

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 714 780**

51) Int. Cl.:

C07C 67/10 (2006.01)
C07C 69/616 (2006.01)
C07C 303/26 (2006.01)
C07C 309/73 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 211/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2004 PCT/US2004/016898**
 87) Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2004 WO04108636**
 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2004 E 04753682 (6)**
 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 1633703**

54) Título: **Reactivos químicamente estables marcados isotópicamente y proceso para su síntesis**

30) Prioridad:

30.05.2003 US 320238 P

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

30.05.2019

73) Titular/es:

PERKINELMER LAS, INC. (100.0%)
549 Albany Street
Boston, MA 02118, US

72) Inventor/es:

POUNDS, JERRY, SCOT

74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 714 780 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

Reactivos químicamente estables marcados isotópicamente y proceso para su síntesis

5 Campo técnico

La presente descripción se refiere, en general, a reactivos que tienen marcadores isotópicos y, en concreto, a reactivos tritiados que tienen mayor estabilidad que los haluros de alquilo.

10 Antecedentes

Los haluros de alquilo son agentes alquilantes versátiles en química orgánica. Los haluros de metilo son particularmente conocidos como agentes alquilantes. El yoduro de metilo es representativo de los haluros de metilo, que en un estado puro, es un líquido transparente que con el tiempo se vuelve marrón como resultado de su descomposición para formar diversas especies que contienen yodo. El yoduro de metilo por lo general se estabiliza añadiendo un metal sólido tal como mercurio o cobre al recipiente de almacenamiento. Puesto que los haluros de alquilo que incluyen yoduro de metilo son susceptibles de degradación actínica y descomposición de radicales libres, el almacenamiento de los haluros de alquilo, por lo general, resulta problemático. Sin embargo, los haluros de alquilo almacenados recuperan fácilmente su utilidad mediante un proceso de destilación.

20

La manipulación de haluros de alquilo enriquecidos isotópicamente se dificulta incluso más por las emisiones de radioisótopos que crean radicales libres que a su vez aceleran la descomposición química del haluro de alquilo. La destilación para purificar haluros de alquilo útiles a partir de un haluro de alquilo enriquecido isotópicamente y en descomposición constituye un reto desde el punto de vista técnico a la vez que conlleva un gran desperdicio de radioisótopos.

25

Debido a las complejidades propias de la manipulación de radioisótopos, los reactivos marcados isotópicamente tienden a ser moléculas pequeñas que se pueden sintetizar y utilizar rápidamente. El [metil-³H]yoduro de metilo es un reactivo metilante común utilizado en la síntesis de sustancias radioquímicas marcadas con metilo. Desafortunadamente, la rápida degradación del yoduro de metilo tritiado y otros haluros de alquilo enriquecidos isotópicamente indica que estos reactivos deben ser utilizados con rapidez después de la síntesis. La necesidad de un uso rápido de los haluros de alquilo marcados isotópicamente conlleva una producción del reactivo en lotes y programada seguida de numerosas reacciones de consumo de reactivo que se han de llevar a cabo posteriormente. El resultado es que las reacciones de marcado no se pueden llevar a cabo de manera eficaz y, por tanto, están vinculadas a la frecuencia de producción de haluros de alquilo. Asimismo, se produce necesariamente un exceso de haluro de alquilo enriquecido isotópicamente para descartar la posibilidad de llevar a cabo una segunda producción en lote para compensar cualquier posible escasez. Con la producción en exceso resultante de haluro de alquilo isotópicamente enriquecido se desperdician materiales y aumenta el volumen de desechos eliminados. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un reactivo alquilante enriquecido isotópicamente que tenga una vida útil de almacenamiento más prolongada que el haluro de alquilo correspondiente sin que se produzca una pérdida de actividad de isótopos específica.

30

El documento US 4.269.777 se refiere a compuestos de vitamina D marcados isotópicamente, y describe la adición de reactivos de Grignard o de metilítio marcados.

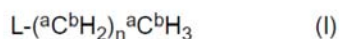
45

Sy, L.-K. et al., 2001, Tetrahedron, 57, 40, 8495-8510, se refiere a compuestos concebidos para evaluación in vivo como precursores biosintéticos de la artemisinina, y describe la adición de reactivo de metil-Grignard marcado.

