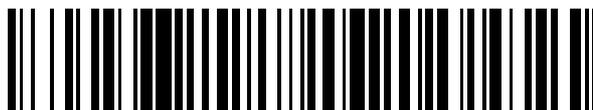


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 122**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2014 PCT/US2014/057404**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15048250**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2014 E 14849233 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3049378**

54 Título: **Preparación de 3-fluoropropil-nor- β -CIT radioyodado**

30 Prioridad:

25.09.2013 US 201361882039 P

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

30.04.2019

73 Titular/es:

**SPECGX LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, Missouri 63119, US**

72 Inventor/es:

HUDSON, EDMUND C.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 711 122 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

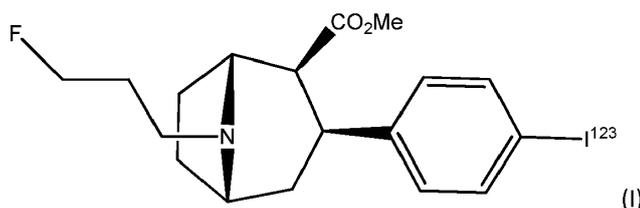
Preparación de 3-fluoropropil-nor- β -CIT radioyodado

5 **Campo de la invención**

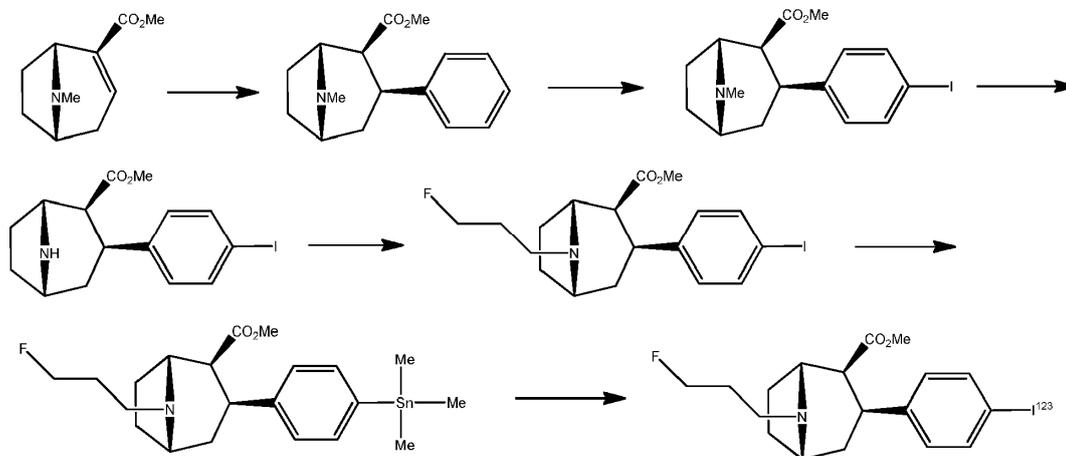
La presente invención se refiere a procedimientos mejorados para la preparación de 3-fluoropropil-nor- β -CIT radioyodado.

10 **Antecedentes de la invención**

El 3-fluoropropil-nor- β -CIT radioyodado con I-123 (es decir, el compuesto I) es un agente de diagnóstico útil para diagnosticar y controlar los trastornos del movimiento y la demencia, y tiene un uso específico en el diagnóstico y control de la enfermedad de Parkinson. El 3-fluoropropil-nor- β -CIT radioyodado con I-123 tiene la siguiente estructura:



Este compuesto se puede preparar a partir del éster metílico de anhidroecgonina utilizando un procedimiento de seis etapas, que se basa en la conversión de un precursor de arilestannano en el compuesto marcado con I-123. Tal procedimiento es descrito generalmente, por ejemplo, por Swahn, et al., *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 1996, vol. XXXVIII, núm. 7, pág. 675-685. Véase también la Patente de Estados Unidos Núm. 6.447.747 (que describe reacciones de halogenodestannilación). El esquema de reacción comúnmente utilizado para preparar 3-fluoropropil-nor- β -CIT radioyodado con I-123 se detalla a continuación:

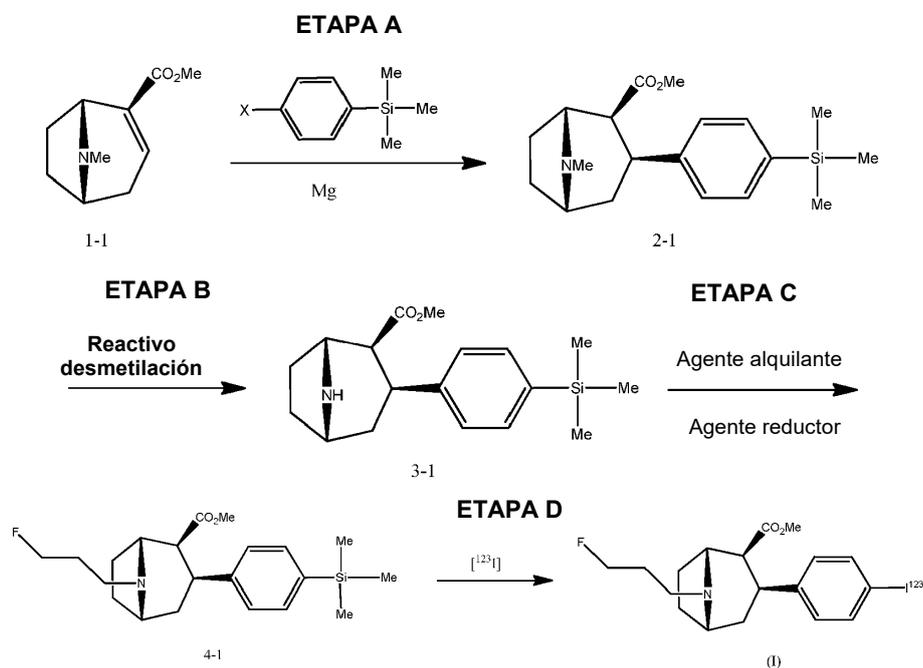


La preparación del precursor de arilestannano requiere el uso del reactivo de estaño altamente tóxico hexametildiestaño. El uso seguro del hexametildiestaño requiere controles de ingeniería y equipo de protección personal sustancial. Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento para la producción de 3-fluoropropil-nor- β -CIT radioyodado con I-123 que no requiera el uso de hexametildiestaño.

Además, los métodos previamente conocidos para la conversión de un nortropano en el correspondiente análogo de N-(3-fluoropropilo) se basaron en alquilaciones utilizando 3-fluoro-1-bromopropano. Véase, p. ej., Swahn, et al., *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 1996, Vol. XXXVIII, núm. 7, pág. 675-685. Sin embargo, se sabe que el 3-fluoro-1-bromopropano es un compuesto que agota el ozono. Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento para la producción de análogos de N-(3-fluoropropilo) de nortropanos, y en particular 3-fluoropropil-nor- β -CIT radioyodado con I-123, que no requiera el uso de 3-fluoro-1-bromopropano. El documento EP 1127887 A1 describe un procedimiento para la síntesis de derivados de anhidroecgonina.

40 **Compendio de la invención**

En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende el siguiente esquema de reacción:

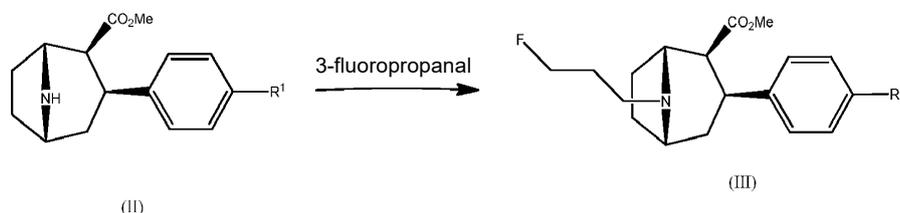


5

en donde X es un halógeno y Me es metilo y el agente alquilante es 3-fluoropropanal.

10

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de N-(3-fluoropropilo) (III), comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de nortropano (II) con 3-fluoropropanal para formar el compuesto (III):



15

en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, {-}Si(CH₃)₃, y {-}Sn(CH₃)₃.

Otros aspectos y características de la invención se detallan a continuación.

Descripción detallada de la invención

20

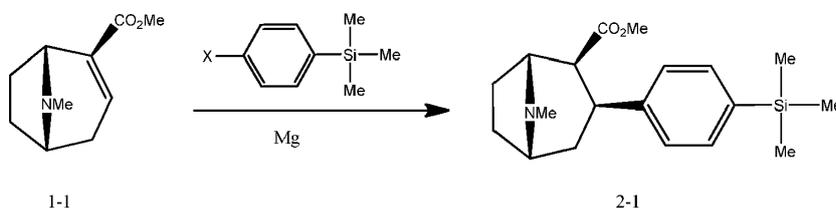
La presente invención se refiere a la preparación de 3-fluoropropil-nor-β-CIT radioyodado con I-123 utilizando un intermedio de arilsilano. El procedimiento evita el uso de hexametildiestaño, y tiene un número reducido de etapas en comparación con los procedimientos conocidos previamente para la preparación de 3-fluoropropil-nor-β-CIT radioyodado a partir de éster metílico de anhidroecgonina (compuesto 1-1). La presente invención también se refiere a la alquilación de un nortropano al correspondiente análogo de N-(3-fluoropropilo) utilizando 3-fluoropropanal. El procedimiento evita el uso del compuesto 3-fluoro-1-bromopropano que agota el ozono.

