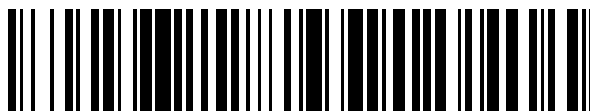


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 951**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2016 E 16186503 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3141537**

54 Título: **Compuesto precursor de marcaje radioactivo y método para producir un compuesto marcado con flúor radioactivo utilizando el compuesto precursor**

30 Prioridad:

08.09.2015 JP 2015176566

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

20.03.2019

73 Titular/es:

NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. (50.0%)

3-4-10, Shinsuna Koto-ku

Tokyo 136-0075, JP y

TOKYO INSTITUTE OF TECHNOLOGY (50.0%)

72 Inventor/es:

TOYAMA, MASAHIRO;

KIRIU, MASATO y

TANAKA, HIROSHI

74 Agente/Representante:

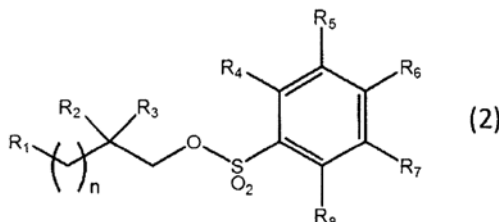
ISERN JARA, Jorge

ES 2 704 951 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).

en la que R_1 representa un grupo alquínilo, un grupo alquínilo, un grupo azida, un grupo azidoalquilo, un grupo arilazida, un grupo arilo policíclico condensado o monocíclico sustituido o sin sustituir, o un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido o sin sustituir; R_2 y R_3 representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido con un grupo protector; y n es un número entero de 1 o 2,

que está representado por la siguiente fórmula general (2):



en donde R_1 , R_2 , R_3 y n son los mismos que los de la fórmula general (1) descrita anteriormente; R_6 representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 8 a 16 átomos de carbono, o $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$,

donde R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 24 átomos de carbono, o un grupo arilo policíclico condensado o monocíclico sustituido o sin sustituir; y R_4 , R_5 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto marcado con flúor radioactivo, que comprende un paso para permitir que el compuesto precursor de marcaje identificado anteriormente reaccione con el ion flúor [^{18}F], por lo que se obtiene un compuesto marcado con flúor radioactivo representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente.

De acuerdo con la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (2) descrita anteriormente, a saber, un compuesto en el que se introduce un sustituyente hidrófobo en el anillo de benceno del grupo saliente bencenosulfonilo, se usa como el compuesto precursor de marcaje para la reacción de marcaje con flúor radioactivo, y por lo tanto, el compuesto marcado con flúor radioactivo se puede separar y purificar del compuesto precursor sin reaccionar después de la reacción de fluoración radiactiva mediante un método de purificación simple con una tasa de conversión de fluoración radiactiva mantenida al mismo nivel que los métodos convencionales.

Descripción detallada de realizaciones

1. Compuesto precursor de marcaje de flúor radioactivo

El compuesto precursor de marcaje de la presente invención es un compuesto precursor de un compuesto marcado con flúor radioactivo representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente, y tiene la estructura mostrada en la fórmula general (2) descrita anteriormente. El compuesto precursor de marcaje está diseñado de tal manera que la diferencia ($\text{ClogP}_{(2)} - \text{ClogP}_{(1)}$) entre el $\text{ClogP}_{(1)}$ del compuesto marcado con flúor radioactivo representado por la fórmula general (1) y el $\text{ClogP}_{(2)}$ del compuesto precursor representado por la fórmula general (2) es preferiblemente 1 o más, más preferiblemente 3 o más, aun más preferiblemente 6 o más y particularmente preferiblemente 8 o más. El límite superior no está particularmente limitado, pero la diferencia de ClogP mencionada anteriormente ($\text{ClogP}_{(2)} - \text{ClogP}_{(1)}$) es preferiblemente de 50 o menos, y es más prácticamente 30 o menos en consideración a la solubilidad del compuesto precursor en una mezcla de reacción. De esta manera, después de la reacción de marcaje con flúor radioactivo, el compuesto precursor sin reaccionar y el compuesto marcado con flúor radioactivo pueden separarse entre sí mediante una cromatografía de columna simple como una columna de cartucho de fase inversa de manera simple y breve.

En la presente invención, el grupo alquínilo de R_1 es preferiblemente un grupo alquínilo terminal que tiene un triple enlace en su extremo terminal, y más preferiblemente un grupo alquínilo terminal que tiene 2 a 10 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo etinilo. y el grupo 2-propinilo.

En la presente invención, el grupo alquínilo de R_1 es preferiblemente un grupo alquínilo terminal que tiene un triple enlace en su extremo terminal, y más preferiblemente un grupo alquínilo terminal que tiene 2 a 10 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo etinilo y el grupo 2-propinilo.

En la presente invención, el grupo azidoalquilo de R_1 es preferiblemente un grupo azidoalquilo terminal que tiene un grupo azida en su extremo terminal, y más preferiblemente un grupo azidoalquilo terminal que tiene 1 a 10 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, grupo azidometilo y grupo azidoetilo.

En la presente invención, el grupo arilazida de R_1 incluye, por ejemplo, un grupo fenilazida y un grupo bencilazida.

En la presente invención, el grupo arilo monocíclico de R_1 incluye un grupo fenilo, y el grupo arilo policíclico condensado de R_1 incluye un grupo naftilo y un grupo antraceno. Los átomos de hidrógeno de estos grupos arilo pueden estar sustituidos con, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi o un átomo de halógeno.

En la presente invención, los ejemplos del heterociclo que contiene nitrógeno de R_1 incluyen un compuesto heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo. Entre estos son preferibles los anillos de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos específicos del anillo de 6 miembros incluyen piridina, piperidina, pirimidina, pirazina y piridazina. Los ejemplos específicos del anillo de 5 miembros incluyen imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazolina y triazol. En estos heterociclos que contienen nitrógeno, los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono en el anillo pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo nitro, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 4 carbonos. Estos heterociclos que contienen nitrógeno están cada uno preferiblemente unidos a través de un átomo de nitrógeno del mismo al grupo metileno al que está unido R_1 de la fórmula general (1) o (2) descrita anteriormente.

En la presente invención, el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono de R_2 o R_3 puede ser una cadena lineal o ramificada, que incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo neo-pentilo y un grupo hexilo.

En la presente invención, el grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono de R_2 , cuyo grupo hidroxilo puede ser protegido puede ser representado por $-(C_mH_{2m})OR_9$. El grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono de R_3 cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido puede representarse por $-(C_mH_{2m})OR_{10}$. Aquí, m en $-(C_mH_{2m})OR_9$ y m en $-(C_mH_{2m})OR_{10}$ son cada uno independientemente un número entero de 1 a 6, y R_9 y R_{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo. El grupo hidroxialquilo de R_2 o R_3 puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, y m es preferiblemente 1 o 2.

En la presente invención, como grupo protector para un grupo hidroxilo, representado por R_9 o R_{10} , se pueden usar los descritos en los Grupos de Protección en Síntesis Orgánica de Greene (5ª edición), que incluyen, por ejemplo, grupo tritilo, grupo monometoxitritilo, grupo dimetoxitritilo, grupo trimetoxitritilo, grupo metoximetilo, grupo 1-etoxietilo, grupo metoxietoximetilo, grupo bencilo, grupo p-metoxibencilo, grupo 2-tetrahidropirano, grupos trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo t-butildimetilsililo, grupo t-butildifenilsililo, grupo acetilo, grupo propanoilo, grupo pivaloilo, grupo palmitoilo, grupo dimetilaminometilcarbonilo, grupo alanilo, grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, grupo benzoílo y grupo aliloxycarbonilo. R_9 y R_{10} pueden ser juntos un grupo protector para un diol; por ejemplo, R_9 y R_{10} pueden representar juntos un grupo metileno, un grupo 1-metiletano-1,1-diilo, un grupo etan-1,1-diilo o un grupo 1-fenilmetan-1,1-diilo formando así un anillo de 1,3-dioxano. Entre estos, R_9 y R_{10} representan preferiblemente un grupo acetónido en el que R_9 y R_{10} juntos representan un grupo 1-metiletano-1,1-diilo, formando así un anillo de 1,3-dioxano.