Resumen de la descripción

50

Un reactivo marcado con radioisótopos según la presente descripción incluye un compuesto que tiene la fórmula general (I),



55

donde a, cada vez que aparece, es independientemente un número de masa de carbono entre 11 y 14 inclusive, b, cada vez que aparece, es independientemente un número de masa de hidrógeno entre 1 y 3 inclusive, de modo que a, cada vez que aparece, no sea 12 simultáneamente, b siendo 1 cada vez que aparece; L es un grupo saliente R¹SO₂-

O-, R¹-S-, ¹²C¹H₃(¹²C¹H₂)_n-S-R¹C(O)O-, NC-, (R¹)₃P-, XMg- y Li-, donde n es un número entero entre 0 y 3 inclusive, donde X es cloro, bromo o yodo, donde R¹ es H, arilo, un sustituyente que contiene arilo, alquilo C₁-C₂₀, un sustituyente que contiene alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, un sustituyente que contiene alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, y un sustituto que contiene alquinilo C₂-C₂₀ con la condición de que cuando n sea 0, a sea 13 y b sea 2 y R¹ en R¹-S no sea arilo.

Un proceso según la presente descripción para preparar un compuesto de Fórmula I incluye someter a reacción un haluro de metilo enriquecido isotópicamente, donde L es un grupo saliente representativo de ^aC^bH₃(^aC^bH₂)_nX con [L]⁻ M_p^{z+} o Mg, M es un ion metálico o ion onio, Z+ es una valencia catiónica de M, Y- es una valencia aniónica de L, p es el valor absoluto de la valencia aniónica dividida por la valencia catiónica; preferentemente en condiciones anhidras en un disolvente aprótico. Los disolventes próticos y las pequeñas cantidades de agua se toleran en ciertos esquemas de síntesis.

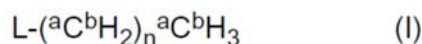
Un procedimiento según la presente descripción para alquilar isotópicamente una molécula diana implica mezclar la molécula diana en condiciones de reacción con una cantidad efectiva de compuesto según la Fórmula I. El compuesto de Fórmula I es útil para marcar isotópicamente una molécula diana y posee la ventaja de ofrecer una estabilidad de almacenamiento extendida respecto del reactivo de yoduro de metilo correspondiente.

Un envase comercial según la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula I junto con instrucciones para el uso del mismo como reactivo de marcado isotópico. La estabilidad química mejorada de un compuesto de Fórmula I ofrece la posibilidad de llevar a cabo reacciones de marcado isotópico lejos de la síntesis de reactivo.

Descripción detallada

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

La presente descripción tiene utilidad como reactivo de marcado isotópico con propiedades de almacenamiento superiores en comparación con el haluro de alquilo correspondiente. Los reactivos de marcado según la presente descripción son eficaces para introducir carbono-11 [¹¹C], carbono-12 [¹²C], carbono-13 [¹³C] y carbono-14 [¹⁴C]. Independientemente de si el carbono metilo es un radioisótopo, los tres átomos de hidrógeno que constituyen un grupo metilo son 3 hidrógeno-1 [¹H₃], 3 hidrógeno-2 [²H₃] o 3 hidrógeno-3 [³H₃] con la condición de que al menos uno de los tres hidrógenos o el carbono del grupo metilo sean isótopos constitutivos menores de origen natural. Preferentemente, los grupos metileno (^aC^bH₂-) en alquilos superiores comparten la identidad isotópica del grupo metilo térmico. Como se utiliza en el presente documento, se entiende que deuterio es sinónimo de hidrógeno-2 y tritio es sinónimo de ³H. Si bien según la presente descripción los tres átomos de hidrógeno que componen el grupo metilo son isotópicamente idénticos, se observa que los átomos de hidrógeno mezclados isotópicamente son eficaces para formar un grupo metilo. Un reactivo marcado isotópicamente es un compuesto que tiene una fórmula general



