1.00 g (3.63 mmol) de éster dimetílico del ácido N-Boc-glutámico (26) en THF seco (20 ml) se añadió a -78 °C LiHMDS (7.8 ml, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos. A continuación, a -78 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución de 0.84 g (5.45 mmol) de 1-bromo-3-fluoropropano en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos. Se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 10:90 a 40:60). Se obtuvieron 0.596 g (47%) de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluorobutil)pentanodicarboxílico (37). Análisis elemental C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>6</sub> Hallado C:

54,94; H: 8,01; N: 4,04; calculado: C: 55,00; H: 8,08; N: 4,01.

#### Ácido 2-amino-4-(4 fluoropropil)pentanodicarboxílico (39)

5 Se disolvieron 300 mg de éster dimetílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-fluorobutil)pentanodicarboxílico (37) en 100 ml de MeOH y se añadieron con agitación 5 ml de HCl (6 N). La mezcla de reacción se calentó durante 15-20 min a reflujo, se concentró a sequedad, se diluyó con 100 ml de agua, el clorhidrato se separó por filtración y se lavó cuidadosamente con 3 x 25 ml de agua. El aminoácido 38 se aisló mediante cromatografía de intercambio iónico sobre una columna Dowex 50w x 8 en forma de H<sup>+</sup> (eluyente: 5% de NH<sub>3</sub> ac.).

#### **Ejemplo 10**

##### Caracterización biológica:

15 Para evaluar la captación por células tumorales de ácido [<sup>18</sup>F]glutámico, se llevaron a cabo experimentos de captación celular en células A549 (carcinoma de pulmón de células no pequeñas) y células HT29 (carcinoma de colon) humanas. La captación por las células tumorales de derivados del ácido glutámico se comparó con [<sup>18</sup>F]FDG (patrón oro para investigaciones de PET oncológicas). Los resultados se muestran en la figura 1.

20 figura 2: comparación de la captación por células tumorales en función del tiempo de ácido [<sup>18</sup>F]-4-glutámico [20-35 µM] (izquierda) y [F-18]FDG [2 µM] (derecha) en células A549. Las células se incubaron con 250 kBq/pocillo. Para los experimentos de desplazamiento, se utilizó ácido L-glutámico (1 mM) o glucosa (5 mM) (valor medio ± desviación estándar, n = 3).

25 La sorprendentemente elevada captación de ácido [<sup>18</sup>F]-4-glutámico en células tumorales A549 y HT29 muestra que estos derivados de ácido glutámico fluorados deberían ofrecer un potencial para la obtención de imágenes de tumores en el contexto de la invención.

30 Se lograron resultados de captación análogos para [<sup>18</sup>F]-4-glutamina, ácido 2-amino-4-(2-[F-18]fluoroetoxi)pentanodicarboxílico y ácido 2-amino-4-(3-[F-18]fluoropropil)pentanodicarboxílico.

35 Para la evaluación del enriquecimiento tumoral y la distribución tisular en animales de experimentación, se analizó ácido [<sup>18</sup>F]-4-glutámico en un modelo de teratocarcinoma F9 murino en ratones atómicos NMRI y en un modelo de melanoma B16F1 murino en ratones C57Bl6. Para ello se suspendieron 1 x 10<sup>6</sup> células (F9) o 5 x 10<sup>5</sup> células (B16F1) en 100 µl de solución salina fisiológica tamponada con fosfato y se inocularon por vía subcutánea en el flanco derecho posterior de las especies animales de experimentación correspondientes (NMRI para F9 y C57-Bl6 para B16F1) (Berndorff et al., Clin. Cancer Res. 2005, 11, 2005). Después de 14 días (F9) o 10 días (B16), los tumores alcanzaron un tamaño de aproximadamente 80-100 mm<sup>2</sup>. El ácido [<sup>18</sup>F]-4-glutámico (370 kBq, en 100 µl de solución salina fisiológica) se administró por vía intravenosa en la vena de la cola. Después de 15, 60 y 120 min, respectivamente, los animales se sacrificaron, se extrajeron los tejidos de órganos y tumores, se pesaron y se midió el contenido radiactivo. Los datos correspondientes se resumen en las tablas 1-4.

45 Las distribuciones tisulares de ácido [<sup>18</sup>F]-4-glutámico se compararon con las del ácido glutámico marcado con C-14 en los mismos modelos de tumores, en el que se administraron 111 kBq de ácido [<sup>14</sup>C]-5-glutámico por vía intravenosa y los animales después de 30, 60 y 240 min (F9) y después de 15, 60 y 120 min (B16F1) se sacrificaron y se analizaron (tablas 5-8).

50 En comparación con estos resultados, el ácido glutámico marcado con C-14 se analizó en ambos modelos de tumores. Los resultados de la distribución en órganos correspondientes se muestran en las tablas 5 a 9.

55 Sorprendentemente, el ácido [<sup>18</sup>F]-4-glutámico después de la inyección intravenosa (15 min) muestra una acumulación máxima en el tumor del 2,90% DI/g (teratocarcinoma F9) o del 3,55% DI/g (melanoma B16) mientras que la acumulación máximo en el tumor en un punto temporal temprano similar (30 min) para el ácido [<sup>14</sup>C]-5-glutámico en el sustrato natural es solo del 0,81% DI/g en el teratocarcinoma F9 y en el mismo punto temporal de 1,23 en el melanoma B16F1.

60 Incluso 1 h después de la administración intravenosa, los valores del 1,75% DI/g para teratocarcinoma F9 y del 2,14% DI/g para melanoma B16F1 son significativamente mayores que para ácido [<sup>14</sup>C]-5-glutámico con solo el 0,98% DI/g (teratocarcinoma F9) o del 1,03% DI/g (melanoma B16F1).

65 La mayor acumulación en el tumor del compuesto fluorado combinada con una rápida excreción de tejido/órganos fisiológicamente vitales conduce a una relación tumor/fondo significativamente mejorada de ácido [<sup>18</sup>F]-4-glutámico frente a ácido [<sup>14</sup>C]-5-glutámico. La relación tumor/sangre en el modelo de melanoma B16F1 es de 5,3 (1 h p.i.) y 7,9 (2 h p.i.) para el compuesto fluorado, que es mayor en un factor de 2 y 3,5 que para ácido



[<sup>14</sup>C]-5-glutámico.