25

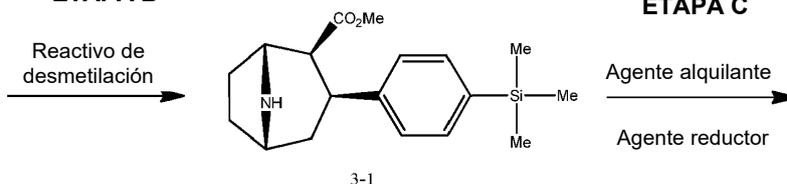
Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende el siguiente esquema de reacción:

Esquema de Reacción 1:

ETAPA A

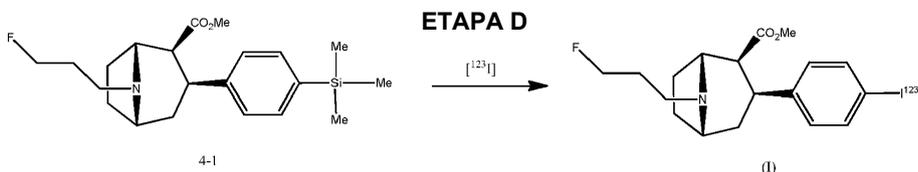


ETAPA B



ETAPA C

Agente alquilante
Agente reductor

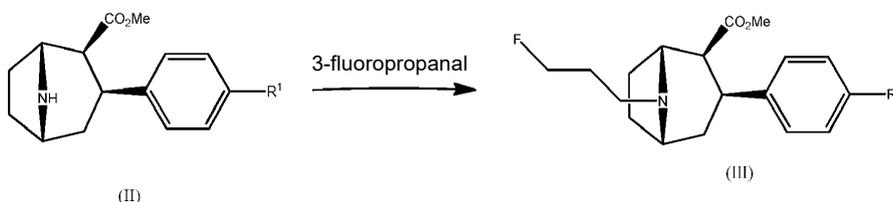


5

en donde X es un halógeno, y Me es metilo, y el agente alquilante es 3-fluoropropanal.

10

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de N-(3-fluoropropilo) (III), comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de nortropano (II) con 3-fluoropropanal para formar el compuesto (III):



15

en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, {-}Si(CH₃)₃, y {-}Sn(CH₃)₃.

Preparación del compuesto (I)

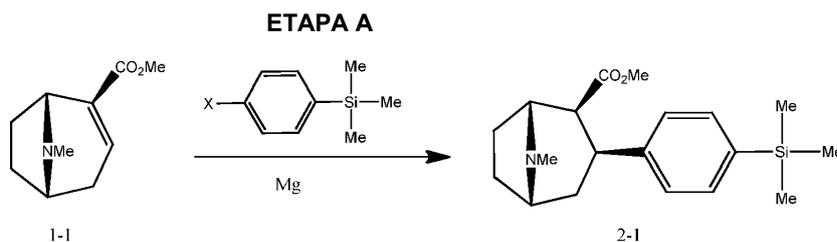
20

En un aspecto, la presente invención se refiere a la preparación de 3-fluoropropil-nor-β-CIT radioyodado con I-123 (compuesto I) utilizando un intermedio de arilsilano. Ventajosamente, el procedimiento evita el uso de hexametildiestaño y reduce el número de etapas previamente requeridas para la preparación de 3-fluoropropil-nor-β-CIT radioyodado a partir del éster metílico de anhidroecgonina (compuesto 1-1).

25

Etapa A: Conversión del compuesto 1-1 en el compuesto 2-1

La etapa A del procedimiento implica o comprende la formación de un precursor de arilsilano mediante la reacción del éster metílico de anhidroecgonina (compuesto 1-1) con un feniltrimetilsilano sustituido con halógeno en una reacción de adición de Grignard:



en donde X es un halógeno, y preferiblemente es I o Br.

5 (i) Formación de Reactivo de Grignard

Se puede preparar un reactivo de Grignard poniendo en contacto el feniltrimetilsilano sustituido con halógeno con magnesio en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados para su uso en la formación del reactivo de Grignard incluyen disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butil metil éter, dietil éter y similares. El feniltrimetilsilano sustituido con halógeno está presente típicamente en el disolvente a una concentración molar de 0,2 M a 1,0 M.

La mezcla de reacción puede incluir o comprender opcionalmente adicionalmente un compuesto para iniciar la formación del reactivo de Grignard. Los compuestos adecuados incluyen un cristal de yodo o dibromuro de etileno. El compuesto se incluye preferiblemente en la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para catalizar la formación del reactivo de Grignard.

La reacción se puede llevar a cabo a una variedad de temperaturas, por ejemplo, de 30°C a 90°C, y preferiblemente se lleva a cabo a reflujo. Se deja que la reacción continúe hasta que se complete sustancialmente, y típicamente durante al menos 30 minutos, y más típicamente de 30 minutos a 180 minutos, o de 45 minutos a 180 minutos. En algunas realizaciones, la reacción de formación del reactivo de Grignard se puede llevar a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno.

25 (ii) Reacción de adición de Grignard

La solución que comprende el reactivo de Grignard se pone en contacto con el compuesto 1-1 para formar un precursor de arilsilano (compuesto 2-1). El reactivo de Grignard está presente preferiblemente en la mezcla de reacción en una cantidad de 2,2 a 2,4 equivalentes con respecto al compuesto 1-1 (p. ej., un equivalente molar 2,2:1 a 2,4:1).

En algunas realizaciones, se puede añadir un disolvente adicional a la mezcla de reacción. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dietil éter, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butil metil éter, y similares. En una realización, el disolvente comprende cloruro de metileno y dietil éter (por ejemplo, dietil éter añadido durante la preparación del reactivo de Grignard) a una razón en volumen:volumen de 1,2:1. Típicamente, el compuesto 1-1 está presente en la mezcla de reacción a una concentración de 0,1 M a 0,3 M, y preferiblemente está a una concentración de 0,17 M.