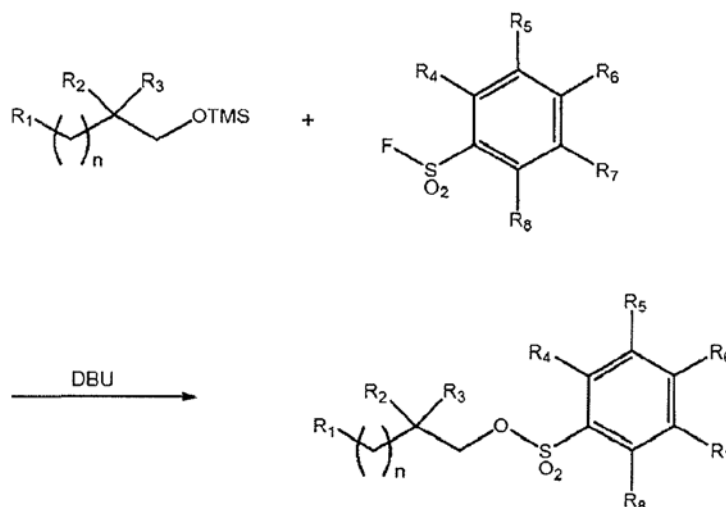
En la presente invención, el grupo alquilo que tiene 4 a 24 átomos de carbono de R_6 es un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 8 a 16 átomos de carbono. En el grupo representado por $-CONR_{11}R_{12}$ de R_6 , los ejemplos de los grupos alquilo de R_{11} y R_{12} incluyen un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 24 átomos de carbono; R_{11} y R_{12} son cada uno preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal. Los ejemplos del grupo arilo monocíclico de R_{11} y R_{12} incluyen un grupo fenilo; y los ejemplos del grupo arilo policíclico condensado de R_{11} y R_{12} incluyen un grupo naftilo y un grupo antraceno. Los átomos de hidrógeno del grupo arilo pueden estar sustituidos con, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi o un átomo de halógeno; el grupo arilo es más preferiblemente un grupo arilo policíclico condensado. R_{11} y R_{12} pueden ser iguales o diferentes entre sí; R_{11} y R_{12} son preferiblemente los mismos grupos.

En la presente invención, los ejemplos de los grupos alquilo de R_4 , R_5 , R_7 y R_8 incluyen un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; los ejemplos de los grupos alcoxi de R_4 , R_5 , R_7 y R_8 incluyen un grupo alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_4 , R_5 , R_7 y R_8 son cada uno preferiblemente un átomo de hidrógeno.

El compuesto precursor de marcaje con flúor radiactivo de la presente invención está representado por la fórmula general (2) en la que R_6 representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 8 a 16 átomos de carbono o $-CONR_{11}R_{12}$; R_4 , R_5 , R_7 y R_8 representan cada uno un átomo de hidrógeno; y cuando R_6 es $-CONR_{11}R_{12}$, R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 24 átomos de carbono o un grupo arilo policíclico condensado sustituido o sin sustituir.

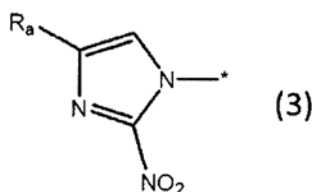
Tal como se muestra en el siguiente Esquema 1, el compuesto precursor de marcaje de la presente invención se puede producir, por ejemplo, al permitir que un fluoruro de sulfonilo correspondiente al grupo saliente y diazabicicoundeceno (DBU) actúe sobre un trimetilsilil éter en el que el grupo TMSO (trimetilsililoxi) se introduce en el

sitio en el que se va a introducir un átomo de flúor radioactivo. En el siguiente Esquema 1, R₁ a R₈ son los mismos que los descritos anteriormente en relación con la fórmula (1) y la fórmula (2).

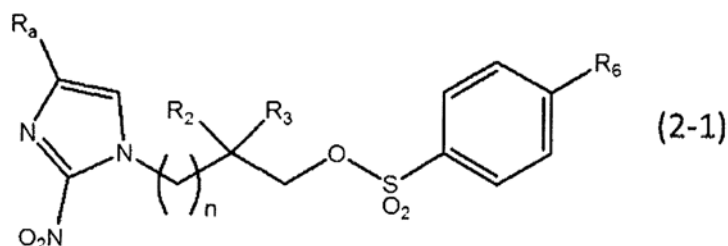


ESQUEMA 1

Una realización preferida del compuesto precursor de marcaje de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (2) descrita anteriormente en la que R₁ representa un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido o sin sustituir, que es específicamente un grupo representado por la siguiente fórmula (3).



En la fórmula (3), R_a es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo hidroximetilo. Además, * (asterisco) indica el sitio de unión. Como ejemplo del compuesto precursor de marcaje con flúor radioactivo de la presente invención, se puede mencionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (2-1).



en donde R₂, R₃ y n son los mismos que los de la fórmula general (1) descrita anteriormente; R₆ es el mismo que en la fórmula general (2) descrita anteriormente, y R_a es el mismo que en la fórmula (3) descrita anteriormente).

2. Método para producir un compuesto marcado con flúor radioactivo utilizando el compuesto precursor de marcaje

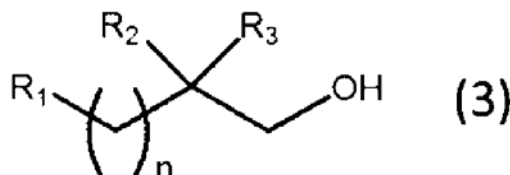
De acuerdo con la presente invención, el compuesto marcado con flúor radioactivo representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente puede producirse sometiendo el compuesto precursor de marcaje representado por la fórmula general (2) descrita anteriormente en una etapa que le permite reaccionar con el ion fluoruro [¹⁸F] (paso de reacción de marcaje con flúor radioactivo).

La reacción de marcaje con flúor radioactivo se realiza preferiblemente en un disolvente inerte en presencia de una base.

Específicamente, un compuesto de la fórmula general (1) descrita anteriormente se puede obtener mediante una reacción en un solvente tal como un solvente aprótico que incluye acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura de 20 a 120 °C usando, como ion fluoruro [¹⁸F], una solución acuosa de ion

fluoruro [¹⁸F] producida en agua [¹⁸O] con un ciclotrón y utilizando, como base, por ejemplo, tetrabutilamonio o carbonato de potasio/kryptofix 222. Esta reacción de marcaje radioactivo con flúor se puede realizar en un aparato de síntesis equipado con un recipiente de reacción y un escudo. Este aparato de síntesis puede ser un aparato de síntesis automático que permite automatizar todos los pasos involucrados.

En el paso de reacción descrito anteriormente, el compuesto diana de fórmula general (1) se produce junto con subproductos como el compuesto precursor sin reaccionar (a saber, el compuesto representado por la fórmula (2)) y la forma OH- representada por la siguiente fórmula (3).



en donde R₁, R₂, R₃ y n son los mismos que en la fórmula general (1) descrita anteriormente.

La purificación del compuesto diana de la fórmula general (1) descrita anteriormente se puede realizar de acuerdo con un método de extracción en fase sólida usando una columna de cartucho de fase inversa. Específicamente, el compuesto precursor sin reaccionar, es decir, el compuesto representado por la fórmula general (2) descrita anteriormente es generalmente mayor en lipofiliidad, en otras palabras, mayor en hidrofobicidad que el compuesto diana de la fórmula general (1) descrita anteriormente. Por consiguiente, el compuesto diana de la fórmula general (1) descrita anteriormente se puede separar y recolectar mediante un proceso que utiliza la diferencia en la hidrofobicidad, por ejemplo, un proceso en el cual la mezcla de reacción obtenida en la etapa de reacción de marcaje con flúor radioactivo se añade a la columna de cartucho de fase inversa empaquetada con gel de sílice octadecilo o similar para separar el ion flúor [¹⁸F], y luego se deja pasar un disolvente de elución apropiado a través de la columna para eluir el compuesto diana de la fórmula general (1) descrita anteriormente. Los ejemplos del solvente de elución incluyen: solventes solubles en agua tales como acetonitrilo, etanol, t-butanol y metanol, o líquidos mezclados de estos solventes y agua. El compuesto diana recogido de la fórmula general (1) descrita anteriormente puede someterse, si es necesario, a desprotección o similar para convertirlo en un compuesto deseado.

Por ejemplo, el compuesto de la fórmula general (1) descrita anteriormente en la que R₁ representa un grupo alquililo o un grupo alquiloxi permite introducir flúor radioactivo en una molécula biológica, tal como un péptido y una proteína que tienen un grupo azida introducido en el mismo, si se somete a una reacción de cicloadición utilizando un catalizador de cobre con la molécula biológica después de la etapa de reacción de marcaje con flúor radioactivo utilizando el compuesto precursor correspondiente.

Además, por ejemplo, el compuesto de la fórmula general (1) descrita anteriormente en la que R₁ representa un grupo azida, un grupo azidoalquilo o un grupo arilazida hace posible introducir flúor radioactivo en una molécula biológica tal como un péptido y una proteína con un alquino terminal introducido en el mismo, si se somete de manera similar a una reacción de cicloadición usando un catalizador de cobre con la molécula biológica después de la etapa de reacción de marcaje con flúor radioactivo usando el correspondiente compuesto precursor.

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describe más específicamente a modo de ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita solamente a los siguientes ejemplos.