5 El cociente tumor/hígado, un parámetro importante para la evaluación de la idoneidad de un marcador PET, es de 3,6 (1 h pi) y 4,4 (2 h pi) para el compuesto fluorado en el modelo de melanoma B16F1, que es un factor de 4,6 o de 5,5 más alto que para ácido [<sup>14</sup>C]-5-glutámico.

El ácido [<sup>18</sup>F]-4-glutámico tiene propiedades farmacocinéticas significativamente mejoradas en comparación con el ácido [<sup>14</sup>C]-5-glutámico de sustrato natural sustituido con C-14.

10 En la figura 1 se representa la acumulación en tumores y la captación en órganos relevantes seleccionados después de 1 h (a) o de 2 h (b), respectivamente.

La figura 3 muestra la distribución después de 1 h.

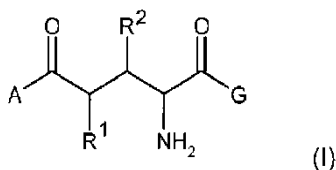
15 En la figura 4 se representa la distribución después de 2 h.

La figura 5 muestra los cocientes de tejidos resultantes, incluido el tumor/tejido muscular después de 1 h.

20 La figura 6 muestra los cocientes de tejidos resultantes, incluido el tumor/tejido muscular después de 2 h.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



5

en la que

A representa

10

- a) hidroxilo,
- b) hidroxi-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- c) N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- d) NH<sub>2</sub>,
- e) N(H)-L,
- f) O-L o
- g) O-Z,

15

G representa

20

- a) hidroxilo,
- b) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- c) O-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- d) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado o
- e) O-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

25

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan

30

- a) hidrógeno,
- b) <sup>18</sup>F-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- c) <sup>18</sup>F-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- d) <sup>18</sup>F-hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- e) <sup>18</sup>F-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado, o
- f) <sup>18</sup>F-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- g) hidroxilo,
- h) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado o
- i) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

35

con la condición de que uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y el otro sustituyente, en cada caso, no contenga ningún isótopo <sup>18</sup>F,

40

L representa

45

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- b) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- c) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado o
- d) alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado, y

Z representa un equivalente de catión metálico, que puede ser monovalente o divalente, pudiendo los metales divalentes formar un enlace iónico con dos restos de las estructuras según la invención,

50

en donde

55

n = 0, 1, 2 o 3, y  
diastereómeros y enantiómeros.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados por que A representa OH, metoxi o NH<sub>2</sub>.

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que A representa OH.

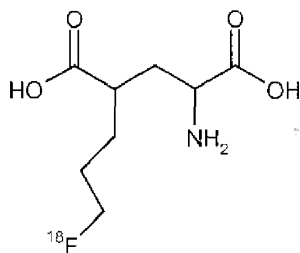
60

4. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que A representa NH<sub>2</sub>.

5. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados por que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan de entre el grupo que contiene hidrógeno, <sup>18</sup>F-metoxi, <sup>18</sup>F-etoxi, <sup>18</sup>F-propoxi, <sup>18</sup>F-metilo, <sup>18</sup>F-etilo y <sup>18</sup>F-propilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y el otro sustituyente, en cada caso, sea hidrógeno.

6. Compuesto según la reivindicación 1 a 4, caracterizado por que R<sup>1</sup> es <sup>18</sup>F-propilo y R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

7. Compuesto según la reivindicación 1 con la fórmula



8. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es <sup>18</sup>F-propilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y el otro sustituyente sea, en cada caso, hidrógeno.

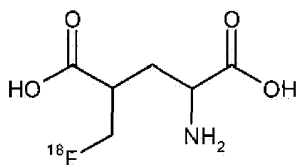
9. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que G se selecciona de entre el grupo que contiene OH, metoxi o etoxi.

10. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que Z se selecciona de entre el grupo que contiene Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>.

11. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que Z es Ni<sup>2+</sup>.

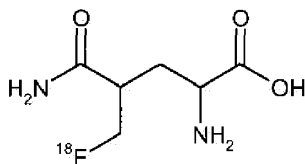
12. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo de compuestos con la fórmula:

a)



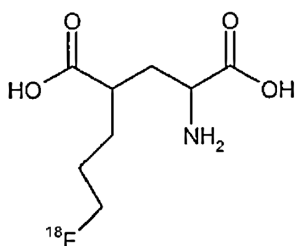
30

b)

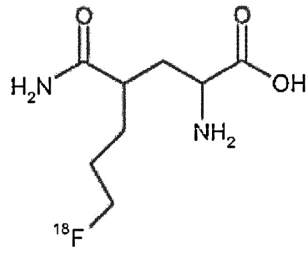


35

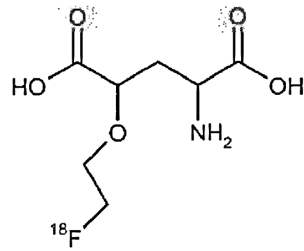
c)



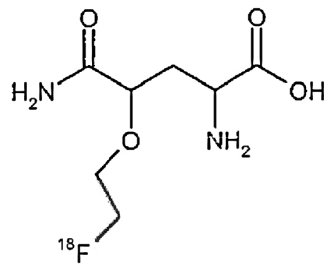
d)



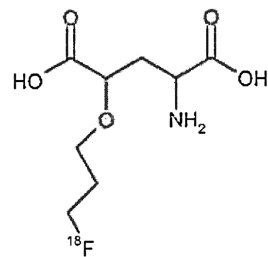
5 e)



10 f)

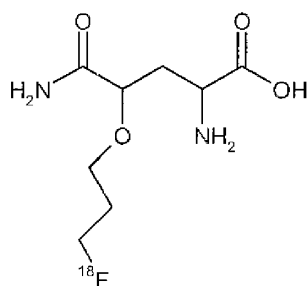


g)