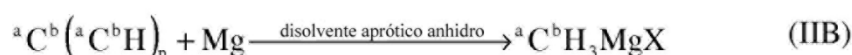
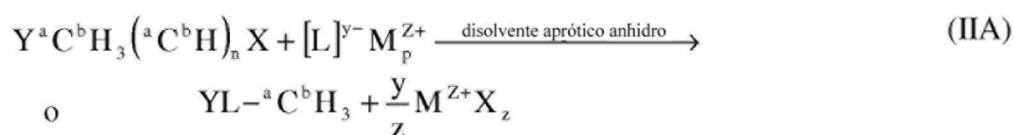
donde a, cada vez que aparece, es independientemente un número de masa atómica de carbono entre 11 y 14 inclusive, b, cada vez que aparece, es independientemente un número de masa atómica de hidrógeno entre 1 y 3 inclusive, y al menos uno de a y b es un constituyente de isótopo menor de origen natural. Un «isótopo» para carbono en el presente documento incluye casos donde la mayor parte de los átomos de carbono tienen un número de masa atómica de carbono que no es carbono-12. Un isótopo enriquecido de hidrógeno tiene como la mayoría de los números de masa atómica de hidrógeno un valor de 2 o 3. Preferentemente, el número de masa atómica de carbono es 12 y todos los números de masa atómica de hidrógeno son 3.

El grupo saliente L se selecciona para representar un grupo saliente químicamente estable tras reaccionar con una molécula diana nucleófilo. El grupo saliente L representa: R¹SO₂-O-, R¹-S-, ¹²C¹H₃(¹²C¹H₂)_n-S-, R¹C(O)O-, NC-, (R¹)₃P-, XMg- y Li-. R¹ es hidrógeno, arilo, un sustituyente que contiene arilo, alquilo C₁-C₂₀, un sustituyente que contiene alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, un sustituyente que contiene alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, y un sustituyente que contiene alquinilo C₂-C₂₀. Se observa que el sustituyente, si está presente, es no reactivo a reacción intramolecular dentro del compuesto. Un grupo arilo según la presente descripción es un radical de hidrocarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de anillo y, de manera ilustrativa, incluye naftilo, un sustituyente que contiene naftilo, fenilo, y un sustituyente que contiene fenilo con la condición de que a no sea 13 y que b no sea 2 en el caso en el que el grupo saliente L es el mercapto arilo R¹-S-. Los grupos salientes alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-

C₂₀ y alquínulo C₂-C₂₀ eficaces del presente documento incluyen especies lineales, ramificadas, cíclicas y bicíclicas. Un sustituyente del presente documento que funciona para modificar un arilo, alquilo, alquénulo o alquínulo reemplaza un hidrógeno unido a un átomo de carbono siendo cada sustituyente independientemente seleccionado de entre alquilo, amino, cicloalquilo, halo, nitro, ciano, -OR², acilo, y -COOR³. Los sustituyentes alquilo son C₁-C₆ y preferentemente C₁-C₄. De manera ilustrativa, los sustituyentes alquilo eficaces incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, isopentilo y hexilo. Un sustituyente cicloalquilo eficaz del presente documento es una especie de ciclopentilo o ciclohexilo C₅ o C₆. Un hetero cicloalquilo eficaz del presente documento se selecciona de entre furanilo, tetrahidrofuranilo, epoxi, tetrahidropiranilo, dioxinilo, tiaciclo-pentilo, azeridilo pirodilo, piperadilo, morfolilo, y formas de los mismos sustituidas con alquilos. Los sustituyentes halo eficaces del presente documento se seleccionan de entre fluoro, cloro, bromo y yodo. Un grupo amino sustituyente se selecciona de entre NH₂, NHRR⁴ o NR⁴R⁵ R² se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅ o C₆, un heterocicloalquilo como se describió anteriormente, o un sustituyente que contenga fenilo. R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. R⁴ y R⁵ cada vez que aparecen se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁-C₆, arilo como se describió anteriormente, alcoxi C₁-C₆ y fenoxi C₆.