Se debe observar que, en los siguientes ejemplos, los nombres de los compuestos individuales utilizados en los experimentos se definen como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Nombre del compuesto	Fórmula química	
Compuesto precursor 1		R = C ₁₂ H ₂₅
Compuesto precursor 2		R = C ₈ H ₁₇
Compuesto precursor 3		R = C ₄ H ₉

Compuesto precursor 4		
Compuesto precursor 5		R = C ₁₂ H ₂₅
Compuesto precursor 6		
Compuesto precursor 7		R = C ₁₈ H ₃₇
Compuesto precursor 8		R = C ₂₂ H ₄₅

En los Ejemplos, la estructura molecular de los compuestos individuales se identificó sobre la base de espectros de RMN. Como aparato de RMN, se usó JNM-ECP-400 (fabricado por JEOL Ltd.); como disolvente, se utilizó cloroformo deuterado. La ¹H-RMN se midió a una frecuencia de resonancia de 400 MHz, y se usó la señal δ7,24 de cloroformo deuterado como referencia. La ¹³C-RMN se midió a una frecuencia de resonancia de 100 MHz. Todos los cambios químicos se dan en términos de ppm en la escala delta (δ); las divisiones finas de las señales se indican mediante abreviaturas (s: singlete, d: doblete, t: triplete, dd: doblete doble, dt: triplete doble, dq: doble cuarteto, ddt: doble triplete doble, m: multiplete, br: ancho).

5

10 En lo sucesivo, en los Ejemplos, "temperatura ambiente" significa 25 °C.

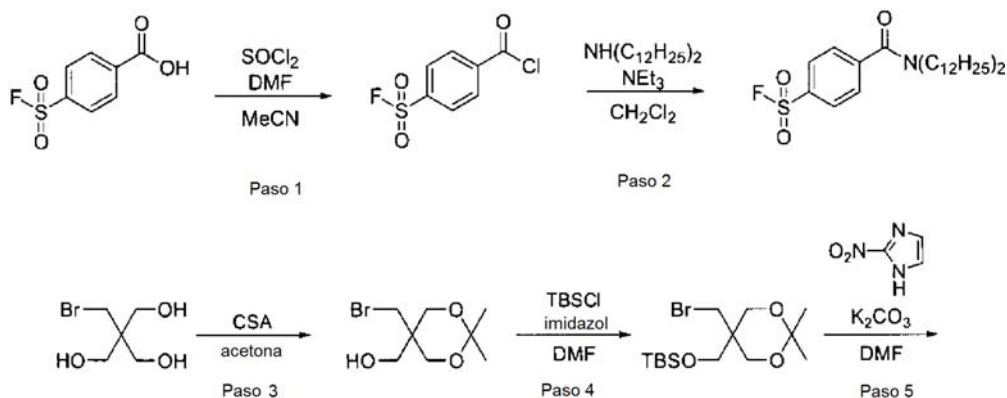
En el ejemplo de síntesis de cada compuesto, cada paso en la síntesis del compuesto se repitió, si fuera necesario, dos o más veces, para asegurar las cantidades requeridas cuando se usan como intermediarios o similares en otras síntesis.

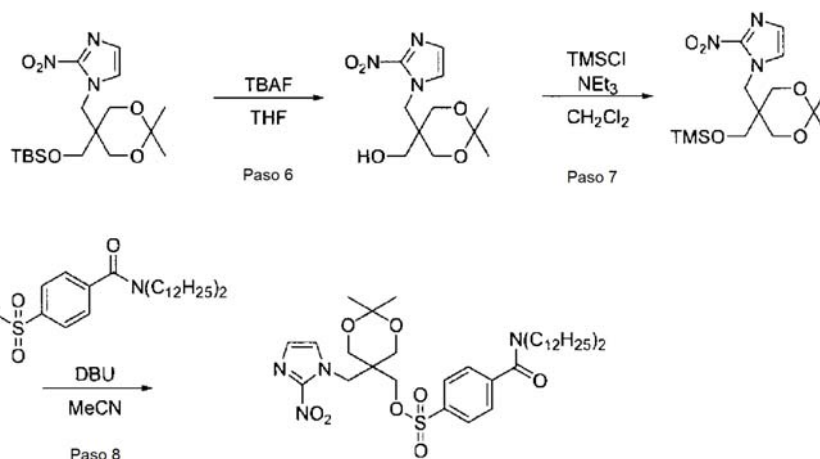
15

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto precursor 1

De acuerdo con el siguiente esquema, se sintetizó bencenosulfonato de {2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxan-5-il}metil 4-(didodecilcarbamóilo) (compuesto precursor 1).

20





Paso 1: Síntesis del cloruro de 4-(fluorosulfonyl) benzoilo

- 5 Se disolvió ácido 4-(fluorosulfonyl) benzoilo (500 mg, 2,45 mmol) en cloroformo (7,4 ml), y se añadieron cloruro de tionilo (0,711 ml, 9,8 mmol) y dimetilformamida (0,05 ml) a la solución resultante, y la solución se calentó a 65°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir un producto bruto de cloruro de 4-(fluorosulfonyl) benzoilo.

10 Paso 2: Síntesis del fluoruro de 4-(didodecilcarbamoil) bencenosulfonilo

- Se disolvió didodecilamina (1,04 g, 2,94 mmol) en diclorometano (6,0 ml), se añadió trietilamina (0,683 ml, 4,9 mmol) a la solución resultante, la solución se enfrió a 0°C y la solución se preparó mediante disolución. La cantidad total del producto crudo de cloruro de 4-(fluorosulfonyl)benzoilo sintetizado en el Paso 1 en diclorometano (6,0 ml) se añadió gota a gota a la solución enfriada y se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 75/25), para proporcionar fluoruro de 4-(didodecilcarbamoil) bencenosulfonilo (1,27 g, 2,35 mmol).

- ¹H-RMN: δ 8,05 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,66 (br, 2H), 1,49 (br, 2H), 1,40-1,00 (m, 36H), 0,88 (t, 6H, J = 7,8 Hz); ¹³C-RMN: δ 168,7, 144,6, 133,4, 133,2, 128,6, 127,7, 48,9, 44,9, 31,8, 29,5, 29,4, 29,3, 29,0, 28,6, 27,4, 27,0, 26,4, 22,6, 14,0.

35 Paso 7: Síntesis de 2-dimetil-5-trimetilsiloximetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il) metil]-1,3-dioxano

- De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 del documento WO 2013/042668, se realizaron los pasos 3 a 6, el 2,2-dimetil-5-hidroximetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano obtenido (102 mg, 0,376 mmol) se disolvió en diclorometano (1,1 ml), la solución resultante se enfrió a 0 °C y después se agregaron trietilamina (0,105 ml, 0,752 mmol) y cloruro de trimetilsililo (57 μl) a la solución enfriada y se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se realizó con cromatografía en columna corta de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para producir un producto bruto de 2,2-dimetil-5-trimetilsiloximetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il) metil]-1,3-dioxano.

40 Paso 8: Síntesis del compuesto precursor 1

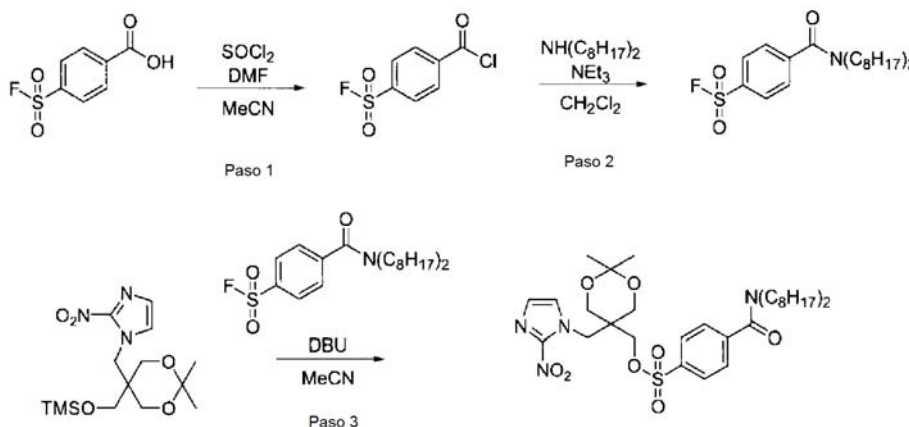
- Se disolvió fluoruro de 4-(didodecilcarbamoil)bencenosulfonilo (292 mg, 0,541 mmol) en acetonitrilo (1,80 ml), y mientras la solución resultante se enfriaba a 0 °C, se añadieron gota a gota el producto bruto de 2,2-dimetil-5-trimetilsiloximetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano y diazabicycloundeceno (135 μl, 0,902 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 55/45), para proporcionar el compuesto precursor 1 (280 mg, 0,354 mmol).