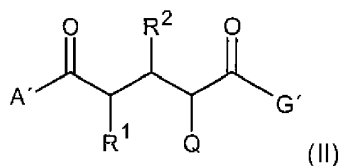
15

h)



20

13. Compuestos de la fórmula general (II):



5 en la que

A' representa

- 10
- a) hidroxilo,
  - b) hidroxil-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - c) N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
  - d) NH<sub>2</sub>,
  - e) N(H)-U,
  - f) N(H)-L', o
  - 15 g) O-L',

G' representa

- 20
- a) hidroxilo,
  - b) O-Z',
  - c) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - d) O-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - e) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado, o
  - 25 f) O-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan

- 30
- a) hidrógeno,
  - b) <sup>18</sup>F-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - c) <sup>18</sup>F-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - d) <sup>18</sup>F-hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - e) <sup>18</sup>F-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado, o
  - f) <sup>18</sup>F-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - 35 g) hidroxilo,
  - h) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado, o
  - i) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado

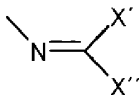
40 con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y el otro sustituyente, en cada caso, no contenga ningún isótopo <sup>18</sup>F,

Q representa

- 45
- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,
  - b) N(H)-aliloxycarbonilo,
  - c) N(H)-benciloxycarbonilo,
  - d) N(H)-etoxycarbonilo,
  - e) N(H)-metoxycarbonilo,
  - f) N(H)-propoxycarbonilo,
  - 50 e) N(H)-2,2,2-tricloroetoxycarbonilo,
  - f) N(H)-1,1-dimetilpropinilo,
  - g) N(H)-1-metil-1-fenil-etoxycarbonilo,
  - h) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxycarbonilo,
  - i) N(H)-ciclobutilcarbonilo,
  - j) N(H)-1-metilciclobutilcarbonilo,
  - 55 k) N(H)-vinilcarbonilo,
  - l) N(H)-alilcarbonilo,
  - m) N(H)-adamantilcarbonilo,
  - n) N(H)-difenilmetilcarbonilo,
  - o) N(H)-cinamilcarbonilo,
  - 60 p) N(H)-formilo,
  - q) N(H)-benzoílo,

- r) N(H)-trilito,  
 s) N(H)-p-metoxifenildifenilmetilo,  
 t) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetilo,  
 u)

5



- v) N-(terc-butoxicarbonilo)<sub>2</sub>,

10

L' representa

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 b) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 c) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado, o  
 d) alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

15

U representa

- a) terc-butoxicarbonilo,  
 b) aliloxicarbonilo,  
 c) benciloxicarbonilo,  
 d) etoxicarbonilo,  
 e) metoxicarbonilo o  
 f) propoxicarbonilo,

20

25

X' y X'', independientemente uno de otro, representan

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,  
 b) arilo sustituido o no sustituido, o  
 c) arialquilo, y

30

Z' representa un equivalente de catión metálico, que puede ser monovalente o divalente, pudiendo los metales divalentes formar unos enlaces iónicos con dos restos de las estructuras según la invención o pudiendo formar unos enlaces coordinativos con la función carboxilo y la función amina del derivado de aminoácido,

35

en donde n = 0, 1, 2 o 3 y  
 diastereoisómeros y enantiómeros.

40

14. Compuestos según la reivindicación 13, caracterizados por que A' representa OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado, -NH-terc-butoxicarbonilo o NH<sub>2</sub>.

45

15. Compuestos según las reivindicaciones 13 o 14, caracterizados por que A' representa etoxi.

16. Compuestos según las reivindicaciones 13 a 15, caracterizados por que A' representa NH<sub>2</sub>.

50

17. Compuestos según las reivindicaciones 13 a 16, caracterizados por que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan de entre el grupo que contiene hidrógeno, <sup>18</sup>F-metoxi, <sup>18</sup>F-etoxi, <sup>18</sup>F-propoxi, <sup>18</sup>F-metilo, <sup>18</sup>F-etilo y <sup>18</sup>F-propilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contenga exactamente un isótopo <sup>18</sup>F y el otro sustituyente, en cada caso, sea hidrógeno.

55

18. Compuesto según las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado por que R<sup>1</sup> es <sup>18</sup>F-propilo y R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

19. Compuesto según las reivindicaciones 13 a 18, caracterizado por que G' se selecciona de entre el grupo que contiene OH, etoxi, metoxi y OZ'.

60

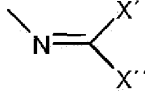
20. Compuesto según las reivindicaciones 13 a 19, caracterizado por que G' representa etoxi.

21. Compuesto según las reivindicaciones 13 a 20, caracterizado por que Z' se selecciona de entre el grupo que contiene Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>.

22. Compuesto según las reivindicaciones 13 a 21, caracterizado por que Z' es Ni<sup>2+</sup>.

23. Compuesto según las reivindicaciones 13 a 22, caracterizado por que Q se selecciona de entre el grupo que contiene N(H)-terc-butoxicarbonilo, N(H)-benciloxicarbonilo, y

5



en donde

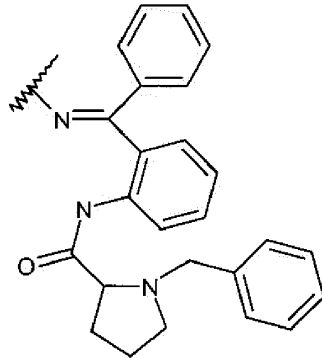
10 X y X', independientemente uno de otro, representan

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- b) arilo sustituido o no sustituido o
- c) arilalquilo.