Entre los ejemplos específicos de reactivos marcados isotópicamente según la presente descripción se incluyen ácido metil sulfónico, tosilato de metilo, mesilato de metilo, nosilato de metilo, dimetil tioéter, tioéter metil terc-butílico, benzoato de metilo, metiluro de trifenilfosfina, cloruro de metilmagnesio, y metillitio. Asimismo, se observa que los sustituyentes de un grupo saliente L opcionalmente incorporan una fracción de colorante que de manera ilustrativa incluye cianina, rodamina, u otra funcionalidad aromática conjugada para convertir el reactivo de la invención en un compuesto de marcado isotópico así como espectroscópico. También se entiende que cada uno de los compuestos de reactivo producidos según la presente descripción, si bien tienen una estabilidad y propiedades de manipulación superiores en comparación con los haluros de metilo marcados isotópicamente, tienen limitaciones en cuanto a las reacciones en las cuales son eficaces. A modo de ejemplo, los haluros de metilmagnesio y el metillitio son eficaces en entornos acuosos únicamente para formar metano marcado isotópicamente mientras que en entornos anhidros son adecuados para llevar a cabo reacciones de marcado conocidas en la técnica. Los metiluros de fosfina son eficaces en las reacciones de Wittig, mientras que, en general, los compuestos de la invención resultan útiles en reacciones de marcado de sustitución nucleofílica.

Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I se resume en la siguiente reacción:



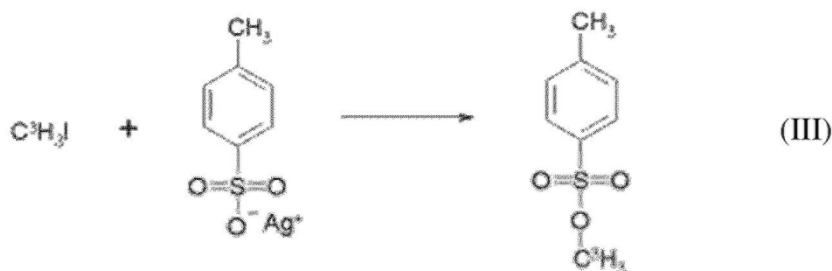
donde L es el grupo saliente descrito respecto del compuesto de Fórmula I excluyendo el magnesio que no reacciona mediante una reacción de metátesis sino que, en cambio, es un aditivo para formar el reactivo de metil-Grignard resultante. Y en el caso del metillitio, la reacción IIA se satisface con [L]^{y-} siendo Li¹⁻. M es un ion metálico o ion onio. M es un ion litio, ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio, ion bario, ion cesio, ion plata, ion zinc, ion cobre, ion cobalto, ion hierro, ion níquel, ion manganeso, ion titanio, ion plomo, ion cromo, ion vanadio, ion rutenio, ion itrio, ion lantánido, ion actínido, ion tetrabutilamonio, ion tetraetilamonio, ion tetrametilamonio, ion trietilmetilamonio, ion trietilamonio, ion piridinio, ion imidazolio, ion hidrógeno, ion tetraetilfosfonio, ion tetrametilfosfonio, ion tetrafenilfosfonio, ion trifenilsulfonio, o ion trietilsulfonio. Preferentemente, el ion metálico M se selecciona para producir un haluro metálico estable que facilite la separación del compuesto de la invención de Fórmula I del mismo. Los iones metálicos preferidos incluyen plata y otros metales de transición. X según el compuesto de Fórmula I es cloruro, bromuro o yoduro. Como se muestra en la Fórmula general IIA, la valencia del catión M^{z+} es preferentemente de 1 a 3 inclusive. En casos en los cuales la valencia de M^{z+} es mayor que 3, la disolución del complejo de metales iónicos en disolvente tiende a producirse como resultado de aumentos de energía reticular cristalina. Como resultado, en una realización más preferida de la presente descripción, la valencia de M^{z+} es 1. Como se muestra en la Fórmula general IIA, la valencia Y- de L es de manera similar preferentemente de 1 a 3, siendo la valencia de 1- la más preferida. P es el valor absoluto de la valencia aniónica Y- dividida por la valencia catiónica Z+ y por ende proporciona neutralidad de carga neta.