- ¹H-RMN: δ 7,91 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 4,74 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,61 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,40-1,05 (m, 36H), 0,88 (t, 6H, J = 6,6 Hz); ¹³C-

RMN: δ 169,2, 145,5, 143,4, 135,2, 128,6, 128,2, 127,5, 127,1, 99,1, 77,3, 77,2, 77,0, 76,7, 69,4, 62,2, 49,0, 48,8, 44,8, 38,9, 31,9, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,1, 28,7, 27,4, 27,0, 26,5, 26,5, 24,9, 22,6, 22,1, 14,1.

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto precursor 2

De acuerdo con el siguiente esquema, se sintetizó bencenosulfonato de {2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxan-5-il}metil-4-(diocilcarbamoilo) (compuesto precursor 2).



10

Paso 2: Síntesis del fluoruro de 4-(diocilcarbamoil)bencenosulfonilo

Se disolvió dioctilamina (0,71 g, 2,94 mmol) en diclorometano (6,0 ml), se añadió trietilamina (0,683 ml, 4,9 mmol) a la solución resultante, la solución se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota una solución preparada al disolver la cantidad total del producto crudo de cloruro de 4-(fluorosulfonyl)benzoilo sintetizado de acuerdo con el método mostrado en el paso 1 del Ejemplo 1 en diclorometano (6,0 ml) a la solución enfriada y se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 75/25) para producir fluoruro de 4-(diocilcarbamoil) bencenosulfonilo (0,891 g, 2,08 mmol).

$^1\text{H-RMN}$: δ 8,05 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,68 (br, 2H), 1,51 (br, 2H), 1,42-1,00 (m, 20H), 0,92-0,82 (m, 6H); $^{13}\text{C-RMN}$: δ 168,7, 144,6, 133,4, 133,1, 128,6, 127,7, 48,9, 44,9, 31,7, 31,6, 29,3, 29,1, 28,9, 28,6, 27,4, 27,0, 26,4, 22,5, 22,5, 13,95, 13,91.

25

Paso 3: Síntesis del compuesto precursor 2

Se disolvió fluoruro de 4-(diocilcarbamoil)bencenosulfonilo (195 mg, 0,456 mmol) en acetonitrilo (1,50 mL), y mientras la solución resultante se enfriaba a 0 °C, el producto purificado en bruto de 2,2-dimetil-5-trimetilsiloximetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano sintetizado de acuerdo con el método que se muestra en el Paso 7 del Ejemplo 1 y diazabicicoundeceno (114 μL , 0,763 mmol) se añadieron gota a gota a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 55/45) para producir el compuesto precursor 2 (221 mg, 0,326 mmol).

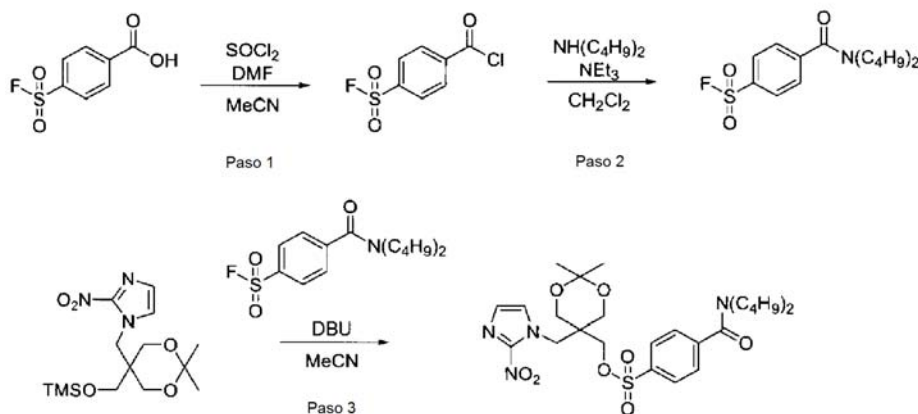
$^1\text{H-RMN}$: δ 7,91 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 4,75 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 3,61 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,40-1,05 (m, 20H), 0,94-0,82 (m, 6H),

40

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto precursor 3

De acuerdo con el siguiente esquema, se sintetizó bencenosulfonato de {2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxan-5-il}metil 4-(dibutilcarbamoilo) (compuesto precursor 3).

45



Paso 2: Síntesis del fluoruro de 4-(butilcarbamoil) bencenosulfonilo

5 Se disolvió dibutilamina (0,38 g, 2,94 mmol) en diclorometano (6,0 ml), se añadió trietilamina (0,683 ml, 4,9 mmol) a la solución resultante, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota la solución preparada al disolver la cantidad total del producto crudo de cloruro de 4-(fluorosulfonyl)benzoilo sintetizado de acuerdo con el método que se muestra en el paso 1 del Ejemplo 1 en diclorometano (6,0 ml) a la solución enfriada y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, luego se secaron con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40) para producir fluoruro de 4-(dibutilcarbamoil)benzenosulfonilo (0,692 g, 2,19 mmol).

15 $^1\text{H-RMN}$: δ 8,06 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,52 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,67 (tt, 2H, J = 7,5, 7,6 Hz), 1,50 (tt, 2H, J = 7,2, 7,7 Hz), 1,41 (tq, 2H, J = 7,2, 7,7 Hz), 1,15 (tq, 2H), J = 7,2, 7,7 Hz), 0,98 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,80 (t, 3H, J = 7,2 Hz); $^{13}\text{C-RMN}$: δ 168,6, 144,5, 133,2, 132,9, 128,5, 127,5, 48,5, 44,4, 30,5, 29,3, 20,0, 19,5, 13,6, 13,3.

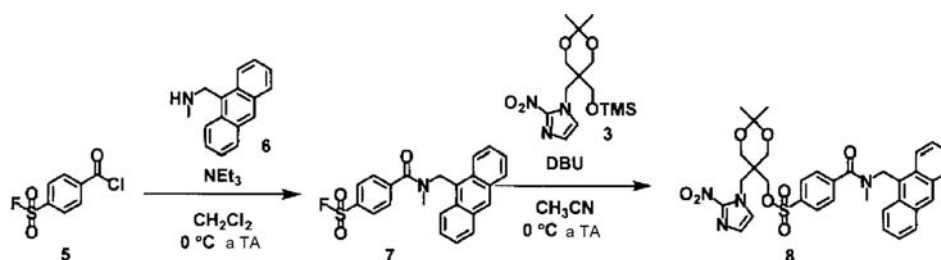
20 Paso 3: Síntesis del compuesto precursor 3

25 Se disolvió fluoruro de 4-(dibutiloctilcarbamoil)benzenosulfonilo (144 mg, 0,458 mmol) en acetonitrilo (1,50 ml), y mientras la solución resultante se enfriaba a 0 °C, se añadió gota a gota la cantidad total del producto bruto de 2,2-dimetil-5-trimetilsiloximetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano sintetizado de acuerdo con el método mostrado en el Paso 7 del Ejemplo 1 y diazabicycloundeceno (114 μl , 0,763 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 55/45) para producir el compuesto precursor 3 (175 mg, 0,310 mmol).

35 $^1\text{H-RMN}$: δ 7,91 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,72 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,61 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto precursor 4

40 De acuerdo con el siguiente esquema, se sintetizó benzenosulfonato de {2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxan-5-il}metil-4-[(9-antraceniometil)metilcarbamoil] (compuesto precursor 4).



Síntesis del fluoruro de 4-((9-antracenilmetil)metilcarbamoil)bencenosulfonilo (compuesto 7)

5 Se disolvieron N-metil-9-antracenilmetilamina (325 mg, 1,47 mmol) y trietilamina (340 ml, 2,45 mmol) en diclorometano (3,0 ml), y a la solución resultante, se añadió una solución de diclorometano (3,0 ml) de cloruro de 4-(fluorosulfonyl)benzoilo (1,23 mmol) sintetizado de acuerdo con el método que se muestra en el paso 1 del Ejemplo 1 con agitación a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se suplementó con 1 mol/L de ácido clorhídrico enfriado y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron con sulfato de magnesio y luego se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 60/40) para producir el compuesto 7 (371 mg, 0,907 mmol, rendimiento: 74%).