15

24. Compuesto según las reivindicaciones 13 a 23, caracterizado por que Q representa N(H)-terc-butoxicarbonilo.

25. Compuesto según las reivindicaciones 13 a 24, caracterizado por que Q representa

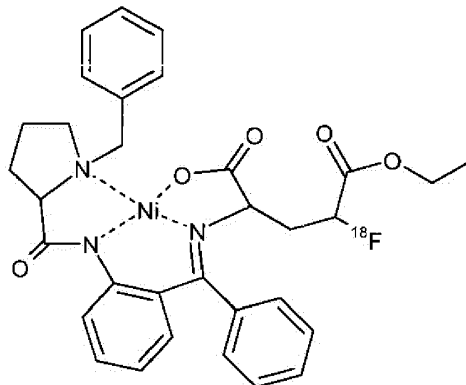


20

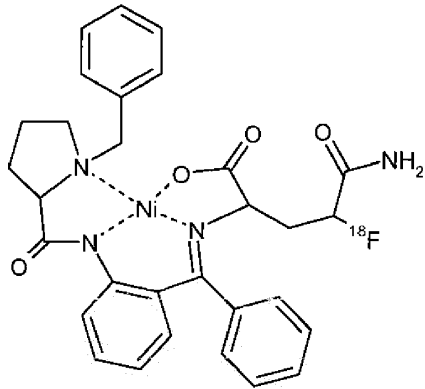
26. Compuesto según la reivindicación 14, seleccionado de entre el grupo de compuestos con la fórmula:

a)

25



b)

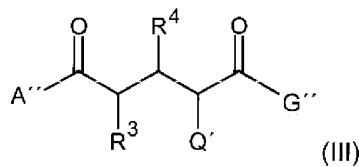


27. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 26 para su uso como medicamento.

5 28. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en el diagnóstico de enfermedades tumorales.

29. Uso de compuestos según las reivindicaciones 1 a 26 en la preparación de un medicamento para el diagnóstico de enfermedades tumorales.

10 30. Compuestos de la fórmula (III)



en donde

15

A'' representa

- a) hidroxilo,
- b) hidroxi-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- 20 c) N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- d) NH<sub>2</sub>,
- e) N(H)-U',
- f) N(H)-L'' o
- 25 g) O-L'',

25

G'' representa

- a) hidroxilo,
- b) O-Z'',
- 30 c) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- d) O-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- e) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado,
- f) O-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado o
- 35 g) trifenilmetoxi,

35

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan

- a) hidrógeno
- b) E-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- 40 c) E-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- d) E-hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- e) E-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- f) E-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- 45 g) hidroxilo,
- h) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado, o
- i) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,



con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> contenga una E y el otro sustituyente, en cada caso, no contenga ninguna E,

E representa

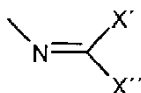
5

- a) cloro,
- b) bromo,
- c) mesiloxi,
- d) trifluoromesiloxi,
- 10 e) nonafluorobutiloxi, o
- f) tosiloxi,

Q' representa

15

- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,
- b) N(H)-aliloxicarbonilo,
- c) N(H)-benciloxicarbonilo,
- d) N(H)-etoxicarbonilo,
- 20 e) N(H)-metoxicarbonilo,
- f) N(H)-propoxicarbonilo,
- g) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo,
- h) N(H)-1,1-dimetilpropinilo,
- i) N(H)-1-metil-1-feniletoxicarbonilo,
- j) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonilo,
- 25 k) N(H)-ciclobutilcarbonilo,
- l) N(H)-1-metilciclobutilcarbonilo,
- m) N(H)-vinilcarbonilo,
- n) N(H)-alilcarbonilo,
- o) N(H)-adamantilcarbonilo,
- 30 p) N(H)-difenilmetilcarbonilo,
- q) N(H)-cinamilcarbonilo,
- r) N(H)-formilo,
- s) N(H)-benzoilo,
- t) N(H)-tritilo,
- 35 u) N(H)-p-metoxifenil-difenilmetilo,
- v) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetilo
- w)



40

- o
- x) N-(terc-butoxicarbonilo)<sub>2</sub>,

L'' representa

45

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- b) alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- c) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado, o
- 50 d) alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

U' representa

55

- a) terc-butoxicarbonilo,
- b) aliloxicarbonilo,
- c) benciloxicarbonilo, o
- d) etoxicarbonilo,

X' y X'', independientemente uno de otro, representan

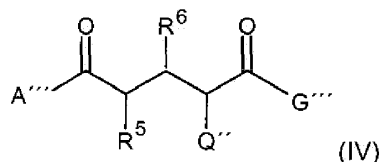
60

- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- b) arilo sustituido o no sustituido,
- c) arilalquilo, o
- d) heteroarilo, y

Z" representa un equivalente de catión metálico, que puede ser monovalente o divalente, pudiendo los metales divalentes formar unos enlaces iónicos con dos restos de las estructuras según la invención o pudiendo formar enlaces coordinativos con la función carboxilo y la función amina del derivado de aminoácido,

en donde n = 0, 1 o 2 y diastereoisómeros y enantiómeros.

31. Uso de compuestos de la fórmula (IV) para la preparación de compuestos de la fórmula (I) o (II):



en la que

A''' representa

- a) hidroxilo,
- b) hidroxil-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- c) N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- d) NH<sub>2</sub>,
- e) N(H)-U'',
- f) N(H)-L''' o
- g) O-L''',

G''' representa

- a) hidroxilo,
- b) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- c) O-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
- d) O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado,
- e) O-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado, o
- f) trifenilmetoxi,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan

- a) hidrógeno o
- b) E',

con la condición de que exactamente uno de los sustituyentes R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> contenga una E' y el otro sustituyente, en cada caso, contenga hidrógeno,

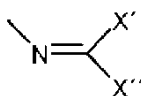
E' representa

- a) cloro,
- b) bromo,
- c) mesiloxi,
- d) trifluoromesiloxi,
- e) nonafluorobutiloxi, o
- f) tosiloxi,

Q'' representa

- a) N(H)-terc-butoxicarbonilo,
- b) N(H)-aliloxicarbonilo,
- c) N(H)-benciloxicarbonilo,
- d) N(H)-etoxicarbonilo,
- e) N(H)-metoxicarbonilo,
- f) N(H)-propoxicarbonilo,
- g) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo,
- h) N(H)-1,1-dimetilpropinilo,