El yoduro de metilo para uso en las Fórmulas de reacción IIA y IIB se produce mediante técnicas consolidadas. $^{12}\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$ se produce mediante una técnica muy consolidada. Dass, Desmond V.; Dempsey, Víctor J.; Martin, R. Wayne; Odell, Allan L., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* (1987), 24(5), 517-20; Liu, Yu-Ying; Chen, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* (1996), 38(1), 71-6, and Schwob, R.; Wuersch, J., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* (1978), 14(3), 355-60. El yoduro de metilo $^{11}\text{C}^1\text{H}_3$ se produce con la reacción muy consolidada de dióxido de carbono-11 con hidruro de litio y aluminio y posterior hidrólisis con ácido yodhídrico. ^{13}C con 1, 2 o 3 átomos de deuterio presentes en el grupo metilo se produce como se detalla en la patente de EE.UU. 6.713.044 B2. El magnesio en polvo y los reactivos de la forma $[\text{L}]^{\text{Y}}\text{M}^{\text{C}^+}_{\text{p}}$ según la presente descripción son convencionales en la técnica y, en la mayor parte de los casos, están disponibles en el mercado. Las condiciones de reacción para llevar a cabo la reacción de las Fórmulas IIA y IIB para producir un compuesto según la Fórmula I son conocidas en la técnica para una reacción específica que comprende un haluro de alquilo y, por lo general, están caracterizadas por reaccionar en un disolvente aprótico en condiciones anhidras. Es posible encontrar mayor información sobre condiciones de reacción con referencia a síntesis de reactivos de Grignard y síntesis de Williamson de los éteres. El proceso de reacción de las Fórmulas IIA y IIB da como resultado un producto que tiene mayor estabilidad química que el haluro de alquilo correspondiente conservando la naturaleza isotópica del haluro de alquilo. Los reactivos de la invención resultantes se caracterizan, además, por ser no volátiles y de menor toxicidad que el haluro de alquilo correspondiente.

Un envase comercial según la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula I, preferentemente en forma purificada, junto con instrucciones para el uso del compuesto como reactivo de marcado isotópico. Un experto en la materia apreciará que los compuestos de la Fórmula I que representan ésteres de ácidos fuertes son ideales como reactivos para marcar nucleófilos mediante un mecanismo de reacción de $\text{S}_{\text{N}}2$. Como alternativa, los reactivos de Grignard y los reactivos de alquillitio son ideales para la producción de cetonas a partir de ácidos carboxílicos y derivados de ácido carboxílico que, de manera ilustrativa, incluyen amidas y ésteres. En el caso de los ésteres, se observa que la cetona resultante en presencia de un reactivo de Grignard es inestable y produce un alcohol terciario metilado.

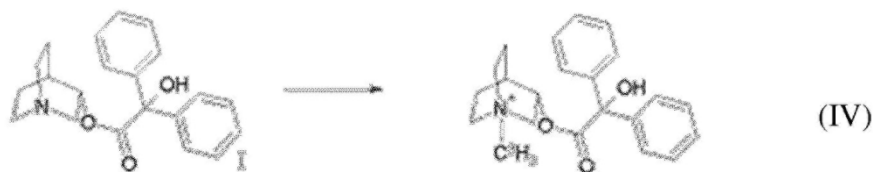
Si bien los siguientes ejemplos pertenecen a $^{12}\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$ como material de partida, se observa que otros haluros de alquilo enriquecidos isotópicamente según la presente descripción son igualmente eficaces en el contexto del presente documento.

Ejemplo 1: Preparación típica de [metil- $^{12}\text{C}^3\text{H}$] para-toluenosulfonato de metilo (III).



0,4 mmol (35 Ci, libre de vehículo) de $^{12}\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$ se sellaron en un matraz de reacción de cristal con tosilato de plata (140 mg, 0,5 mmol) y 5 ml de acetonitrilo anhidro. La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se eliminaron los marcadores, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. El rendimiento fue 30 Ci (85 %) de [Metil- $^{12}\text{C}^3\text{H}$]para-toluenosulfonato de metilo (III). El material marcado y el estándar en frío auténtico comigraron en cromatografía en capa fina (CCF), (Whatman LK6DF, hexano-acetato de etilo, 10:3, $R_f=0,5$). Almacenado a 600 mCi/ml en acetato de etilo a 25 °C, la pureza radioquímica determinada por CCF como se indicó anteriormente permaneció sin cambios al cabo de 20 días.