¹H-RMN: δ 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 8,09-8,02 (m, 4,5H), 7,64-7,51 (m, 6,5H), 5,87 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

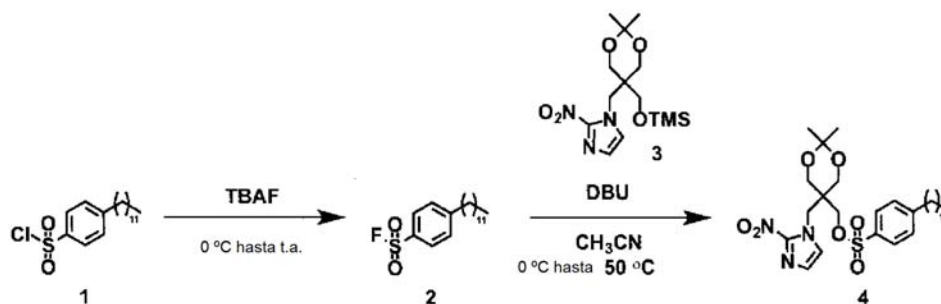
15 Síntesis del compuesto precursor 4 (compuesto 8)

El compuesto 7 (181 mg, 0,444 mmol) y 2,2-dimetil-5-trimetilsiloximetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano (compuesto 3, 0,370 mmol) sintetizados de acuerdo con el método que se muestra en el paso 7 del Ejemplo 1 se disolvieron en acetonitrilo (1,5 ml), y mientras la solución resultante se enfriaba a 0 °C, se añadió gota a gota diazabicycloundeceno (110 μl, 0,740 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron con sulfato de magnesio y luego se filtraron, seguido de concentración a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 60/40) para producir el compuesto precursor 4 (211 mg, 0,322 mmol, rendimiento: 87%).

¹H-RMN: δ 8,53 (s, 1H), 8,39 (d, 1,8H, J = 9,2 Hz), 8,08 (d, 2,2H, J = 8,2 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,62-7,51 (m, 6H), 7,19 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,13 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 3,59 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 2,54 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,35 (s, 3H),

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto precursor 5

35 De acuerdo con el siguiente esquema, se sintetizó bencenosulfonato de {2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxan-5-il} metil 4-dodecilo (compuesto precursor 5).



40 Síntesis del fluoruro de 4-dodecylbencenosulfonilo (compuesto 2)

A una solución de diclorometano de cloruro de 4-dodecylbencenosulfonilo (253 mg, 0,733 mmol), se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (solución de tetrahidrofurano 1,00 mol/L) (1,47 ml, 1,47 mmol) con agitación. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió agua a la mezcla mientras la mezcla se enfriaba, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida; luego el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/tolueno = 90/10) para producir el compuesto 2 (176 mg, 0,535 mmol, rendimiento: 73%).

$^1\text{H-RMN}$: δ 7,93-7,91 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 2,82-2,62 (m, 1H), 1,78-0,74 (m, 24H).

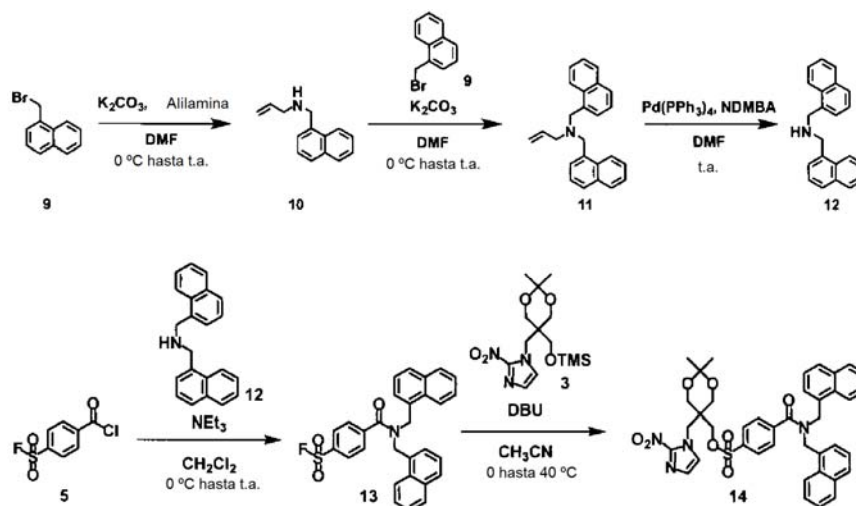
Síntesis del compuesto precursor 5 (compuesto 4)

5 A una solución de acetonitrilo (1,5 ml) del compuesto 2 (177 mg, 0,539 mmol) y 1-[(2,2-dimetil-5-[[trimetilsilil]oxi]metil]-1,3-dioxano-5-il)metil]-2-nitro-1H-imidazol (compuesto 3) (0,449 mmol) sintetizado de acuerdo con el método que se muestra en el paso 7 del Ejemplo 1, se añadió diazabicicoundeceno (134 μl , 0,899 mmol) gota a gota a 0 °C bajo agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y luego se agitó durante 3,5 horas; luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 55/45) para producir el compuesto precursor 5 (190 mg, 0,328 mmol, rendimiento: 73%).

15 $^1\text{H-RMN}$: δ 7,79 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 2H), 2,84-2,48 (m, 1H), 1,76-0,74 (m, 24H).

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto precursor 6

20 De acuerdo con el siguiente esquema, se sintetizó bencenosulfonato de {2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxan-5-il}metil-4-(di[(1-naftalenil)metil]carbamoilo) (compuesto precursor 6).



25 Síntesis de 1-naftalenilmetil-2-propen-1-ilamina (Compuesto 10)

30 A una solución de dimetilformamida (2,0 ml) de alilamina (204 μl , 2,71 mmol) y carbonato de potasio (375 mg, 2,71 mmol), se añadió gota a gota a 0 °C con agitación una solución de dimetilformamida (3,5 ml) de 1-(bromometil)-naftaleno (compuesto 9) (300 mg, 1,36 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 60/40) para producir el compuesto 10 (196 mg, 0,142 mmol, rendimiento: 73%).

35 $^1\text{H-RMN}$: δ 8,07 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,49-7,34 (m, 4H), 6,00-5,80 (m, 1H), 5,22-5,14 (m, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H).

Síntesis de propen-1-il-di-[(1-naftalenil)metil]amina (Compuesto 11)

40 A una solución de dimetilformamida (8,8 mL) del compuesto 10 (440 mg, 2,23 mmol) y carbonato de potasio (336 mg, 2,43 mmol), se añadió gota a gota 1-(bromometil)-naftaleno (448 mg, 2,03 mmol) a 0 °C bajo agitación. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/tolueno = 85/15) para producir el compuesto 11 (580 mg, 1,70 mmol, rendimiento: 84%).

$^1\text{H-RMN}$: δ 7,98 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,75 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,45-7,30 (m, 6H), 7,22-7,21 (m, 2H), 6,07-5,98 (m, 1H), 5,21-5,16 (m, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,10 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz).

Síntesis de di-[(1-naftalenil)metil]amina (compuesto 12)

A una solución de dimetilformamida (7,0 mL) del compuesto 11 (481 mg, 1,43 mmol), se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (82,3 mg, 0,0712 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (668 mg, 4,28 mmol) gota a gota a 0 °C bajo agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20) para proporcionar el compuesto 12 (334 mg, 1,13 mmol, rendimiento: 79%).

$^1\text{H-RMN}$: δ 8,08-8,06 (m, 2H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,76 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,51-7,39 (m, 8H), 4,33 (s, 4H) 1,87 (s, 1H).

Síntesis del fluoruro de 4-(di-[(1-naftalenil)metil]carbamoil)bencenosulfonilo (Compuesto 13)

A una solución de diclorometano (2,0 ml) del compuesto 12 (320 mg, 1,08 mmol) y trietilamina (280 μl , 1,96 mmol), se añadió con agitación una solución de diclorometano (3,0 ml) del compuesto 5 (0,980 mmol) sintetizada de acuerdo con el método que se muestra en el paso 1 del Ejemplo 1. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se añadió a 1 mol/l de ácido clorhídrico mientras se enfriaba, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20) para producir el compuesto 13 (454 mg, 0,940 mmol, rendimiento: 96%).

$^1\text{H-RMN}$: δ 8,20-8,10 (br, 1H), 7,92-7,84 (m, 6H), 7,67 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,64-7,30 (br, 8H), 7,22-7,12 (br, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,71 (s, 2H).

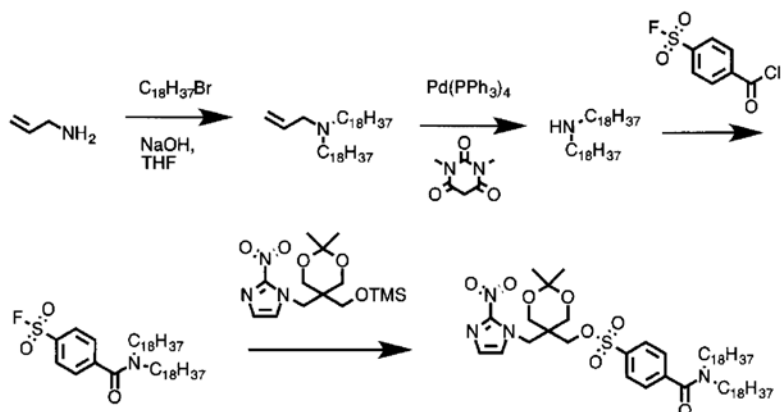
Síntesis del compuesto precursor 6 (compuesto 14)

A una solución de acetonitrilo (1,7 ml) del compuesto 13 (211 mg, 0,436 mmol) y el compuesto 3 (0,397 mmol) sintetizado de acuerdo con el paso 7 del Ejemplo 1, se añadió diazabicycloundeceno (120 μl , 0,794 mmol) a 0 °C bajo agitación. Después de agitar la mezcla de reacción a 40 °C durante 1 hora, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 60/40) para producir el compuesto precursor 6 (121 mg, 0,167 mmol, rendimiento: 42%).