- 5  
10  
15
- i) N(H)-1-metil-1-feniletotoxicarbonilo,
  - j) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonilo,
  - k) N(H)-ciclobutilcarbonilo,
  - l) N(H)-1-metilciclobutilcarbonilo,
  - m) N(H)-vinilcarbonilo,
  - n) N(H)-alilcarbonilo,
  - o) N(H)-adamantilcarbonilo,
  - p) N(H)-difenilmetilcarbonilo,
  - q) N(H)-cinamilcarbonilo,
  - r) N(H)-formilo,
  - s) N(H)benzoílo,
  - t) N(H)-trítalo,
  - u) N(H)-p-metoxifenildifenilmetilo,
  - v) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetilo
  - w)



- 20
- x) N-(terc-butoxicarbonilo)<sub>2</sub>,

L''' representa

- 25
- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - b) alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - c) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ramificado o no ramificado, o
  - d) alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,

U'' representa

- 30  
35
- a) terc-butoxicarbonilo,
  - b) aliloxicarbonilo,
  - c) benciloxicarbonilo, o
  - d) etoxicarbonilo,

X' y X'', independientemente uno de otro, representan

- 40
- a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o no ramificado,
  - b) arilo sustituido o no sustituido,
  - c) arilalquilo, o
  - d) heteroarilo,

en donde n = 0, 1 o 2 y  
diastereómeros y enantiómeros.

45 32. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (II) según las reivindicaciones 13 a 26,

50 en el que

un compuesto precursor del compuesto según la fórmula (III) según la reivindicación 30 se hace reaccionar con fluoruro F-18.

55 33. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) o (II) según las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado por que la mayor parte de los compuestos según la fórmula (I) y (II) pueden producirse a partir de un compuesto precursor del compuesto según la fórmula (IV) según la reivindicación 31 después de la introducción del isótopo <sup>18</sup>F.

Figura 1:

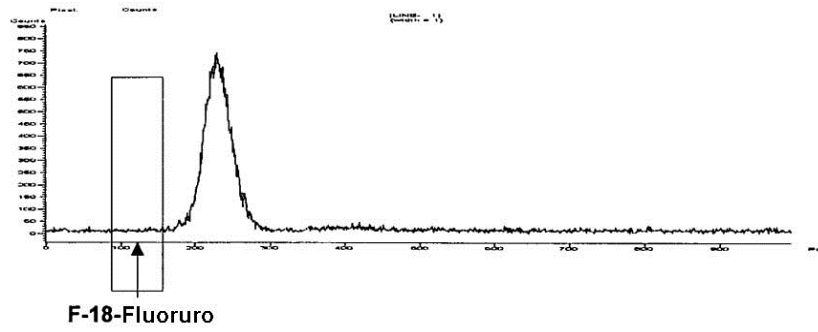


Figura 2:

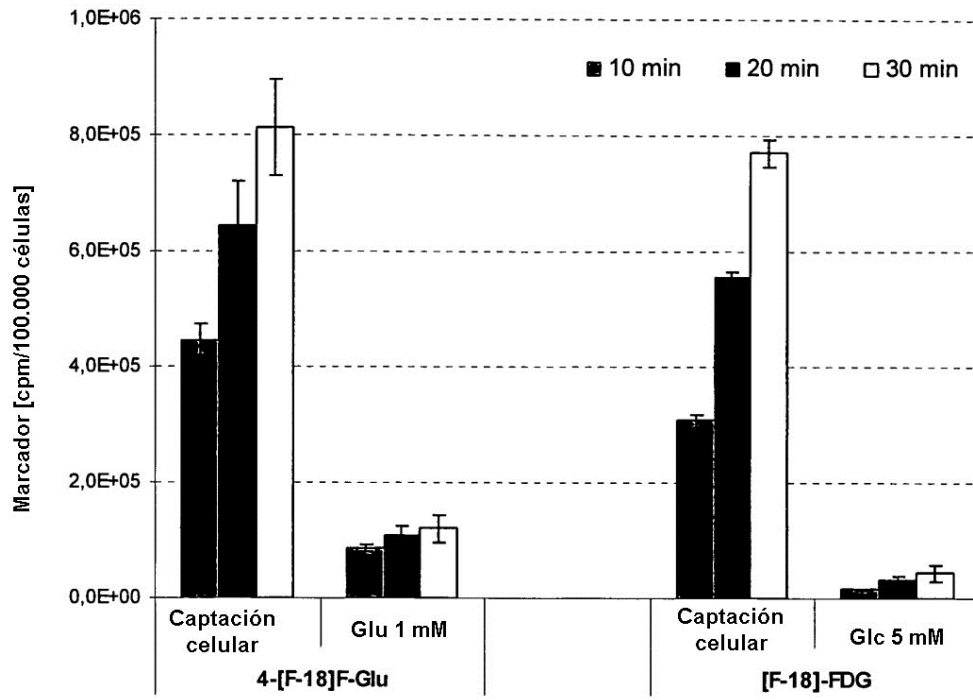


Figura 3:

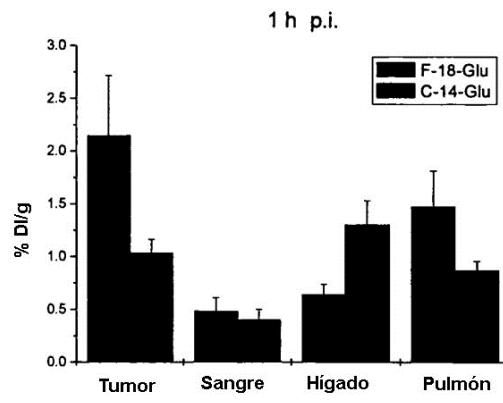


Figura 4:

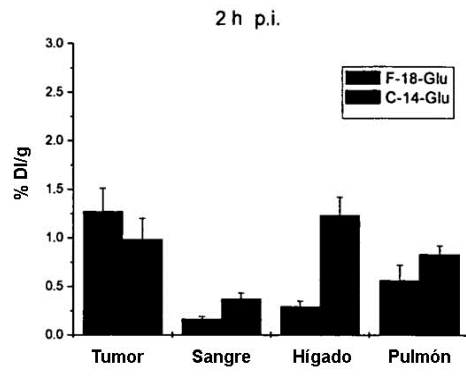


Figura 5:

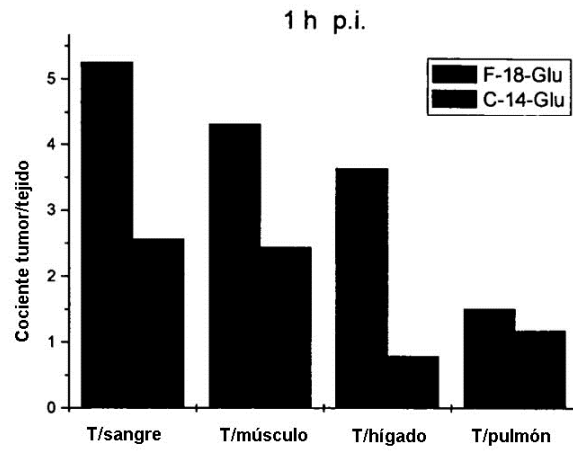




Figura 6:

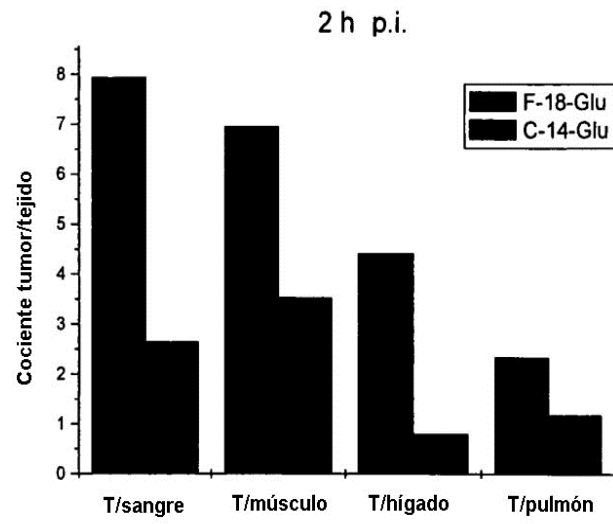


Tabla 1: Captación de tejido (% de dosis inyectada por g de tejido) de ácido [<sup>18</sup>F]4-glutámico en teratocarcinoma embrionario murino F9 en ratones atómicos NMRI después de una única administración intravenosa.

<b>Punto temporal :</b>	<b>0,25 h</b>		<b>1,0 h</b>		<b>2,0 h</b>	
<b><u>% dosis/g</u></b>	<b>S.D.</b>		<b>S.D.</b>		<b>S.D.</b>	
<b>Bazo</b>	<b>2.56</b>	<b>0.64</b>	<b>0.54</b>	<b>0.04</b>	<b>0.16</b>	<b>0.09</b>
<b>Hígado</b>	<b>3.37</b>	<b>0.84</b>	<b>0.50</b>	<b>0.02</b>	<b>0.20</b>	<b>0.03</b>
<b>Riñón</b>	<b>7.24</b>	<b>1.33</b>	<b>1.30</b>	<b>0.17</b>	<b>0.37</b>	<b>0.12</b>
<b>Pulmón</b>	<b>5.08</b>	<b>1.19</b>	<b>1.32</b>	<b>0.24</b>	<b>0.48</b>	<b>0.10</b>
<b>Corazón</b>	<b>2.86</b>	<b>0.67</b>	<b>0.64</b>	<b>0.08</b>	<b>0.21</b>	<b>0.04</b>
<b>Cerebro</b>	<b>0.52</b>	<b>0.15</b>	<b>0.43</b>	<b>0.11</b>	<b>0.27</b>	<b>0.03</b>
<b>Grasa</b>	<b>0.85</b>	<b>0.83</b>	<b>0.26</b>	<b>0.08</b>	<b>0.09</b>	<b>0.03</b>
<b>Músculo</b>	<b>1.72</b>	<b>0.10</b>	<b>0.70</b>	<b>0.03</b>	<b>0.42</b>	<b>0.50</b>
<b><i>Tumor</i></b>	<b><i>2.90</i></b>	<b><i>0.86</i></b>	<b><i>1.75</i></b>	<b><i>0.21</i></b>	<b><i>1.87</i></b>	<b><i>0.38</i></b>
<b>Piel</b>	<b>2.28</b>	<b>0.38</b>	<b>0.53</b>	<b>0.09</b>	<b>0.21</b>	<b>0.09</b>
<b>Sangre</b>	<b>2.51</b>	<b>0.43</b>	<b>0.51</b>	<b>0.04</b>	<b>0.21</b>	<b>0.08</b>
<b>Estómago</b>	<b>2.56</b>	<b>0.62</b>	<b>1.26</b>	<b>1.29</b>	<b>0.33</b>	<b>0.16</b>
<b>Ovario</b>	<b>1.34</b>	<b>0.45</b>	<b>0.41</b>	<b>0.16</b>	<b>0.12</b>	<b>0.05</b>
<b>Utero</b>	<b>2.54</b>	<b>0.48</b>	<b>0.72</b>	<b>0.19</b>	<b>0.32</b>	<b>0.18</b>
<b>Intestino</b>	<b>2.28</b>	<b>0.31</b>	<b>1.83</b>	<b>0.24</b>	<b>1.21</b>	<b>0.16</b>

Tabla 2: Cociente tumor/tejido de ácido [<sup>18</sup>F]4-glutámico en teratocarcinoma embrionario murino F9 en ratones atímicos NMRI después de una única administración intravenosa.