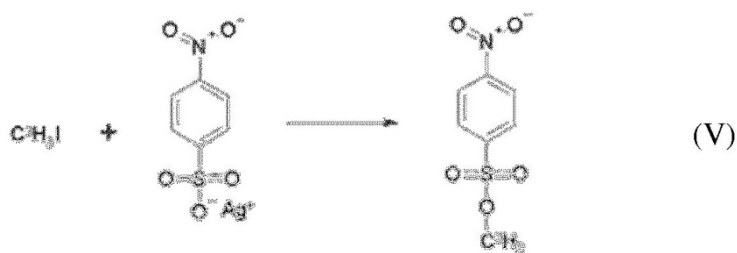
Ejemplo 2: Síntesis de cloruro de metilo de bencilato de L-[N-metil- $^{12}\text{C}^3\text{H}$] quinuclidinilo (IV) con [metil- $^{12}\text{C}^3\text{H}$]para-toluenosulfonato de metilo (III).



600 mCi (0,0073 mmol) de [metil- $^{12}\text{C}^3\text{H}$]para-toluenosulfonato de metilo (III) y 10 mg (0,03 mmol) de bencilato de R-(-)-3-quinuclidinilo se agitaron en 2 ml de metanol a temperatura ambiente durante la noche. La CCF de la reacción (gel de sílice GHLF, n-butanol-ácido acético-agua, 4:1:1) mostró solo el producto y el tosilato sin reaccionar. Todo se purificó en HPLC (Zorbax SB-C8, metanol--TEAA al 1 % pH4, gradiente) para proporcionar, después de añadir una fuente de cloruro, cloruro de metilo de bencilato de L-[N-metil- $^{12}\text{C}^3\text{H}$] quinuclidinilo (IV). Se determinó una actividad específica de 82,0 Ci/mmol mediante análisis espectral de masas, y la pureza radioquímica determinada por HPLC como se indicó anteriormente fue 99 %.

10

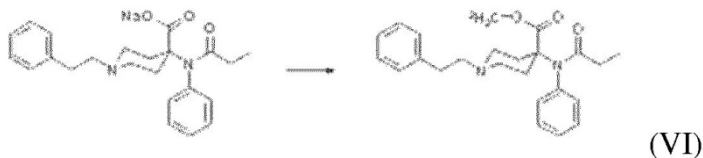
Ejemplo 3: Preparación típica de [metil- ^3H]para-nitrobenenosulfonato de metilo (V).



15 0,14 mmol (12 Ci, libre de vehículo) de $^{12}\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$ se sellaron en un matraz de reacción de cristal con nosilato de plata (62 mg, 0,2 mmol) y 5 ml de acetonitrilo anhidro. La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se eliminaron los marcadores, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. El rendimiento fue 6,16 Ci (51 %) de [metil- $^{12}\text{C}^3\text{H}$]para-nitrobenenosulfonato de metilo (V). El material marcado y el estándar en frío auténtico comigraron en cromatografía en CCF (Whatman LK6DF, hexano-acetato de etilo, 10:3, $R_f=0,5$). Almacenado a 28,4 mCi/ml en hexano-acetato de etilo (8:2) a 25 °C, la pureza radioquímica determinada por CCF como se indicó anteriormente permaneció sin cambios al cabo de 4 meses.

20

Ejemplo 4: Síntesis de [metil éster- ^3H] carfentanilo (VI) con [metil- $^{12}\text{C}^3\text{H}$]para-nitrobenenosulfonato de metilo (V).

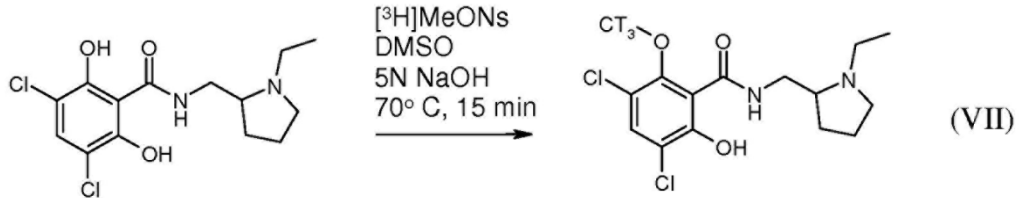


25

400 mCi (0,005 mmol) de [metil- ^3H]para-nitrobenenosulfonato de metilo (V) y 1,5 mg (0,0036 mmol) de sal de sodio de carfentanilo se agitaron en 0,2 ml de DMF anhidro a temperatura ambiente durante la noche. La CCF de la reacción (Whatman LK6DF, cloroformo-metanol-hidróxido de amonio, 100:2:1) mostró solo el producto y el nosilato sin reaccionar. El análisis por HPLC en ODS mostró que 91 % de la actividad se coeluyó con el estándar en frío. Una porción se purificó en HPLC (Zorbax SB-C18, acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1 %, gradiente) para proporcionar [metil éster- $^{12}\text{C}^3\text{H}$] carfentanilo (VI). Se determinó una actividad específica de 80,0 Ci/mmol mediante análisis espectral de masas, y la pureza radioquímica determinada por HPLC como se indicó anteriormente fue 99 %.