$^1\text{H-RMN}$: δ 8,16-8,08 (br, 1H), 7,94-7,82 (m, 5H), 7,78 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,62-7,28 (m, 9H), 7,20-7,14 (br, 1H), 7,11 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 5,42-5,32 (br, 2H), 4,80-4,70 (br, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,62 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 3,52 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 1,33 (s, 2H), 1,26 (s, 2H).

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto precursor 7

De acuerdo con el siguiente esquema, se sintetizó bencenosulfonato de {2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxan-5-il}metil-4-(dioctadecilcarbamoilo) (compuesto precursor 7),



50

Síntesis de dioctadecilalilamina

Se agitó una solución de tetrahidrofurano (16 ml) de bromuro de octadecilo (2,16 g, 6,47 mmol), alilamina (0,739 g, 12,9 mmol) e hidróxido de sodio (0,776 g, 19,4 mmol) en un tubo sellado a 120 °C durante 24 horas, y luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 50/50) para producir dioctadecilalilamina (376 mg, 0,661 mmol, rendimiento: 21%).

¹H-RMN: δ 5,85 (ddt, 1H, J = 16,9 Hz, J = 10,2 Hz, J = 6,8 Hz), 5,14 (dd, 1H, J = 16,9 Hz, J = 1,9 Hz), 5,09 (dd, 1H, J = 10,2 Hz, J = 1,9 Hz), 3,07 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,39 (t, 4H, J = 7,3 Hz), 1,46-1,38 (m, 4H), 1,34-1,18 (m, 60H), 0,88 (t, 6H, 6,3 Hz).

Síntesis de dioctadecilamina

Una solución de cloruro de metileno (0,89 ml) de dioctadecilalilamina (99,7 mg, 0,178 mmol), tetrakisplatino (10,2 mg, 0,0088 mmol) y ácido N,N-dimetilbarbitúrico (83,1 mg, 0,532 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo dos veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se utilizó en la siguiente reacción.

Síntesis del fluoruro de 4-(dioctadecilcarbamoil)benzenosulfonilo

La cantidad total de dioctadecilamina se disolvió en tetrahidrofurano (0,7 ml), se añadió trietilamina (0,298 ml, 2,01 mmol) a la solución resultante y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución preparada disolviendo la cantidad total del producto purificado en bruto de cloruro de 4-(fluorosulfonil)benzoilo sintetizado de acuerdo con el método mostrado en el paso 1 del Ejemplo 1 en diclorometano (2,5 ml) a la solución enfriada y se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno dos veces. El extracto combinado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, luego se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/éter dietílico = 80/20), y el compuesto obtenido se purificó utilizando una columna de tamiz molecular para producir fluoruro de ácido 4-(dioctadecilcarbamoil)benzenosulfónico (0,0901 g, 0,127 mmol).

¹H-RMN: δ 8,05 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,40-1,04 (m, 60H), 0,88 (t, 6H, J = 6,8 Hz).

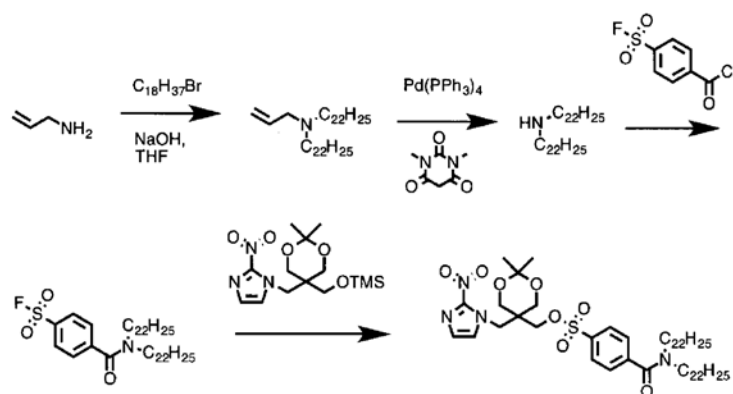
Síntesis del compuesto precursor 7

A una solución de cloruro de metileno (0,90 ml) de fluoruro de ácido 4-(dioctadecilcarbamoil)benzenosulfónico (130 mg, 0,183 mmol) y la cantidad total del producto purificado en bruto (0,166 mmol) de 2,2-dimetil-5-trimetilsiloximetil 5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano sintetizado de acuerdo con el paso 7 del Ejemplo 1, se añadió diazabicycloundeceno (50 µl, 0,326 mmol) gota a gota a 0 °C bajo agitación. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40) para producir el compuesto precursor 7 (37,6 mg, 0,399 mmol, rendimiento: 24%).

¹H-RMN: δ 7,90 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,61 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,58-1,04 (m, 62H), 0,88 (t, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto precursor 8

De acuerdo con el siguiente esquema, se sintetizó benzenosulfonato de {2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxan-5-il}metil-4-(didocosilcarbamoilo) (compuesto precursor 8).



Síntesis de N, N-didocosil alilamina

- 5 Se agitó una solución de tetrahidrofurano (11,5 ml) de bromuro de docosilo (1,50 g, 3,85 mmol), alilamina (0,439 g, 7,70 mmol) e hidróxido de sodio (0,426 g, 11,5 mmol) en un tubo sellado a 120 °C durante 24 horas, luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 50/50) para producir didocosil alilamina (248 mg, 0,368 mmol, rendimiento: 19%).

¹H-RMN: δ 3,86 (ddt, 1H, J = 17,0 Hz, J = 10,1 Hz, J = 6,7 Hz), 5,14 Hz (d, 1H, J = 17,0 Hz), 5,09 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 3,07 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 2,39 (t, 4H, J = 7,7 Hz), 1,50-1,06 (m, 80H), 0,88 (t, 6H, J = 6,3 Hz).

15 Síntesis de didocosilamina

- Una solución de cloruro de metileno (3,8 mL) de didocosilamina alilamina (516 mg, 0,766 mmol), tetrakisaladio (44,2 mg, 0,0383 mmol) y ácido N, N-dimetilbarbitúrico (359 mg, 2,30 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo dos veces. Los extractos se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y luego se concentraron a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/éter dietílico = 50/50) para producir didocosilamina (360 mg, 0,567 mmol, rendimiento: 74%).

- 25 ¹H-RMN: 2,59 (t, 4H, J = 7,3 Hz), 1,64-1,54 (m, 4H), 1,50-1,44 (m, 4H), 1,32-1,20 (m, 72H).

Síntesis del fluoruro de 4-(dioctadecilcarbamoil) bencenosulfonilo

- 30 Se disolvió didocosilamina (216 mg, 0,340 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml), se añadió trietilamina (0,95 ml, 0,679 mmol) a la solución resultante, la solución se enfrió a 0 °C y entonces se añadió gota a gota a la solución enfriada una solución preparada al disolver la cantidad total del producto purificado en bruto de cloruro de ácido 4-(fluorosulfonil)benzoilo sintetizado de acuerdo con el método mostrado en el paso 1 del Ejemplo 1 en diclorometano (1,4 ml) y se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno dos veces. Las capas de cloruro de metileno combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, luego se secaron con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/éter dietílico = 80/20) para producir fluoruro de ácido 4-(dioctadecilcarbamoil) bencenosulfónico (0,135 g, 0,164 mmol, rendimiento: 48%).

- 40 ¹H-RMN: δ 8,05 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,40-1,04 (m, 72H), 0,88 (t, 6H, J = 6,8 Hz).

Síntesis del compuesto precursor 8

- 45 A una solución de cloruro de metileno (0,73 ml) de fluoruro de ácido 4-(dioctadecilcarbamoil)bencenosulfónico (112 mg, 0,136 mmol) y 2-dimetil-5-trimetilsiloximetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano (0,146 mmol) sintetizado de acuerdo con el paso 7 del Ejemplo 1, se añadió gota a gota diazabicycloundeceno (44 µl, 0,292 mmol) a 0 °C con agitación. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Luego, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40) para producir el compuesto precursor 8 (33,4 mg, 0,0321 mmol, rendimiento: 22%).

¹H-RMN: δ 7,90 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 4,74 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 3,61 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 3,48 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 3,14 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,56-1,06 (m, 78H), 0,88 (t, 6H, J = 6,8 Hz).

5 Ejemplo comparativo 1: Síntesis de un compuesto precursor convencional

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 del documento WO 2013/042668, se sintetizó 2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-5-(p-toluenosulfoniloximetil)-1,3-dioxano.