<b>Coc. T/T</b>		<b>S.D.</b>		<b>S.D.</b>		<b>S.D.</b>
Bazo	<b>1.12</b>	0.13	<b>3.22</b>	0.16	<b>18</b>	17.77
Hígado	<b>0.86</b>	0.18	<b>3.48</b>	0.29	<b>9.23</b>	1.32
Riñón	<b>0.4</b>	0.07	<b>1.38</b>	0.35	<b>5.22</b>	0.53
Pulmón	<b>0.57</b>	0.04	<b>1.34</b>	0.15	<b>4.09</b>	1.41
Corazón	<b>1.01</b>	0.15	<b>2.73</b>	0.24	<b>9.22</b>	1.9
Cerebro	<b>5.6</b>	0.93	<b>4.2</b>	0.59	<b>7.06</b>	1.96
Grasa	<b>5.85</b>	5	<b>7.37</b>	2.87	<b>23.67</b>	9.1
Músculo	<b>1.67</b>	0.42	<b>2.51</b>	0.32	<b>9.5</b>	6.61
Piel	<b>1.25</b>	0.23	<b>3.4</b>	0.95	<b>9.4</b>	1.74
Sangre	<b>1.14</b>	0.18	<b>3.46</b>	0.36	<b>9.06</b>	1.19
Estómago	<b>1.12</b>	0.09	<b>2.45</b>	1.56	<b>6.85</b>	3.86
Intestino	<b>1.26</b>	0.27	<b>0.97</b>	0.18	<b>1.54</b>	0.11
Ovario	<b>2.43</b>	1.22	<b>5.05</b>	2.93	<b>17.74</b>	7.63
Útero	<b>1.18</b>	0.46	<b>2.59</b>	0.92	<b>6.96</b>	3.18

Tabla 3: Captación de tejido (% de dosis inyectada por g de tejido) de ácido [<sup>18</sup>F]4-glutámico en melanoma B16 singénico murino en ratones C57B16 después de una única administración intravenosa.

<b>Punto temporal :</b>	<b>0,25 h</b>		<b>1,0 h</b>		<b>2,0 h</b>	
<b>% dosis/g</b>	S.D.		S.D.		S.D.	
<b>Bazo</b>	<b>4.07</b>	0.54	<b>0.81</b>	0.12	<b>0.31</b>	0.04
<b>Hígado</b>	<b>3.81</b>	0.06	<b>0.64</b>	0.10	<b>0.29</b>	0.06
<b>Riñón</b>	<b>11.35</b>	0.66	<b>2.25</b>	0.97	<b>0.57</b>	0.13
<b>Pulmón</b>	<b>11.10</b>	0.60	<b>1.47</b>	0.34	<b>0.56</b>	0.16
<b>Corazón</b>	<b>3.36</b>	0.09	<b>0.71</b>	0.20	<b>0.28</b>	0.10
<b>Cerebro</b>	<b>0.73</b>	0.03	<b>0.49</b>	0.16	<b>0.36</b>	0.08
<b>Grasa</b>	<b>0.92</b>	0.16	<b>0.18</b>	0.05	<b>0.16</b>	0.06
<b>Músculo</b>	<b>2.19</b>	0.75	<b>0.53</b>	0.13	<b>0.24</b>	0.16
<b><i>Tumor</i></b>	<b>3.55</b>	<b>0.17</b>	<b>2.14</b>	<b>0.57</b>	<b>1.27</b>	<b>0.24</b>
<b>Piel</b>	<b>2.43</b>	0.36	<b>0.48</b>	0.14	<b>0.22</b>	0.06
<b>Sangre</b>	<b>2.93</b>	0.15	<b>0.48</b>	0.13	<b>0.16</b>	0.03
<b>Estómago</b>	<b>3.41</b>	0.28	<b>0.59</b>	0.20	<b>0.30</b>	0.05
<b>Ovario</b>	<b>3.57</b>	0.79	<b>0.58</b>	0.17	<b>0.45</b>	0.19
<b>Utero</b>	<b>7.17</b>	3.27	<b>0.69</b>	0.20	<b>0.76</b>	0.56
<b>Intestino</b>	<b>3.00</b>	0.32	<b>1.28</b>	0.25	<b>1.46</b>	0.09

Tabla 4: Cociente tumor/tejido de ácido [<sup>18</sup>F]4-glutámico en melanoma B16 singénico murino en ratones C57B16 después de una única administración intravenosa.

<b>Coc. T/T</b>		S.D.		S.D.		S.D.
Bazo	<b>0.89</b>	0.14	<b>2.81</b>	0.30	<b>4.03</b>	0.39
Hígado	<b>0.93</b>	0.05	<b>3.63</b>	0.57	<b>4.42</b>	0.31
Riñón	<b>0.31</b>	0.03	<b>1.25</b>	0.13	<b>2.22</b>	0.22
Pulmón	<b>0.32</b>	0.01	<b>1.51</b>	0.1	<b>2.34</b>	0.49
Corazón	<b>1.06</b>	0.08	<b>3.54</b>	0.53	<b>5.06</b>	2.1
Cerebro	<b>4.89</b>	0.34	<b>4.7</b>	1.04	<b>3.55</b>	0.34
Grasa	<b>3.95</b>	0.81	<b>14.16</b>	1.1	<b>8.85</b>	3.19
Músculo	<b>1.72</b>	0.44	<b>4.3</b>	2.47	<b>6.95</b>	3.5
Piel	<b>1.49</b>	0.25	<b>5.43</b>	1.53	<b>5.94</b>	0.54
Sangre	<b>1.21</b>	0.12	<b>5.25</b>	1.12	<b>7.93</b>	0.96
Estómago	<b>1.05</b>	0.12	<b>4.02</b>	0.96	<b>4.24</b>	0.63
Intestino	<b>1.19</b>	0.15	<b>1.56</b>	0.08	<b>0.87</b>	0.13
Ovario	<b>1.03</b>	0.27	<b>4.38</b>	0.85	<b>3.02</b>	0.79
Utero	<b>0.56</b>	0.23	<b>3.84</b>	1.76	<b>2.59</b>	2.06

Tabla 5: Captación de tejido (% de dosis inyectada por g de tejido) de ácido [<sup>14</sup>C]5-glutámico en teratocarcinoma embrionario murino F9 en ratones atímicos NMRI después de una única administración intravenosa.