30

Ejemplo 5: Preparación de [Metil-³H]-Racloprida (VII).

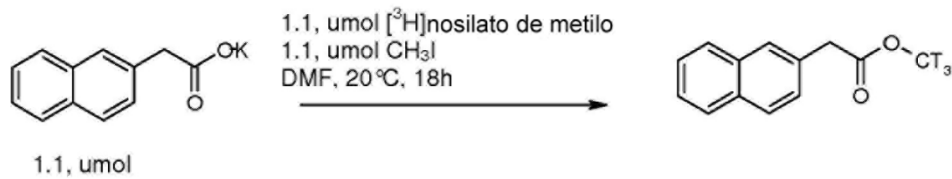


5 Se preparó la racloprida a 80,5 Ci/mmol calentando la reacción a 70 °C, en DMSO. El nosilato de metilo (V) se pudo dispensar por volumen, y se eliminó el disolvente para dejar el reactivo listo para su uso en el recipiente de reacción. En la metilación del precursor de la racloprida, la estequiometría de la reacción pudo ser controlada con cuidado para minimizar la dimetilación.

10 Ejemplo 6: Metilación comparativa de C³H₃I y nosilato de metilo (V).

La capacidad de metilación del yoduro de metilo respecto del nosilato de metilo se comparó en un experimento de competencia. La sal de potasio del ácido 2-naftilacético se agitó en dimetilformamida con un equivalente de yoduro de metilo frío y un equivalente de nosilato de metilo tritado (V). Se determinó que el material purificado tenía 86 Ci/mmol.

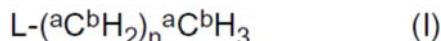
15 En este experimento, el nucleófilo había sido metilado preferentemente por el nosilato de metilo tritado (V) y solo una pequeña fracción reaccionó con el yoduro de metilo no marcado.



REIVINDICACIONES

1. Un reactivo marcado isotópicamente que comprende:

5 un compuesto que tiene una fórmula



10 donde a, cada vez que aparece, es independientemente un número de masa atómica de carbono entre 11 y 14 inclusive, y donde dicho compuesto está enriquecido isotópicamente con al menos un carbono donde a es 11, 13 o 14, donde b, cada vez que aparece, es independientemente un número de masa atómica de hidrógeno entre 1 y 3, donde L es un grupo saliente R¹SO₂-O-, donde n es 0, donde R¹ es arilo, alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, y alquinilo C₂-C₂₀, y dichos arilo, alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, y alquinilo C₂-C₂₀ pueden ser modificados opcionalmente reemplazando un hidrógeno unido a un átomo de carbono con un sustituyente seleccionado independientemente de 15 entre alquilo, amino, cicloalquilo, halo, nitro, ciano, -OR², acilo y -COOR³, donde

dicho arilo es un radical de hidrocarburo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de anillo,

dicho alquilo designa alquilo C₁-C₆,

20 dicho amino designa NH₂, NHR⁴ o NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁-C₆, siendo un arilo definido como un radical de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de anillo, alcoxi C₁-C₆ o fenoxi C₆,

25 dicho cicloalquilo designa ciclopentilo o ciclohexilo,

dicho halo designa fluoro, cloro, bromo o yodo,

30 dicho R² designa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅ o C₆, un heterocicloalquilo seleccionado de entre furanilo, tetrahidrofuranilo, epoxi, tetrahidropirranilo, dioxinilo, tiacicloalquilo, azetidilo piperidilo, morfolilo y formas de los mismos sustituidas con alquilo C₁-C₆, y un fenilo, que ha sido modificado reemplazando un hidrógeno unido a un átomo de carbono con cada sustituyente seleccionado independientemente de entre alquilo, amino, cicloalquilo, halo, nitro, ciano, -OR², acilo y -COOR³, y

35 dicho R³ designa hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

2. El reactivo de la reivindicación 1, donde R¹ es arilo.

3. El reactivo de la reivindicación 1 donde R¹ es arilo, que ha sido modificado reemplazando un hidrógeno 40 unido a un átomo de carbono con cada sustituyente seleccionado independientemente de entre alquilo, amino, cicloalquilo, halo, nitro, ciano, -OR², acilo y -COOR³, donde alquilo, amino, cicloalquilo, halo, R² y R³ son como se define en la reivindicación 1.