La reacción se puede llevar a cabo a una variedad de temperaturas, por ejemplo, de -40°C a -90°C, incluyendo de -60°C a -85°C, y de -75°C a -80°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -78°C y se deja calentando a 0°C. Se deja que la reacción continúe hasta que se complete, típicamente durante al menos 20 minutos.

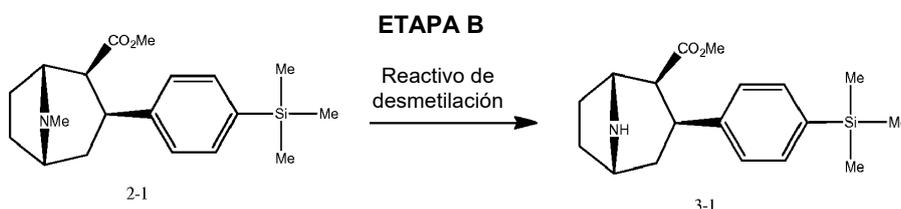
En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de reacción se puede reducir aún más después de la reacción, por ejemplo, a una temperatura de -75°C a -80°C, y preferiblemente a una temperatura de -78°C. Después de este segundo enfriamiento, la reacción se sofoca con un ácido, tal como ácido trifluoroacético.

En otras realizaciones, la mezcla de reacción se deja calentando después de la adición del compuesto 1-1, por ejemplo, de 0°C a 22°C, y a continuación se enfría nuevamente a una temperatura de -40°C a -90°C, y preferiblemente a una temperatura de -78°C. Después de este segundo enfriamiento, la reacción se puede sofocar con un ácido, tal como ácido trifluoroacético para obtener el precursor de arilsilano (compuesto 2-1). Típicamente, el ácido se añade a la mezcla de reacción a una razón molar 1:1 con el reactivo de Grignard.

El compuesto 2-1 se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando cualquier mecanismo adecuado conocido en la técnica, incluyendo, por ejemplo, filtración, extracción con éter, evaporación rotativa del disolvente, cromatografía o combinaciones de los mismos.

Etapa B: Conversión del compuesto 2-1 en el compuesto 3-1

La etapa B del procedimiento implica o comprende desmetilar el precursor de arilsilano (compuesto 2-1) para formar el compuesto 3-1:



Los reactivos de desmetilación adecuados incluyen cloroformiato de 1-cloroetilo, cloroformiato de vinilo, cloroformiato de 2,2,2-trietilo y similares. El reactivo de desmetilación está presente preferiblemente en la mezcla de reacción en una cantidad de 1 equivalente a 10 equivalentes, y más preferiblemente en una cantidad de 7 equivalentes, con respecto al compuesto 2-1.

La mezcla de reacción puede incluir o comprender adicionalmente uno o más disolventes apróticos. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, tolueno, cloroformo y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es 1,2-dicloroetano o tolueno. El disolvente puede estar presente en la mezcla de reacción en una cantidad de 1 mL a 100 mL por gramo de compuesto 2-1, y preferiblemente en una cantidad de 20 mL por gramo de compuesto 2-1.

La mezcla de reacción puede incluir o comprender opcionalmente adicionalmente una base inorgánica. Los ejemplos no limitantes de bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y combinaciones de los mismos. La mezcla de reacción comprende típicamente la base inorgánica a una razón molar de compuesto 2-1 con respecto a la base inorgánica de 1:1 a 1:6.

La reacción de desmetilación puede dar como resultado la formación de un compuesto intermedio de carbamato. Así, después de la reacción de desmetilación, la mezcla se concentra típicamente y se calienta en metanol, para descomponer el carbamato intermedio. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente opcionalmente uno o más reactivos para ayudar en la descomposición del carbamato intermedio. Los reactivos adecuados incluyen combinaciones de zinc y ácido acético.

La reacción se puede llevar a cabo a una variedad de temperaturas, por ejemplo, de 60°C a 115°C, incluyendo de 75°C a 115°C, y preferiblemente se realiza a 80°C. Se deja que la reacción continúe típicamente durante al menos 1 hora, y preferiblemente continúa durante 3 horas.

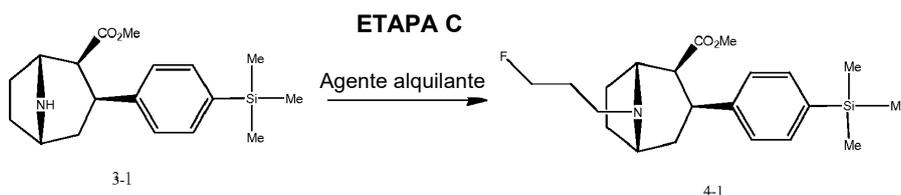
En una realización, se puede añadir una base, tal como N,N-diisopropiletilamina a la mezcla de reacción después de 3 horas de reacción. La base se agrega típicamente en una cantidad de 1 equivalente, con respecto al compuesto 2-1. La mezcla de reacción se puede recalentar a continuación a una temperatura de 60°C a 115°C, incluyendo de 75°C a 115°C, y preferiblemente a 80°C, y dejar que la reacción continúe durante 3 horas adicionales.