10 Ejemplo 9: fluoración radiactiva usando los compuestos precursores 1 a 8:

Preparación de 2,2-dimetil-5-[¹⁸F]fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano

15 Se añadió a [¹⁸O]agua que contiene [¹⁸F]fluoruro, una solución acuosa de carbonato de potasio (42,4 μmol/L, 0,3 mL) y una solución en acetonitrilo (0,7 mL) de KRYPTOFIX 222 (nombre comercial, fabricado por Merck KGaA) (14 mg, 37,2 μmol). La solución resultante se calentó a 110 °C en un flujo de gas argón para evaporar el agua y luego se añadió acetonitrilo (0,5 ml x 3) a la solución y la solución se evaporó azeotrópicamente hasta sequedad. Al residuo seco, se le añadió una solución con disolvente (0,4 ml) mezclado en acetonitrilo (0,3 ml) o acetonitrilo/tetrahidrofurano (1/1) de los correspondientes compuestos precursores 1 a 8 (10 μmol) sintetizados de acuerdo con los métodos mostrados en los Ejemplos 1 a 8 y las mezclas resultantes se calentaron a 110 °C durante 20 10 minutos. Una vez completada la reacción, las mezclas se sometieron a análisis de TLC en las siguientes condiciones, se añadió agua para inyección (10 ml) a las mezclas, y se dejó que las mezclas pasaran a través de Sep-Pak (marca registrada) C¹⁸ Plas (nombre comercial, fabricado por Nippon Waters KK) de modo que se adsorviera 2,2-dimetil-5-[¹⁸F]fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano y se recogiera en la columna. 25 La columna se lavó con agua (10 ml) y luego se dejó pasar una mezcla líquida de agua/acetonitrilo = 1:1 (2 ml) a través de la columna para eluir 2,2-dimetil-5-[¹⁸F]fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano.

30 Se sometió 2,2-dimetil-5-[¹⁸F]fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano obtenido mediante la operación descrita anteriormente a un análisis de HPLC bajo las siguientes condiciones. La identificación se realizó verificando que la distancia de desplazamiento en la placa de TLC y el tiempo de retención de HPLC fueron los mismos que los de la muestra no marcada de 2,2-dimetil-5-fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano sintetizado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 del documento WO 2013/042668.

35 Condiciones de TLC

Placa: placa de vidrio de TLC, gel de sílice 60F₂₅₄ Disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo = 1:3

Condiciones de HPLC

40 Columna: YMC-Triart C18 (nombre comercial, tamaño: 4,6 mmφ x 150 mm, fabricado por YMC Co., Ltd.)
Fase móvil: solución acuosa 50 mM de carbonato de amonio/acetonitrilo = 100/0 → 730/70 (0 → 740 min)
Caudal: 1,0 ml/min
Detector: espectrofotómetro de absorción ultravioleta-visible (longitud de onda de detección: 325 nm)

45 Ejemplo comparativo 2: fluoración radiactiva utilizando un compuesto precursor convencional:

Preparación de 2,2-dimetil-5-[¹⁸F] fluorometil-5 -[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano

50 La preparación del compuesto descrito anteriormente se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 9, excepto que, como compuesto precursor, se usó 2,2-dimetil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-5-(p-toluenosulfoniloximetil)-1,3-dioxano sintetizado de acuerdo con el método mostrado en el Ejemplo comparativo 1.

Evaluación 1: Evaluación de la reacción de marcaje para los compuestos marcados con flúor

55 La Tabla 2 muestra las cantidades de radioactividades utilizadas en el Ejemplo 9 y el Ejemplo Comparativo 2, y las cantidades de radioactividad y la tasa de conversión de fluoración [¹⁸F] de los productos obtenidos (a saber, 2,2-dimetil-5-[¹⁸F]fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano). El porcentaje de área de pico de 2,2-dimetil-5-[¹⁸F]fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano en el análisis de TLC realizado después de la finalización de la reacción fue tomada como la tasa de conversión de fluoración [¹⁸F].

60 Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos precursores 1 a 8 de los Ejemplos dieron aproximadamente la misma tasa de conversión de fluoración [¹⁸F] que la proporcionada por el compuesto precursor convencional.

65

Tabla 2

	Cantidad de radioactividad convencional del agua ^[18O] que contiene ^[18F] fluoruro utilizada (Valor corregido al inicio de la síntesis)	Cantidad de radioactividad del producto (tiempo de medición)	Tasa de conversión de fluoración ^[18F]
Compuesto precursor 1	347 MBq	144 MBq (44 minutos después del inicio de la síntesis)	61,6%
Compuesto precursor 2	620 MBq	244 MBq (44 minutos después del comienzo de la síntesis)	54,1%
Compuesto precursor 3	6,3 MBq	3,6 MBq (35 minutos después del inicio de la síntesis)	73,8%
Compuesto precursor 4	315 MBq	117 MBq (41 minutos después del inicio de la síntesis)	55,9%
Compuesto precursor 5	547 MBq	239 MBq (47 minutos después del comienzo de la síntesis)	43,6 %
Compuesto precursor 6	347 MBq	105 MBq (60 minutos después del inicio de la síntesis)	32,1%
Compuesto precursor 7	401 MBq	120,1 MBq (39 minutos después del inicio de la síntesis)	49,3%
Compuesto precursor 8	472 MBq	118,5 MBq (48 minutos después del inicio del sintetizador esis)	45,2%
Compuesto precursor convencional	477 MBq	159 MBq (65 minutos después del comienzo de la síntesis)	48,2%

Evaluación 2: Evaluación de impurezas.

- 5 La Tabla 3 muestra los resultados de la evaluación basados en el análisis de HPLC de la cantidad de impurezas no radiactivas en las muestras de 2,2-dimetil-5-^[18F]fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano obtenido en el Ejemplo 9 y el Ejemplo comparativo 2. La cantidad del compuesto precursor restante se determinó cuantitativamente preparando las curvas de calibración utilizando una muestra estándar. El porcentaje de recolección se mostró en relación con la cantidad del compuesto precursor utilizado en la reacción de fluoración radiactiva. La cantidad de impurezas que tienen estructuras desconocidas se evaluó como convertida en la cantidad del compuesto precursor.

10 En consecuencia, como se muestra en la Tabla 3, los compuestos precursores 1 a 8 de los Ejemplos tenían todos menos cantidad del compuesto precursor restante que el compuesto convencional. Además, los compuestos precursores 1, 5, 7 y 8 tenían menor cantidad de impurezas no radiactivas que tienen estructuras desconocidas que el compuesto convencional.

15 En la Tabla 3, algunos de los porcentajes de recolección de impurezas no radiactivas que tienen estructuras desconocidas superaron el 100%; esto es probablemente atribuible al hecho de que algunas absorciones de rayos UV fueron tan intensas que las cantidades de impurezas se sobrestimaron.

Tabla 3

	Cantidad de compuesto precursor restante (porcentaje de recolección)	Cantidad de impurezas no radiactivas * que tienen estructuras desconocidas (Porcentaje de recolección)
Compuesto precursor 1	Igual o inferior al valor límite de detección #	120 µg/mL (5%)
Compuesto precursor 2	3 µg/mL (0,1% o menos)	560 µg/mL (21%)
Compuesto precursor 3	34 µg/mL (1%)	1720 µg/mL (64%)
Compuesto precursor 4	25 µg/mL (2%)	aprox. 5000 µg/mL (180%) *
Compuesto precursor 5	Igual o inferior al valor límite de detección #	aprox. 300 µg/mL (11%)
Compuesto precursor 6	5 µg/mL (0,2%)	aprox. 4000 µg/mL (50%)
Compuesto precursor 7	6.8 µg/mL (0,5%)	aprox. 50 µg/mL (3.7%)
Compuesto precursor 8	4.4 µg/ml (0,3%)	aprox. 36.6 µg/ml (2.6%)
Compuesto precursor convencional	160 µg/ml (6%)	aprox. 400 µg/ml (15%)

Nota: # Valor límite de detección: 1 µg/mL

Evaluación 3: Evaluación Clog

Los valores de Clog (A) de los compuestos precursores 1 a 8 y el compuesto precursor convencional obtenido en el Ejemplo comparativo 1, y las diferencias de estos valores con respecto al valor de Clog (B) de 2,2-dimetil-5-fluorometil-5-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-dioxano se calcularon utilizando la función de la predicción de propiedades físicas en ChemDraw. Pro. versión 14 para mac. La tabla 4 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 4

	A	AB
Compuesto precursor 1	11,5	10,6
Compuesto precursor 2	7,29	6,37
Compuesto precursor 3	3,05	2,13
Compuesto precursor 4	4,42	3,50
Compuesto precursor 5	7,56	6,64
Compuesto precursor 6	6,82	5,90
Compuesto precursor 7	17,8	16,9
Compuesto precursor 8	21	20,1
Compuesto precursor convencional	1,8-1,9	0,88-0,98

Ejemplo 10: Síntesis del agente de formación de imágenes con bajo nivel de oxígeno

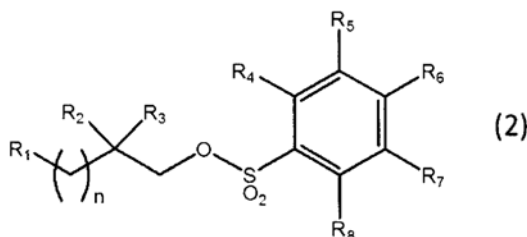
Mediante el uso del compuesto precursor 1 sintetizado por el método mostrado en el Ejemplo 1, se produjo un agente de obtención de imágenes con bajo nivel de oxígeno, a saber, 1-(2,2-dihidroximetil-3-[¹⁸F]fluoropropil)-2-nitroimidazol (el compuesto 1 de WO2013/042668).