Punto temporal :	0,5 h		1,0 h		4,0 h	
	% dosis/g	S.D.	% dosis/g	S.D.	% dosis/g	S.D.
Bazo	0.78	0.12	0.55	0.06	0.52	0.03
Hígado	1.10	0.37	0.75	0.10	0.59	0.10
Riñón	0.95	0.05	0.56	0.03	0.36	0.04
Pulmón	1.51	0.11	0.83	0.09	0.59	0.04
Corazón	0.87	0.08	0.49	0.09	0.18	0.01
Cerebro	0.11	0.01	0.08	0.01	0.05	0.01
Grasa	0.08	0.02	0.04	0.01	0.06	0.04
Músculo	0.40	0.14	0.29	0.05	0.19	0.05
<b>Tumor</b>	<b>0.81</b>	<b>0.32</b>	<b>0.98</b>	<b>0.34</b>	<b>0.64</b>	<b>0.08</b>
Piel	0.77	0.24	0.55	0.08	0.41	0.13
Sangre	0.31	0.03	0.28	0.02	0.19	0.04
Estómago	1.54	0.31	1.16	0.33	0.80	0.16
Ovario	0.93	0.18	0.72	0.24	0.46	0.10
Utero	0.75	0.25	0.51	0.14	0.43	0.19
Intestino	0.81	0.32	0.93	0.31	0.68	0.14

Tabla 6: Cociente tumor/tejido de ácido [ $^{14}\text{C}$ ]5-glutámico en teratocarcinoma embrionario murino F9 en ratones atímicos NMRI después de una única administración intravenosa.

<b>Coc. T/T</b>			
Bazo	1,08	1,76	1,23
Hígado	0,74	1,31	1,09
Riñón	0,85	1,74	1,81
Pulmón	0,53	1,17	1,10
Corazón	0,92	1,99	3,53
Cerebro	7,12	12,39	13,64
Grasa	10,13	24,01	10,02
Músculo	2,00	3,33	3,36
Piel	1,04	1,77	1,58
Sangre	2,59	3,53	3,45
Estómago	0,52	0,84	0,80
Intestino	0,99	1,05	0,94
Ovario	0,86	1,35	1,40
Utero	1,08	1,93	1,50

Tabla 7: Captación de tejido (% de dosis inyectada por g de tejido) de ácido [<sup>14</sup>C]5-glutámico en melanoma B16 singénico murino en ratones C57B16 después de una única administración intravenosa.

<b>Punto temporal :</b>	<b>0,25 h</b>		<b>1,0 h</b>		<b>2,0 h</b>	
<b>% dosis/g</b>	S.D.		S.D.		S.D.	
<b>Bazo</b>	<b>1,91</b>	<b>0,33</b>	<b>1,16</b>	<b>0,39</b>	<b>0,72</b>	<b>0,15</b>
<b>Hígado</b>	<b>2,34</b>	<b>0,40</b>	<b>1,30</b>	<b>0,23</b>	<b>1,23</b>	<b>0,19</b>
<b>Riñón</b>	<b>2,97</b>	<b>0,54</b>	<b>0,99</b>	<b>0,16</b>	<b>0,92</b>	<b>0,04</b>
<b>Pulmón</b>	<b>3,74</b>	<b>0,99</b>	<b>0,87</b>	<b>0,09</b>	<b>0,83</b>	<b>0,09</b>
<b>Corazón</b>	<b>3,03</b>	<b>0,43</b>	<b>0,93</b>	<b>0,06</b>	<b>0,52</b>	<b>0,08</b>
<b>Cerebro</b>	<b>0,22</b>	<b>0,06</b>	<b>0,13</b>	<b>0,08</b>	<b>0,09</b>	<b>0,01</b>
<b>Grasa</b>	<b>0,69</b>	<b>0,29</b>	<b>0,19</b>	<b>0,09</b>	<b>0,15</b>	<b>0,10</b>
<b>Músculo</b>	<b>1,15</b>	<b>0,19</b>	<b>0,42</b>	<b>0,06</b>	<b>0,28</b>	<b>0,07</b>
<b><i>Tumor</i></b>	<b><i>1,23</i></b>	<b><i>0,14</i></b>	<b><i>1,03</i></b>	<b><i>0,13</i></b>	<b><i>0,98</i></b>	<b><i>0,22</i></b>
<b>Piel</b>	<b>0,86</b>	<b>0,16</b>	<b>0,32</b>	<b>0,15</b>	<b>0,28</b>	<b>0,19</b>
<b>Sangre</b>	<b>0,56</b>	<b>0,06</b>	<b>0,40</b>	<b>0,10</b>	<b>0,37</b>	<b>0,06</b>
<b>Estómago</b>	<b>2,71</b>	<b>1,54</b>	<b>2,11</b>	<b>0,77</b>	<b>1,60</b>	<b>0,57</b>
<b>Ovario</b>	<b>2,61</b>	<b>0,74</b>	<b>1,01</b>	<b>0,48</b>	<b>1,18</b>	<b>0,03</b>
<b>Utero</b>	<b>1,35</b>	<b>0,16</b>	<b>0,91</b>	<b>0,25</b>	<b>0,74</b>	<b>0,17</b>
<b>Intestino</b>	<b>1,81</b>	<b>0,58</b>	<b>1,47</b>	<b>0,60</b>	<b>1,38</b>	<b>0,32</b>



Tabla 8: Cociente tumor/tejido de ácido [ $^{14}\text{C}$ ]5-glutámico en melanoma B16 singénico murino en ratones C57B16 después de una única administración intravenosa.

<b>Coc. T/T</b>			
Bazo	0,65	0,88	1,37
Hígado	0,53	0,79	0,80
Riñón	0,42	1,03	1,07
Pulmón	0,33	1,18	1,18
Corazón	0,41	1,11	1,88
Cerebro	5,59	7,66	10,59
Grasa	1,80	5,36	6,64
Músculo	1,08	2,44	3,53
Piel	1,44	3,23	3,47
Sangre	2,19	2,56	2,64
Estómago	0,46	0,49	0,61
Intestino	0,68	0,70	0,71
Ovario	0,47	1,01	0,83
Útero	0,91	1,13	1,33