En una realización preferida, el reactivo de desmetilación es cloroformiato de 1-cloroetilo, y la mezcla de reacción contiene 7 equivalentes de cloroformiato de 1-cloroetilo con respecto al compuesto 2-1. Preferiblemente, la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 3 horas, seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina y se calienta a 80°C durante 3 horas adicionales.

El compuesto 3-1 se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando cualquier mecanismo adecuado conocido en la técnica, incluyendo, por ejemplo, filtración, cromatografía o combinaciones de las mismas.

Etapa C: Conversión del compuesto 3-1 en el compuesto 4-1

La etapa C del procedimiento implica o comprende la N-alkilación del compuesto 3-1 para formar el compuesto 4-1:



En esta etapa, el compuesto 3-1 se pone en contacto con el agente alquilante 3-fluoropropanal. El 3-fluoropropanal se encuentra disponible en el mercado, o se puede preparar por oxidación de 3-fluoropropan-1-ol utilizando

peryodinano de Dess-Martin o ácido tricloroisocianúrico y TEMPO (es decir, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi). Típicamente, la mezcla de reacción comprenderá de 1 a 3 equivalentes de agente alquilante, con respecto al compuesto 3-1.

5 La mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un disolvente. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo y combinaciones de los mismos.

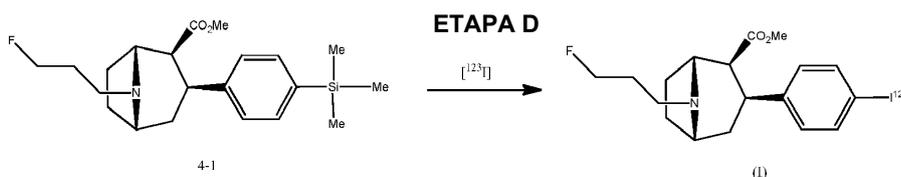
10 Cuando el agente alquilante es 3-fluoropropanal, la mezcla de reacción incluye un agente reductor. Los ejemplos no limitantes de los agentes reductores adecuados incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y ácido fórmico. Típicamente, el agente reductor está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de 2 equivalentes a 15 equivalentes, con respecto al compuesto 3-1.

15 La reacción se puede llevar a cabo a una variedad de temperaturas, por ejemplo, de 20°C a 50°C, y típicamente se realiza a 20°C. Se deja que la reacción continúe hasta que se complete sustancialmente, y típicamente durante 15 minutos a 24 horas, y preferiblemente durante 2 horas. La finalización de la reacción se puede determinar utilizando cualquier técnica adecuada, tal como HPLC.

20 El compuesto 4-1 se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando cualquier mecanismo adecuado conocido en la técnica, incluyendo, por ejemplo, evaporación del disolvente, filtración, cromatografía o combinaciones de las mismas.

Etapa D: Conversión del compuesto 4-1 en el compuesto (I)

25 La etapa D del procedimiento es una reacción de radioyododestilación, en la que el radical trimetilsilano del compuesto 4-1 se reemplaza por I-123 para formar el compuesto (I):



-11-

30 Esta reacción tiene lugar mediante la adición de I-123, a una solución del compuesto 4-1 en un disolvente, opcionalmente en presencia de un agente oxidante. Opcionalmente, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un tampón, tal como acetato.

35 Los ejemplos no limitantes de los disolventes adecuados incluyen metanol, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido acético en etanol.

Los ejemplos no limitantes de fuentes adecuadas de I-123 incluyen yoduro de sodio (es decir, $[^{123}\text{I}]\text{NaI}$) y monocloruro de yodo (es decir, $[^{123}\text{I}]\text{ICl}$).

40 Los ejemplos no limitantes de agentes oxidantes adecuados incluyen Cloramina-T (es decir, (sal sódica de N-cloro-p-toluenosulfonamida)), hipoclorito de terc-butilo, ácido peracético y combinaciones de los mismos.

45 En algunas realizaciones, en lugar de un agente oxidante, la mezcla de reacción puede comprender un reactivo, como tetrafluoroborato de plata, que aumenta el carácter hidrófilo de la fuente de I-123.

Típicamente, la mezcla de reacción comprenderá de 0,6 a 10 microgramos de compuesto 4-1 por mCi de I-123 de la fuente de I-123. En una realización particular, la mezcla de reacción puede comprender, por mCi de I-123, de 0,6 a 10 microgramos del compuesto 4-1, 3 microlitros de ácido trifluoroacético, 1,5 microlitros de cloramina-T y 0,25 microlitros de metanol:ácido acético (99:1).

50 En una realización, la mezcla de reacción comprende $[^{123}\text{I}]\text{NaI}$, cloramina T y ácido trifluoroacético. En otra realización, la mezcla de reacción comprende $[^{123}\text{I}]\text{ICl}$ y tetrafluoroborato de plata. En otra realización más, la mezcla de reacción comprende $[^{123}\text{I}]\text{NaI}$ e hipoclorito de terc-butilo. En otra realización, la mezcla de reacción comprende $[^{123}\text{I}]\text{NaI}$ y ácido peracético en tampón de acetato.