4. El reactivo de la reivindicación 3, donde R¹ es para-CH₃C₆H₅.

45

5. El reactivo de la reivindicación 3, donde R¹ es para-NO₂-C₆H₅.

6. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1 que comprende la etapa de someter a 50 reacción $^aC^bH_3(^aC^bH_2)_nX$ con $[L]^y M_p^{z+}$ donde

50

a, cada vez que aparece, es independientemente un número de masa atómica de carbono entre 11 y 14 inclusive, y donde dicho compuesto está enriquecido isotópicamente con al menos un carbono donde a es 11, 13 o 14;

b, cada vez que aparece, es independientemente un número de masa atómica de hidrógeno entre 1 y 3;

L es un grupo saliente R¹SO₂-O-;

55 n es 0;

R¹ es arilo, alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, y alquinilo C₂-C₂₀, y dichos arilo, alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, y alquinilo C₂-C₂₀ pueden ser modificados opcionalmente reemplazando un hidrógeno unido a un átomo de carbono con un sustituyente seleccionado independientemente de entre alquilo, amino, cicloalquilo, halo, nitro, ciano, -OR², acilo y -

- COOR³, donde
 dicho arilo es un radical de hidrocarburo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de anillo,
 dicho alquilo designa alquilo C₁-C₆,
 dicho amino designa NH₂, NHR⁴ o NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁-C₆,
 5 siendo un arilo definido como un radical de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de anillo,
 alcoxi C₁-C₆ o fenoxi C₆,
 dicho cicloalquilo designa ciclopentilo o ciclohexilo,
 dicho halo designa fluoro, cloro, bromo o yodo,
 dicho R² designa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅ o C₆, un heterocicloalquilo seleccionado de entre furanilo,
 10 tetrahidrofuranilo, epoxi, tetrahidropiraniilo, dioxinilo, tiacicloalquilo, azeridilo, piperidilo, morfolilo y formas de
 los mismos sustituidas con alquilo C₁-C₆, y un fenilo, que ha sido modificado reemplazando un hidrógeno unido a un
 átomo de carbono con cada sustituyente seleccionado independientemente de entre alquilo, amino, cicloalquilo, halo,
 nitro, ciano, -OR², acilo y -COOR³, y
 dicho R³ designa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 15 X es un cloruro, bromuro o yoduro;
 M es un ion metálico o ion onio;
 Z⁺ es una valencia catiónica de M;
 Y⁻ es una valencia aniónica de L;
 P es el valor absoluto de la valencia iónica dividida por la valencia catiónica;
 20 y donde la reacción se produce en condiciones anhidras en un disolvente aprótico.
7. El proceso de la reivindicación 6 donde la etapa de someter a reacción se produce calentando a una temperatura inferior o igual a la temperatura de ebullición de dicho disolvente aprótico.
- 25 8. El proceso de la reivindicación 6, donde ^aC^bH₃(^aC^bH₂)_nX es ¹²C³H₃l.
9. Un procedimiento para alquilar isotópicamente una molécula diana que comprende mezclar con dicha molécula diana un compuesto de Fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 9 donde dicha molécula diana es un nucleófilo.
11. El procedimiento de la reivindicación 9 donde dicha molécula diana es una sal metálica de un anión orgánico.
- 35 12. El procedimiento de la reivindicación 9 donde dicha molécula diana es una amina terciaria.
13. El uso de un compuesto de Fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para marcar isotópicamente una molécula diana.
- 40 14. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 obtenido mediante el proceso de la reivindicación 6.
15. Un envase comercial que comprende un compuesto de Fórmula I según la reivindicación 1 junto con instrucciones para el uso del mismo como reactivo alquilante de marcado isotópico.