Se añadió a agua [¹⁸O] que contiene fluoruro [¹⁸F] (cantidad de radioactividad: 306 MBq, el valor corregido al inicio de la síntesis), una solución acuosa de carbonato de potasio (42,4 μmol/L, 0,3 ml) y una solución en acetonitrilo (0,7 ml) de KRYPTOFIX 222 (nombre comercial, fabricado por Merck KGaA) (14 mg, 37,2 μmol). La solución resultante se calentó a 110 °C en un flujo de gas argón para evaporar el agua y luego se añadió acetonitrilo (0,5 ml x 3) a la solución y la solución se evaporó azeotrópicamente hasta la sequedad. Al residuo seco, se añadió una solución en acetonitrilo (0,3 ml) del compuesto precursor 1 (8 mg, 10 μmol) sintetizado en el ejemplo anterior, y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, se añadió agua para inyección (10 ml) a la mezcla, la mezcla se dejó pasar a través de Sep-Pak (marca registrada) C18 Plas (nombre comercial, fabricado por Nippon Waters KK), la columna se lavó con agua (10 ml) y luego la columna se sometió a elución con una mezcla líquida de agua/acetonitrilo = 1:1 (2 ml). Al eluato, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (1,0 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 minutos. Una vez completada la reacción, se añadió agua (10 ml) a la mezcla, se dejó que la mezcla pasara por el HLB Plas de Sep-Pak (marca registrada) (nombre comercial, fabricado por Nippon Waters KK) y 1-(2,2-dihidroximetil-3-[¹⁸F]fluoropropil)-2-nitroimidazol se adsorbió y se recogió en la columna. La columna se lavó con agua (10 ml), y luego se dejó pasar etanol (2 ml) a través de la columna para eluir el 1-(2,2-dihidroximetil-3-[¹⁸F]fluoropropil)-2-nitroimidazol. La cantidad de radioactividad obtenida fue de 48,5 MBq (87 minutos después del inicio de la síntesis). El compuesto eluido se sometió a un análisis de HPLC en las siguientes condiciones y, en consecuencia, se verificó la contaminación de 26 μg de impurezas no radiactivas que se convirtieron al valor equivalente al compuesto precursor 1, y así se verificó que sin realizar la purificación por HPLC. fue capaz de sintetizarse un agente de formación de imágenes con bajo contenido de oxígeno que tiene pequeñas cantidades de impurezas no radioactivas.

Condiciones de HPLC

Columna: YMC-Triart C18 (nombre comercial, tamaño: 4,6 mmφ x 150 mm, fabricado por YMC Co., Ltd.)
 Fase móvil: solución acuosa 50 mM de carbonato de amonio/acetonitrilo = 100/0 → 30/70 (0 → 40 min)
 Caudal: 1,0 ml/min
 Detector: espectrofotómetro de absorción ultravioleta-visible (longitud de onda de detección: 325 nm)

Se proporciona un compuesto precursor de marcaje representado por la siguiente fórmula general (2):

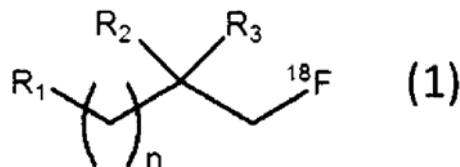


5 en la que R₁ representa un grupo alquínilo, un grupo alquíniloxi, un grupo azida, un grupo azidoalquilo, un grupo arilazida, un grupo arilo policíclico condensado o monocíclico o un heterociclo que contiene nitrógeno; R₂ y R₃ representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido con un grupo protector, y n es un número entero de 1 o 2; R₆ representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 8 a 16 átomos de carbono o -CONR₁₁R₁₂ en donde R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 24 átomos de carbono o un grupo arilo policíclico condensado o monocíclico; y R₄, R₅, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

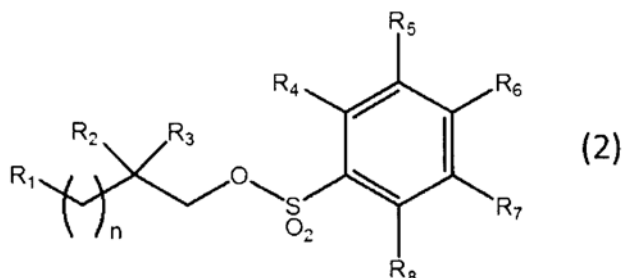
10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto precursor de marcaje de un compuesto marcado con flúor radiactivo representado por la siguiente fórmula general (1):



en donde R₁ representa un grupo alquililo, un grupo alquililoxi, un grupo azida, un grupo azidoalquilo, un grupo arilazida, un grupo sustituido o sin sustituir, grupo arilo policíclico monocíclico o condensado, o un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido o sin sustituir; R₂ y R₃ representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido con un grupo protector; y n es un número entero de 1 o 2, que está representado por la siguiente fórmula general (2):



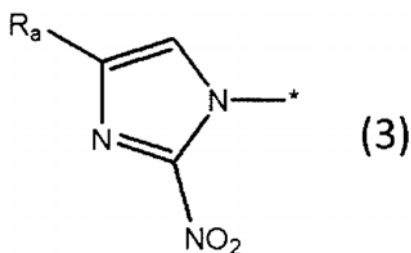
en donde R₁, R₂, R₃ y n son los mismos que los de la fórmula general (1) descrita anteriormente; R₆ representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 8 a 16 átomos de carbono, o -CONR₁₁R₁₂, donde R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 24 átomos de carbono, o un grupo arilo policíclico condensado o monocíclico sustituido o sin sustituir; y R₄, R₅, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

2. El compuesto precursor de marcaje de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la diferencia entre el ClogP del compuesto marcado con flúor radiactivo representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente y el ClogP del compuesto precursor representado por la fórmula general descrita anteriormente (2) es 1 o más.

3. El compuesto precursor de marcaje de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que en la fórmula general (2) descrita anteriormente, R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 24 átomos de carbono o un grupo policíclico condensado sustituido o sin sustituir. El grupo arilo y R₄, R₅, R₇ y R₈ representan cada uno un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto precursor de marcaje de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en las fórmulas generales (1) y (2) descritas anteriormente, R₁ representa un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido o sin sustituir.

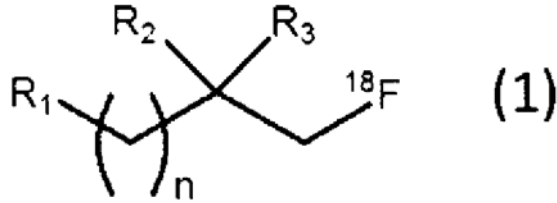
5. El compuesto precursor de marcaje de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R₁ es un grupo representado por la siguiente fórmula (3):



en donde R_a es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo hidroximetilo.

6. Un método para producir un compuesto radioactivo marcado con flúor, que comprende un paso para permitir que el compuesto precursor de marcaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 reaccione con el ion flúor [^{18}F], por lo que se obtiene un compuesto marcado con flúor radioactivo que está representada por la siguiente fórmula general (1):

5



10

en la que R₁ representa un grupo alquililo, un grupo alquililoxi, un grupo azida, un grupo azidoalquilo, un grupo arilazida, un grupo arilo policíclico condensado o monocíclico sustituido o sin sustituir o un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido o sin sustituir, R₂ y R₃ representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo hidroxilo puede estar protegido con un grupo protector, y n es un número entero de 1 o 2.

15

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además una etapa de agregar una mezcla de reacción que contiene el compuesto marcado con flúor radioactivo de la fórmula general (1) descrita anteriormente como resultado de la reacción del compuesto precursor de marcaje con fluoruro [^{18}F] a una columna de cartucho de fase inversa, y una etapa de elución del compuesto marcado con flúor radioactivo de la fórmula general (1) descrita anteriormente de la columna de cartucho de fase inversa.