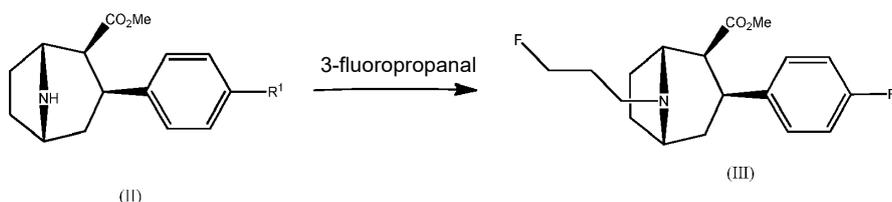
55 La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de 21°C a 25°C, y se deja continuar durante al menos 15 minutos, y típicamente de 15 minutos a 2 horas.

La reacción se puede sofocar mediante la adición de una base, tal como NH_4OH , y el compuesto (I) se puede aislar utilizando cualquier mecanismo adecuado conocido en la técnica, tal como evaporación del disolvente, cromatografía y combinaciones de las mismas. Las condiciones de reacción adecuadas para la Etapa D son descritas, por ejemplo, por Musachio, et al., Appl. Radiat. Isol., 1996, Vol. 47, núm. 1, pág. 79-81.

Preparación del compuesto (III)

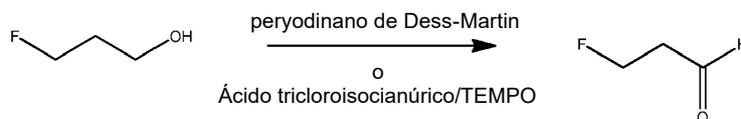
En otro aspecto, la presente invención se refiere a la alquilación de un nortropano al correspondiente análogo de N- (3-fluoropropilo) utilizando 3-fluoropropanal. El procedimiento evita ventajosamente el uso del compuesto 3-fluoro-1-bromopropano que agota la capa de ozono.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto N- (3-fluoropropilo) (III), comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de nortropano (II) con 3-fluoropropanal, en presencia de un agente reductor, para formar el compuesto (III):



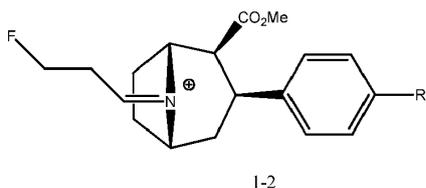
en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $\{-\text{Si}(\text{CH}_3)_3\}$, y $\{-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3\}$. Preferiblemente, el halógeno es I. En realizaciones preferidas, R^1 es I o $\{-\text{Si}(\text{CH}_3)_3\}$.

El 3-fluoropropanal se encuentra disponible en el mercado, o se puede preparar por oxidación de 3-fluoropropan-1-ol utilizando peryodinano de Dess-Martin o ácido tricloroisocianúrico y TEMPO (es decir, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) de acuerdo con la siguiente reacción:



La mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un disolvente. Los ejemplos no limitantes de los disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo y combinaciones de los mismos.

La conversión del compuesto (II) en el compuesto (III) puede dar como resultado la formación de un intermedio de iminio (compuesto 1-2):



en donde R^1 se define como antes.

Es deseable incluir un agente reductor en la mezcla de reacción para facilitar la reducción del compuesto intermedio de iminio 1-2 al compuesto (III). Los ejemplos no limitantes de agentes reductores adecuados incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y ácido fórmico. Típicamente, el agente reductor está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de 2 equivalentes a 15 equivalentes, con respecto al compuesto (II). El agente reductor se puede añadir a la mezcla de reacción antes o después de la reacción del compuesto (II) con el 3-fluoropropanal.

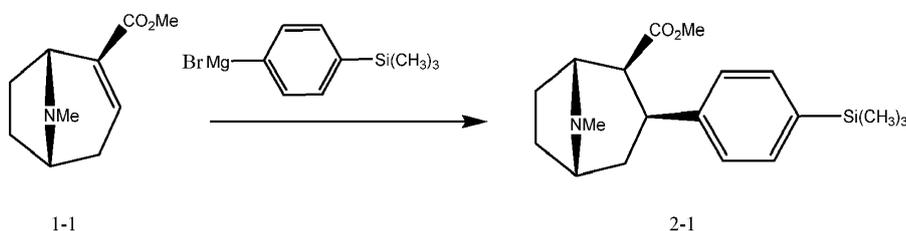
Las condiciones de reacción adecuadas se han descrito anteriormente para la Etapa C del Esquema de Reacción 1.

El compuesto (III) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando cualquier mecanismo adecuado conocido en la técnica, incluyendo, por ejemplo, evaporación del disolvente, filtración, cromatografía o combinaciones de las mismas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran varias iteraciones de los procedimientos descritos en la presente memoria.

5 Ejemplo 1: Producción de Compuesto 2-1



10 El reactivo de Grignard se preparó de la siguiente manera: La reacción se inició al añadir aproximadamente 0,6 mL (4 mmoles) de (4-bromofenil) trimetilsilano a una suspensión de magnesio (0,286 g, 12 mmoles) y un cristal de yodo en 7 mL de éter y calentando a reflujo en un baño de aceite. Una vez iniciada la reacción, la mezcla se diluyó con 7 mL de éter y se añadieron los 1,7 mL restantes (8 mmoles) de (4-bromofenil)trimetilsilano. La mezcla se calentó a continuación a reflujo durante 1,5 h.

15 Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió la solución de Grignard durante 25 minutos a la solución del éster metílico de anhidroecgonina (compuesto 1-1) (4,9 mmoles) en diclorometano (18 mL) enfriada en un baño de hielo seco/acetona (78°C). La mezcla se agitó durante 25 min adicionales en el baño. A continuación se retiró el baño y la mezcla se agitó durante otros 25 minutos.

20 La reacción se enfrió nuevamente en el baño de acetona seca y se añadieron 1,6 g (11 mmoles) de ácido trifluoroacético en 4 mL de diclorometano durante 25 min. La mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente en el baño durante la noche.

25 La mezcla se vertió en una mezcla agitada de una solución de hidróxido de amonio concentrado:agua 1:2 (18 mL) y se añadieron 18 mL de acetato de etilo. Se añadieron 4 mL adicionales de hidróxido de amonio concentrado para elevar el pH a 10,0. La mezcla se filtró a vacío a través de un papel de filtro de 0,45 micras para eliminar un sólido similar a un gel.

30 Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 18 mL de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio.

35 La solución se decantó del acetato de etilo y se concentró en un rotavapor. El residuo se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un tapón de sílice de 1,2 cm de profundidad y aproximadamente 2 cm de diámetro. El tapón se lavó con 100 mL de EtOAc. El producto filtrado se concentró hasta obtener un líquido, ~ 1,6 g.

El residuo líquido se disolvió en aproximadamente 4 mL de hexano y se purificó en una columna instantánea de 25 g de sílice empacutada en hexano. La columna se hizo eluir como sigue:

150 mL de 1% de EtOAc y 0,5% de TEA en hexano

150 mL de 2% de EtOAc y 1% de TEA en hexano

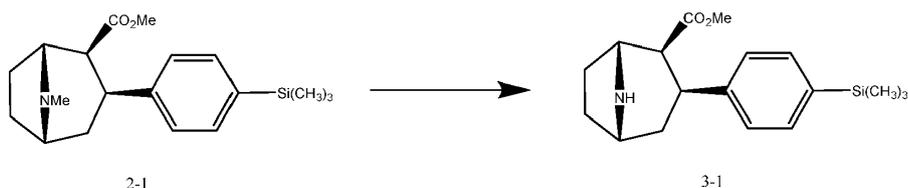
400 mL de 3% de EtOAc y 1,5% de TEA en hexano

150 mL de 4% de EtOAc y 2% de TEA en hexano

100 mL de 5% de EtOAc y 2,5% de TEA en hexano

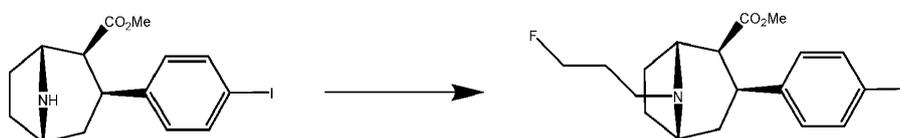
40 Las fracciones de la columna con una pureza > 98% se combinaron y se concentraron para proporcionar 0,38 g de compuesto 2-1.

Ejemplo 2: Desmetilación del compuesto 2-1



5 En un tubo de ensayo, se disolvió una porción de 25 mg (0,065 mmoles) del compuesto 2-1 en tolueno (0,5 mL). Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (50 microlitros, 0,45 mmoles) y el tubo de ensayo se calentó a 85°C. Después de 3 horas, se añadió N,N-diisopropil-N-etilamina (11 microlitros, 0,065 mmoles) al tubo de ensayo y la mezcla se calentó, con un temporizador programado para apagar el calentamiento después de 3 horas adicionales. La mezcla se concentró hasta un sólido mediante evaporación rotativa y el residuo se disolvió en 0,6 mL de metanol. La solución se calentó a reflujo, calentando la temperatura del bloque a 68°C, durante 2 horas. La reacción se trató concentrándola a vacío, añadiendo 2 mL de agua:hidróxido de amonio concentrado 1:1. La mezcla se extrajo con tres porciones de 1 mL de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas de cada extracción se secaron sobre sulfato de sodio. Se analizó una muestra de los extractos orgánicos mediante cromatografía de gases, que mostró 10 80% de compuesto 3-1.

15 Ejemplo 3: Preparación de N-(3-fluoropropilo) CIT



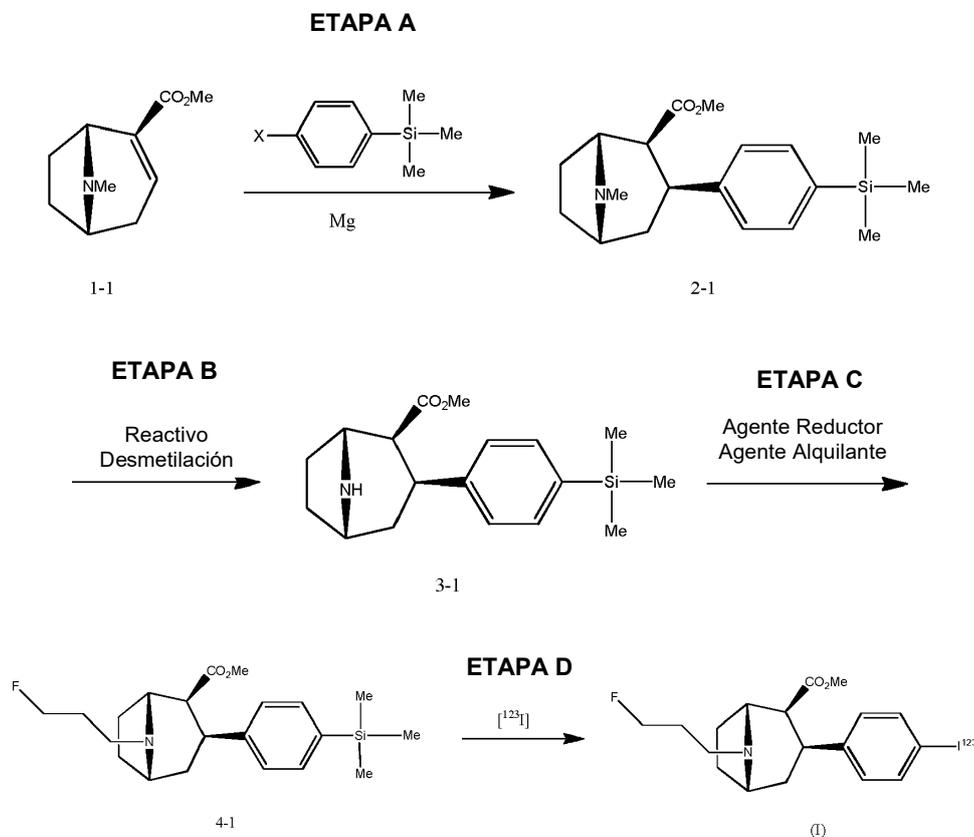
20 En un vial, se disolvieron 16 mg de 3-fluoropropanol en 1,3 mL de diclorometano. Se añadieron 1,3 mL de peryodano de Dess-Martin 0,3 M en diclorometano. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 0,5 mL de EtOAc y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 micras. El producto filtrado se enfrió en un baño a -30°C y se añadió a una solución de 25 mg de nor-CIT que contenía 0,17 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se enfrió en un baño a -30°C (la temperatura de la solución fue de -21°C). Después de 2 horas, se procesó una muestra de la reacción y se analizó mediante cromatografía de gases, que mostró 75% de N-(3-fluoropropilo) CIT.

25 Cuando se introducen elementos de la presente invención o las una o varias realizaciones preferidas de los mismos, se pretende que los artículos "u", "una", "uno", "el", "la", "dicho" y "dicha" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende el siguiente esquema de reacción:



5

en donde:

X es un halógeno,
Me es metilo, y
el agente alquilante es 3-fluoropropanal.

10

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde (1) la Etapa A se produce a una temperatura de -40°C a -90°C , (2) el procedimiento comprende adicionalmente sofocar la reacción de la Etapa A con ácido trifluoroacético, o (3) una combinación de los mismos.

15

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el reactivo de desmetilación se selecciona del grupo que consiste en cloroformiato de 1-cloroetil, cloroformiato de vinilo y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetil.

20

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la mezcla de reacción de la Etapa C comprende adicionalmente un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y ácido fórmico.

25

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde el agente reductor está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de 2 equivalentes a 15 equivalentes, con respecto al compuesto 3-1.

30

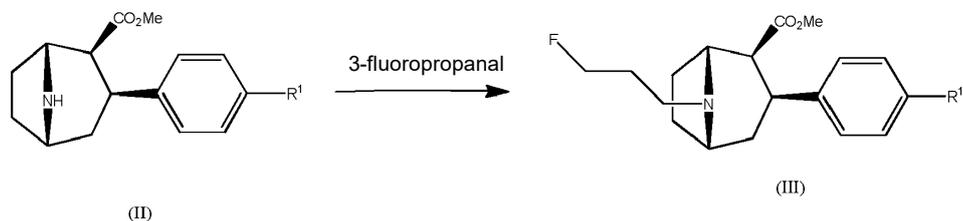
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la mezcla de reacción de la Etapa D comprende una fuente de ^{123}I seleccionada del grupo que consiste en yoduro de sodio y monocloruro de yodo.

35

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la mezcla de reacción de la Etapa D comprende un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en Cloramina-T, hipoclorito de terc-butilo, ácido peracético y combinaciones de los mismos.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la mezcla de reacción de la Etapa D comprende monocloruro de yodo y tetrafluoroborato de plata.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de N-(3-fluoropropilo) (III), comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de nortropano (II) con 3-fluoropropanal en presencia de un agente reductor para formar el compuesto (III):



- 5
- en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, {-}Si(CH₃)₃, y {-}Sn(CH₃)₃.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde R¹ es {-}Si(CH₃)₃.
- 10
11. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y ácido fórmico.
- 15
12. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde el agente reductor está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de 2 equivalentes a 15 equivalentes, con respecto al compuesto (II).
13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el halógeno es Br o I.